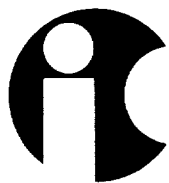


B.T.
combinación



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-95661

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

"INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA I
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR VIH"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 249/12

A61K 31/4196

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

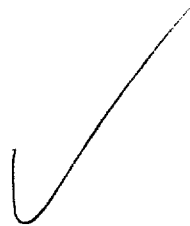
74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

22. BOGOTÁ, D.C.

21 SET 2005

T.P. 53.215



PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación : 05095661 00000000 Folios: 179
 Fecha (AMD): 2005-09-21 16:30:49
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

24-10-05

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza
 Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
 Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: DUNN, James, Patrick; SWALLOW, Steven y SWEENEY, Zachary,
 Kevin.

Dirección: 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022; 637 Palm Avenue, Los Altos,
 CA 94022 y 143 King Street, Redwood City, CA 94062.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/002995

Fecha: 22/03/04

Publicación Internacional No. WO 2004/085411 A1

Fecha: 07/10/04

6

Título (54) INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA I PARA
 EL TRATAMIENTO DE ENFERMEADES MEDIADAS POR VIH

7

Clasificación Internacional (51) C07D 249/12 A61K 31/4196 A61K 31/433
 A61K 31/4245

8

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	24.03.2003	60/457,130

9

Comprobante de Pago No. 05-66,590

Fecha: Septiembre 1 de 2005

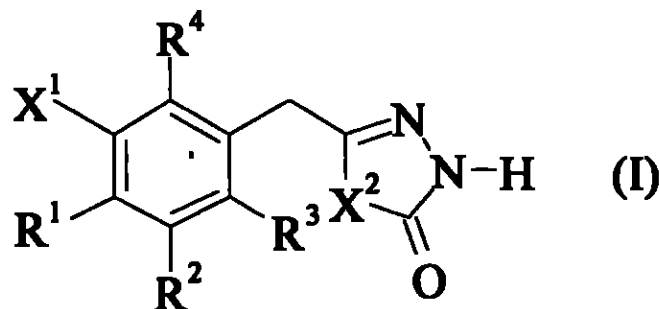
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión de los inventores a ROCHE PALO ALTO LLC y de ROCHE PALO ALTO LLC A F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaqué

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03095661 00000000

Folios: 179

Fecha (AMD): 2005-09-21 16:30:49

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 66,590

FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39307484	01/09/2005	4,900,040.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

✓

4
A
La abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2005.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

5

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien juradamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

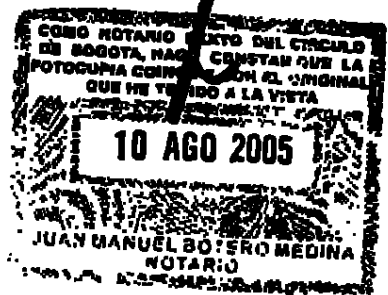
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Vukobratovic

3. in his/her function as Attorney

4. and certified by the seal of the Canton

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Stade)

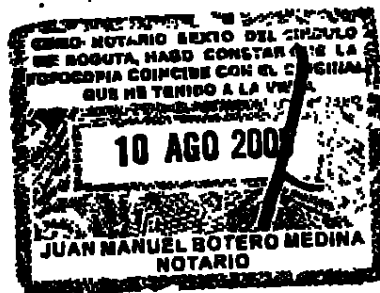
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. File No. 2235/13276

9. Seal/Stamp:

10. Signature: [Signature]



6

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en Inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

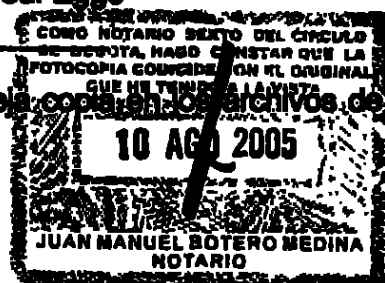
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Egge

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se dejó copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribechica T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

6

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

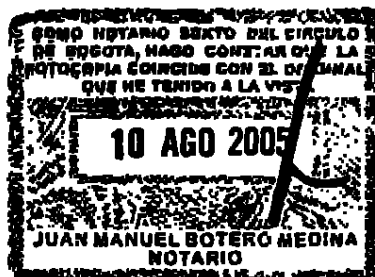
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

7084 SET - 3 P 12 12

Plaza Uncochea
COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPESA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



F RMA T DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal
Technologies S.A.
Buenos Aires, Argentina

Expediente No		05095 061	No de Follo
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/002995

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D249/12 C07D271/113 C07D285/13 A61K31/4196 A61K31/4245
A61K31/433 A61P31/18

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato BEILSTEIN, Dato WPI, PAJ, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02/36576 A (MAYBRIDGE PLC; KUDOS PHARM LTD (GB)) 10 de mayo de 2002 (2002-05-10) página 5, línea 31-página 6, línea 7; ejemplos 142, 160, 193, 194, 278, 607, 612, 652, 653, 658, 659, 668,... página 11, línea 32-página 16, línea 15; reivindicaciones 1,5-8,11-13,15-18,21,22	1-43
A	JP 2002 275165 A (SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD) 25 de septiembre de 2002 (2002-09-25) documento completo, en particular la reivindicación 1 y el resumen	1-43

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que pueda arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

10 de Agosto de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18/08/2004

Nombre y dirección del correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Hanisch, I

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Folio 8 Extraído
9 y 10 tarjetas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/002995

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0236576 A	10-05-2002	AU 9578901 A BR 0115062 A CA 2423279 A1 CN 1473154 T EP 1330442 A1 WO 0236576 A1 GB 2384776 A,B HU 0301269 A2 JP 2004513121 T NO 20031498 A NZ 525138 A US 2002183325 A1	15-05-2002 17-02-2004 10-05-2002 04-02-2004 30-07-2003 10-05-2002 06-08-2003 29-12-2003 30-04-2004 02-04-2003 26-03-2004 05-12-2002
JP 2002275165 A	25-09-2002	NOVELA	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002995

10

Si

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D249/12 C07D271/113 C07D285/13 A61K31/4196 A61K31/4245
A61K31/433 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/36576 A (MAYBRIDGE PLC ; KUDOS PHARM LTD (GB)) 10 May 2002 (2002-05-10) page 5, line 31 - page 6, line 7; examples 142,160,193,194,278,607,612,652,653,658,659,668,... page 11, line 32 - page 16, line 15; claims 1,5-8,11-13,15-18,21,22	1-43
A	JP 2002 275165 A (SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD) 25 September 2002 (2002-09-25) the whole document, in particular claim 1 and the abstract	1-43

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2004

Date of mailing of the international search report

18/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patankaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hanisch, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002995

11

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0236576	A	10-05-2002	AU 9578901 A	15-05-2002
			BR 0115062 A	17-02-2004
			CA 2423279 A1	10-05-2002
			CN 1473154 T	04-02-2004
			EP 1330442 A1	30-07-2003
			WO 0236576 A1	10-05-2002
			GB 2384776 A ,B	06-08-2003
			HU 0301269 A2	29-12-2003
			JP 2004513121 T	30-04-2004
			NO 20031498 A	02-04-2003
			NZ 525138 A	26-03-2004
			US 2002183325 A1	05-12-2002
JP 2002275165	A	25-09-2002	NONE	

12

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

7 de Octubre de 2004 (07.10.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/085411 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 249/12,
271/113, 285/13, A61K 31/4196, 31/4245, 31/433,
A61P 31/18

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/002995

(22) Fecha de Registro Internacional: 22 de Marzo de 2004
(22.03.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/457,130 24 de marzo de 2003 (24.03.2003) US

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto
Estados Unidos): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor: DUNN, James, Patrick; 270 Portola Court, Los
Altos, CA 94022 (US). SWALLOW, Steven; 637 Palm
Avenue, Los Altos, CA 94022 (US). SWEENEY, Zachary,
Kevin; 143 King Street, Redwood City, CA 94062 (US).

(74) Agente: RAUBER, Beat; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección nacional requerida): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

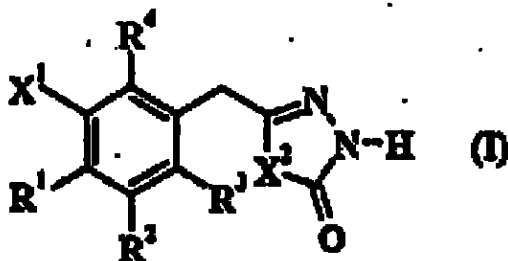
Publicado:

- Con reporte de Búsqueda Internacional

- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA I PARA EL TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR VIH



(57) Resumen: Esta invención se refiere a nuevos
compuestos heterocíclicos de fórmula I en la que R¹-R⁴,
X¹ y X² tienen los significados definidos en las
reivindicaciones y a sales y solvatos farmacéuticamente
aceptables de los mismos, a métodos para inhibir o
modular la transcriptasa inversa del virus de la
inmunodeficiencia humana (VIH) con compuestos de
la fórmula I, a composiciones farmacéuticas que
contienen un compuesto de la fórmula I mezclado por
lo menos con un disolvente, vehículo o excipiente y a
procesos para obtener compuestos de la fórmula I.
Estos compuestos son útiles para tratar trastornos en los
que están implicados virus VIH o virus relacionados
genéticamente.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



13

(43) International Publication Date
7 October 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/085411 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 249/12,
271/113, 285/13, A61K 31/4196, 31/4245, 31/433, A61P
31/18

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/002995

(22) International Filing Date: 22 March 2004 (22.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/457,130 24 March 2003 (24.03.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors: DUNN, James, Patrick; 270 Portola Court,
Los Altos, CA 94022 (US). SWALLOW, Steven; 637
Palm Avenue, Los Altos, CA 94022 (US). SWEENEY,
Zachary, Kevin; 143 King Street, Redwood City, CA
94062 (US).

(74) Agent: RAUBER, Beat; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AF, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

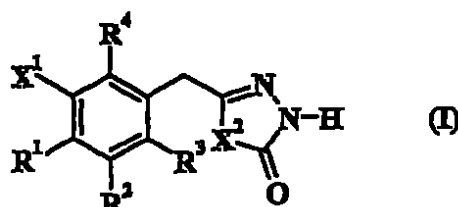
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS I FOR TREATING HIV MEDIATED DISEASES



(57) Abstract: This invention relates to novel heterocyclic
compounds of formula (I) wherein R¹, R⁴, X¹ and X² are
as defined in the summary and pharmaceutically acceptable
salts and solvates thereof, methods to inhibit or modulate
Human Immunodeficiency Virus (HIV) reverse transcriptase
with compounds of formula (I), pharmaceutical compositions
containing of formula (I) admixed with at least one solvent,
carrier or excipient and processes to prepare compounds of

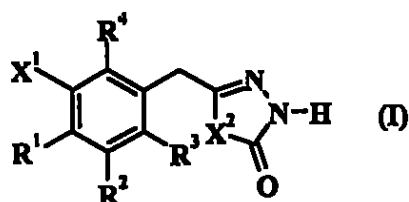
formula (I). The compounds are useful for treating disorders in which HIV and genetically related viruses are to be implicated.

WO 2004/085411 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I en la que:



5

X^1 se elige entre el grupo formado por R^5O , $R^5S(O)_n$, R^5CH_2 , R^5CH_2O , $R^5CH_2S(O)_n$, R^5OCH_2 , $R^5S(O)_nCH_2$ y NR^5R^6 ;

X^2 se elige entre el grupo formado por o-fenileno, 1,2-ciclohexenileno, O, S y NR^7 ;

10 R^1 y R^2

(i) con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilalquilsulfenilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; o

15

(ii) juntos son $-CH=CH-CH=CH-$; o

(iii) junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heteroaromático o heterocíclico de cinco o seis eslabones con uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por O, S y NH;

20

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalcoxi

25

C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

R⁵ se elige entre el grupo formado por fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; en el que dicho grupo fenilo, dicho naftilo, dicho piridinilo, dicho pirimidinilo, dicho pirazinilo y dicho pirrolilo están eventualmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilalquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro y ciano;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o acilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo;

n es un número entero de 0 a 2; e

hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo, con la condición de que si X² es orto-fenileno, R⁵ no puede ser fenilo sin sustituir.

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

X¹ es OR⁵ o SR⁵;

R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor y metilo; y

R⁵ es fenilo eventualmente sustituido.

5 3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R¹ es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno.

 4. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R⁵ es fenilo monosustituido.

10 5. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R⁵ es fenilo disustituido en la posición 2,5.

 6. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R⁵ es fenilo disustituido en la posición 3,5.

 7. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R⁵ es fenilo disustituido en la posición 2,4.

15 8. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R⁵ es fenilo disustituido en la posición 2,6.

 9. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:

X¹ es -OR⁵ o -SR⁵;

20 R¹ y R² con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; y

25 R³ es hidrógeno o flúor.

 10. Un compuesto según la reivindicación 9 en el que:

X¹ es OR⁵;

R¹ es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno;

R^2 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, flúor, cloro, metilo y etilo;

R^3 es hidrógeno o flúor;

R^5 es fenilo eventualmente sustituido; y

5 n es un número entero de 0 a 2.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^5 es fenilo monosustituido.

12. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que R^5 es fenilo monosustituido y se elige el sustituyente entre
10 el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

13. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,5.

14. Un compuesto según la reivindicación 13 en el que
15 R^5 es un fenilo disustituido en la posición 2,5 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

15. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que
20 R^5 es fenilo disustituido en la posición 3,5.

16. Un compuesto según la reivindicación 15 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 3,5 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
25 alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

17. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,4.

18. Un compuesto según la reivindicación 17 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,4 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
5 alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

19. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,6.

20. Un compuesto según la reivindicación 19 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,6 y se eligen los
10 sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

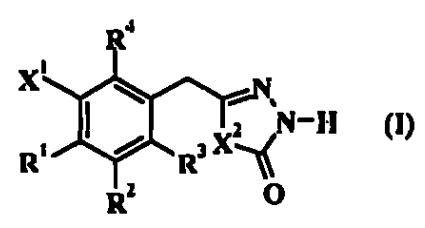
21. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:
 X^1 es OR^5 o SR^5 ;
15 R^3 y R^4 con independencia entre sí se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor, y metilo; y
 R^5 es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o pirrolilo eventualmente sustituidos.

22. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que
20 R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo, dihidropirano, dihidrofurano o furano.

23. Un compuesto según la reivindicación 22 en el que:
 X^1 es OR^5 o SR^5 ;
25 R^3 es hidrógeno;
 R^4 es hidrógeno o flúor; y
 R^5 es fenilo eventualmente sustituido.

24. Uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una infección del VIH, o prevenir una infección del VIH, o tratar el SIDA o el ARC,

5



en la que:

X^1 se elige entre el grupo formado por R^5O , $R^5S(O)_n$, R^5CH_2 , R^5CH_2O , $R^5CH_2S(O)_n$, R^5OCH_2 , $R^5S(O)_nCH_2$ y NR^5R^6 ;

10 X^2 se elige entre el grupo formado por o-fenileno, 1,2-ciclohexenileno, O, S y NR^7 ;

R^1 y R^2

(i) con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilalquilsulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; o

(ii) juntos son $-CH=CH-CH=CH-$; o

20 (iii) junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heteroaromático o heterocíclico de cinco o seis eslabones con uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por O, S y NH;

25 R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

5 R⁵ se elige entre el grupo formado por fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; en el que dicho grupo fenilo, dicho naftilo, dicho piridinilo, dicho pirimidinilo, dicho pirazinilo y dicho pirrolilo están eventualmente sustituidos de una a tres veces por
10 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilalquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcoxycarbonilo, carbamoílo,
15 moílo, N-alquilcarbamoílo, N,N-dialquilcarbamoílo, nitro y ciano;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o acilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre
20 si entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo;

n es un número entero de 0 a 2; e

25 hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo.

25. Uso según la reivindicación 24 en el que:

X¹ es OR⁵;

R¹ es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno;

R² y R⁴ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, cloro, metilo y etilo;

R³ es hidrógeno o flúor; y

5 R⁵ es fenilo eventualmente sustituido.

26. Uso según la reivindicación 24 que consiste además en co-administrar por lo menos un compuesto elegido entre el grupo formado por inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, inhibidores no nucleó-
10 sidos de transcriptasa inversa, inhibidores CCR5 e inhibidores de fusión vírica.

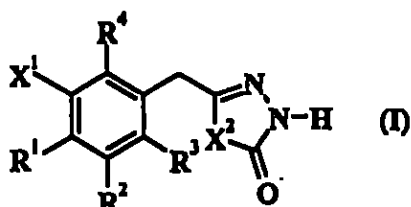
27. Uso según la reivindicación 26 en el que el inhibidor de la transcriptasa inversa se elige entre el grupo formado por la zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, rescriptor, sustiva, viramune, efavirenz,
15 nevirapina y delavirdina y/o el inhibidor de proteasa se elige del grupo formado por saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir y lopinavir.

28. Uso según la reivindicación 25 para inhibir la
20 transcriptasa inversa de un retrovirus que consiste en administrar un compuesto.

29. Uso según la reivindicación 28 en el que el hospedante está infectado con una cepa de VIH que expresa una transcriptasa inversa y está provisto por lo menos de una
25 mutación con respecto al virus de tipo salvaje.

30. Uso según la reivindicación 24 en el que dicha cepa de VIH presenta una sensibilidad reducida frente al efavirenz, a la nevirapina o a la delavirdina.

3i. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en la que:



5

X¹ se elige entre el grupo formado por R⁵O, R⁵S(O)_n, R⁵CH₂, R⁵CH₂O, R⁵CH₂S(O)_n, R⁵OCH₂, R⁵S(O)_nCH₂ y NR⁵R⁶;

X² se elige entre el grupo formado por o-fenileno, 1,2-ciclohexenileno, O, S y NR⁷;

10

R¹ y R²

(i) con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilalquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; o

15

(ii) juntos son -CH=CH-CH=CH-; o

20

(iii) junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heteroaromático o heterocíclico de cinco o seis eslabones con uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por O, S y NH;

25

R³ y R⁴ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalcoxi

C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

5 R⁵ se elige entre el grupo formado por fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; en el que dicho grupo fenilo, dicho naftilo, dicho piridinilo, dicho pirimidinilo, dicho pirazinilo y dicho pirrolilo están eventualmente sustituidos de una a tres veces por
10 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilalquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro
15 y ciano;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o acilo;

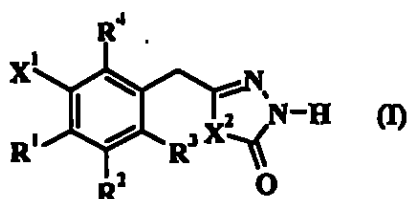
R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre
20 sí entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo;

n es un número entero de 0 a 2; e

hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del
25 mismo, con la condición de que si X² es orto-fenileno, R⁵ no puede ser fenilo sin sustituir, junto con por lo menos un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, suficiente para la administración en un régimen de dosis única o

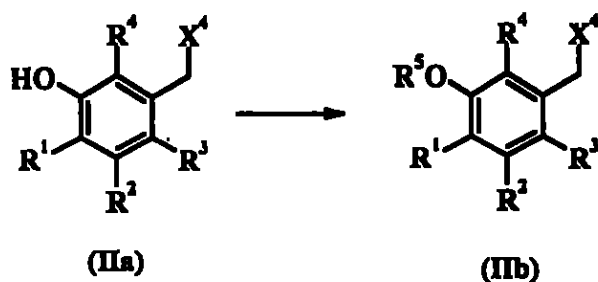
múltiple para tratar enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana HIV.

32. Un proceso de obtención de un heterociclo de la fórmula I, en la que X^1 es OR^5 o OCH_2R^5 y R^5 es un resto arilo o heteroarilo eventualmente sustituidos, X^2 es O, S o NR^7 y R^1-R^4 y R^7 tienen los significados definidos anteriormente,



que consta de las etapas siguientes:

- 10 (i) (a) hacer reaccionar un compuesto arilo de la fórmula IIa en la que X^4 es hidrógeno, alcóxicarbonilo o CN con (A) un ácido arilborónico o un haluro de arilo, o (B) un haluro de aralquilo para obtener un éter de la fórmula IIb; y, si X^4 es hidrógeno,
- 15 (b) (A) bromar el grupo metilo con N-bromosuccinimida y (B) desplazar el bromuro ($X^4 = Br$) con cianuro sódico para obtener el nitrilo correspondiente ($X^4 = CN$), y eventualmente (C) hidrolizar el nitrilo para obtener un alcóxicarbonilo ($X^4 = CO_2R$) o un clorhidrato de imidato de O-alquilo ($X^4 = C(=NH_2^+)OR Cl^-$);
- 20

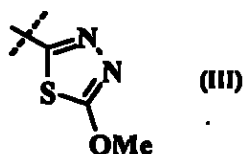


(ii) (A) tratar un compuesto de la fórmula IIb ($X^4 =$ alcoxycarbonilo) sucesivamente con hidrato de hidrazina para formar la acil-hidrazida (IIb; $X^4 = \text{CONHNH}_2$) y, (a) fosgeno, o un equivalente de fosgeno, para obtener una oxadiazolona de la fórmula I en la que X^2 es O; o

(b) y sucesivamente con un isocianato de alquilo (R^7NCO) para obtener una diacilhidrazona (IIb; $X^4 = \text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^7$) y con una base para obtener una triazolona I ($X^2 = \text{NR}^7$); o

(B) tratar un nitrilo de la fórmula IIb ($X^4 = \text{CN}$) sucesivamente (a) con ácido y alcohol para obtener el clorhidrato del imidato de O-alquilo ($X^4 = \text{C}(=\text{NH}_2^+)\text{OR Cl}^-$), (b) con O-metiltiocarbazina ($\text{NH}_2\text{NHC}(=\text{S})\text{OMe}$) para obtener IIb en la que

15



X^4 es una metoxitiadiazolina de la fórmula (III), y (c) con ácido acuoso para obtener un compuesto tiadiazolona de la fórmula I en la que X^2 es S.

20 33. Un proceso según la reivindicación 32 en el que dicho éter se forma por reacción con un ácido arilborónico y IIa en presencia de una sal de cobre (II).

34. Un proceso según la reivindicación 32 en el que dicho éter se forma por reacción con un haluro de arilo y IIa
25 en presencia de una sal de cobre (I).

35. Un proceso según la reivindicación 32 en el que dicho éter se forma por reacción con un haluro de aralquilo, haluro de arilo o haluro de heteroarilo, dicho haluro de está sustituido con grupos electronegativos y dicho haluro de heteroarilo está eventualmente sustituido con grupos aceptores de electrones, y IIa, dicha reacción se cataliza con una base.

36. Un proceso según la reivindicación 32 en el que X^1 es OCH_2R^5 y dicho éter se forma por reacción con un alcohol y IIa, dicha reacción se cataliza con una azodicarboxilato de dialquilo y triaril- o trialquil-fosfina.

38. Un proceso según la reivindicación 32 en el que dicha oxadiazolona se obtiene por ciclación de la acilhidrazida con fosgeno.

39. Un proceso según la reivindicación 32 en el que dicha oxadiazolona se obtiene por ciclación de la acilhidrazida con carbonildiimidazol.

40. Un proceso según la reivindicación 32 en el que dicha triazolona se forma por tratamiento sucesivo con isocianato de metilo o isocianato de etilo e hidróxido sódico metanólico.

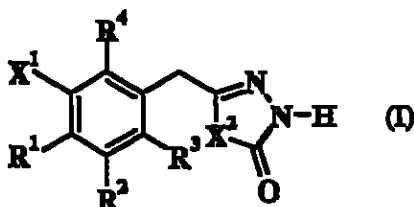
41. Un proceso según la reivindicación 32 en el que dicha tiadiazolona se forma por tratamiento sucesivo con hidrazinacarbotioato de O-metilo y un ácido acuoso.

42. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 destinado al uso de medicamento.

43. La invención descrita anteriormente.

Claims

1. A compound according to formula I wherein;



5

X^1 is selected from the group consisting of R^5O , $R^5S(O)_n$, R^5CH_2 , R^5CH_2O , $R^5CH_2S(O)_n$, R^5OCH_2 , $R^5S(O)_nCH_2$ and NR^5R^6 ;

X^2 is selected from the group consisting of *o*-phenylene, 1,2-cyclohexenylene, O, S, and NR^7 ;

R^1 and R^2 are

10

(i) each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, nitro and cyano; or,

(ii) taken together are $-CH=CH-CH=CH-$, or

15

(iii) taken together along with the carbons to which they are attached to form a five- or six-membered heteroaromatic or heterocyclic ring with a one or two heteroatoms independently selected from the group consisting of O, S and NH;

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, nitro and cyano;

20

R^5 is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyrrolyl; wherein, said phenyl, said naphthyl, said pyridinyl, said pyrimidinyl, said pyrazinyl and said pyrrolyl groups are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, acyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, nitro and cyano;

25

R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or acyl;

R^7 is hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, alkoxy, thiol, alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} sulfonyl, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, and dialkylaminoalkyl;

30

n is an integer from 0 to 2; and,

24

hydrates, solvates, clathrates and acid addition salts thereof, with the proviso that if X^2 is *ortho*-phenylene, R^5 can not be unsubstituted phenyl.

2. A compound according to claim 1 wherein:
- 5 X^1 is OR^5 or SR^5 ;
 R^3 is hydrogen or fluoro;
 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro and methyl; and
 R^5 is optionally substituted phenyl.
- 10 3. A compound according to claim 2 wherein R^1 is methyl, ethyl, trifluoromethyl or halogen.
4. A compound according to claim 3 wherein R^5 is monosubstituted phenyl.
5. A compound according to claim 3 wherein R^5 is 2,5-disubstituted phenyl.
- 15 6. A compound according to claim 3 wherein R^5 is 3,5-disubstituted phenyl.
7. A compound according to claim 3 wherein R^5 is 2,4-disubstituted phenyl.
- 20 8. A compound according to claim 3 wherein R^5 is 2,6-disubstituted phenyl.
9. A compound according to claim 1 wherein:
 X^1 is $-OR^5$ or $-SR^5$;
 R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl,
25 C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6}
 alkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino,
 dialkylamino, aminoacyl, nitro and cyano; and,
 R^3 is hydrogen or fluorine.
- 30 10. A compound according to claim 9 wherein:
 X^1 is OR^5 ;
 R^1 is methyl, ethyl, trifluoromethyl or halogen; /
 R^2 and R^4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro,
 methyl and ethyl;
35 R^3 is hydrogen or fluoro;
 R^5 is optionally substituted phenyl; and,
 n is an integer from 0 to 2.
11. A compound according to claim 10 wherein R^5 is monosubstituted phenyl.

12

12. A compound according to claim 11 wherein R^5 is a monosubstituted phenyl and the substituent is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio and C_{1-6} haloalkoxy.
- 5 13. A compound according to claim 10 wherein R^5 is 2,5-disubstituted phenyl.
14. A compound according to claim 13 wherein R^5 is a 2,5-disubstituted phenyl and the substituents are independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio and C_{1-6} haloalkoxy.
- 10 15. A compound according to claim 10 wherein R^5 is 3,5-disubstituted phenyl.
16. A compound according to claim 15 wherein R^5 is a 3,5-disubstituted phenyl and the substituents are independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio and C_{1-6} haloalkoxy.
- 15 17. A compound according to claim 10 wherein R^5 is 2,4-disubstituted phenyl.
18. A compound according to claim 17 wherein R^5 is a 2,4-disubstituted phenyl and the substituents are independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio and C_{1-6} haloalkoxy.
- 20 19. A compound according to claim 10 wherein R^5 is 2,6-disubstituted phenyl.
- 25 20. A compound according to claim 19 wherein R^5 is a 2,6-disubstituted phenyl and the substituents are independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio and C_{1-6} haloalkoxy.
- 30 21. A compound according to claim 1 wherein:
 X^1 is OR^5 or SR^5 ;
 R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, and methyl; and,
 R^5 is optionally substituted pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or pyrrolyl.
- 35 22. A compound according to claim 1 wherein R^1 and R^2 along with the carbon atoms to which they are attached form a phenyl, dihydropyran, dihydrofuran or furan ring.

23. A compound according to claim 22 wherein:

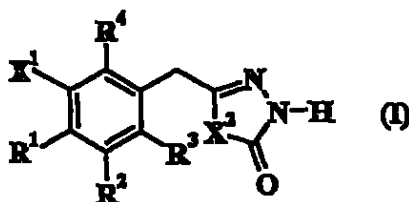
X^1 is OR^5 or SR^5 ;

R^3 is hydrogen;

R^4 is hydrogen or fluoro; and,

5 R^5 is optionally substituted phenyl.

24. Use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for treating an HIV infection, or preventing an HIV infection, or treating AIDS or ARC,



10 wherein:

X^1 is selected from the group consisting of R^5O , $R^5S(O)_n$, R^5CH_2 , R^5CH_2O , $R^5CH_2S(O)_n$, R^5OCH_2 , $R^5S(O)_nCH_2$ and NR^5R^6 ;

X^2 is selected from the group consisting of *o*-phenylene, 1,2-cyclohexenylene, O, S, and NR^7 ;

R^1 and R^2 are

15 (i) each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, nitro and cyano; or,

(ii) taken together are $-CH=CH-CH=CH-$, or

20 (iii) taken together along with the carbons to which they are attached to form a five- or six-membered heteroaromatic or heterocyclic ring with a one or two heteroatoms independently selected from the group consisting of O, S and NH;

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, nitro and cyano;

25 R^5 is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyrrolyl; wherein, said phenyl, said naphthyl, said pyridinyl, said pyrimidinyl, said pyrazinyl and said pyrrolyl groups are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, acyl, alkoxy carbonyl, carbamoyl, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, nitro and cyano;

R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or acyl;

35 R^7 is hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, alkoxy, thiol, alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6}

alkylsulfonyl, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, and dialkylamino;

n is an integer from 0 to 2; and,

hydrates, solvates, clathrates and acid addition salts thereof.

5

25. Use according to claim 24 wherein:

X¹ is OR⁵;

R¹ is methyl, ethyl, trifluoromethyl or halogen;

R² and R⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro,

10

methyl and ethyl;

R³ is hydrogen or fluoro; and,

R⁵ is optionally substituted phenyl.

15

26. Use according to claim 24 further comprising co-administering at least one compound selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, CCR5 inhibitors and viral fusion inhibitors.

20

27. Use according to claim 26 wherein the reverse transcriptase inhibitor is selected from the group consisting of zidovudine, lamivudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, rescriptor, sustiva, viramame, efavirenz, nevirapine and delavirdine and/or the protease inhibitor is selected from the group consisting of saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir and lopinavir.

25

28. Use according to claim 25 for inhibiting a retrovirus reverse transcriptase comprising administering a compound.

30

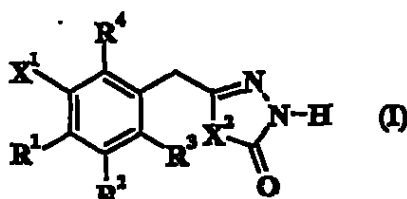
29. Use according to claim 28 wherein the host is infected with a strain of HIV expressing a reverse transcriptase with at least one mutation compared to wild type virus.

30

30. Use according to claim 24 wherein said strain of HIV exhibits reduced susceptibility to efavirenz, nevirapine or delavirdine.

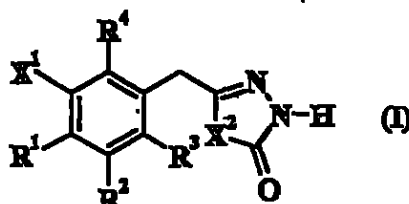
35

31. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective quantity of a compound of formula I wherein;



- X^1 is selected from the group consisting of R^5O , $R^5S(O)_n$, R^5CH_2 , R^5CH_2O , $R^5CH_2S(O)_n$, R^5OCH_2 , $R^5S(O)_nCH_2$ and NR^5R^6 ;
- 5 X^2 is selected from the group consisting of *o*-phenylene, 1,2-cyclohexanylene, O, S, and NR^7 ;
- R^1 and R^2 are
- (i) each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, nitro and cyano; or,
- 10 (ii) taken together are $-CH=CH-CH=CH-$, or
- (iii) taken together along with the carbons to which they are attached to form a five- or six-membered heteroaromatic or heterocyclic ring with a one or two heteroatoms independently selected from the group consisting of O, S and NH;
- 15 R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, nitro and cyano;
- R^5 is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyrrolyl; wherein, said phenyl, said naphthyl, said pyridinyl, said pyrimidinyl, said
- 20 pyrazinyl and said pyrrolyl groups are substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, acyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, nitro and cyano;
- 25 R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or acyl;
- R^7 is hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, alkoxy, thiol, alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, and dialkylamino;
- 30 n is an integer from 0 to 2; and,
- hydrates, solvates, clathrates and acid addition salts thereof, with the proviso that if X^2 is *ortho*-phenylene, R^1 can not be unsubstituted phenyl, in admixture with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent sufficient upon administration in a single or multiple dose regimen for treating diseases mediated by human immunodeficiency virus inhibit HIV.

32. A process for preparing a heterocycle of formula I, wherein X^1 is OR^5 or OCH_2R^5 and R^5 is an optionally substituted aryl or heteroaryl moiety, X^2 is O, S, or NR^7 and R^1 - R^4 and R^7 are as defined hereinabove,

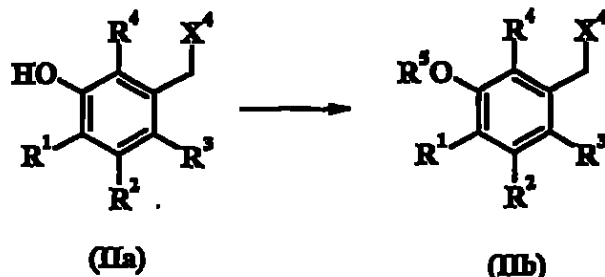


5

comprising the steps of:

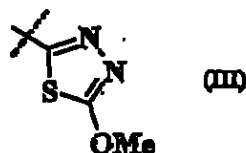
(i)(a) coupling an aryl compound of formula IIa wherein X^4 is hydrogen, alkoxy carbonyl or CN with (A) an arylboronic acid or an aryl halide, or (B) an alkyl halide to produce an ether of formula IIb; and, if X^4 is hydrogen,

10 (b) (A) brominating the methyl group with N-bromosuccinimide and (B) displacing the bromide ($X^4 = Br$) with sodium cyanide to produce the corresponding nitrile ($X^4 = CN$), and, optionally, (C) hydrolyzing the nitrile to an alkoxy carbonyl ($X^4 = CO_2R$) or an O-alkyl imidate hydrochloride ($X^4 = C(=NH_2^+)OR \ Cl^-$);



15 (ii)(A) treating a compound of formula IIb ($X^4 =$ alkoxy carbonyl) sequentially with hydrazine hydrate to form the acyl hydrazide (IIb; $X^4 = CONHNH_2$) and, (a) phosgene, or a phosgene equivalent, to produce an oxadiazolone of formula I wherein X^2 is O; or, (b) and sequentially with an alkyl isocyanate (R^7NCO) to produce a diacylhydrazone (IIb; $X^4 = C(=O)NHNHC(=O)NHR^7$) and with base to produce a triazolone I ($X^2 = NR^7$); or,

20 (B) treating a nitrile of formula IIb ($X^4 = CN$) sequentially (a) with acid and alcohol to produce the O-alkyl imidate hydrochloride ($X^4 = C(=NH_2^+)OR \ Cl^-$), (b) with O-methylthiocarbazine ($NH_2NHC(=S)OMe$) to produce IIb wherein



25 X^4 is a methoxythiadiazoline according to formula (III), and (c) with aqueous acid to produce a thiadiazolone compound of formula I wherein X^2 is S.

33. A process according to claim 32 wherein said ether is formed by coupling an arylboronic acid and IIa in the presence of a copper (II) salt.
- 5 34. A process according to claim 32 wherein said ether is formed by coupling an aryl halide and IIa in the presence of a copper (I) salt.
35. A process according to claim 32 wherein said ether is formed by coupling an aralkyl halide, aryl halide or heteroaryl halide said aryl halide being substituted with electronegative groups
10 and said heteroaryl halide optionally substituted with electron withdrawing groups, and IIa, said coupling being base-catalyzed.
36. A process according to claim 32 wherein X^1 is OCH_2R^f and said ether is formed by coupling
15 an alcohol and IIa said coupling is catalyzed by a dialkylazodicarboxylate and triaryl or trialkylphosphine.
38. A process according to claim 32 wherein said oxadiazolone is produced by cyclizing the acylhydrazide with phosgene.
- 20 39. A process according to claim 32 wherein said oxadiazolone is produced by cyclizing the acylhydrazide with carbonyldiimidazole.
40. A process according to claim 32 wherein said triazolone is formed by sequential treatment
25 with methyl isocyanate or ethyl isocyanate and methanolic sodium hydroxide.
41. A process according to claim 32 wherein said thiadiazolone is formed by sequential treatment with hydrazinecarbothioic acid O-methyl ester and aqueous acid.
42. A compound according to anyone of claims 1-23 for use as medicament.
- 30 43. The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21726	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2004/002995	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 22.03.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24.03.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D249/12, C07D271/113, C07D285/13, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/433, A61P31/18		
Solicitante F.HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 15.09.2004	Fecha de terminación de este reporte 15.02.2005	
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-00 Tx:523656 epmu d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Hanisch, I Teléfono No. +49 89 2399-7880	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-61 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-43 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.43-54
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2C)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-43
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-43
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-43
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver siguiente hoja

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la sobre la pregunta de si las reivindicaciones son completamente soportadas por la descripción, esta efectuada:

ver hoja separada

Re Item V

1 Se hace referencia al siguiente documento en esta comunicación:

(A) WO 02/36576 A

(B) JP 2002-275165

2. Novedad

La actual fórmula general (I) parece sobreponerse con la fórmula general revelada en (A). Sin embargo, los compuestos actuales pueden verse como una selección novedosa de los compuestos revelados en (A) esencialmente a causa de la condición de la reivindicación 1. Además, parece que son novedosos con relación a (B) esencialmente a causa del grupo oxo en el "anillo que contiene X2".

3 Paso Inventivo

El problema implícito en la presente solicitud parece ser la disposición de compuestos heterocíclicos adicionales que son útiles para el tratamiento de enfermedades del VIH. Se considera que (A) relacionado con agentes antivirales es la técnica anterior más cercana. En dicho caso cuando la materia objeto actual es tan cercana al estado de la técnica conocido únicamente puede ser reconocida a causa de una estipulación que excluye a los compuestos específicos del estado de la técnica aunque no afecta la superposición general un paso inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT únicamente puede ser reconocida si los compuestos actuales proporcionan una mejora inesperada con relación al estado de la técnica más cercano. Puesto que dicho efecto no parece ser evidente de los documentos de la solicitud aún no puede reconocerse un paso inventivo.

Re Item VIII.

La reivindicación 43 no parece clara y no atribuir ninguna información técnica. Por lo tanto, únicamente se ha considerado como una repetición del contenido de las reivindicaciones 1-42.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21726	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2004/002995	International filing date (day/month/year) 22.03.2004	Priority date (day/month/year) 24.03.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D249/12, C07D271/113, C07D285/13, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/433, A61P31/18		
Applicant F. HOFFMAN-LA ROCHE AG		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 15.09.2004	Date of completion of this report 15.02.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Hanisch, I Telephone No. +49 89 2399-7880 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **41**
PCT/EP2004/002995

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-61 as originally filed

Claims, Numbers

1-43 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/002995

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-43
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-43
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-43
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V.

1 The following document is referred to in this communication:

(A) WO 02/36576 A

(B) JP 2002-275165

2 Novelty

The current general formula (I) appears to overlap with the general formula disclosed in (A). However, the current compounds may be seen as a novel selection of the compounds disclosed in (A) essentially on account of the proviso in claim 1. Moreover, they appear to be novel vis-à-vis (B) essentially on account of the oxo group in the "X2-containing ring".

3 Inventive Step

The problem underlying the present application appears to be the provision of further heterocyclic compounds which are useful for the treatment of HIV diseases. (A) relating to antiviral agents is considered to be the closest prior art. In such a case when the current subject-matter is so close to the known state of the art that novelty may only be acknowledged on account of a proviso which excludes the specific compounds of the state of the art albeit does not affect the general overlap an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT may only be acknowledged if the current compounds provide an unexpected improvement vis-à-vis the closest state of the art. Since such an effect appears not to be evident from the application documents an inventive step may not be acknowledged yet.

Re Item VIII.

Claim 43 appears to be unclear and not to attribute any technical information. It has therefore only been considered as a repetition of the content of claims 1-42.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

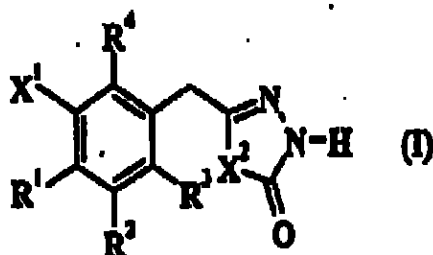
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA I
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS P R VIH**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos de fórmula I en la que R¹-R⁴, X¹ y X² tienen los significados definidos en las reivindicaciones y a sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, a métodos para inhibir o modular la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con compuestos de la fórmula I, a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I mezclado por lo menos con un disolvente, vehículo o excipiente y a procesos para obtener compuestos de la fórmula I. Estos compuestos son útiles para tratar trastornos en los que están implicados virus VIH o virus relacionados genéticamente.



**INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA I PARA
EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR VIH**

Esta solicitud reivindica el provecho que concede el título 35 U.S.C 119(e) de la solicitud provisional U.S. n° 60/457,144, presentada con fecha 24 de marzo de 2003, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. La solicitud en cuestión, presentada con el título "Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa" (J.P. Dunn y col.), se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

La invención se refiere al ámbito de la terapia antivírica y, en especial, a los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa para tratar las enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La invención proporciona nuevos compuestos heterocíclicos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, métodos de tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por el VIH empleando dichos compuestos en monoterapia o en terapia combinada y un proceso de obtención de nuevos compuestos heterocíclicos.

El virus de la inmunodeficiencia humana VIH es el principal agente que causa el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune, en especial de las células CD4⁺ T, aumentando la susceptibilidad de contraer infecciones oportunistas. La infección por VIH está asociada además a un complejo previo, asociado con el SIDA (ARC), un síndrome caracterizado por síntomas tales como la linfadenopatía generalizada persistente, la fiebre y la pérdida de peso.

Al igual que otros retrovirus, el genoma del VIH codifica los productos previos proteínicos, conocidos como

gag y gag-pol, que por acción de la proteasa vírica se procesan para producir la proteasa, la transcriptasa inversa (RT), la endonucleasa/integrasa y las proteínas estructurales maduras del núcleo del virus. La interrupción de este proceso
5 previne o impide la producción de los virus infecciosos normales. Se han dedicado grandes esfuerzos al control del VIH, centrados en la inhibición de las enzimas codificadas por los virus.

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

Son inhibidores del grupo NRTI por ejemplo los análogos del 2',3'-didesoxinucleósido (ddN) que tienen que fosforilarse para que puedan interaccionar con la RT vírica. Los
25 trifosfatos correspondientes actúan como inhibidores competitivos o como sustratos alternativos de la RT vírica. Una vez incorporados a los ácidos nucleicos, los análogos de nucleósido finalizan el proceso de alargamiento de la cadena.

La transcriptasa inversa de VIH tiene la facultad de editar el DNA lo cual permite a las cepas resistentes superar el bloqueo por rotura del análogo del nucleósido y continuar el alargamiento. Los NRTI utilizados actualmente a nivel clínico
5 incluyen la zidovudina (AZT), la didanosina (ddI), la zalcitabina (ddC), la estavudina (d4T), la lamivudina (3TC) y el tenofovir (PMPA).

Los NNRTI se descubrieron por primera vez en 1989. Los NNRTI son inhibidores alostéricos que se fijan de modo reversible sobre un sitio fijador de no sustratos de la transcriptasa inversa de VIH, de este modo alteran la forma del sitio activo o bien bloquean la actividad de la polimerasa (R. W. Buckheit, Jr., *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives for novel therapeutic compounds and strategies for treatment of HIV infection, Expert Opin. Investig. Drugs* 2001 10(8)1423-1442; E. De Clercq, *The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection, Antiviral Res.* 1998 38:153-179; G. Moyle, *The Emerging Roles of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Antiviral Therapy, Drugs* 2001 61(1):19-26). Aunque en el laboratorio se han identificado más de treinta grupos estructurales de NNRTI, solamente se han aprobado tres compuestos para la terapia anti-VIH: el efavirenz, la nevirapina y la delavirdina. A
25 pesar de que inicialmente se consideró un grupo prometedor de compuestos, los ensayos "in vitro" e "in vivo" revelaron rápidamente que los NNRTI poseen una barrera escasa a la aparición de cepas de VIH resistentes a los fármacos y

49
presenta una toxicidad específica de su grupo. La resistencia a los fármacos se desarrolla con frecuencia a partir de una mutación de un solo punto en la RT.

La terapia combinada con compuestos NRTI, PI y NNRTI
5 tiene en muchos casos cargas víricas tremendamente bajas y frena la progresión de la enfermedad, pero continúan existiendo problemas terapéuticos significativos. Las mezclas (cócteles) no son eficaces en todos los pacientes, a menudo surgen reacciones negativas potencialmente graves y el virus
10 VIH, que se replica con rapidez, ha demostrado que es capaz de crear variantes mutantes de proteasas y transcriptasas inversas de tipo salvaje, resistentes a los fármacos

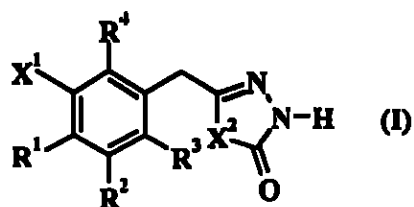
Sigue habiendo necesidad de fármacos más seguros que tengan actividad contra el tipo salvaje y contra las cepas de
15 VIH resistentes que se presentan normalmente.

Se han investigado ampliamente los compuestos de bencil-piridazinona por ser análogos de tiroxina que pueden disminuir el colesterol en plasma sin estimular la actividad cardíaca (A. H. Underwood y col., *A thyromimetic that decreases plasma cholesterol without increasing cardiovascular activity*, *Nature* 1986 324(6096):425-429; P. D. Leeson y col., *Selective thyromimetics. Cardiac-sparing thyroid hormone analogs containing 3'-arylmethyl substituents*, *J. Med. Chem.* 1989 32(2):320-326; P. D. Leeson y col., EP
25 0188351). En el documento WO 96/24343 (D. J. Dunnington) se describen tirosinas sustituidas por oxo-piridazinilmetilo que son antagonistas selectivos de la región SH2 fosfatasa hematopoyética que las convierte en útiles para aumentar la

52

eritropoyesis y la hematopoyesis. En el documento WO 97/02023 (D. J. Dunnington) y WO 97/02024 (D. J. Dunnington) se describe además que estos compuestos son inhibidores específicos de la región Stat 6 SH2 humana y que pueden ser útiles para 5 tratar el asma, la rinitis alérgica y la anemia. En el documento WO 2001/085670 (H. Shiohara y col.) se describen compuestos afines de la malonamida que son útiles para tratar trastornos circulatorios. En el documento EP 810218 (D. A. Allen y col.) se describen compuestos de bencil-piridazinona 10 sustituidos por benzoilo que son inhibidores de ciclooxigenasa y compuestos potencialmente antiinflamatorios o analgésicos. Ninguna de las referencias habla de la terapia de infecciones de VIH ni de la inhibición de la transcriptasa inversa de VIH.

15 La presente invención se refiere a un compuestos de la fórmula I, a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana por administración de un compuesto de la fórmula I, a composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades mediadas por el virus 20 de la inmunodeficiencia humana que contienen un compuesto de la fórmula I y a procesos para la obtención de un compuesto de la fórmula I



25 en la que:

X^1 se elige entre el grupo formado por R^5O , $R^5S(O)_n$, R^5CH_2 , R^5CH_2O , $R^5CH_2S(O)_n$, R^5OCH_2 , $R^5S(O)_nCH_2$ y NR^5R^6 ;

X^2 se elige entre el grupo formado por o-fenileno, 1,2-ciclohexenileno, O, S, y NR^7 ;

5 R^1 y R^2

(i) con independencia entre sí se eligen/entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo ~~C_{1-6}~~ , cicloalquilo C_{3-8} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilalquilsulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; o,

10

(ii) juntos son $-CH=CH-CH=CH-$; o,

(iii) junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heteroaromático o heterocíclico de cinco o seis eslabones con uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por O, S y NH;

15

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

20

R^5 se elige entre el grupo formado por fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; en el que dicho grupo fenilo, dicho naftilo, dicho piridinilo, dicho pirimidinilo, dicho pirazinilo y dicho pirrolilo están eventualmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre

25

el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilalquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro y ciano;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o acilo;

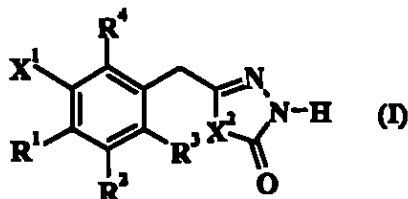
R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo;

n es un número entero de 0 a 2; e

hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo, con la condición de que si X² es orto-fenileno, R⁵ no puede ser fenilo sin sustituir.

La invención se refiere además a un proceso de obtención un compuesto de la fórmula I en la que X¹ es OR⁵ o SR⁵, R⁵ es un arilo eventualmente sustituido y R¹-R⁴, R⁷ y X² tienen los significados definidos anteriormente.

En una forma de ejecución de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I,



- 9 -

en la que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 tienen los significados definidos anteriormente e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo..

En otra forma de ejecución de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 o SR^5 ; R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor y metilo; R^5 es fenilo eventualmente sustituido; y R^1 , R^2 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 o SR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor y metilo; R^5 es fenilo eventualmente
15 sustituido; y R^2 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 o SR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^3 es
20 hidrógeno o flúor; R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor y metilo; R^5 es fenilo monosustituido; y R^2 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se
25 proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 o SR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor y metilo; R^5 es fenilo disustituido

en la posición 2,5; y R^2 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 o SR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor y metilo; R^5 es fenilo disustituido en la posición 3,5; y R^2 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 o SR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor y metilo; R^5 es fenilo disustituido
15 en la posición 2,4; y R^2 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 o SR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^3 es
20 hidrógeno o flúor; R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor y metilo; R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,6; y R^2 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se
25 proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 o SR^5 ; R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi

C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; R³ es hidrógeno o flúor; y R⁴, R⁵, R⁷, X² y n tienen los significados definidos anteriormente.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X¹ es OR⁵; R¹ es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R² y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R³ es hidrógeno o flúor; R⁵ es fenilo eventualmente
10 sustituido; n es un número de 0 a 2; y R⁷ y X² tienen los significados definidos anteriormente.

 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X¹ es OR⁵; R¹ es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R² y R⁴ con
15 independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R³ es hidrógeno o flúor; R⁵ es fenilo monosustituido; n es un número de 0 a 2; y R⁷ y X² tienen los significados definidos anteriormente.

 En otra forma de ejecución de la presente invención se
20 proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X¹ es OR⁵; R¹ es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R² y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R³ es hidrógeno o flúor; R⁵ es fenilo monosustituido y se elige el sustituyente entre el grupo formado por halógeno,
25 ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; y R⁴, R⁷, X² y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^2 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,5; n es un número de 0 a 2; y R^7 y X^2 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^2 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,5 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; y R^4 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^2 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^5 es fenilo disustituido en la posición 3,5; n es un número de 0 a 2; y R^7 y X^2 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^2 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o

etilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^5 es fenilo disustituido en la posición 3,5 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; y R^4 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^2 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,4; n es un número de 0 a 2; y R^7 y X^2 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^2 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,4 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; y R^4 , R^7 , X^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R^2 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^5 es fenilo disustituido en

la posición 2,6; n es un número de 0 a 2; y R⁷ y X² tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X¹ es OR⁵; R¹ es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno; R² y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R³ es hidrógeno o flúor; R⁵ es fenilo disustituido en la posición 2,6 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; y R⁴, R⁷, X² y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X¹ es OR⁵ o SR⁵; R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, cloro, flúor o metilo; R⁵ es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o pirrolilo eventualmente sustituidos; y X², R¹, R², R³, R⁷ y n tienen los significados definidos anteriormente.

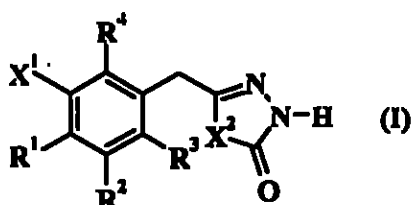
En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo, dihidropirano, dihidrofurano o furano; y X¹, X², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que X¹ es OR⁵ o SR⁵; R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo, dihidropirano, dihidrofurano

o furano; R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno o flúor; R^5 es fenilo eventualmente sustituido; y X^2 , R' y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I

10



en la que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n tienen los significados definidos anteriormente, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, que consiste en administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en la que: X^1 es OR^5 ; R^1 es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno; R^2 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^5 es fenilo eventualmente sustituido; y X^2 , R' y n tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección por VIH, o

prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, que consiste en co-administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n 5 tienen los significados definidos anteriormente, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo y por lo menos un compuesto elegido entre el grupo formado por inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de trans- 10 criptasa inversa, inhibidores CCR5 y inhibidores de fusión vírica.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, 15 que consiste en co-administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en la que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n tienen los significados definidos anteriormente, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo, y 20 por lo menos un compuesto elegido entre el grupo formado por zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, rescriptor, sustiva, viramune efavirenz, nevirapina y delavirdina y/o el grupo formado por saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir y lopinavir.

25 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir la transcriptasa inversa de un retrovirus que consiste en administrar un compuesto de la fórmula I en la que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n

61
tienen los significados definidos anteriormente, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir la transcriptasa inversa
5 de un retrovirus que tiene por lo menos una mutación con respecto al virus de tipo salvaje, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en la que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n tienen los
10 significados definidos anteriormente; e hidratos, solvatos, clatratos; y sales de adición de ácido del mismo.

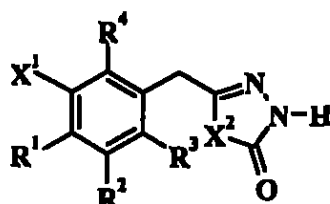
En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, en
15 el que el paciente está infectado con una cepa de VIH que presenta una sensibilidad reducida al efavirenz, nevirapina o delavirdina, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en la que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n
20 tienen los significados definidos anteriormente; e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
25 fórmula I, en la que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n tienen los significados definidos anteriormente, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo con la condición de que si X^2 es orto-fenileno, R^5 no puede ser

764

fenilo sin sustituir, mezclada por lo menos con un excipiente farmacéuticamente aceptable o diluyente suficiente mediante la administración en un régimen de dosis única o múltiple para tratar enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso de obtención de un heterociclo de la fórmula I, en la que X^1 es OR^5 o OCH_2R^5 y R^5 es un arilo eventualmente sustituido o un resto heteroarilo; X^2 es O, S, o NR^7 y R^1 - R^4 y R^7 tienen los significados definidos anteriormente,

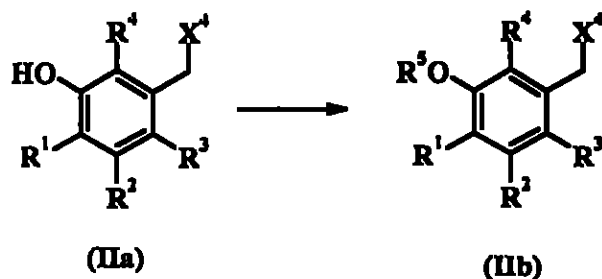


(I)

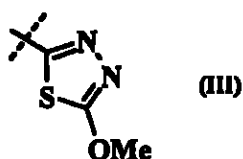
dicho proceso consta de las etapas siguientes: (i) (a) hacer reaccionar un compuesto arilo de la fórmula IIa en la que X^4 es hidrógeno, alcoxycarbonilo o CN, con (A) un ácido arilborónico o un haluro de arilo, o (B) un haluro de aralquilo para obtener un éter de la fórmula IIb; y, si X^4 es hidrógeno;

(b) (A) bromar el grupo metilo con N-bromosuccinimida y (B) desplazar el bromuro ($X^4 = Br$) con cianuro sódico para obtener el nitrilo correspondiente ($X^4 = CN$), y eventualmente (C) hidrolizar el nitrilo para obtener un alcoxycarbonilo ($X^4 =$

CO₂alquilo) o un clorhidrato de O-alquil-imidato ($X^4 = C(=NH_2^+)OR Cl^-$);



- 5 (ii) (A) tratar un compuesto de la fórmula **IIb** ($X^4 =$ alcoxycarbonilo) sucesivamente con hidrato de hidrazina para obtener una acil-hidrazida (**IIb**; $X^4 = CONHNH_2$) y (a) fosgeno, o un equivalente de fosgeno para obtener una oxadiazolona de la fórmula I en la que X^2 es O; o, (b) sucesivamente con un
- 10 isocianato de alquilo (R^7NCO) para obtener una diacilhidrazona (**IIb**; $X^4 = C(=O)NHNHC(=O)NHR^7$) y con una base para obtener la triazolona I ($X^2 = NR^7$); o (B) tratar un nitrilo de la fórmula **IIb** ($X^4 = CN$) sucesivamente (a) con un ácido y un alcohol para obtener un clorhidrato de O-alquil-imidato
- 15 ($X^4 = C(=NH_2^+)OR Cl^-$), (b) con O-metiltiocarbazina ($NH_2NH-C(=S)OMe$) para obtener el compuesto de la fórmula **IIb** en la que



- 20 X^4 es una metoxitiadiazolina de la fórmula **(III)** y (c) con un ácido acuoso para hidrolizar dicha metoxitiadiazolina y obtener un compuesto de la fórmula I en la que X^2 es S.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso, ya descrito anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 , R^5 es arilo o heteroarilo eventualmente sustituidos y el éter se
5 obtiene por reacción de un ácido arilborónico y un fenol IIa en presencia de una sal de Cu(II).

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso, ya descrito antes, de obtención de un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es OR^5 , R^5 es arilo o
10 heteroarilo eventualmente sustituidos y el éter se obtiene por reacción de un haluro de arilo y un fenol IIa en presencia de una sal Cu(I).

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso ya descrito antes de obtención de un
15 compuesto de la fórmula I en la que X^1 es $\cdot OCH_2R^5$ o OR^5 , R^5 es un arilo eventualmente sustituido o un resto heteroarilo y el éter se obtiene por reacción de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo eventualmente sustituido por grupos aceptores de electrones o un haluro de aralquilo eventual-
20 mente sustituido y un fenol IIa, en presencia de una base.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso ya descrito antes para obtener un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es $-OCH_2R^5$, R^5 es arilo eventualmente sustituido y el éter se obtiene por reacción de
25 un alcohol R^5CH_2OH y IIa, dicha reacción se cataliza con un azodicarboxilato de dialquilo y triaril- o trialquil-fosfina.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso ya descrito antes para obtener un

compuesto oxadiazolona de la fórmula I tratando un compuesto de la fórmula IIb, en la que X^1 es OR^5 o $-OCH_2R^5$, R^5 es arilo o heteroarilo eventualmente sustituidos, X^4 es $C(=O)NHNH_2$, con fosgeno.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso ya descrito antes para la obtención de un compuesto oxadiazolona de la fórmula I tratando un compuesto de la fórmula IIb, en la que X^1 es OR^5 o $-OCH_2R^5$, R^5 es arilo o heteroarilo eventualmente sustituidos, X^4 es
10 $C(=O)NHNH_2$, con carbonil-diimidazol.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso ya descrito antes para la obtención de un compuesto triazolona de la fórmula I tratando un compuesto de la fórmula IIb, en la que X^1 es OR^5 o $-OCH_2R^5$, R^5 es arilo
15 eventualmente sustituido, X^4 es $C(=O)NHNH_2$, sucesivamente con isocianato de metilo o isocianato de etilo y hidróxido sódico metanólico.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso ya descrito antes para la obtención de
20 un compuesto tiadiazolona de la fórmula I, tratando un compuesto de la fórmula IIb, en la que X^1 es OR^5 o $-OCH_2R^5$, R^5 es arilo eventualmente sustituido, X^4 es $C(=NH_2^+) Cl^-$, sucesivamente con hidrazinacarbatoato de O-metilo y un ácido acuoso.

25 La frase "una" entidad como se ha utilizado anteriormente indica a una o varias de tales entidades; por ejemplo, "un compuesto" indica uno o varios compuestos o por lo menos un compuesto. Por lo tanto, los términos "un" (o "una"), "uno

o varios" y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.

La frase "tienen los significados definidos anteriormente" remite a la primera definición dada en el resumen de
5 la invención.

El término "alquilo C_{1-6} " utilizado anteriormente indica un resto hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquilo incluyen pero no se limitan a:
10 grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo.

El término "haloalquilo" utilizado anteriormente indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada ya definido
15 antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un halógeno. Son ejemplos de ello el 1-fluormetilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, trifluormetilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodo-
20 etilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoretilo.

El término "cicloalquilo" utilizado en esta descripción indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo,
25 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término "arilo" utilizado en la descripción indica un grupo aromático monocíclico o policíclico, formado por átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo

idóneos incluyen pero no se limitan a: fenilo, tolilo, indenilo y 1- o 2-naftilo, así como los restos carbocíclicos fusionados en restos benzo, p.ej. el 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o
5 sustituido por uno o varios sustituyentes idóneos, dichos sustituyentes incluyen el alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo,
10 acilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro y ciano.

Un "grupo heteroarilo" o "heteroaromático" utilizado en este contexto indica un anillo aromático monocíclico o policíclico, que tiene 15 átomos de carbono, átomos de
15 hidrógeno y uno o varios heteroátomos, con preferencia de 1 a 3 heteroátomos, elegidos con independencia entre sí entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los expertos en la materia ya saben que los anillos heteroarilo tienen menos carácter aromático que sus oponentes formados únicamente por átomos de
20 carbono. Por consiguiente, a fines de la invención, un grupo heteroarilo solamente requiere tener un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen pero no se limitan a: piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo,
25 pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, indolilo, quinolinilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar sin

sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes idóneos, elegidos entre hidroxí, oxo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, halo, haloalquilo, nitro, alcóxicarbonilo, amino, alquíl amino, dialquíl amino, aminoacilo, 5 alquilsulfonilo, arilsulfinilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, N-alquíl carbamoilo, N,N-dialquíl carbamoilo y acilo, a menos que se indique lo contrario. Un átomo de nitrógeno del anillo heteroarilo puede ser eventualmente un N-óxido.

El término "heterociclilo" indica el resto cíclico 10 monovalente y saturado, formado por uno o varios anillos, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o heteroátomos en el anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂) y que puede estar eventualmente sustituido por uno o varios, con preferencia de una a tres 15 sustituyentes elegidos entre hidroxí, oxo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, halo, haloalquilo, nitro, alcóxicarbonilo, amino, alquíl amino, dialquíl amino, aminoacilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, N-alquíl carbamoilo, N,N-dialquíl carbamoilo y 20 acilo, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen pero no se limitan a: furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, etcétera.

El término "grupo alcoxi" utilizado en este contexto indica un grupo -O-alquilo, en el que el alquilo tiene el 25 significado definido antes, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, incluidos sus isómeros.

El término "grupo alquiltio" empleado en este contexto indica un grupo -S-alquilo, en el que el alquilo tiene el significado definido antes, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, t-butiltio, 5 pentiltio, incluidos sus isómeros.

El término "grupo haloalcoxi" empleado en este contexto significa un grupo -O-haloalquilo, en el que haloalquilo tiene el significado definido antes. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen pero no se limitan a: 2,2,2-trifluor- 10 etoxi, difluormetoxi y 1,1,1,3,3,3-hexafluor-iso-propoxi.

El término "grupo haloalquiltio" empleado en este contexto significa un grupo -S-haloalquilo, en el que haloalquilo tiene el significado definido antes. Un ejemplo de grupo haloalquiltio incluye pero no se limita a: 2,2,2- 15 trifluoretanol.

El término "grupo ariloxi" empleado en este contexto indica un grupo O-arilo, en el que arilo tiene el significado definido antes. Un grupo ariloxi puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes idóneos. El anillo 20 arilo de un grupo ariloxi es con preferencia un anillo monocíclico, en el que el anillo consta de 6 átomos de carbono, mencionado en este contexto como " ariloxi (C₆)". El término "ariloxi eventualmente sustituido" significa que el grupo ariloxi puede estar sustituido por uno, dos o tres 25 grupos elegidos entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo,

acilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro y ciano.

El término "grupo heteroariloxi" utilizado en este contexto indica un grupo O-heteroarilo, en el que heteroarilo
5 tiene el significado definido antes. El anillo heteroarilo de un grupo heteroariloxi puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes idóneos. Los ejemplos de grupos heteroariloxi incluyen pero no se limitan a: 2-piridiloxi, 3-pirroliloxi, 3-pirazoliloxi, 2-imidazoliloxi,
10 3-piraziniloxi, y 4-pirimidiloxi.

El término "acilo" o "alquilcarbonilo" utilizado en este contexto indica un resto de la fórmula $C(=O)R$ en la que R es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo.

15 El término "alcoxycarbonilo" empleado en este contexto indica un resto de la fórmula $C(=O)OR$ en la que R es alquilo lineal o ramificado, ya definido anteriormente.

El término "acilamino" empleado en este contexto indica un resto de la fórmula $-NH-(acilo)$, en la que acilo tiene el
20 significado definido antes.

El término "ácido arilborónico" empleado en este contexto indica un resto de la fórmula $ArB(OH)_2$ en la que Ar es un grupo arilo eventualmente sustituido, ya descrito antes.

El término "alquilenos" empleado en este contexto denota
25 un resto hidrocarburo divalente, saturado, lineal o ramificado, que tiene de uno a seis átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos

alquileo incluyen pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "arilalquilo" o "aralquilo" empleado en este contexto indican el resto $R'R$ -, en el que R' es grupo arilo
5 definido antes y R es un resto alquileo definido antes y el grupo arilalquilo está unido mediante el resto alquileo. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo.

El término "halógeno" empleado en este contexto
10 significa flúor, cloro, bromo o yodo. Igualmente, el significado del término "halo" incluye flúor, cloro, bromo e yodo. El término "ácido halohídrico" indica un ácido formado por hidrógeno y un halógeno.

El término "alquilsulfinilo" empleado en este contexto
15 denota un resto $-S(O)R'$, en el que R' es alquilo ya definido antes. Los ejemplos de alquilsulfinilo incluyen pero no se limitan a: metilsulfinilo e iso-propilsulfinilo.

El término "alquilsulfonilo" empleado en este contexto significa el resto $-S(O)_2R'$, en el que R' es alquilo ya
20 definido antes. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a: metilsulfonilo e iso-propilsulfonilo.

El términos "amino", "alquilamino" y "dialquilamino" empleados en este contexto indican restos $-NH_2$, $-NHR$ y $-NR_2$ respectivamente y R es alquilo, ya definido antes. Los dos
25 grupos alquilo unidos a un resto dialquilo pueden ser iguales o diferentes. El términos "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" empleados en este contexto significan restos $NH_2(CH_2)_n$ -, $RHN(CH_2)_n$ - y $R_2N(CH_2)_n$ - respec-

tivamente, en los que n es un número de 1 a 6 y R es alquilo ya definido anteriormente.

El prefijo "carbamoílo" empleado en este contexto indica un resto $-\text{CONH}_2$. El prefijo "N-alquilcarbamoílo" y
5 "N,N-dialquilcarbamoílo" significa un resto CONHR' y $\text{CONR}'\text{R}''$ respectivamente, en los que los grupos R' y R'' con independencia entre sí son alquilo, ya definido antes.

El término "base conjugada" empleado en este contexto significa una especie química obtenida cuando un ácido
10 (incluidos en este caso los ácidos carboxílicos) cede su protón.

Los compuestos de la fórmula I presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos se
15 obtiene por migración del átomo de hidrógeno unido mediante enlace covalente entre dos átomos. Los tautómeros existen por lo general en equilibrio y los intentos de aislar los tautómeros individuales producen normalmente una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una
20 mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como el acetaldehído, predomina la forma cetona; en cambio, en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos
25 frecuentes incluyen los tautómeros ceto/enólicos ($-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}- \leftrightarrow -\text{C}(-\text{OH})=\text{CH}-$), amida/ácido imídico ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}- \leftrightarrow -\text{C}(-\text{OH})=\text{N}-$) y amidina ($-\text{C}(=\text{NR})-\text{NH}- \leftrightarrow -\text{C}(-\text{NHR})=\text{N}-$). Los dos últimos son especialmente frecuentes en anillos heteroarilo y

heterociclo y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos.

Los compuestos básico de la fórmula I pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con
5 ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácidos halohídricos (tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, etcétera, y con ácidos orgánicos (tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico,
10 ácido salicílico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, etcétera).

El término "solvato" empleado en este contexto significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que contiene además una cantidad estequiométrica o no
15 estequiométrica de un disolvente que está unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a humanos en cantidades de trazas.

El término "hidrato" empleado en este contexto indica
20 un compuesto de la invención o una sal del mismo, que contiene además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término "clatrato" usado en este contexto indica un
25 compuesto de la invención o una sal del mismo, en forma de red cristalina que contiene espacios (p.ej. canales) ocupados por una molécula huésped (p.ej. un disolvente o agua) que se halla atrapada en ellos.

El término "tipo salvaje" empleado en este contexto indica una cepa de virus VIH que posee el genotipo dominante que existe en la población normal no expuesta a los inhibidores de transcriptasa inversa. El término "transcrip-
5 tasa inversa de tipo salvaje" empleado en este contexto indica la transcriptasa inversa expresada por una cepa de tipo salvaje que se ha secuenciado y se ha depositado en el banco de datos SwissProt con el número de depósito P03366.

El término "sensibilidad reducida" empleado en este
10 contexto indica que un aislado vírico concreto posee una sensibilidad 10 veces mayor o incluso más que la que presenta un virus de tipo salvaje sometido al mismo sistema experi-
mental.

ABREVIATURAS

15 Se emplean las siguientes abreviaturas a lo largo de esta solicitud, cuyos significados se consignan a conti-
nuación.

AIBN	azo-bis-isobutirilonitrilo
atm	atmósferas
20 BBN o 9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Boc	tert-butoxicarbonilo
BOC ₂ O	pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc
Bn	bencilo
cbz o Z	benciloxycarbonilo
25 DABCO	diazabicyclooctano
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano

	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de di- <i>iso</i> -propilo
	DIBAL-H	hidruro de di- <i>iso</i> -butil-aluminio
	DMA	N,N-dimetil-acetamida
5	DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
10	EtOAc	acetato de etilo
	Et ₂ O	éter de dietilo
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	LAH	hidruro de litio y aluminio
15	LiHMDS	hexametildisilazano-litio
	h	hora(s)
	HOAc	ácido acético
	i-Pr	isopropilo
	min	minuto(s)
20	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MTBE	éter de metilo y t-butilo
	NBS	N-bromosuccinimida
25	NMP	N-metilpirrolidona
	PCC	clorocromato de piridinio
	PDC	dicromato de piridinio

76

	psi	libras por pulgada cuadrada (pounds per square inch)
	pir	piridina
	TA	temperatura ambiente
5	TEA o Et ₃ N	triethylamina
	Tf	triflato CF ₃ SO ₂ -
	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía de capa fina
10	TMHD	2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona
	TsOH	ácido p-toluenosulfónico

EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Los ejemplos de compuestos representativos dentro del alcance de la invención se recogen en las tablas siguientes.

15 Estos ejemplos y preparaciones se presentan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben considerarse como una limitación del alcance de la invención, sino como una mera ilustración y ejemplificación de la misma. En la tabla 1 se

20 presentan ejemplos de compuestos sustituidos por ariloxi. en la tabla 2 se presentan ejemplos de compuestos sustituidos por ariltio. En la tabla 3 se presentan ejemplos de compuestos sustituidos por bencilo. En la tabla 4 se presentan ejemplos de compuestos sustituidos por alcoxi y

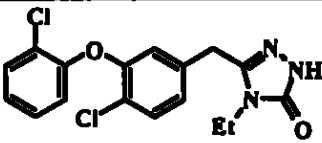
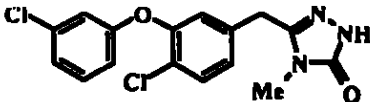
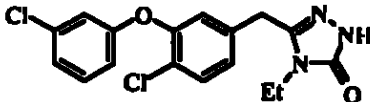
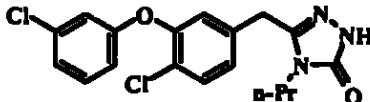
25 aralcoxi. En la tabla 5 se presentan ejemplos de compuestos heteroarilo sustituidos por ariloxi. En la tabla 6 se presentan ejemplos de compuestos sustituidos por benzoílo.

77

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOMTM v.4.0, un sistema computarizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC.

5 En la tabla 1 se recogen ejemplos representativos de [3-fenoxibencil]piridazinonas

Tabla 1				
cmp. n°	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ (PM) p.f.	WT IC ₅₀ (µM)
1		5-(4-cloro-3-fenoxi-bencil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	(302,7195)	18,53
2		5-[4-cloro-3-(2-cloro-fenoxi)-bencil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	(337,1646)	2,48
3		5-[3-(3-bromo-fenoxi)-4-cloro-bencil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	(381,6156)	5,8
4		5-[4-cloro-3-(2-cloro-fenoxi)-bencil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ona	(353,2292)	0,1952
5		5-[3-(3-bromo-fenoxi)-4-cloro-bencil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ona	(397,6802)	0,5395
6		5-[3-(3-bromo-fenoxi)-4-cloro-bencil]-4-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(408,685)	1,18

Tabla 1				
cmp. n°	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ (PM)	WT IC ₅₀ (µM)
			p.f.	
7		5-[4-cloro-3-(2-cloro-fenoxi)-bencil]-4-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(364,234)	0,4473
8		5-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(350,2069)	0,2865
9		5-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-4-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(364,234)	0,04437
10		5-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-4-propil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(378,2611)	3,78

OBTENCIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos ilustrados en los esquemas de reacción que se describen a continuación. Los materiales de partida y los reactivos empleados en la obtención de estos compuestos son en general productos comerciales suministrados p.ej. por la empresa Aldrich Chemical Co., o pueden obtenerse por métodos que el experto en la materia ya conoce y están contenidos en obras de referencia, por ejemplo: *Fieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R. C.

LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost y I. Fleming (coord.), vol. 1-9, editorial Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), editorial Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), editorial Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas y ejemplos de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos, que permiten obtener los compuestos de la presente invención, se pueden introducir diversas modificaciones a estos esquemas de síntesis, que los expertos en la materia comprenderán con facilidad, cuando lean lo descrito en la presente solicitud.

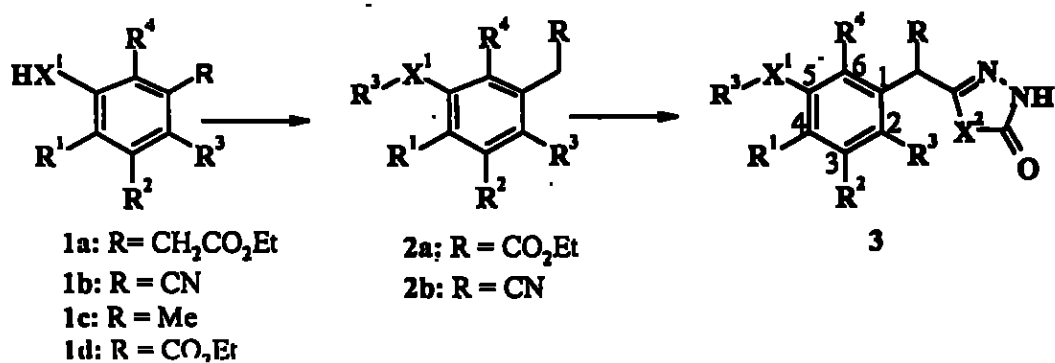
Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de las reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, con arreglo a técnicas convencionales, incluidas pero sin limitarse a ellas: la filtración, destilación, cristalización, cromatografía, etcétera. Tales materiales pueden caracterizarse empleando métodos convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se diga lo contrario, las reacciones descritas se realizan con preferencia en atmósfera de gas inerte y a una temperatura comprendida entre -78°C y 150°C, con mayor preferencia entre 0°C y 125°C y en especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. 20°C. Por otro

lado, las condiciones de reacción se mencionan a título meramente ilustrativo y otras condiciones alternativas son también conocidas. El orden de las reacciones de los ejemplos siguientes no pretende limitar en modo alguno el alcance de la invención, que se establece en las reivindicaciones.

Los compuestos heterocíclicos de la presente invención se obtienen en un proceso de dos etapas (esquema 1), que consiste en la síntesis de un anillo arilo 2 debidamente sustituido y después en la introducción del anillo heterocíclico 3. Aunque las etapas pueden llevarse a cabo en cualquier orden, el anillo heterocíclico se introduce en general después de haber finalizado las modificaciones del anillo arilo. Los derivados m-hidroxifenilacetato de alquilo 1a o m-hidroxifenilacetonitrilo 1b sustituidos son compuestos de partida adecuados. Con frecuencia son productos comerciales o bien pueden obtenerse con facilidad a partir de los productos previos de síntesis comerciales, Como alternativa, el anillo arilo puede estar sustituido por un sustituyente metilo 1c o un éster de ácido carboxílico 1d que se convierte seguidamente en el compuesto 1b (ver por ejemplo los esquemas 4 y 5). El experto en la materia comprenderá fácilmente que los sustituyentes pueden modificarse después de haberse introducido en el anillo heterocíclico.

ESQUEMA 1

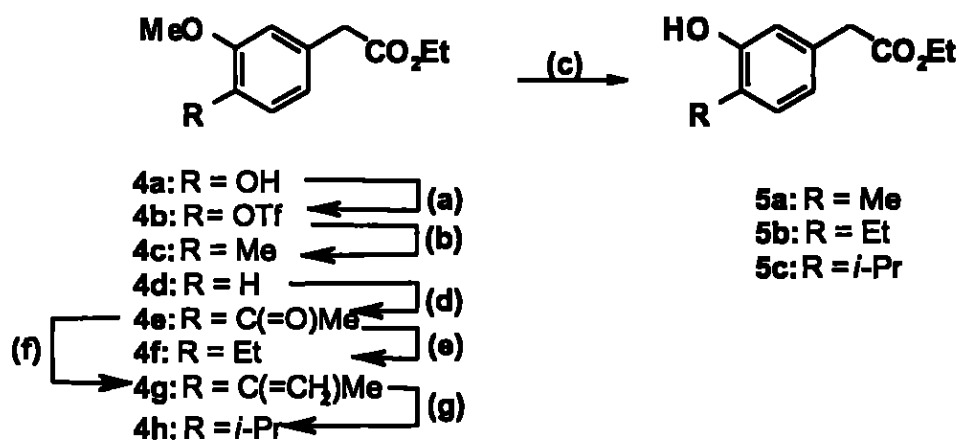


5 Obtención de los compuestos previos de síntesis, el
ácido fenilacético y el fenilacetónitrilo (esquema 1)

Se obtiene el 3-hidroxi-4-metilfenilacetato de etilo (5a) partiendo del 3-metoxi-4-hidroxi-fenilacetato de etilo del modo indicado en el esquema 2. Se convierte el fenol en
 10 el éster triflato 4b, que se somete a un desplazamiento con Me₂Zn, DIBAL-H y PdCl₂(dppf) (E.-i. Negishi, en *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich y P. J. Stang (coord.), editorial Wiley-VCH, Mannheim, 1998, cap. 1; E. Erdik, *Tetrahedron* 1992, 48:9577-9648) para obtener el
 15 compuesto 4c. La desmetilación con tribromuro de boro proporciona el compuesto 5a. El 3-hidroxi-4-etilfenilacetato de etilo 5b se obtiene por acilación de Friedel-Crafts de 4d, que permite obtener también el 4-acetil-3-metoxifenilacetato de etilo (4e). La reducción de la cetona con trietilsilano y
 20 TFA permite obtener el correspondiente derivado sustituido por etilo en posición 4, el 4f, que se desmetila con BBr₃ para obtener el compuesto 5b. El 3-hidroxi-4-isopropilfenilacetato de etilo (5c) se obtiene por olefinación de Wittig del compuesto 4e y posterior hidrogenación catalí-

tica del sustituyente 2-propenilo para obtener el compuesto 4h. La desmetilación con tribromuro de boro da lugar al 5c.

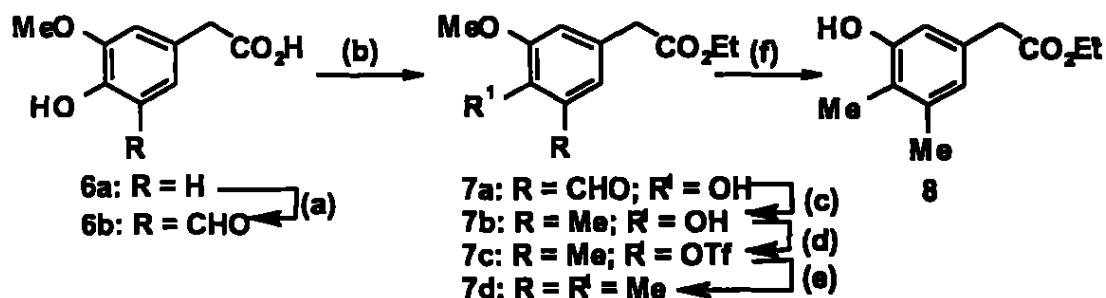
ESQUEMA 2



(a) (CF₃SO₂)₂O, Pir, CH₂Cl₂; (b) ZnMe₂, PdCl₂(dppf), DIBAL-H, 0° to Δ; (c) BBr₃, CH₂Cl₂, -78°C; (d) MeCOCl, CH₂Cl₂; (e) Et₃SiH, TFA; (f) MePPh₃ Cl, *n*-BuLi, THF; (g) H₂, Pd/C, EtOH

5 El 3,4-dimetil-5-hidroxifenilacetato de etilo (8) se
 obtiene por formilación de 6a y esterificación del ácido
 carboxílico resultante 6b para obtener el 3-formil-4-hidroxi-
 5-metoxifenil-acetato de etilo (7a). La reducción del alde-
 hido y la hidrogenólisis del alcohol bencílico resultante
 10 proporcionan el compuesto 7b. Se introduce el segundo
 sustituyente metilo por tratamiento sucesivo de 7b con
 anhídrido triflico, obteniéndose el 7c y por desplazamiento
 con Me₂Zn, PdCl₂(dppf) y DIBAL-H (ver antes), de este modo se
 obtiene el 7c. La desmetilación con tribromuro de boro
 15 proporciona el compuesto 8 (esquema 3).

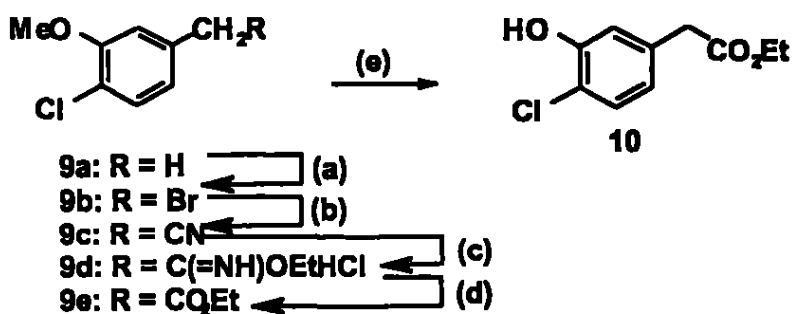
ESQUEMA 3



(a) hexametilentetraamina, TFA; (b) EtOH, H₂SO₄; (c) H₂, Pd/C, HOAc; (d) Tf₂O, pir, CH₂Cl₂; (e) Me₂Zn, PdCl₂(dppf), DIBAL-H; (f) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C

Se obtiene el 4-cloro-3-hidroxifenil-acetato de etilo (10) partiendo del 4-cloro-3-metoxitolueno y efectuando sucesivamente una bromación por radicales libres (9b), un desplazamiento nucleófilo del átomo de bromo con cianuro (9c) y una hidrólisis de dos etapas del nitrilo para obtener el clorhidrato de amidina 9d y a continuación el éster de etilo 9e. La desmetilación con tribromuro de boro, ya descrita antes, proporciona el compuesto 10 (ver esquema 4).

ESQUEMA 4

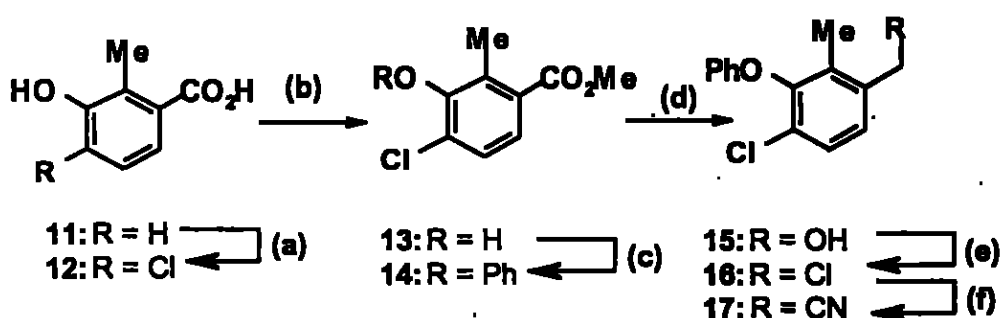


(a) NBS, peróxido de benzilo, CCl₄; (b) NaCN, 90% EtOH; (c) HCl, EtOH, Et₂O; (d) H₂O, 40 °C; (e) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C

Se obtienen los derivados 6-metilo partiendo del ácido 3-hidroxí-2-metilbenzoico (11) que se clora (NaOCl/NaOH) y esterifica para obtener el compuesto 13. La reacción con ácido bencenoborónico con intervención del acetato cúprico (ver más abajo) proporciona el éter de diarilo 14. Se introduce el nitrilo efectuando sucesivamente una reducción, una mesilación y un desplazamiento con cianuro, obteniéndose el compuesto 17. El mesilato sufre un desplazamiento "in situ" por el cloruro durante la reacción de mesilación.

10

ESQUEMA 5



(a) NaOH, NaOCl, H₂O; (b) H₂SO₄, MeOH; (c) ácido bencenoborónico, Cu(Oac)₂, TEA, tamices moleculares CH₂Cl₂; (d) DIBAL-H; (e) MsCl; TEA; (f) NaCN, EtOH

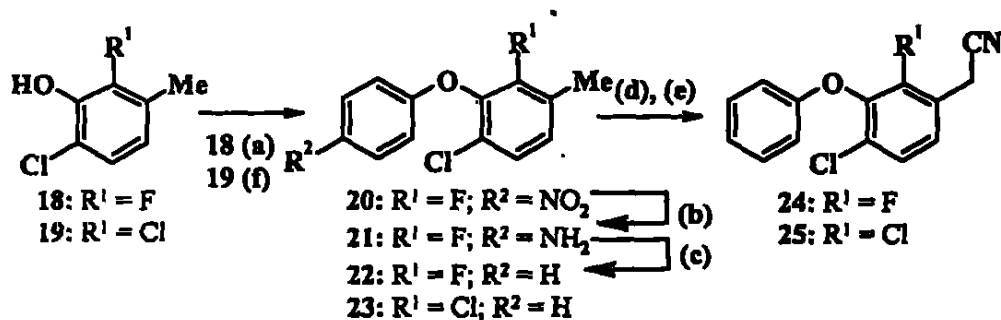
Los derivados 6-flúor y 6-cloro se pueden obtener partiendo de 6-cloro-2-fluor-3-metilfenol (18) y de 3-bromo-2,4-diclorotolueno (19), respectivamente (esquema 6). la reacción de 18 catalizada por una base con p-fluor-nitrobenceno proporciona el éter de diarilo 20. La conversión del sustituyente nitro de la amina correspondiente, seguida por la diazotación y reducción proporcionan el 4-cloro-2-fluor-3-fenoxitolueno (22). El experto en la materia entenderá fácilmente que la disponibilidad de grupos arilo

20

sustituidos por amino ofrece la posibilidad de reemplazar el sustituyente amino por una gran variedad de otros sustituyentes efectuando la reacción de Sandmeyer. La reacción de 19 (ver más abajo) mediada por el cloruro cúprico 5 proporciona el correspondiente 2,4-dicloro-3-fenoxitolueno (23). La elaboración de la cadena lateral acetonitrilo de 24 y 25 se lleva a cabo por bromación bencílica y desplaza-

miento.

ESQUEMA 6



10

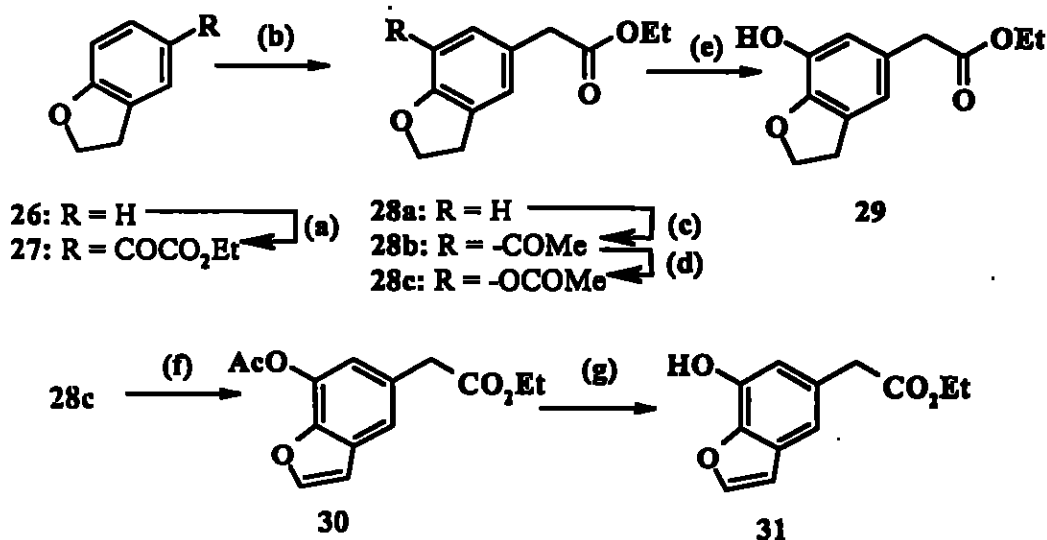
Se obtienen los derivados benzofurano 31 y dihidrobenzofurano 29 (esquema 7) partiendo del dihidrobenzofurano (26). La acilación con clorooxalato de etilo proporciona el α-cetoéster 27, que se reduce al correspondiente derivado ácido fenilacético 28a en condiciones de Wolff-Kischner. Se ha descrito también la obtención del compuesto 29 por una reacción de Wilgerodt (J. Dunn y col., *J. Med. Chem* 1986, 29:2326). La acilación de Friedel-Crafts con cloruro de acetilo proporciona el derivado acetilo 28b, que se convierte en el acetato 28c en condiciones de la reacción de Baeyer-

20

Villiger y después se hidroliza para obtener el compuesto 29. Se obtienen los correspondientes análogos de benzofurano por bromación bencílica y deshidrogenación concomitante, obteniéndose el compuesto 31.

5

ESQUEMA 7



(a) ClC(=O)CO₂Et, AlCl₃, disolvente; (b) NH₂NH₂, KOH, etilenglicol;
(c) CH₃COCl, AlCl₃, disolvente; (d) H₂O₂, disolvente; (e) condiciones de hidrólisis
(f) NBS; (g) NaHCO₃, H₂O, EtOH.

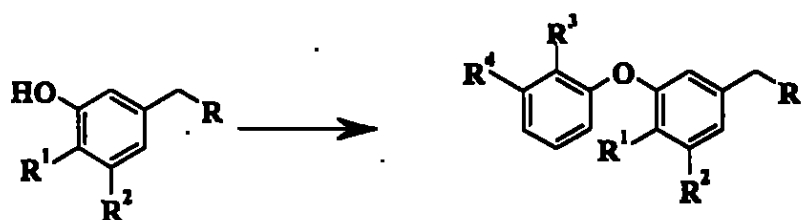
Obtención de productos intermedios ariléter (esquema 1;

2; X = O o S)

Se ha revisado la obtención de éteres de diarilo (J. S. Sawyer, *Recent Advances in Diaryl Ether Synthesis, Tetrahedron* 2000, 56:5045-5065). Los éteres de diarilo requeridos se obtienen por tres métodos distintos (esquema 8): (i) condensación catalizada con Cu(OAc)₂ de ácidos bencenoborónicos sustituidos y fenoles (D. A. Evans y col., *Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper-Promoted Arylation of Fenols with Aryl Boronic Acids. An Expedient*

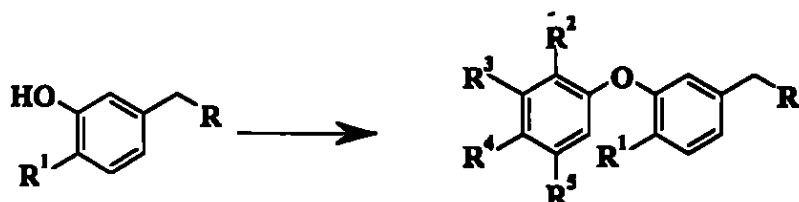
Synthesis of Thyroxine, Tetrahedron Lett., 1998, 39:2937-2940
y D. M. T. Chan y col., *New N- y O-Arylations with
Phenylboronic Acids and Cupric Acetate, Tetrahedron Lett.*
1998, 39:2933-2936; esquema 1, condiciones (a), (b), (e),
5 (f), (i)); (ii) por variaciones de la síntesis de éteres de
diarilo de Ullmann con sales de Cu(I) (J.-F. Marcoux y col.,
A General Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Ethers, J. Am.
Chem. Soc. 1997, 119:10539-540; E. Buck y col., *Ullmann*
Diaryl Ether Synthesis: Rate Acceleration by 2,2,6,6-
10 *tetramethylheptane-3,5-dione, Org. Lett.* 2002, 4(9):1623-
1626); condiciones (c), (d) y (h)); o (iii) por reacciones de
desplazamiento aromático nucleófilo (Sawyer ver antes, pp.
5047-5059; condiciones del esquema 1(g) y (j)). Se ha
descrito también un proceso alternativo en el que se utilizan
15 procedimientos de reacción catalizados con paladio (G. Mann y
col., *Palladium-Catalyzed Coupling Involving Unactivated Aryl*
Halides. Sterically Induced Reductive Elimination to Form the
C-O Bond in Diaryl Ethers, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121:3224-
3225). Los expertos en la materia entenderán fácilmente que
20 el procedimiento óptimo depende de la naturaleza y posición
que ocupan los sustituyentes en los anillos arilo.

ESQUEMA 8



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

(a) ácido 2-bromobenzenoborónico, Cu(Oac)₂, piridina, tamices moleculares de 4 Å, CH₂Cl₂; (b) ácido 2-clorobenzenoborónico, Cu(Oac)₂, piridina, tamices moleculares de 4 Å, CH₂Cl₂; (c) *m*-fluorobromobenceno, CuCl Cs₂CO₃, TMD, NMP; (d) 2-yodoclorobenceno, CuCl Cs₂CO₃, TMD, NMP; (e) ácido 3-clorobenzenoborónico, Cu(Oac)₂, TEA, tamices moleculares 4 Å, CH₂Cl₂; (f) ácido 3-clorobenzenoborónico, Cu(Oac)₂, TAE, tamices moleculares de 4 Å, CH₂Cl₂.



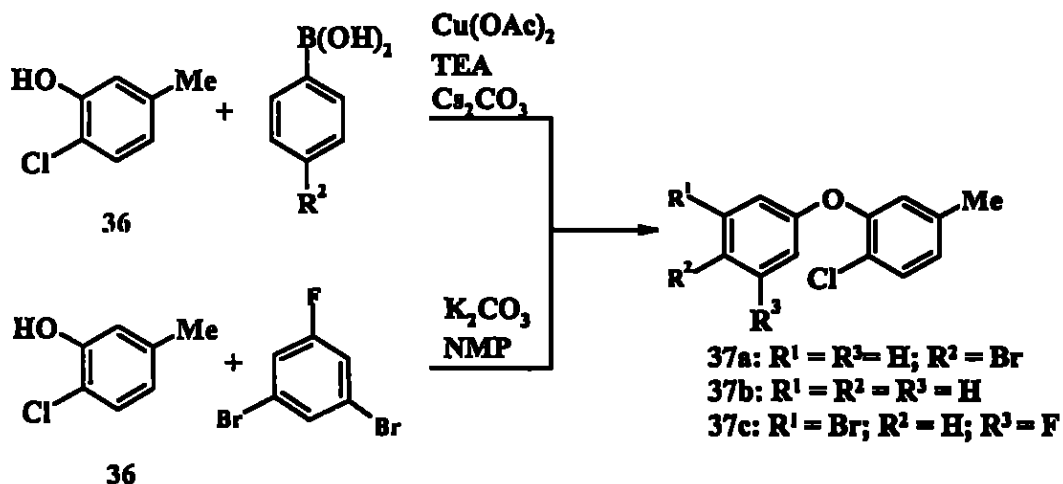
- | | | |
|--|--|-----|
| 34a: R = CO ₂ Et, R ¹ = Cl | 35a: R = CO ₂ Et, R ¹ = Cl, R ² = R ⁴ = H, R ³ = F, R ⁵ = CN | (g) |
| 34b: R = H, R ¹ = Cl | 35b: R = CO ₂ Et, R ¹ = R ² = R ⁵ = Cl, R ³ = R ⁴ = H | (h) |
| | 35c: R = CO ₂ Et, R ¹ = Cl, R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ⁴ = Br | (i) |
| | 35d: R = H, R ¹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

(g) 3,5-difluorobenzonitrilo, K₂CO₃, NMP, 120 °C; (h) 2,5-diclorobromobenceno, CuCl, Cs₂CO₃, TMHP, NMP 120 °C; (i) ácido 4-bromobenzenoborónico, Cu(Oac)₂, TEA, tamices moleculares de 4 Å, CH₂Cl₂; (j) 3,5-dibromofluorobenceno, Cs₂CO₃, TMHD, NMP.

Los derivados *m*-cresol sustituido pueden ser también sustratos idóneos para la reacción aplicando estos procedimientos. Una vez introducido el sustituyente en la posición 5 meta puede convertirse en el derivado fenilacetoni-trilo co-

respondiente por bromación y desplazamiento con cianuro (esquema 9).

ESQUEMA 9

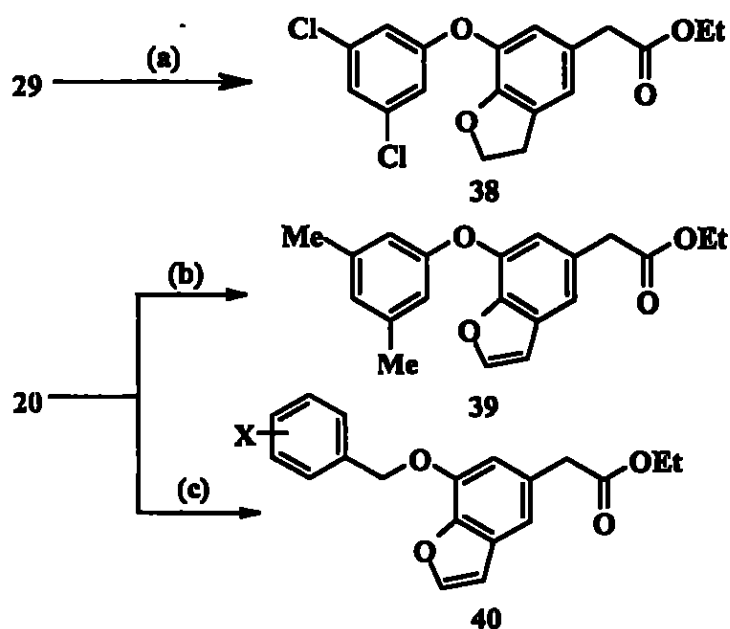


5

La reacción de los compuestos con un anillo arilo, heteroarilo o heterocíclico fusionado para obtener éteres de diarilo, éteres de alquilarilo o éteres de arilaralquilo puede efectuarse mediante los mismos procedimientos. La obtención de los derivados acetato de aralquioxibenzofurani-
 10 nilo y acetato de ariloxidihidrobenzofurani-
 en el esquema 10. Los aralcoxibenzofuranos se obtienen por la reacción de Mitsunobu del alcohol y el ácido hidroxibenzo-
 furanoacético.

15

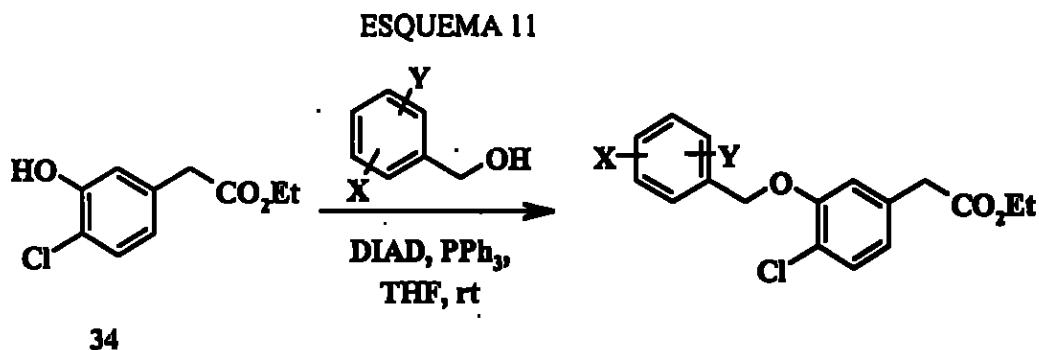
ESQUEMA 10



(a) ácido 3,5-diclorobencenoborónico, $\text{Cu}(\text{Oac})_2$, TEA, tamices moleculares, CH_2Cl_2 ; (b) ácido 3,5-dimetilbencenoborónico, $\text{Cu}(\text{Oac})_2$, TEA, tamices moleculares, CH_2Cl_2 ; (c) $\text{HOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$, DIAD, PPh_3 .

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

91



Obtención de compuestos intermedios difenilamina
(esquema 1; X = NR⁶)

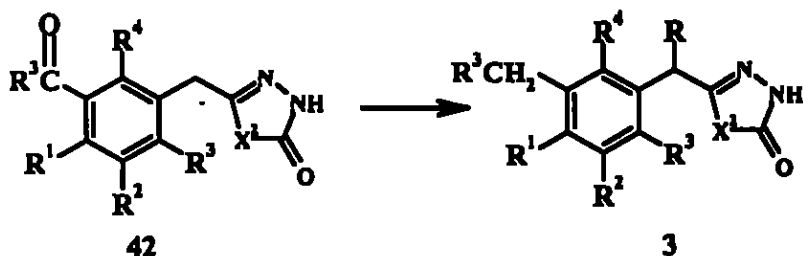
5 Dentro del contexto de la presente invención, los compuestos difenilamina pueden obtenerse por reacciones de adición catalizadas con paladio, descritas por Hartwig (*Transition Metal Catalyzed Synthesis of Aryl Amines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism*,
10 *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* 1998, 37:2046-67).

Obtención de compuestos intermedio difenilmetano
(esquema 1; 2: X = CH₂ o C=O)

15 Los compuestos difenilmetano de la presente invención pueden obtenerse por reducción de los correspondientes derivados benzoílo 42. Las reducciones se llevan a cabo de modo conveniente con hidruro de trietilsililo y ácido trifluoracético, sin embargo en la técnica se conoce un gran número de procedimientos alternativos para efectuar esta transformación.

20

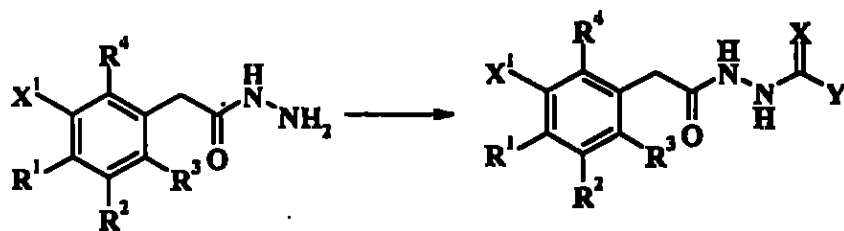
15



La obtención de los derivados benzoílo requeridos se ha descrito en la patente US-5 886 178 (D. A. Allen y col.). La síntesis de los derivados benzofurano sustituidos por benzoílo se ha descrito también en la patente US-4 780 480 (J. P. Dunn) y en la bibliografía científica (J. P. Dunn y col., *Analgetic and Antiinflammatory 7-Aroylbenzofuran-5-ylacetic acids and 7-Aroylbenzothiophene-5-ylacetic Acids*, *J. Med. Chem.* 1986, 29:2326). Estas referencias se incorporan a la presente memoria en su totalidad.

Introducción del anillo heterocíclico (esquema 1; 3)

Los compuestos oxadiazolona, tiadiazolona y triazolona de la presente invención pueden obtenerse por ciclación del derivado diacilhidrazona de la fórmula V. Sin querer limitarse a un mecanismo específico o secuencia de etapas de reacción, las oxadiazolonas pueden obtenerse tratando una acilhidrazona IV con el derivado acilo apropiado y ciclando el compuesto diacilo resultante. El experto en la materia comprenderá fácilmente que el compuesto IV es un nucleófilo ambidente y la reacción inicial realizada sobre el oxígeno del carbonilo o sobre el nitrógeno y el posterior cierre del anillo de ambos da lugar al mismo producto.



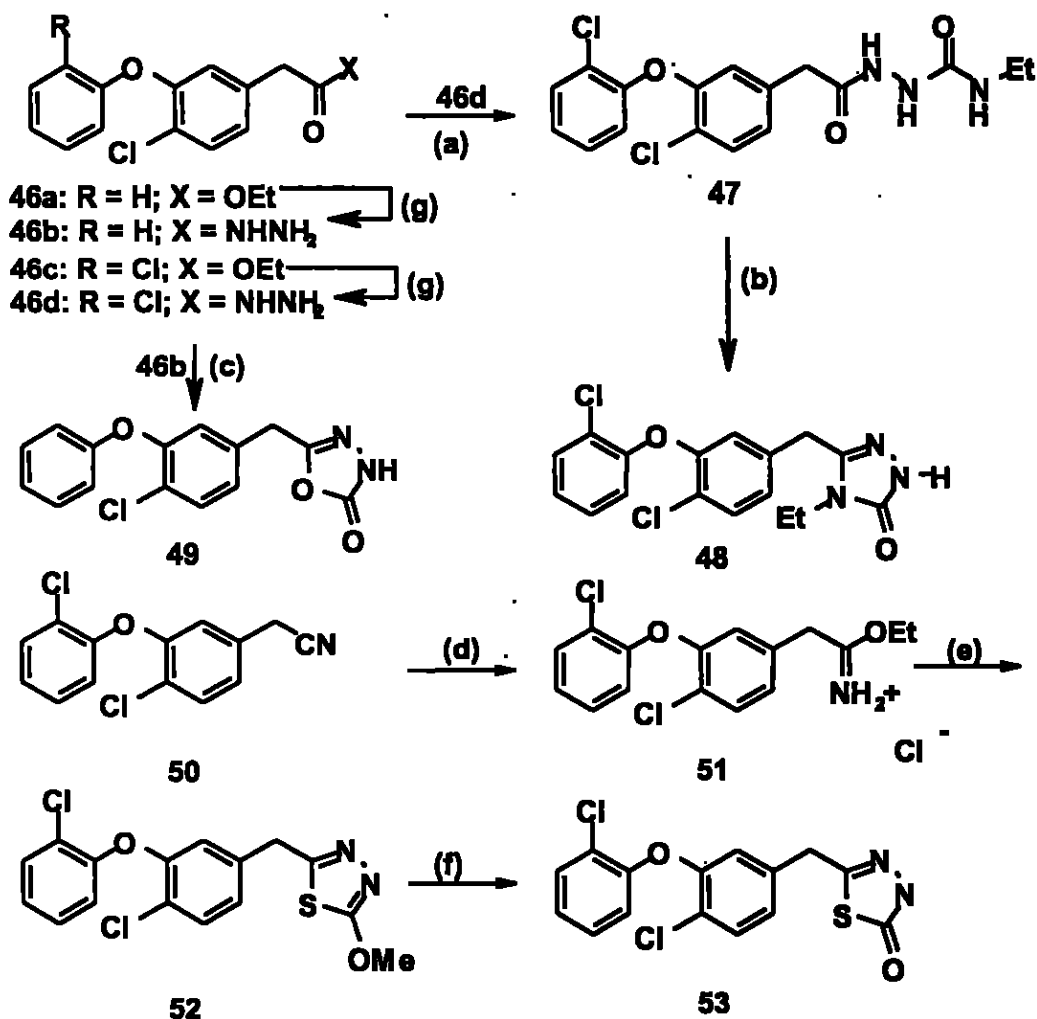
IV

Va: X = O; Y = Cl
 Vb: X = S; Y = OMe
 Vc: X = O; Y = NHR⁷

Los 2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazoles 49 pueden obtenerse por ciclación de una acilhidrazida 46b con fosgeno 5 (o un equivalente, por ejemplo carbonildiimidazol, cloroformatos de alquilo, etcétera) para obtener directamente el oxadiazol deseado (A. Hetzheim, 1,3,4-Oxadiazoles en: *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, E. Schaumann (coord.), Hetarene III/parte 3, tomo E8c; editorial Thieme, Stuttgart; 1994, pp. 531-536) (esquema 13). Los 2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazoles 53 se obtienen por condensación de un imidato de O-alquilo 51 y metoxitiocarbonil-hidrazida, resultando el derivado 2-metoxi-3,4-tiadiazol 52 que se hidroliza para obtener el correspondiente 2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol 53 en condiciones ácidas (H. Kristinsson y col., *Synthesis of Heterocycles. V. 1,3,4-Thiazol-2(3H)-one*, *Helv. Chim. Acta* 1982, 65:2606). Como alternativa, la ciclación de las N-acil-N'-alcoxicarbonil-hidrazidas con el reactivo de Lawesson permite obtener directamente el tiadiazol 20 (B. P. Rasmussen y col., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1985, 62). Las triazolonas 48 se obtienen por carbamoilación de una acilhidrazida 46d con isocianato de etilo resultando una N-acil-

N-carbamoylhidrazida **47** que se cicla para dar la triazolona **48** por tratamiento con hidróxido potásico metanólico.

ESQUEMA 13



(a) EINCO, THF; (b) KOH, MeOH; (c) ClC(=O)Cl, pir₂Cl₂; (d) HCl, EtOH;
(e) H₂NNHC(=S)OMe; dioxano; (f) HOAc; (g) NH₂, EtOH

5

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en un amplio abanico de formas y excipientes para la administración oral. La administración puede realizarse mediante tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o

42

95

suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías, incluida la tópica parenteral (goteo intravenoso), intramuscular, intravenoso, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente
5 que mejore la penetración), bucal, nasal, inhalación y administración mediante supositorios, entre otras vías de administración. En general, la vía preferida de administración es la oral, empleando un régimen oportuno de dosificación diaria que puede ajustar con arreglo a la gravedad de la dolencia y
10 a la respuesta del paciente al principio activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, pueden incorporarse a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y
15 las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad
20 eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semi-sólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente
25 o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Una

96

preparación típica puede contener del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" incluye las formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia
5 entenderá fácilmente que un principio activo puede existir en diferentes preparaciones en función del órgano o tejido diana, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.

El término "excipiente" utilizado en este contexto
10 indica un compuesto que es útil para preparar una composición farmacéutica y que en general es seguro, no tóxico, no molesto en sentido biológico ni en cualquier otro sentido, que incluye además los excipientes aceptables para el uso farmacéutico en personas humanas y para el uso veterinario.
15 El término "excipiente" empleado en este contexto incluye tanto un excipiente como varios excipientes.

Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede
20 contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido,
25 mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la

forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa
5 sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, etcétera. Además del principio activo, las preparaciones en forma sólida pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales o artificiales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, etcétera.

10 Las preparaciones en forma líquida son también idóneas para la administración oral e incluyen las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Estas incluyen a las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida
15 inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente
20 activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetil-
25 celulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden

presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-enzasadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también
5 la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales
10 (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse
15 en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las
20 lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración

p.

tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

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

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

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

adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora calibrada que atomice una cantidad fija.

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

16

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

Las formulaciones idóneas así como los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente idóneos se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, coordinado por E. W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. El experto en formulaciones puede modificar una composición dentro de las enseñanzas de la especificación para lograr numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin inestabilizar las composiciones de la presente invención ni poner en entredicho su actividad terapéutica.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en este contexto indica una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a las peculiaridades individuales en cada caso particular. La dosis puede variar dentro de amplios límites en función de numerosos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que está tomando el paciente, la vía y la forma de administración así como las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral podría ser adecuada una dosis diaria de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal en monoterapia y/o en terapia combinada. La dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y con preferencia especial entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal. Por ejemplo, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosis debería situarse entre 7 mg y 0,7 g por día. La dosis diaria puede administrarse en una dosis única o puede dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 tomas por día. En general, el tratamiento se inicia con una dosis menor que la dosis óptima del compuesto. A continuación se aumenta la dosis gradualmente hasta alcanzar el efecto óptimo en un paciente individual. El facultativo experto en tratar las enfermedades descritas en esta memoria, sin necesidad de realizar experimentos innecesarios y apoyándose en su conocimiento y experiencia personales y en los datos que facilita esta solicitud, será capaz de determinar la

cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención que conviene administrar a un paciente que sufre una enfermedad concreta.

En las formas de ejecución de la invención puede 5 administrarse el principio activo o una sal del mismo en combinación con otro agente antivirico, por ejemplo un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa, otro inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa o un inhibidor de proteasa de VIH. Cuando se administra el principio activo o 10 su derivado o su sal en combinación con otro agente antivirico, la actividad del compuesto original puede resultar incrementada. Si se realiza un tratamiento de terapia combinada, dicha administración puede ser concurrente o sucesiva con respecto a la de los derivados nucleósidos. El 15 término "administración concurrente" empleado en este contexto indica la administración de los agentes al mismo tiempo o en ocasiones diferentes. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede realizarse mediante una formulación única que contenga dos o más principios activos o mediante una administración fundamentalmente simultánea de dos 20 o más formas de dosificación con un solo principio activo.

Se da por supuesto que las alusiones al tratamiento son extensivas tanto a la profilaxis como al tratamiento de los síntomas aparecidos y que el tratamiento de animales incluye 25 tanto el tratamiento de personas humanas como el tratamiento de animales. Además, el tratamiento de una infección por VIH, mencionado en este contexto, incluye también el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, de un estado asociado con o

mediado por la infección por VIH o los síntomas clínicos del mismo.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas
5 se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o
10 ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello (oblea hueca) o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

Las composiciones farmacéuticas del ejemplo 23 se
15 presentan para facilitar a los expertos en la materia una comprensión más clara de la presente invención con el fin de facilitar su puesta en práctica. No deben tomarse como una limitación del alcance de la invención, sino que se presentan meramente a título ilustrativo y representativo.

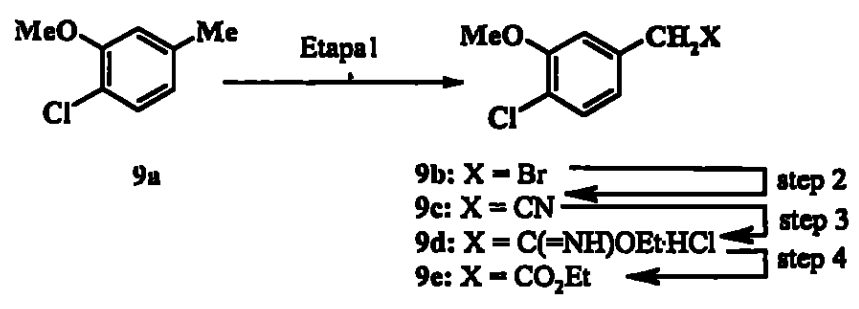
20 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por diversos métodos ya conocidos en química orgánica. Los compuestos de partida para las síntesis son productos comerciales o bien pueden obtenerse por técnicas ya conocidas de la química. Los ejemplos que siguen (ver más abajo) se
25 presentan para facilitar a los expertos en la materia una comprensión más clara de la presente invención con el fin de facilitar su puesta en práctica. No deben tomarse como una

limitación del alcance de la invención, sino que se presentan meramente a título ilustrativo y representativo.

EJEMPLO 1

4-Cloro-3-metoxifenilacetato de etilo

5



Etapa 1

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 h una solución de 4-cloro-3-metoxitolueno (**9a**; 0,5 g; 3,2 mmol), NBS (0,57 g; 3,2 mmol), peróxido de benzoílo (0,031 g; 0,13 mmol) y 32 ml de DCE. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con agua y salmuera. Se seca el extracto orgánico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto bromometilo **9b**, que se utiliza sin purificación.

10

Etapa 2

Se agitan a temperatura ambiente durante una noche 28 g (0,166 mmol) de **9b** de la etapa anterior, NaCN (28 g; 0,58 mmol; 3,5 equiv.) y 500 ml de una solución acuosa de EtOH al 90%. Se reparte el residuo en bruto entre EtOAc/H₂O (359 ml de cada), se lava con salmuera, se seca, se filtra y se concentra. Se cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente (del 100% de hexano al 90:10 hexano:EtOAc), obteniéndose 21 g de **9c**.

15

Etapa 3

20

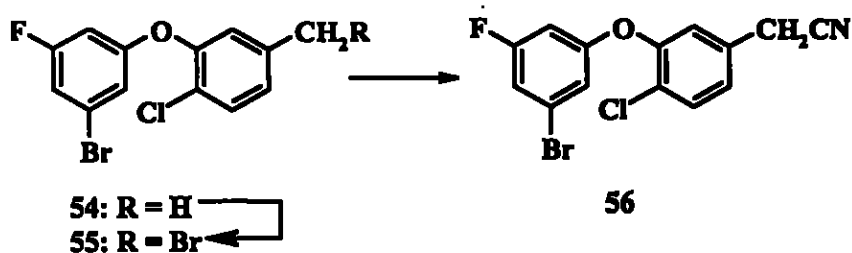
Se hace burbujear lentamente HCl gaseoso en una solución enfriada de 4-cloro-3-metoxiacetonitrilo (9b) en tolueno (10 ml), éter (10 ml) y EtOH (1 ml) durante 10 min. Se interrumpe la reacción y almacena la mezcla reaccionante a 5 -30 °C durante una semana. Por CCF ya no se detecta la presencia de restos de material de partida. Se evapora el disolvente y se agita el sólido amarillo con Et₂O, se filtra, se lava con Et₂O y se seca en estufa conectada al vacío, obteniéndose 0,57 g (90%) del 4-cloro-3-metoxifenilmetil-10 imidato de etilo (9d).

Etapa 4

Se calienta a 40°C durante 3 h una solución de 0,57 g de 9d y 10 ml de H₂O. Se enfría la mezcla reaccionante a TA y se extrae con EtOAc. Se seca la mezcla reaccionante (MgSO₄), 15 se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose el producto 9e que se utiliza sin más purificación.

EJEMPLO 2

4-Cloro-3-(3-bromo-5-fluorfenoxi)fenilacetonitrilo



20

Etapa 1

Se calienta a 90°C durante 2,5 h una mezcla de NBS (1,066 g; 5,99 mmol), peróxido de benzoílo (0,069 g; 0,28 25 mmol), el compuesto 54 (1,80 g; 5,70 mmol) y 20 ml de CCl₄,

pe

se enfría a TA, se vierte sobre agua (100 ml), se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 80 ml); se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtra y se concentran, obteniéndose 2,25 g del derivado bromometilo 55 en forma de aceite incoloro que se emplea directamente en la etapa siguiente.

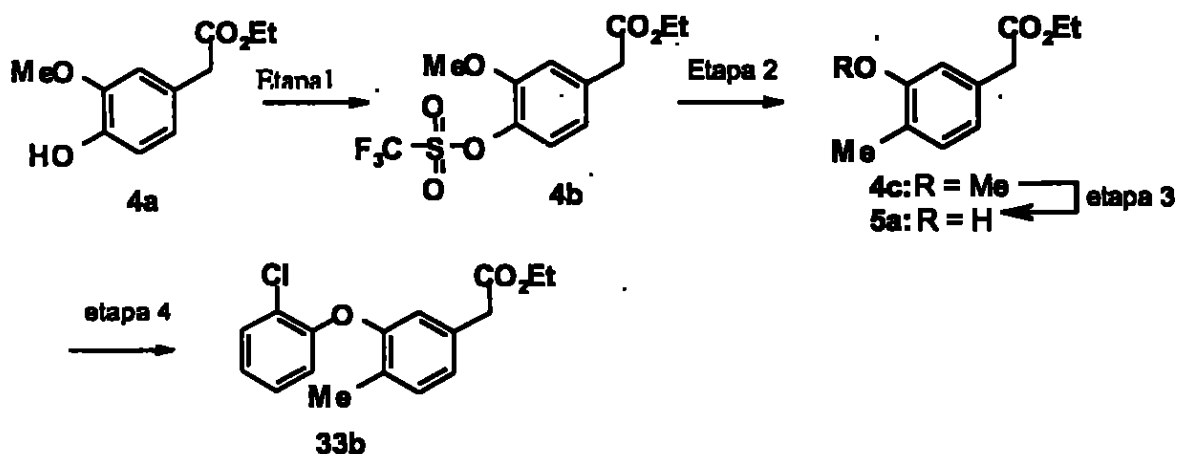
Etapa 2

Se agita a temperatura ambiente durante 24 h una mezcla de 2,25 g del compuesto 55, NaCN (0,839 g; 17,12 mmol) y 20 ml de etanol al 90% en agua. Se reduce el volumen hasta el 25 % del volumen original con vacío. Se diluye la mezcla resultante con EtOAc (80 ml) y se vierte sobre 40 ml de una solución saturada de NaCl y 40 ml de H_2O . Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra por evaporación y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente hexano:EtOAc (de 10:1 a 6:1), obteniéndose 1,10 g (56,6%) del compuesto 56 en forma de aceite incoloro.

EJEMPLO 3

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

20



Etapa 1

A una solución enfriada de 4-hidroxi-3-metoxifenilacetato de etilo (**4a**; 13,7 g; 65,2 mmol) y 260 ml de CH₂Cl₂ se le añade por goteo en atmósfera de N₂ el anhídrido triflico (16 ml; 97,9 mmol) y después se añade por goteo la piridina (8,9 ml; 8,8 mmol). Se agita la mezcla reaccionante en un baño de agua-hielo durante 3 h. Se traslada la solución a un embudo de decantación y se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose 21 g (90%) del compuesto **4b**.

Etapa 2

A una solución de 3-metoxi-4-trifluorsulfoniloxifenilacetato de etilo (**4b**) en 4 ml de THF, enfriada en un baño de agua-hielo, se le añaden lentamente una solución de Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g; 0,029 mmol) y DIBAL-H (6 ml; 0,058 mmol; 1,0 M en PhMe) y una pequeña cantidad de THF y después de dimetil-cinc (0,29 ml; 0,58 mmol; 2,0 M en PhMe). Una vez finalizada la adición, se retira el baño de hielo y se deja calentar la mezcla reaccionante a TA y a continuación se calienta a reflujo durante 1 h. Se interrumpe la reacción con la adición cuidadosa de una pequeña cantidad de agua, se filtra a través de un lecho de CELITE® y se lavan los sólidos a fondo con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose 0,240 g (85%) de 3-metoxi-4-metilfenilacetato de etilo (**4c**).

Etapa 3

114

A una solución de **4c** (2,2 g; 8,0 mmol) y 250 ml CH_2Cl_2 enfriada a -78°C se le añade por goteo con una jeringuilla BBr_3 (9,8 ml; 0,104 mol). Pasada 1 h a -78°C se agita la mezcla reaccionante durante 4 h en un baño de agua-hielo. Se
5 vuelve a enfriar mezcla reaccionante a -78°C y se interrumpe la reacción con una solución acuosa de NaHCO_3 , después se calienta a TA, se lava la fase orgánica con agua, una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO_4) y se evapora el disolvente, obteniéndose 1,4
10 g de 3-hidroxí-4-metilfenilacetato de etilo (**5a**).

Etapa 4

A una suspensión del compuesto **5a** (4,8 g; 25 mmol) se le añaden el ácido 2-clorobencenoborónico (7,8 g; 50 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5 g; 27,5 mmol), tamices moleculares de 4Å en polvo
15 (15 g) y 250 ml de CH_2Cl_2 . Pasados 4 días se observa todavía la presencia de material de partida por cromatografía CCF y se efectúa la adición de 5,0 g del ácido borónico. Se agita la mezcla reaccionante durante un día más y se filtra la suspensión a través de un lecho de CELITE® y gel de sílice.
20 Se lavan los sólidos bien con CH_2Cl_2 . Se lavan los líquidos filtrados reunidos sucesivamente con HCl 2N (2 x 25 ml), NaHCO_3 (25 ml), agua y salmuera. Se secan los extractos (MgSO_4), se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de
25 gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25 % en hexano, de este modo se obtienen 2,2 g (28%) de **33b**.

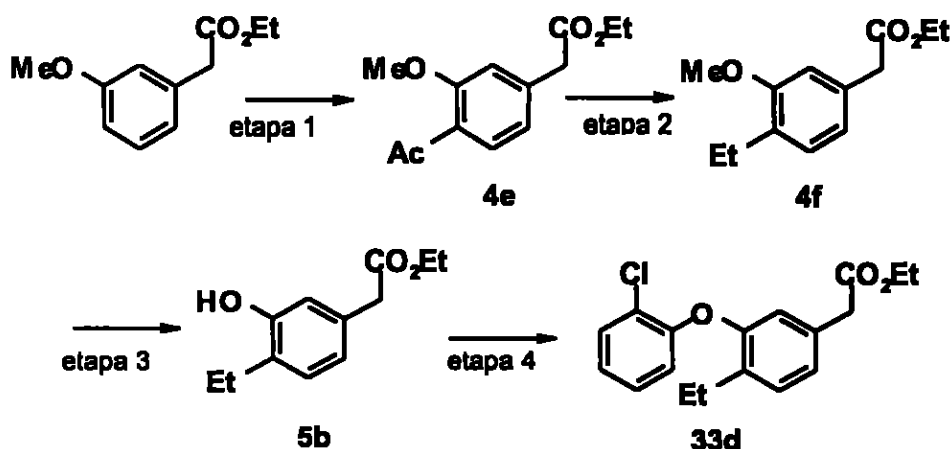
Etapa 6

Se calienta a reflujo durante 6 h una mezcla de 0,72 g (2,6 mmol) del compuesto 57, HOAc (3,5 ml), HCl (7 ml) y H₂O (3,5 ml), se enfría a TA, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con
 5 agua, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice. El producto eluido, que todavía contiene 3-cloropiridazina, se disuelve en HOAc (20 ml) y NaOAc (0,2 g) y se vuelve a ais-
 10 lar, obteniéndose 0,4 g (50%) de 58 en forma de sólido blanco; p.f. 116-118.

EJEMPLO 4

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

15



Etapa 1

A una solución agitada de 3-metoxifenilacetato de etilo (16,0 g; 82,38 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se le añade por goteo
 20 a TA el AcCl (9,86 ml; 138,9 mmol) y después cloruro estánnico (16,9 ml; 169 mmol; solución 1,0 M en CH₂Cl₂). Se agita la mezcla reaccionante a TA durante 6 h y se vierte

111

sobre una mezcla de agua-hielo. Se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 y se lavan los extractos reunidos con agua, se secan (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto **4e** por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (20:1), obteniéndose 13,96 g (69,5%) de un sólido blanco.

Etapa 2

A una solución del compuesto **4e** (19 g; 80,42 mmol) y 200 ml de TFA enfriada a 0°C se le añade un exceso de Et_3SiH y se deja calentar la mezcla reaccionante a TA durante 3 h. Se elimina el exceso de TFA con vacío y se reparte el residuo entre agua y CH_2Cl_2 . Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{hexano}$ (3:1), obteniéndose 3,0 g (16%) de **4f**.

15 Etapa 3

Se enfría a -78°C una solución de 4-etil-3-metoxifenil-acetato de etilo (**4f**; 3,0 g; 13,50 mmol) y CH_2Cl_2 (80 ml) y se le añade en 30 min una solución de (5,10 ml; 53,94 mmol; 1,0 M in CH_2Cl_2). Pasada 1 hora a -78°C se deja calentar la mezcla reaccionante a TA y se agita durante 12 h. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de agua-hielo y se interrumpe la reacción con 20 ml de agua. Se extrae la fase acuosa con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (4:1 v/v), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (de 100:1 a 100:4), obteniéndose el compuesto **5b** (2,0 g; 71%); EM: 209,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 4

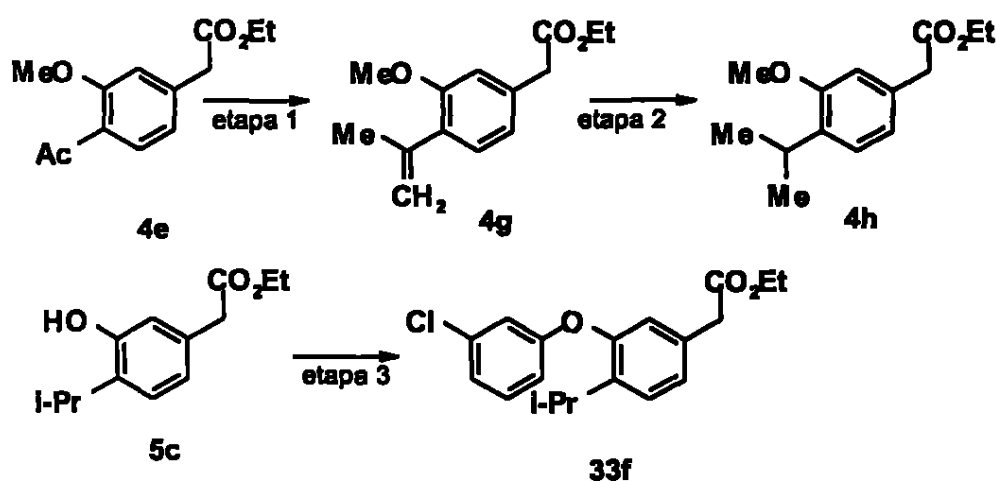
114

112

Se desgasifica con una corriente de nitrógeno durante 15 min una solución de 4-etil-3-hidroxifenilacetato de etilo (5b, 0,20 g; 0,96 mmol), 2-yodo-clorobenceno (0,18 ml; 1,44 mmol), Cs_2CO_3 (0,469 g; 1,44 mmol), TMHD (0,020 ml; 0,096 mmol) y NMP (15 ml). Se añade cloruro cuproso (0,48 g; 4,8 mmol) y se desgasifica la solución. Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 11 h y después se enfría a TA. Se filtra la suspensión a través de un lecho de CELITE® y se lava el sólido a fondo con EtOAc. Se lavan los líquidos filtrados reunidos con HCl 2N, se secan (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con EtOAc:hexano (1:10), obteniéndose 0,31 g (39%) del compuesto 33d.

EJEMPLO 5

[3-(3-Cloro-fenoxi)-4-isopropil-fenil]-acetato de etilo



Etapa 1

A una suspensión de $\text{PPh}_3\text{CH}_3^+ \text{Br}^-$ (36,29 g; 101,6 mmol) en THF (150 ml), enfriada a -40°C, se le añade por goteo el *n*-BuLi (40,6 ml; 1,6 M en hexanos) y se deja calentar la

13

solución resultante a -10°C durante 10 min y se vuelve a enfriar a -40°C . A la solución resultante se le añade en una porción el 4-acetil-3-metoxifenilacetato de etilo (ver ejemplo 4; etapa 1) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C 5 durante 30 min, se calienta a TA y se agita durante 2 h más. Se diluye la mezcla reaccionante con hexano, se filtra a través de un lecho de CELITE® y se lavan los sólidos con hexano:Et₂O (5:1 v/v; 60 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secan 10 (Na₂SO₄), se filtran y se concentran por evaporación, obteniéndose un aceite amarillo. Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con CH₂Cl₂:hexano (de 1:1 a 2:1), obteniéndose 9,1 g de 4g.

Etapas 2

15 Se agita en atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 7 h una suspensión de 4g (9,0 g; 38,41 mmol), Pd al 5% sobre C (380 mg) en 50 ml de HOAc y 50 ml de EtOH. Se filtra la mezcla a través de un lecho de CELITE® y se lava el catalizador filtrado con EtOAc. Se evaporan los disolventes a 20 presión reducida, se redissuelve el residuo en MTBE y se lava con cuidado con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Se seca la solución resultante con (Na₂SO₄), se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose 4-iso-propil-3-metoxifenilacetato de etilo (4h; 9,0 g) en forma de 25 aceite amarillo.

Etapas 3

Se enfría a -78°C una solución de 4h (3,38 g; 14,30 mmol) y CH₂Cl₂ (150 ml) y se le añade por goteo durante un

período de 30 min una solución de BBr_3 (5,41 ml; 57,22 mmol) en 130 ml de CH_2Cl_2 . Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 h, se deja calentar a TA en 4 h y se vuelve a enfriar a -78°C y la reacción se interrumpe con la adición
5 cuidadosa de una solución saturada de NaHCO_3 (80 ml). Se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (1 x 100 ml), EtOAc (50 ml) y las fases acuosas reunidas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran por evaporación, obteniéndose un aceite ligeramente marrón. Se purifica el fenol por
10 cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con CH_2Cl_2 :hexano (3:1) $\rightarrow$ CH_2Cl_2 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 :EtOAc (100:4), obteniéndose 4-iso-propil-3-hidroxifenilacetato de etilo (5c; 3,0 g; 94%).

Etapa 4

15 A una solución de 5c (1,0 g; 4,5 mmol), ácido 3-clorobencenoborónico (0,844 g; 5,4 mmol), acetato cúprico (0,899 g; 4,95 mmol), tamices moleculares de 4Å (5,0 g) y CH_2Cl_2 (50 ml) se le añade TEA (3,14 ml; 22,53 mmol) y se agita la mezcla reaccionante durante 3 días. Se filtra la
20 mezcla reaccionante a través de un lecho de CELITE®. Se separa la capa superior, que contiene los tamices moleculares, se agita con CH_2Cl_2 y se vuelve a filtra. Se reúnen los filtrados orgánicos, se lavan con HCl 2N, salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran por
25 evaporación. Se cromatografía el producto en bruto con gel de sílice y se eluye con un gradiente de hexano/EtOAc (hexano al 90 % en EtOAc), obteniéndose el compuesto 33f (1,0 g; 66%).

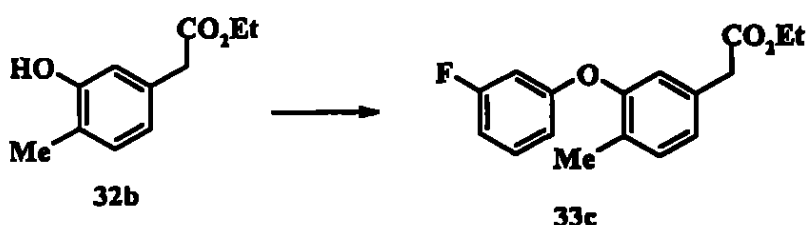
Etapa 6

/a

Se calienta a reflujo durante 16 h una mezcla de 0,64 g (1,44 mmol) del compuesto 59, HOAc (12 ml), HCl (24 ml) y H₂O (12 ml), se enfría a TA y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos reunidos con H₂O, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de CH₂Cl₂:EtOAc (15:1 → 8:1), obteniéndose 0,10 g (20%) de 60.

EJEMPLO 6

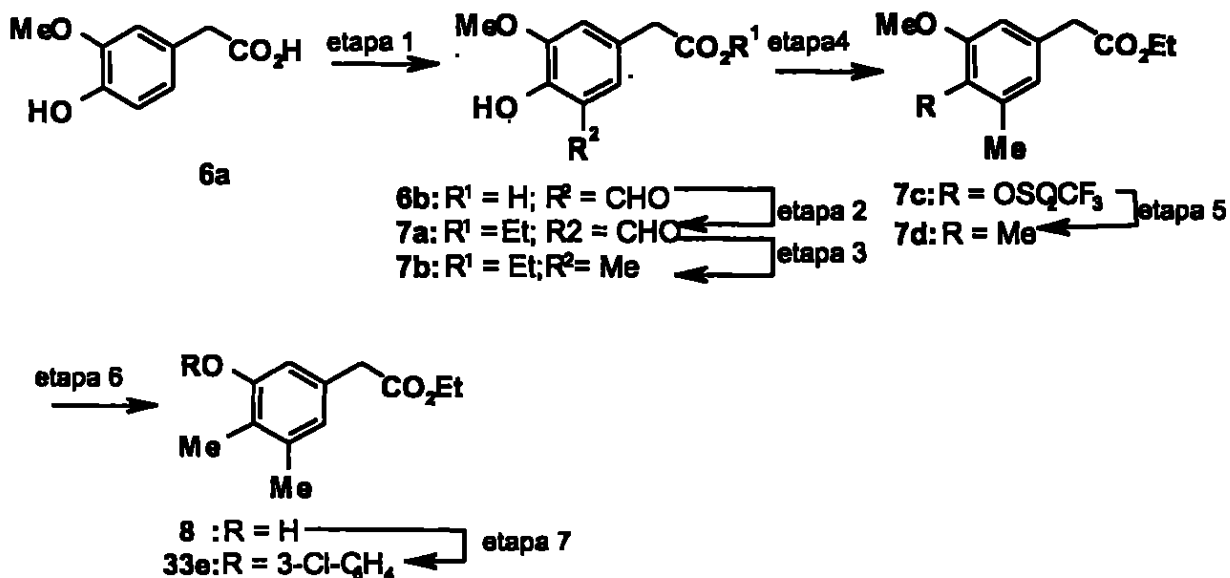
10 4-etil-3-(3-fluorfenoxi)fenilacetato de etilo



A una solución agitada de 32b (0,80 g; 4,12 mmol) y 7 ml de NMP se le añaden en atmósfera de N₂ el 1-bromo-3-fluorobenceno (0,69 ml; 6,18 mmol), TMHD (0,086 ml; 0,41 mmol), Cs₂CO₃ (2,68 g; 8,24 mmol) y Cu(I)Cl (0,204 g; 2,06 mmol). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con una mezcla de HCl 2 N y EtOAc. Se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran por evaporación a sequedad. Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice y se eluye con hexano:Et₂O (9:1), obteniéndose el compuesto 33c (0,60 g; 50%).

EJEMPLO 7

3-(3-Cloro-fenoxi)-4,5-dimetil-benzoato de etilo



5

Etapa 1

Se agita y se calienta a 90°C durante 4 h una mezcla de ácido 4-hidroxí-3-metoxifenilacético (6a; 1,0 g; 5,49 mmol), hexametilentetraamina (0,808 g; 5,76 mmol) y TFA (7 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se elimina con vacío el exceso de TFA y al residuo se le añaden 35 ml de hielo y agua. Se agita a TA durante 20 min la solución resultante de color marrón oscuro. Se extrae la solución acuosa con Et₂O (40 ml) y se seca el extracto (Na₂SO₄), se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose 0,70 g de 6b (61%; EM (M+H)⁺ = 211,13; PM = 210).

Etapa 2

A una solución de 6b (4,0 g; 19,03 mmol) en EtOH (80 ml) se le añade H₂SO₄ (1 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 6 h. Se elimina

116

aproximadamente el 80% del EtOH con vacío y se reparte el residuo entre EtOAc/H₂O (1:1). Se lava la fase orgánica residual con NaHCO₃ al 10 % en agua, agua (100 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra por evaporación, 5 obteniéndose un aceite marrón del compuesto 7a (88%; EM (M+H)⁺ = 239,19; PM = 238,3).

Etapa 3

Se agita durante 8 h en atmósfera de H₂ (40 psi) una mezcla de 7a (3,70 g; 15,53 mmol), Pd al 5% sobre C (0,350 10 g), HOAc (45 ml). Por cromatografía CCF se detecta la presencia del producto y del alcohol bencílico correspondiente. Se añaden otros 300 mg de Pd/C en 25 ml de HOAc y se continúa la hidrogenación durante 8 h más. Se añade una segunda porción de 0,15 g de Pd/C en HOAc (15 ml) y se prosigue la 15 reacción durante 12 h más. Se diluye la mezcla con EtOAc y se filtra a través de un lecho de CELITE®. Se lava el catalizador con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na₂SO₄) y se concentran por evaporación. Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice y se 20 eluye con CH₂Cl₂:hexano (4:1), obteniéndose 2,64 g del compuesto 7b (75,8%).

Etapa 4

A una solución de 7b (5,87 g; 26,175 mmol) en CH₂Cl₂ enfriada a 0°C se le añade piridina (3,60 ml; 44,51 mmol) y a 25 continuación se le añade por goteo durante unos 20 min el anhídrido triflico (6,605 ml; 39,26 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3,5 h. Se extrae la mezcla reaccionante con HCl diluido y una solución semisaturada de

NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄) y se concentra por evaporación, obteniéndose 9,41 g de 7c en forma de aceite marrón (100%).

Etapa 5

A una suspensión de PdCl₂(dppf) (0,650 g; 0785 mmol) en 5 THF (40 ml) enfriada a 0°C se le añade por goteo una solución de DIBAL-H (1,0 M en PhMe; 1,57 ml; 1,57 mmol). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 5 minutos y se le añade una solución de 7c en 5 ml de THF, a continuación se añade Me₂Zn (23 ml; 46,0 mmol; 1,0 M en PhMe). Se agita la mezcla a 0°C 10 durante 5 min y se calienta a reflujo durante 2,5 h, después se enfría a TA durante 30 m. Se vierte la mezcla reaccionante sobre HCl diluido y se extrae con EtOAc (2 x 100 ml), se seca (Na₂SO₄) y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice 15 y se eluye con CH₂Cl₂:hexano (1:2 → 1:1 → 2:1 v/v), obteniéndose 5,1 g (87,6%) del compuesto 7d.

Etapa 6

Se enfría a -78°C una solución de 3,4-dimetil-5-metoxifenilacetato de etilo (7d; 0,560 g; 2,519 mmol) y CH₂Cl₂ (40 20 ml) y se le añade por goteo durante 10 min una solución de BBr₃ (10,1 ml; 10,1 mmol; 1,0 M en CH₂Cl₂). Pasada 1 h a -78°C se deja calentar la mezcla reaccionante a TA y se agita durante 12 h. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de agua-hielo y se interrumpe la reacción con 15 ml de agua- 25 hielo. Se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂:EtOAc (3:1 v/v), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose el compuesto 8 (0,52 g; 99%; EM: 209,21 (M+H)⁺).

Etapa 7

A una suspensión de 3,4-dimetil-5-hidroxifenilacetato de etilo (8, 1,0 g; 4,8 mmol) se le añaden el ácido 3-clorobencenoborónico (0,901 g; 5,762 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,959 g; 5,28 mmol), tamices moleculares de 4Å en polvo (5 g) y 40 ml de CH_2Cl_2 . Después de 40 h se detecta todavía la presencia de material de partida por CCF, efectuándose la adición de otros 0,35 g de ácido borónico. Se agita la mezcla reaccionante durante 72 h más. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de CELITE® y gel de sílice. Se lavan los sólidos a fondo con CH_2Cl_2 . Se lavan los líquidos filtrados reunidos sucesivamente con HCl 2N (2 x 25 ml), NaHCO_3 (25 ml), agua y salmuera. Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con EtOAc:hexano (1:15 $\rightarrow$ 1:10), obteniéndose el compuesto 33• (1,0 g; 65%; EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 319,34$; PM = 318).

Etapas 8

A una solución de 1,0 g de 33• (3,14 mmol), 0,935 g (6,276 mmol) de 3,6-dicloropirazina en 10 ml de DMF seca, enfriada en un baño de agua-hielo, se le añaden en porciones 0,313 g de NaH (7,825 mmol; al 60% en aceite). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 5 min, después se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 14 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de hielo, agua y bisulfato sódico. Se extrae la mezcla a fondo con EtOAc y se lavan los extractos reunidos con LiCl del 5 %, agua y salmuera. Se seca el extracto (MgSO_4), se filtra y se concentra por evaporación y se cromatografía el residuo a

2

través de gel de sílice y se eluye con hexano:EtOAc (10:1 → 8:1), obteniéndose 1,0 g (73,9%) de 61. EM (M+H)⁺ = 431,29.

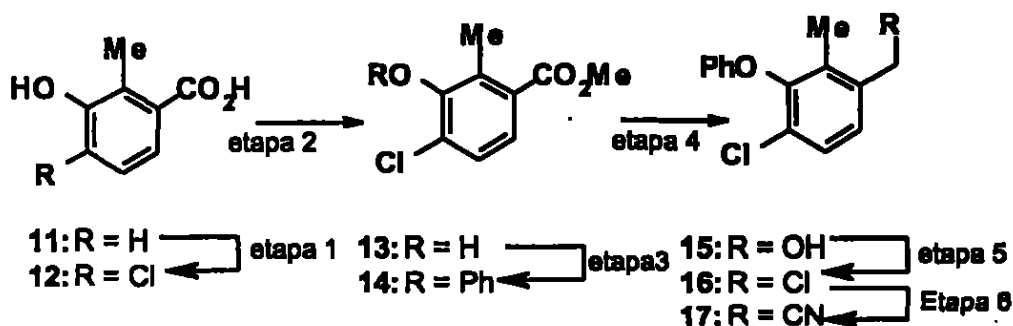
Etapa 9

Se calienta a reflujo durante 16 h una mezcla de 1,0 g 5 (2,318 mmol) del compuesto 61, HOAc (12 ml), HCl (24 ml) y H₂O (12 ml), se enfría a TA y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos reunidos con H₂O, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de 10 gel de sílice y se eluye con un gradiente de CH₂Cl₂:EtOAc (8:1), obteniéndose 0,150 g (18%) de 62 en forma de sólido marrón; EM (M+H)⁺ = 341,27; PM = 340,8.

EJEMPLO 8

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

15



Etapa 1

A una suspensión de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (11; 22,8 g; 0,15 mol) y agua (300 ml), enfriada en un baño 20 de agua-hielo, se le añade NaOH 3 M para ajustar el pH a 10 (aprox. 60 ml). Se añade por goteo durante 30 min NaOCl (208 ml; solución acuosa al 5,35%; 0,15 mol) manteniendo la temperatura entre 2 y 6 °C. Una vez finalizada la adición se añaden 90 ml de HCl 3 M en una porción. Se recoge el

precipitado formado y se seca sobre un filtro de vidrio sinterizado. Se recrystaliza el producto en bruto en Et₂O:hexano (aprox. 3:1), obteniéndose un sólido amarillo 12 (12,24 g; 44%).

5 Etapa 2

Se agita a TA durante una noche una solución de 12 (12,24 g; 65,6 mmol), MeOH (200 ml) y H₂SO₄ (3,85 ml), después se mantiene en ebullición a reflujo durante 6 h. Se enfría la solución, se concentra hasta aproximadamente el 10%
10 de su volumen original y se redisuelve el residuo en EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se seca, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de
15 EtOAc:hexano (1:9 → 4:6). Se reúnen las fracciones y se concentran por evaporación, obteniéndose 13 (8,32 g; 63,2%).

Etapa 3

A una solución de 4-cloro-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (13; 1,0 g; 4,98 mmol), ácido bencenoborónico (1,52 g; 12,5 mmol), acetato cúprico (1,00 g; 5,48 mmol), tamices
20 moleculares de 4Å (1 g) y CH₂Cl₂ (25 ml) se le añade TEA (3,47 ml; 24,9 mmol) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Por CCF se sigue detectando la presencia de material de partida, se añaden otros 0,62 g de ácido
25 bencenoborónico y se agita durante 24 h más. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de CELITE®. Se lava la capa superior, que contiene los tamices moleculares, con CHCl₃. Se reúnen los líquidos filtrados orgánicos y se con-

M

centran por evaporación. Se cromatografía el producto en bruto con gel de sílice y se eluye con un gradiente de hexano/EtOAc (100:0 → 85:15), obteniéndose 14 (0,82 g; 60%).

Etapa 4

5 A una solución de 4-cloro-2-metil-3-fenoxibenzoato de metilo (14; 0,780 g; 2,81 mmol) en PhMe (20 ml), enfriada con un baño de agua-hielo, se le añade por goteo el DIBAL-H (7,41 ml; 7,41 mmol; 1,0 M en PhMe). Se interrumpe la reacción añadiendo sucesivamente MeOH, H₂O y HCl. Se extrae la fase
10 orgánica con Et₂O. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtran y se concentran por evaporación, obteniéndose el compuesto 15 en forma de aceite blanco, que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

15 Etapa 5

A una solución de 15 (0,736 g; 2,96 mmol) disuelto en piridina (10 ml) se le añade por goteo durante 5 min el cloruro de metanosulfonilo (0,252 µl; 5,92 mmol). Pasados 30 min se detecta todavía la presencia de una pequeña cantidad
20 del material de partida, efectuándose la adición de otros 25 µl de cloruro de metanosulfonilo. Se reparte la mezcla reaccionante entre Et₂O y HCl del 5 %. Se lava la fase orgánica dos veces con HCl del 5 %, agua, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca el extracto orgánico
25 (MgSO₄), se filtra y se concentra por evaporación. Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano, obteniéndose el cloruro bencílico 16 (0,220 g) en forma de aceite incoloro.

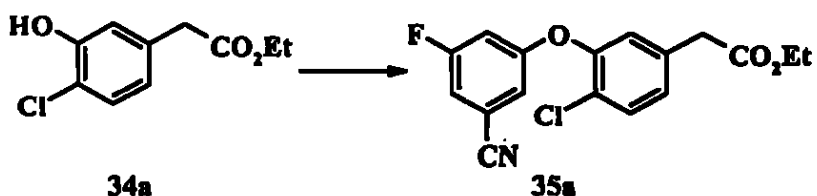
73

Etapa 6

Se disuelve el cloruro de bencilo 16 (0,220 g; 0,82 mmol) en EtOH (1 ml) y se le añaden KCN (0,107 g; 1,64 mmol) y 1 ml de agua. Se calienta la mezcla a reflujo y se añade 5 CH₃CN (0,3 ml) para obtener una solución homogénea que se mantiene en reflujo durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte entre agua y CH₂Cl₂. Se lava la fase orgánica dos veces con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose el compuesto 17 (0,210 g) de una pureza suficiente para utilizarlo tal cual en el proceso ulterior.

EJEMPLO 9

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



15

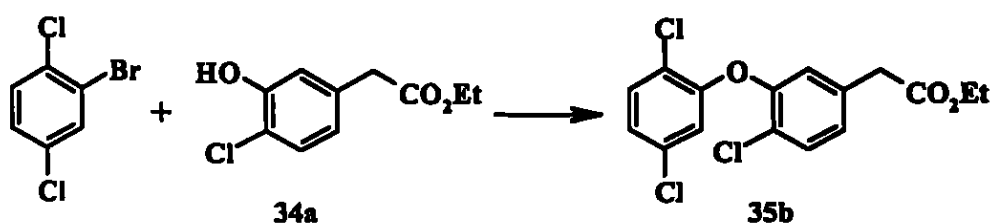
A una solución de 4-cloro-3-hidroxifenilacetato de etilo (34a; 1,4 g; 6,5 mmol) y NMP (13 ml) se le añade carbonato potásico (2,7 g; 19,6 mmol) y 1,2 g de 3,5-difluorbenzonitrilo (1,2 g; 8,5 mmol). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C y se hace el seguimiento de la reacción por CCF. Pasadas 3,5 h se añaden otros 0,9 g de K₂CO₃ y al cabo de 5,5 h se añaden otros 0,9 g de K₂CO₃ y 0,3 g de 3,5-difluorbenzonitrilo. Pasadas 8 h de calentamiento se enfría la mezcla reaccionante a TA y se filtra a través de un lecho de CELITE y la torta sólida se lava a fondo con EtOAc. Se lava el líquido filtrado con 2 porciones de HCl 2N, NaOH 1N, agua y

25

salmuera. Se seca el extracto orgánico (MgSO_4), se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose 1,3 g del éter 35a.

EJEMPLO 10

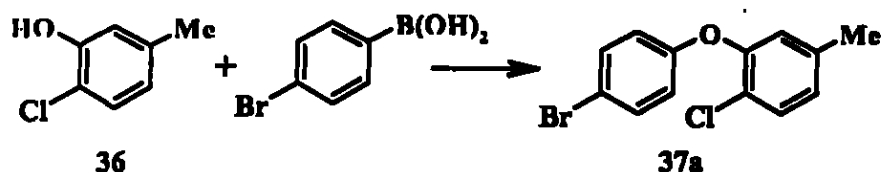
5 4-Cloro-3-(2,5-diclorofenoxi)fenilacetato de etilo



Se desgasifica con una corriente de nitrógeno durante 15 min una solución de 4-cloro-3-hidroxifenilacetato de etilo (34a; 2,0 g; 9,3 mmol), 2,5-dicloro-bromobenceno, Cs_2CO_3 (6,0 g; 18,6 mmol), TMHD (0,38 ml; 1,9 mmol) y NMP (15 ml). Se añade cloruro cuproso (0,5 g; 4,7 mmol) y se desgasifica la solución otra vez. Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 18 h y después se enfría a TA. se filtra la suspensión a través de un lecho de CELITE® y se lava el sólido a fondo con EtOAc. Se lavan los líquidos filtrados reunidos con HCl 2N, se secan (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con EtOAc:hexano (1:10), obteniéndose el compuesto 35b (0,554 g; 16%).

EJEMPLO 11

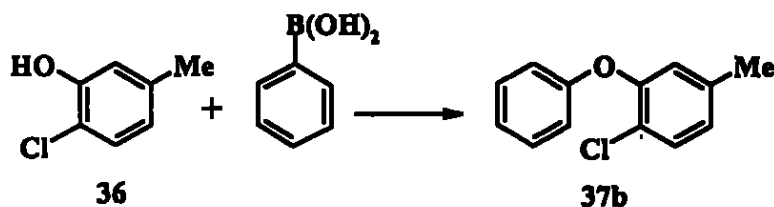
4-Cloro-3-(4-bromofenoxi)tolueno



10

15

15

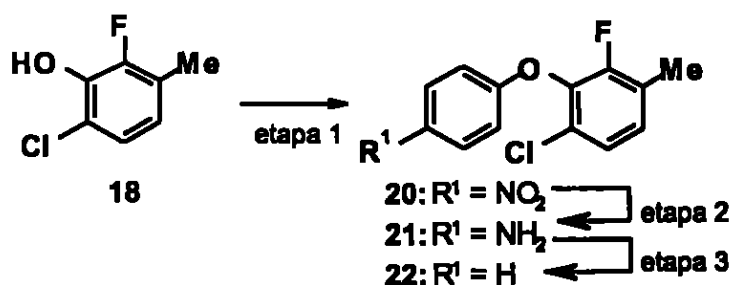


20

extractos orgánicos, se lavan con HCl 2N, H₂O, una solución saturada de NaHCO₃, H₂O y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con hexano:EtOAc (9:1), obteniéndose **37b** (1,6 g; 47,1 %) en forma de aceite transparente.

EJEMPLO 13

4-Cloro-2-fluor-3-fenoxitolueno



10

Etapa 1

Se calienta a reflujo en atmósfera de N₂ durante 4 h una solución de 4-cloro-2-fluor-3-hidroxitolueno (**18**; 0,161 g; 1,0 mmol), *p*-fluornitrobenceno (0,141 g; 1,0 mmol), K₂CO₃ (0,276 g; 2 mmol) y DMF (4 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a TA, se vierte sobre agua y se agita durante varios minutos. Se extrae la solución acuosa dos veces con CH₂Cl₂, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran por evaporación, obteniéndose el compuesto **20**.

Etapa 2

Se calienta a 70°C y se agita durante una noche una solución de **20** (1,58 g; 5,3 mmol), cloruro estannoso dihidratado (6,0 g; 26,6 mmol) y EtOH (5 ml). Se añade a la mezcla

127

reaccionante una pequeña cantidad de hielo y se basifica con Na_2CO_3 del 10 %. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (5 ml), formándose una emulsión. Se añaden 7 ml de etilendiamina para secuestrar el estaño, formándose una solución acuosa de color azul. Se lava la fase EtOAc con agua y salmuera, se seca (NaHCO_3), se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose 1,35 g de 21 que se utiliza para la siguiente etapa.

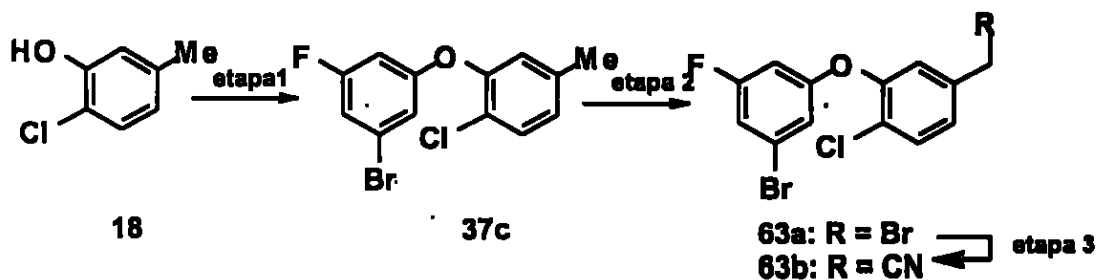
Etapa 3

Se disuelve una solución de 21 (0,830 g; 3,3 mmol) en HOAc (2,25 ml) y se añade a una solución de agua-hielo (7,5 ml) y HCl (1,2 ml). Durante un período de 10-15 min se añade una solución de NaNO_2 (0,254 g; 5,6 mmol) y H_2O (1,5 ml). Se agita la solución resultante durante varios minutos y después se añade por goteo durante 15 min a una suspensión de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,917 g; 3,3 mmol) y DMF (10,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 0,5 h y se le añade una mezcla de hexanos:EtOAc (1:1; 30 ml). Se lava la fase orgánica tres veces con agua, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el aceite oscuro cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de EtOAc:hexano (0:100 $\rightarrow$ 20:80), obteniéndose el compuesto 22 en forma de aceite transparente (0,450 g; 58%).

EJEMPLO 14

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

13p



Etapa 1.

Se añade carbonato de cesio (11,4 g; 8,79 mmol) a una solución de 2-cloro-5-metilfenol (18; 2,5 g; 17,53 mmol) y 5 NMP (16 ml). Se desgasifica la suspensión (slurry) resultante y se purga el matraz y se rellena con nitrógeno, alternando. Se añaden sucesivamente el 1,3-dibromo-fluorbenceno (3,54 g; 28,13 mmol), TMHD (0,92 ml; 0,81 g; 4,41 mmol) y Cu(I)Cl (0,87 g; 8,79 mmol) y se calienta la mezcla reaccionante a 10 110°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho de CELITE y la torta del filtro se lava a fondo con EtOAc. Se lava el líquido filtrado sucesivamente con HCl diluido, NaOH diluido, agua y salmuera. Se seca el extracto orgánico (Na₂SO₄), se 15 filtra y se concentra por evaporación. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice y se eluye con hexano:Et₂O, obteniéndose 1,8 g (32%) de 37c en forma de aceite incoloro.

Etapa 2

Se calienta a 90°C durante 2,5 h una mezcla de 37c (1,8 20 g; 5,704 mmol), NBS (1,066 g; 5,989 mmol), peróxido de benzoílo (0,069 g; 0,28 mmol) y CCl₄ (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre

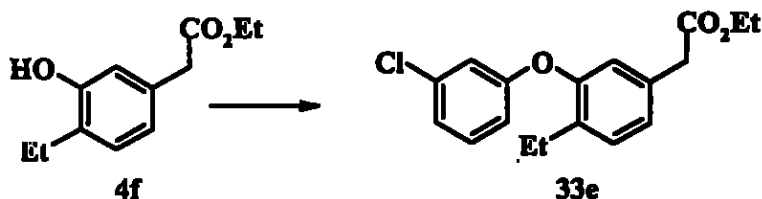
100 ml de H₂O. Se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 80 ml), se seca (Na₂SO₄) y se concentra por evaporación, obteniéndose **63a** (2,25 g) en forma de aceite incoloro.

Etapa 3

- 5 Se agita a temperatura ambiente durante 24 h una solución de **63a** (2,25 g; 5,704 mmol), NaCN (0,839 g; 17,12 mmol) y 20 ml de EtOH al 90% en agua. Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Se lava la fase EtOAc con H₂O y salmuera saturada.
- 10 Se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄) y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de hexano/EtOAc (10:1 → 6:1), obteniéndose 1,10 g (56,6%) del compuesto **63b** en forma de aceite incoloro.

15 **EJEMPLO 15**

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



20

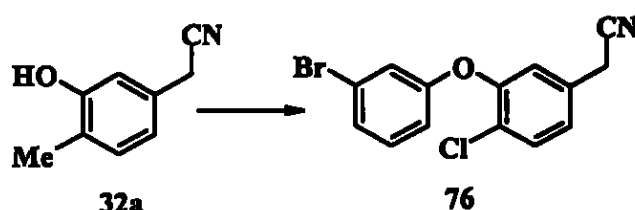
- A una solución de 4-etil-3-hidroxifenilacetato de etilo (**4f**; 1,0 g; 4,81 mmol), ácido 3-clorobencenoborónico (1,56 g; 10,1 mmol), acetato cúprico (0,96 g; 5,29 mmol), tamices moleculares de 4Å (5 g) y CH₂Cl₂ (48 ml) se le añade la TEA
- 25 (3,34 ml; 24,05 mmol) y se agita la mezcla reaccionante durante 4 días. Se filtra la mezcla reaccionante a través de

un lecho de CELITE®. Se separa la capa superior, que contiene los tamices moleculares, se agita con CH₂Cl₂ y se vuelve a filtrar. Se reúnen los líquidos filtrados orgánicos, se lavan con HCl 2N, salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran por evaporación. Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice y se eluye con hexano/EtOAc (hexano al 90% en EtOAc), obteniéndose 33e (0,38 g; 25%).

EJEMPLO 16

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

10

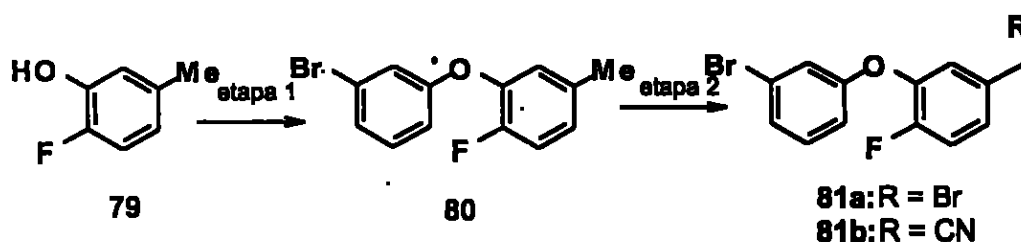


A un matraz cargado con 3-hidroxí-4-metilfenilacet-
tonitrilo (32a; 0,92 g; 6,2 mmol), Cu(OAc)₂ (1,3 g; 6,9
mmol), ácido 3-bromobenzenoborónico (1,1 g; 5,5 mmol) y
15 tamices moleculares de 4Å en polvo se le añade CH₂Cl₂ (62 ml)
y seguidamente piridina (2,5 ml; 31 mmol). Se agita la mezcla
reaccionante a TA durante 3 días. Se filtra la suspensión a
través de un lecho de CELITE®/gel de sílice y se lava el
sólido con CH₂Cl₂. Se lavan los líquidos filtrados reunidos
20 sucesivamente con HCl 2N (2 x 25 ml), NaHCO₃ (25 ml), agua y
salmuera. Se secan los extractos (MgSO₄), se filtran y se
concentran por evaporación. El producto en bruto 76 tiene una
pureza suficiente para poder utilizarse tal cual en la etapa
siguiente.

25

EJEMPLO 17

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



Etapa 1

5 A una solución de 2-fluor-4-metilfenol (79; 3,0 g; 24 mmol), ácido 3-bromobenzenoborónico (5,3 g; 24 mmol), acetato cúprico (4,8 g; 23,1 mmol), tamices moleculares de 4Å (15 g) y CH₂Cl₂ (240 ml) se le añade la TEA (17 ml; 120 mmol) y se agita la mezcla reaccionante durante 4 días. Se filtran los

10 tamices moleculares y se lavan a fondo con CH₂Cl₂. Se reúnen los líquidos filtrados orgánicos, se lavan con HCl 2N, salmuera, NaOH 2N, agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran por evaporación. Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice y se eluye con

15 hexano:EtOAc (hexano al 90 % en EtOAc), obteniéndose el compuesto 80 (5,7 g; pureza estimada: 72%).

Etapa 2

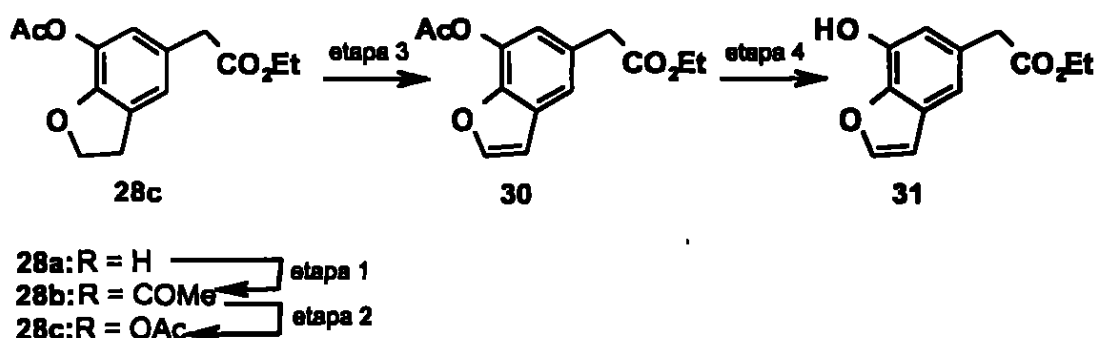
Se mantiene en ebullición a reflujo durante 5,0 h una solución de 80 (4,1 g; 14,6 mmol), NBS (2,6 g; 14,6 mmol),

20 AIBN (0,25 g; 1,50 mmol) y 146 ml de CCl₄, se enfría a TA y se filtra la succinimida precipitada a través de un lecho de CELITE®. Se concentra el líquido filtrado por evaporación y El producto en bruto 81a posee una pureza suficiente para utilizarse en la etapa siguiente sin purificar.

Se disuelve el compuesto bromometilo en bruto **81a** de la etapa anterior en 73 ml de EtOH al 90% en agua y se le añaden 2,5 g de NaCN (49,01 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a TA durante una noche. Se filtra el material sólido a través de un lecho de CELITE® y se concentra el líquido filtrado por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con EtOAc al 30 % en hexano, obteniéndose el nitrilo **81b** (2,4 g; 54%).

EJEMPLO 18

10 (7-Hidroxibenzofuran-5-il)-acetato de etilo



Etapa 1

15 A una solución de **28a** (5,0 g; 24,2 mmol) y CH_2Cl_2 anhidro (75 ml) se le añade sucesivamente cloruro de acetilo (2,42 ml; 33,9 mmol) y SnCl_4 (5,39 ml; 46,1 mmol; solución 1 M en CH_2Cl_2). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 50 minutos y se vierte sobre una mezcla de hielo y HCl 2 N (200 ml). Se separa la fase orgánica y se diluye con 50 ml de CH_2Cl_2 y se lava tres veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera (100 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose

dose 28b (6,0 g) que contiene un 10% de 28a. Se utiliza el producto en bruto sin más purificación.

Etapa 2

A una solución enfriada con hielo de 28b (6,01 g; 24,2
5 mmol) y CH_2Cl_2 (100 ml) se le añaden sucesivamente en
atmósfera de nitrógeno una solución de MCPBA (11,9 g; 48,4
mmol) y CH_2Cl_2 (12 ml) y después TFA (2,14 ml; 27,8 mmol). Se
agita la mezcla reaccionante a TA durante una noche. Se
enfria a 0°C y se le añade lentamente y con agitación una
10 solución de Na_2SO_3 al 5 % en agua (150 ml). Se agita la
mezcla durante 5 minutos después de finalizada la adición y
se filtra el ácido m-clorobenzoico precipitado. Se lava el
sólido con CH_2Cl_2 , se reúnen los líquidos filtrados y se
lavan con NaOH del 10% (2 x 250 ml), HCl 2 N (200 ml), agua y
15 salmuera. Se seca la solución resultante con (MgSO_4), se
filtra a través de un lecho de CELITE® y se concentra con
vacío, obteniéndose el compuesto 28c (4,1 g).

Etapa 3

A una solución del derivado dihidrofurano 28c (14,6 g;
20 0,0553 mol) y CCl_4 (500 ml) se le añade NBS (10,3 g; 0,0580
mol) y AIBN (1,4 g). Se calienta la mezcla reaccionante a
reflujo durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se
enfria la mezcla reaccionante, se filtra la succinimida
sólida y se lava la fase orgánica con NaHSO_4 0,5 M (150 ml) y
25 salmuera. Se seca el producto (Na_2SO_4), se filtra y se con-
centra por evaporación, obteniéndose 15,2 g de un jarabe ama-
rillo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a
través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de

f

EtOAc:hexano (3:97 $\rightarrow$ 10:90), obteniéndose 10,3 g (78,1%) del compuesto 30.

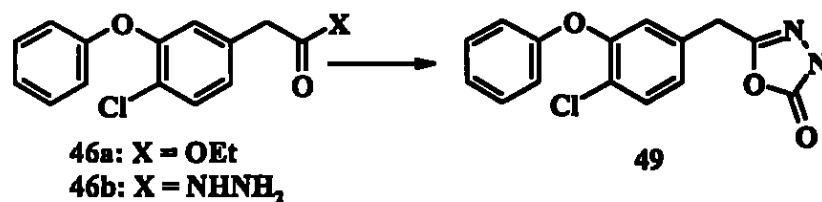
Etapa 4

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 1 h una solución de 30 (10,3 g; 39,3 mmol), EtOH (250 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se elimina el EtOH con vacío. Se añade hielo a la solución acuosa residual y se acidifica cuidadosamente la mezcla reaccionante hasta pH 2 con HCl 2 N. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc (2 x 300 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (NaSO_4), se filtran y se concentran por evaporación, obteniéndose un aceite marrón (8,8 g). Se cromatografía el producto en bruto a través de una columna con relleno de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de EtOAc al 15 % en hexano, de este modo se obtiene el compuesto 31 (5,44 g; 62,9%) en forma de sólido blanco.

EJEMPLO 19

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

20 (49)

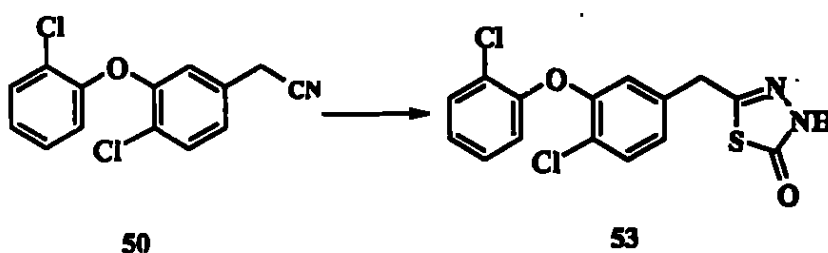


A una solución del éster 46a (517 mg, 2,03 mmol) en EtOH (10 ml) se le añade hidrato de hidrazina (1,3 ml de una solución al 85%) y se calienta la mezcla a reflujo durante

una noche. Se eliminan los compuestos volátiles y se disuelve el material residual en EtOAc (50 ml). Se lava la solución con salmuera (20 ml), se seca (MgSO_4), se filtra y se eliminan los compuestos volátiles por evaporación, obteniéndose la acil-hidrazina deseada **46b** (460 mg, 82%) en forma de sólido blanco. Un matraz de 100 ml, secado en estufa, se carga con el compuesto **46b** (152 mg, 0,55 mmol) y se hace borbotear nitrógeno a través del mismo. Se añaden CH_2Cl_2 (6 ml) y piridina (45 μl , 0,55 mmol) y se agita la solución durante 1 min. Se añade por goteo mediante una jeringuilla una solución de fosgeno en cloruro de metileno (570 μl , 1,93 M, 1,098 mmol) y se agita la mezcla reaccionante durante 10 min. Se añaden agua (15 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se separan las capas y se lava la capa orgánica con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se seca la solución con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se eliminan los compuestos volátiles por evaporación, obteniéndose el producto **27** (168 mg, 100%; EM (EI): (M^+) = 302).

EJEMPLO 20

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

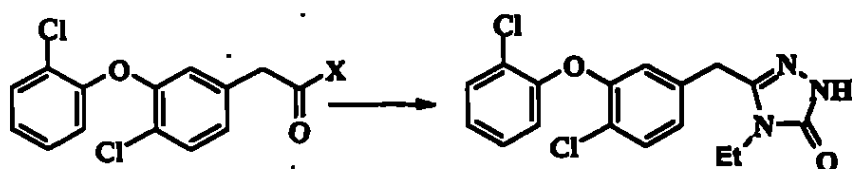


Se hace burbujear HCl a través de una solución del nitrilo **50** (210 mg, 0,76 mmol) enfriada con hielo, tolueno (5

ml) y etanol (49 µl, 0,87 mmol) durante 10 min. Se guarda la mezcla resultante a 3°C durante una noche dentro de un matraz sellado. Se añade éter etílico a la mezcla reaccionante y se recoge el éster imidato 51 (209 mg) por filtración en forma
5 de sólido blanco. Este material se añade en 3 porciones a una suspensión de hidrazinacarbottioato de O-metilo (55 mg, 0,52 mmol) (Mattes, R. y col., Chem. Ber. 1980, 113:1981-88) en dioxano anhidro (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante heterogénea a TA durante 4 h y después se mantiene en
10 ebullición a reflujo durante una noche. Se enfría a TA y se elimina el disolvente por evaporación. Se añade agua fría (20 ml) y se extrae la mezcla tres veces con CH₂Cl₂ (20 ml). Se lava la capa orgánica con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se seca con sulfato sódico. Se filtra la solución y se
15 evapora el disolvente. Se purifica el material residual por cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo del 25% al 50% en hexanos), obteniéndose el metoxitiadiazol deseado 52. Se agita durante una noche una solución de 52, THF (3 ml) y HCl (1 ml). Después de agitar la solución durante una noche
20 se le añade éter (20 ml) y se separan las capas. Se lava la capa orgánica con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se seca (MgSO₄). Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 10% al 25% en hexanos), obteniéndose 76 mg de 53 (38% del éster imidato; EM (EI):
25 (M+) = 353).

EJEMPLO 21

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



46c: X = OEt

46d: X = NHNH₂

47: X = NHNHC(=O)NHEt

48

A una solución del éster 46c (219 mg, 0,67 mmol) en EtOH (10 ml) se le añade hidrato de hidrazina (1,2 ml; 5 solución al 85% en agua) y se mantiene la solución en reflujo durante 4 h. Se eliminan los componentes volátiles y se disuelve el residuo en EtOAc (50 ml). Se lava la solución con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se seca (MgSO₄). Se filtra la solución y se evaporan los componentes volátiles, 10 obteniéndose la acil-hidrazina 46d (200 mg, 96%) en forma de sólido blanco. A una solución de 46d (96 mg, 0,31 mmol) en THF anhidro (4 ml) se le añade en atmósfera de N₂ el isocianato de etilo (40 µl, 0,50 mmol) y se agita la mezcla durante una noche. Se eliminan los componentes volátiles por 15 evaporación y se disuelve la diacilhidrazona resultante 47 en metanol (4 ml). Se añade hidróxido potásico (173 mg, 3,1 mmol) y se mantiene la mezcla en reflujo durante 2 días. Se le añaden CH₂Cl₂ (20 ml) y agua (10 ml) y se acidifica la capa acuosa con HCl del 10%. Se separan las capas y se extrae 20 la capa acuosa dos veces con CH₂Cl₂ (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secan (Na₂SO₄). Se filtra la solución, se eliminan los componentes volátiles por evaporación y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de

sílice, eluyendo EtOAc, de este modo se obtiene el compuesto 48 (54 mg; 48% de la acilhidrazina 47; EM: 364 (M+H)⁺).

EJEMPLO 22

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

El ensayo de la transcriptasa inversa (RT) del HIV-1 se lleva a cabo en placas de 96 hoyos MultiScreen MADVNOB50 de la empresa Millipore empleando una enzima recombinante purificada y un molde-cebador poly(rA)/oligo(dT)₁₆ en un
10 volumen total de 50 µl. Los componentes del ensayo son: 50 mM Tris/HCl, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 6 mM MgCl₂, 5 µM dTTP, 0,15 µCi [³H] dTTP, 5 µg/ml poly(rA) prefusionada sobre 2,5 µg/ml de oligo(dT)₁₆ y un intervalo de concentraciones de inhibidor en una concentración final del 10% de DMSO. Se inician las
15 reacciones por adición de 4 nM de RT de HIV-1 y después de una incubación a 37°C durante 30 min, se interrumpen por adición de 50 µl de TCA del 20% enfriado con hielo y se dejan precipitar a 4°C durante 30 min. Se recolectan los precipitados aplicando vacío a la placa y lavando
20 sucesivamente con 3 x 200 µl de TCA del 10% y 2 x 200 µl de etanol del 70%. Finalmente se secan las placas y se determina la radiactividad en un aparato Packard TopCounter después de haber añadido 25 µl de líquido de centelleo a cada hoyo. Se calculan las IC₅₀ trazando una gráfica la inhibición en %
25 frente al log₁₀ de las concentraciones de inhibidor.

71

Tabla 2	
Compuesto n°	Inhibición de la RT IC ₅₀ (μM)
4	0,19515
8	0,2865
9	0,4437
7	0,4473

EJEMPLO 23

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Composición para la administración oral

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

5

Se mezclan los ingredientes y se dispensan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; una cápsula contiene el equivalente de una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

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

10

Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, p.ej. el metanol. A continuación se seca la

formulación y se prensa en forma de tabletas (que contienen unos 20 mg del compuesto activo) en una máquina apropiada.

Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada	cant. suf. hasta 100 ml

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

Formulación parenteral (IV)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	0,25 g
cloruro sódico	cant. suf. para isotónico
agua para inyección hasta	100 ml

- 10 Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación hasta conseguir que la solución sea isotónica. Se ajusta el peso de la

146

solución con el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio

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

5

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

Formulación tópica

Ingredientes	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metilparaben	0,15
propilparaben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
agua hasta	100

10

Se mezclan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a 60°C. Se añade con agitación vigorosa una cantidad suficiente de agua a 60°C para emul-

14

sionar los ingredientes y agua finalmente se añade la cantidad suficiente de agua para completar los 100 g.

Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan en forma de formulaciones de nebulizador (spray) nasal diversas suspensiones acuosas que contienen del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo. Las formulaciones pueden contener eventualmente ingredientes inactivos, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, etcétera. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulizador nasal pueden aplicarse mediante una bomba calibrada que pulverice por ejemplo 50-100 microlitros de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en aplicar 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Las características indicadas en la descripción anterior o en las reivindicaciones siguientes o en las figuras adjuntas, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para ejecutar la función descrita o un método o proceso para alcanzar el resultado indicado, si procede, pueden utilizarse por separado o en combinación con otras características para llevar a la práctica la invención en sus diversas formas.

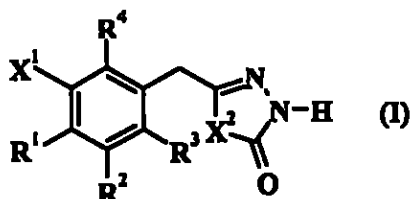
La invención anterior se ha descrito con algún detalle mediante la ilustración y el ejemplo con el fin de darle mayor claridad y facilitar su comprensión. Para los expertos en la materia es obvio que pueden introducirse cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se da por supuesto que la descripción

anterior tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no deberá determinarse, pues, con referencia a la descripción anterior, sino con referencia a las reivindicaciones adjuntas y al alcance total de los
5 equivalentes a los que dan pie dichas reivindicaciones.

Todas las patentes, solicitudes y publicaciones de patentes que se han citado en esta solicitud se incorporan a la misma en su totalidad como referencias a todos los efectos y en la misma extensión que se indica de modo individual en
10 cada patente, solicitud o publicación de patente que se cita a título individual.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I en la que:



5

X¹ se elige entre el grupo formado por R⁵O, R⁵S(O)_n, R⁵CH₂, R⁵CH₂O, R⁵CH₂S(O)_n, R⁵OCH₂, R⁵S(O)_nCH₂ y NR⁵R⁶;

X² se elige entre el grupo formado por o-fenileno, 1,2-ciclohexenileno, O, S y NR⁷;

10 R¹ y R²

(i) con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; o

15

(ii) juntos son -CH=CH-CH=CH-; o

(iii) junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heteroaromático o heterocíclico de cinco o seis eslabones con uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por O, S y NH;

20

R³ y R⁴ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalcoxi

25

[Handwritten signature]

C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

5 R⁵ se elige entre el grupo formado por fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; en el que dicho grupo fenilo, dicho naftilo, dicho piridinilo, dicho pirimidinilo, dicho pirazinilo y dicho pirrolilo están eventualmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil-
10 sulfinilo C₁₋₆, alquilsulfónilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro
15 y ciano;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o acilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, haló-
20 geno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo;

n es un número entero de 0 a 2; e

hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo, con la condición de que si X² es orto-fenileno, R⁵ no
25 puede ser fenilo sin sustituir.

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

X¹ es OR⁵ o SR⁵;

R^3 es hidrógeno o flúor;

R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor y metilo; y

R^5 es fenilo eventualmente sustituido.

5 3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno.

 4. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R^5 es fenilo monosustituido.

10 5. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,5.

 6. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 3,5.

 7. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,4.

15 8. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,6.

 9. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:
 X^1 es $-OR^5$ o $-SR^5$;

20 R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; y

25 R^3 es hidrógeno o flúor.

 10. Un compuesto según la reivindicación 9 en el que:
 X^1 es OR^5 ;

R^1 es metilo, etilo, trifluormetilo o halógeno;

R^2 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, flúor, cloro, metilo y etilo;

R^3 es hidrógeno o flúor;

R^5 es fenilo eventualmente sustituido; y

5 n es un número entero de 0 a 2.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^5 es fenilo monosustituido.

12. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que R^5 es fenilo monosustituido y se elige el sustituyente entre
10 el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

13. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,5.

14. Un compuesto según la reivindicación 13 en el que
15 R^5 es un fenilo disustituido en la posición 2,5 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

15. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que
20 R^5 es fenilo disustituido en la posición 3,5.

16. Un compuesto según la reivindicación 15 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 3,5 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
25 alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

17. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,4.

18. Un compuesto según la reivindicación 17 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,4 y se eligen los sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
5 alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

19. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,6.

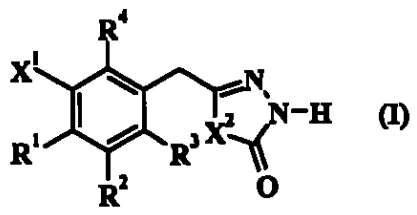
20. Un compuesto según la reivindicación 19 en el que R^5 es fenilo disustituido en la posición 2,6 y se eligen los
10 sustituyentes con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

21. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:
 X^1 es OR^5 o SR^5 ;
15 R^3 y R^4 con independencia entre sí se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, flúor, y metilo; y
 R^5 es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o pirrolilo eventualmente sustituidos.

22. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que
20 R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo, dihidropirano, dihidrofurano o furano.

23. Un compuesto según la reivindicación 22 en el que:
 X^1 es OR^5 o SR^5 ;
25 R^3 es hidrógeno;
 R^4 es hidrógeno o flúor; y
 R^5 es fenilo eventualmente sustituido.

24. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en la que:



5

X¹ se elige entre el grupo formado por R⁵O, R⁵S(O)_n, R⁵CH₂, R⁵CH₂O, R⁵CH₂S(O)_n, R⁵OCH₂, R⁵S(O)_nCH₂ y NR⁵R⁶;

X² se elige entre el grupo formado por o-fenileno, 1,2-ciclohexenileno, O, S y NR⁷;

10

R¹ y R²

(i) con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; o

15

(ii) juntos son -CH=CH-CH=CH-; o

20

(iii) junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heteroaromático o heterocíclico de cinco o seis eslabones con uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por O, S y NH;

25

R³ y R⁴ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalcoxi

C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

R⁵ se elige entre el grupo formado por fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; en el que dicho grupo fenilo, dicho naftilo, dicho piridinilo, dicho pirimidinilo, dicho pirazinilo y dicho pirrolilo están eventualmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro y ciano;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o acilo;

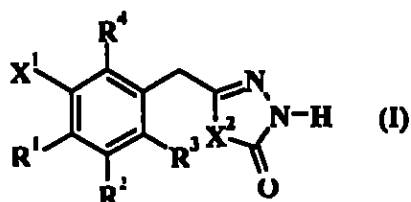
R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo;

n es un número entero de 0 a 2; e

hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo, con la condición de que si X² es orto-fenileno, R⁵ no puede ser fenilo sin sustituir, en mezcla con por lo menos un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, suficiente para la administración en un régimen de dosis única o

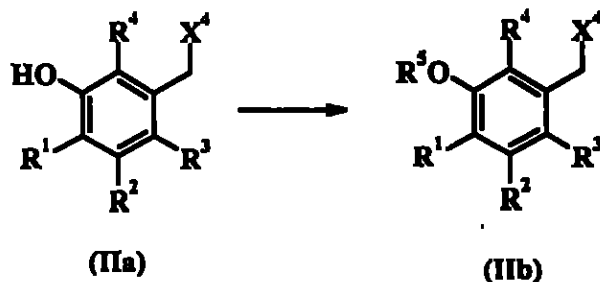
múltiple para tratar enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana HIV.

25. Un proceso de obtención de un heterociclo de la fórmula I, en la que X^1 es OR^5 o OCH_2R^5 y R^5 es un resto arilo o heteroarilo eventualmente sustituido, X^2 es O, S o NR^7 y R^1-R^4 y R^7 tienen los significados definidos anteriormente,



que consta de las etapas siguientes:

- 10 (i) (a) hacer reaccionar un compuesto arilo de la fórmula IIa en la que X^4 es hidrógeno, alcoxycarbonilo o CN con (A) un ácido arilborónico o un haluro de arilo, o (B) un haluro de aralquilo para obtener un éter de la fórmula IIb; y, si X^4 es hidrógeno,
- 15 (b) (A) bromar el grupo metilo con N-bromosuccinimida y (B) desplazar el bromuro ($X^4 = Br$) con cianuro sódico para obtener el nitrilo correspondiente ($X^4 = CN$), y eventualmente (C) hidrolizar el nitrilo para obtener un alcoxycarbonilo ($X^4 = CO_2R$) o un clorhidrato de imidato de O-alquilo ($X^4 = C(=NH_2^+)OR Cl^-$);
- 20



(ii) (A) tratar un compuesto de la fórmula **IIb** ($X^4 =$ alcoxycarbonilo) sucesivamente con hidrato de hidrazina para formar la acil-hidrazida (**IIb**; $X^4 = \text{CONHNH}_2$) y, (a) fosgeno, o un equivalente de fosgeno, para obtener una oxadiazolona de la fórmula **I** en la que X^2 es O; o

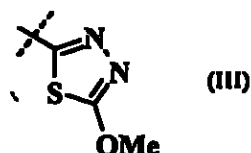
5

(b) y sucesivamente con un isocianato de alquilo (R^7NCO) para obtener una diacilhidrazona (**IIb**; $X^4 = \text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^7$) y con una base para obtener una triazolona **I** ($X^2 = \text{NR}^7$); o

10

(B) tratar un nitrilo de la fórmula **IIb** ($X^4 = \text{CN}$) sucesivamente (a) con ácido y alcohol para obtener el clorhidrato del imidato de O-alquilo ($X^4 = \text{C}(=\text{NH}_2^+)\text{OR Cl}^-$), (b) con O-metiltiocarbazina ($\text{NH}_2\text{NHC}(=\text{S})\text{OMe}$) para obtener **IIb** en la que

15



X^4 es una metoxitiadiazolina de la fórmula (III), y (c) con ácido acuoso para obtener un compuesto tiadiazolona de la fórmula **I** en la que X^2 es S.

20

26. Un proceso según la reivindicación 25 en el que dicho éter se forma por reacción con un ácido arilborónico y **IIa** en presencia de una sal de cobre (II).

25

27. Un proceso según la reivindicación 25 en el que dicho éter se forma por reacción con un haluro de arilo y **IIa** en presencia de una sal de cobre (I).

28. Un proceso según la reivindicación 25 en el que dicho éter se forma por reacción con un haluro de aralquilo, haluro de arilo o haluro de heteroarilo, dicho haluro de arilo está sustituido con grupos electronegativos y dicho haluro de heteroarilo está eventualmente sustituido con grupos aceptores de electrones, y IIa, dicha reacción se cataliza con una base.

29. Un proceso según la reivindicación 25 en el que X^1 es OCH_2R^5 y dicho éter se forma por reacción con un alcohol y IIa, dicha reacción se cataliza con una azodicarboxilato de dialquilo y triaril- o trialquil-fosfina.

30. Un proceso según la reivindicación 25 en el que dicha oxadiazolona se obtiene por ciclación de la acilhidrazida con fosgeno.

31. Un proceso según la reivindicación 25 en el que dicha oxadiazolona se obtiene por ciclación de la acilhidrazida con carbonildiimidazol.

32. Un proceso según la reivindicación 25 en el que dicha triazolona se forma por tratamiento sucesivo con isocianato de metilo o isocianato de etilo e hidróxido sódico metanólico.

33. Un proceso según la reivindicación 25 en el que dicha tiadiazolona se forma por tratamiento sucesivo con hidrazinacarbatoato de O-metilo y un ácido acuoso.

34. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 destinado al uso de medicamento.

16

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ibar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA
(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: **L. Edelen**
3. actuando en calidad de: **Funcionario Certificador**
4. lleva el sello y estampilla de: **La Oficina de Marcas Registradas y Patentes**

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el día 5 (cinco) de Marzo, año 2004
7. por el Funcionario Delegado de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. Número: **04011993-6**
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)
Johan C. Hampton

N. del T.: hay un sello seco en relieve: "Department of State – United States of America"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

159

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Tiene
464753

Significativo
COTTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP -2 P 12:18

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS A QUIENES LLEGARE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas Estados Unidos

Enero 23, 2004

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXO ES UNA COPIA FIEL
TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EN AGOSTO 25, 2003.

Con Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

Firma L. EDELEN, Oficial Certificador.

N. del T. : hay un sello dorado sobre un cintillo azul. Oficina de Patentes y
Marcas Registradas.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretador Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

156

**CARATULA FORMULARI DE REGISTRO
PATENTES SOLAMENTE**

AL HONORABLE COMISIONADO PARA PATENTES Y MARCAS: favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre y dirección de las partes transferentes: 1. James Patrick DUNN 2. Stephen SWALLOW 3. Zachary Kevin SWEENEY.
2. Nombre y dirección de la parte receptora: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Naturaleza del contrato: TRASPASO Fecha de formalización: <u>Agosto 25, 2003</u>
4. Número de la solicitud o número de la patente: Solicitud de Patente Serie U.S. Nº 60/457.130 radicada en Marzo 24, año 2003 Expediente de Abogado Nº R0170A-PRO
5. Nombre y dirección de la parte a quien se debe enviar la correspondencia referente al documento: Nombre: Robert C. Hall Dirección: ROCHE PALO ALTO LLC, DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES, M/S A2-250, 3431 HILLVIEW AVENUE, PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: 1 (una)
7. Honorarios totales (37CFR 3.41).... \$ 40.00 Autorizado para ser debitado a la cuenta bancaria: SI
8. Cuenta bancaria número: 18-1700
9. Declaración y firma A mi mejor leal saber y entender, la anterior información es verídica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia legal del documento original. <u>Brian Buckwalter</u> Firma (Ilegible) Fecha: <u>08/25/03</u> Reg. Nº 45.585 Cantidad total de páginas incluyendo cubierta, adjuntos y documento: 4 700041573 PATENTE: ROLLO: 013905 CUADRO: 0318


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Magistrada No. 0920
Agosto de 1996
137

TRASPASO I

CONSIDERANDO QUE, Nosotros, James Patrick Dunn, Stephen Swallow y Zachary Kevin Sweeney, ("Cedentes") teniendo las direcciones respectivas indicadas más adelante, hemos inventado cierta composición titulada, **"Inhibidores No Nucleósidos de Transcriptasa Inversa",** (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente U.S Serie N° 60/457.130, registrada el 24 de marzo, año 2003, para Patente de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y CONSIDERANDO QUE, Roche Palo Alto LLC, una compañía de Delaware, localizada en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), desea perfeccionar su derecho a la Invención y a la Patente(s) a ser obtenida por ella; de los Estados Unidos de América y de todos los países extranjeros a U.S.A.;

POR CONSIGUIENTE, en intercambio por una contraprestación adecuada y pecuniaria, el recibo y la suficiencia de las cuales se reconocen por el presente, los Cedentes reconocen el interés de Roche en la Invención y por el presente traspasan a Roche para los Estados Unidos de América y para todos los países extranjero a los mismos, todos nuestros derechos, títulos e interés en la Invención; incluso todos los derechos en el marco de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, cómo se describió y reivindicó en la solicitud de patente U.S. Serie No. 60/457.130, o en cualquier solicitud subsiguiente (es) de patente registrada según 35 U.S.C. §1 11 (a), reivindicando el beneficio de dicha Solicitud según 35 U.S.C. §119(e), o 35 U.S.C. §120, o en cualquier continuación, continuación parcial, continuación del proceso de la solicitud, divisional, substituto, remisión, reexamen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la Invención, solicitud y Patente(s) a ser propiedad de Roche, sus sucesores, derechohabientes y representantes legales, hasta la fecha máxima del término para el cual tal Patente(s) pueda ser concedida.

ILBARA. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

Los cedentes por la presente estipulan que ellos tienen el derecho pleno para transferir sin limitaciones el interés traspasado mediante el presente y que no han otorgado y no otorgarán ningún contrato en conflicto con el presente.

Los cedentes se obligan además a ejecutar y entregar sin retraso indebido, y ante la solicitud, a Roche, sus sucesores, derechohabientes y representantes legales, los documentos legítimos necesarios o deseables para efectuar este traspaso y para perfeccionar el título a la Invención, Solicitud y Patente(s) y para todas las patentes y solicitudes extranjeras reivindicando prioridad en las mismas.

Los cedentes se obligan además a cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y a formalizar todos los documentos legales necesarios o deseables para Roche, sus sucesores, derechohabientes y representantes legales con el fin de obtener, mantener y poner en vigor, la protección de la patente en la Invención, en todos los países; a condición de que Roche reintegre a los Cedentes cualquier gasto incurrido por los Cedentes a este respecto.

Este traspaso entra en vigencia a partir de la fecha más temprana o de ejecución de este documento o de la fecha de radicación otorgada a la Solicitud, por la Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos; según se indica en el Recibo de Radicación para dicha Solicitud.

Yo he leído y he entendido este documento de Traspaso para la Solicitud, y estoy de acuerdo con el mismo, como lo indico mediante mi firma como aparece enseguida.

Firma (ilegible)
James Patrick Duna
270 Portola Court, Los Altos, California 94022, U.S.A.

Fecha 08/25/03

Firma (ilegible)
Stephen Swallow
637 Palm Avenue, Los Altos, California 94022, U.S.A.

Fecha 08/25/03

Firma (ilegible)
Zachary Kevin Sweeney
143 King Street, Redwood City, California 94062, U.S.A.

Fecha 08/25/03

Caso Nº R0170A-PRO PATENTE ROLLO 013905 CUADRO 0320


ILBARA. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretes Oficial
Ingles Español Ingles
Resolución Migratoria No. 0920
Agosto de 1996

161

RECONOCIMIENTO DE CALIFORNIA PARA TODO FIN

Estado de California)
) ss.
Condado de Santa Clara)

El día 25 de Agosto, año 2003, ante mi, Julie A. Dalla, Notario Público, comparecieron personalmente James Patrick Dunn, Stephen Swallow, y Zachary Kevin Sweeney, quienes me comprobaron con base en evidencia satisfactoria, ser las personas cuyos nombres suscriben el documento, y quienes reconocieron en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuaron, formalizó el documento.

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

N. del T: hay un sello: Julie A. Dalla, Comisión N° 1263351, Notario Público, California,
Condado de Santa Clara, la comisión expira: Mayo 11,2004.

OPCIONAL

Descripción del documento adjunto

Título o Clase de Documento: *Traspaso I (Caso R0170A-PRO), USSN 60/457.130*

Investidura (s) Reivindicada por el Firmante: Individual

REGISTRADO: 08/25/2003

PATENTE ROLL 013905 CUADRO: 0321

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been-signed by L. Edelen

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the fifth of March, 2004

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 04011993-6

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton
Joan C. Hampton

21726 design I
Columbia
R0170 161

A 1116720

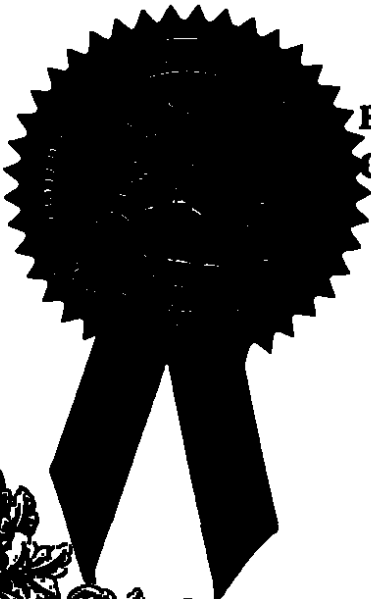
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

January 23, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
August 25, 2003.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

162

Form PTO-159a
1-3-92

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

1. James Patrick DUNN
2. Stephen SWALLOW
3. Zachary Kevin SWEENEY

2. Name and address of receiving party(ies):

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment:

August 25, 2003

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/467,130, filed March 24, 2003

Attorney Docket No. R0170A-PRO

B. Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Robert C. Hall
ROCHE PALO ALTO LLC
Patent Law Department M/S A2-250
3431 Hillview Avenue
Palo Alto, California 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00

☐ Enclosed

☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Brian Buckwalter Reg. No. 45,585

Name of Person Signing

Brian Buckwalter
Signature

8/25/03
Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

165

163

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, **James Patrick Dunn, Stephen Swallow, and Zachary Kevin Sweeney**, ("Assignors") having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled, "**Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors**," (the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No. 60/457,130, filed March 24, 2003, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, **Roche Palo Alto LLC**, a company of Delaware, having an address at 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Roche's interest in the Invention and hereby assign to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in patent application U.S. Serial No. 60/457,130, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Roche, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignors hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

166

164

ASSIGNMENT I

Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Roche, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries, provided that Roche reimburses Assignors for any expenses incurred therewith by Assignors.

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to the Application, as indicated in the Filing Receipt for said Application.

I have read and understand this Assignment document for the Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature  Date 8/25/03
James Patrick Dunn
270 Portola Court, Los Altos, California 94022, U.S.A.

Signature  Date 8/25/03
Stephen Swallow
637 Palm Avenue, Los Altos, California 94022, U.S.A.

Signature  Date 8/25/03
Zachary Kevin Sweeney
143 King Street, Redwood City, California 94062, U.S.A.

7/67

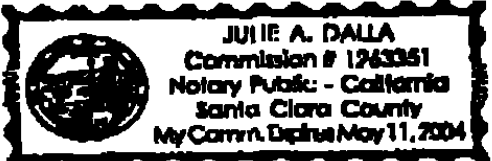
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California }
County of Santa Clara } ss.

On August 25, 2003 before me, Julie A. Dalla, Notary Public
Notary and Title at Office (e.g., "Jane Tinn, Notary Public")
personally appeared James Patrick Dunn, Stephen Swallow and Zachary Kevin Sweeney
Name(s) of Signer(s)

I personally known to me
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she~~ they executed the same in ~~his/her~~ their authorized capacity(ies), and that by ~~his/her~~ their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

Julie A. Dalla
Signature of Notary Public

Please Notify Your Attorney

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document
Title or Type of Document: Assignment 1 (Case RO170A-PRO)
USN 09/15/03, 130
Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

- Signer's Name: _____
- ☒ Individual
 - ☐ Corporate Officer — Title(s): _____
 - ☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
 - ☐ Attorney in Fact
 - ☐ Trustee
 - ☐ Guardian or Conservator
 - ☐ Other: _____

Signor is Representing: _____



Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ibar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA
(Convención de la Haya Octubre 1981)

1. País: **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: **P.R. Grant**
3. actuando en calidad de: **Funcionario Certificador**
4. lleva el sello y estampilla de: **La Oficina de Marcas Registradas y Patentes**

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el día 5 (cinco) de Marzo, año 2004
7. por el Funcionario Delegado de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. Número: **04011993-3**
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)
Joan C. Hampton

N. del T.: hay un sello seco en relieve: "Department of State – United States of America"


IBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

71 944
464755

5197-10-10-10
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP -2 P 12:18

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE BOGOTA D.C.

167

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS A QUIENES LLEGARE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas Estados Unidos

Febrero 23, 2004

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXO ES UNA COPIA FIEL
TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EN AGOSTO 26, 2003.

Con Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

Firma P.R. GRANT, Oficial Certificador.

N. del T. : Hay un sello dorado sobre un cintillo azul. "United States Patent and Trademark
Office – Department of Commerce"


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

167

168

**CARATULA FORMULARIO DE REGISTRO
PATENTES SOLAMENTE**

AL HONORABLE COMISIONADO PARA PATENTES Y MARCAS: favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre y dirección de las partes transferentes: ROCHE PALO ALTO LLC - 3431 HILLVIEW AVENUE - PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
2. Nombre y dirección de la parte receptora: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG - 124 GRENZACHERSTRASSE - CH-4070, BASLE, SWITZERLAND (SUIZA)
3. Naturaleza del contrato: TRASPASO Fecha de radicación: <u>Agosto 25, 2003</u>
4. Número de la solicitud o número de la patente: Solicitud de Patente Serie U.S. Nº 60/457.130 radicada en Marzo 24, año 2003 Expediente de Abogado Nº R0170A-PRO
5. Nombre y dirección de la parte a quien se debe enviar la correspondencia referente al documento: Nombre: Robert C. Hall Dirección: ROCHE PALO ALTO LLC, Departamento Legal de Patentes, M/S A2-250, 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304
6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: 1 (una)
7. Honorarios totales (37CFR 3.41).... \$ 40.00 Autorizado para ser debitado a la cuenta bancaria: SI
8. Cuenta bancaria número: 18-1700
9. Declaración y firma A mi mejor leal saber y entender, la anterior información es verídica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia legal del documento original. <u>Brian Buckwalter</u> Firma (llegible) Fecha: <u>08/26/03</u> Reg. Nº 45.585 Cantidad total de páginas incluyendo cubierta, adjuntos y documento: 3 700041778 PATENTE: ROLLO: 013912 CUADRO: 0659

ILERA A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjurisdic No. 0920
Agosto de 1996

12

TRASPASO II

ROCHE PALO ALTO LLC, (Cedente) una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con su sede comercial principal en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland (Suiza)

Todos sus derechos, título e interés, para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos de América, Serie U.S. N° 60/457.130, radicada en Marzo 24, año 2003, intitulada:

INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA

Por James Patrick Dunn, Stephen Swallow y Zachary Kevin Sweeney

Así cómo también cualquier solicitud(es) posterior en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, cuya solicitud posterior reivindique cómo prioridad esta Solicitud Serie N° 60/457.130. Con respecto a la invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso a favor del Cedente, para todo el mundo, de todos los derechos, título e interés en ella; fue otorgado el 25 de Agosto, año 2003, por James Patrick Dunn, Stephen Swallow y Zachary Kevin Sweeney

El presente traspaso es para, pero no está limitado a los siguientes países y es por una adecuada y pecuniaria contraprestación, cuya recepción y suficiencia se reconocen por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhsan, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Federación Rusa,


ILBA A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Ministerial No. 0920
Agosto de 1996
70

170

Arabia Saudita, Sur África, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido, e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente formalmente traspasa al Cesionario el derecho para radicar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y para reivindicar la fecha de prioridad en el marco de cualquier tratado o convenio internacional de cualquiera de las anteriores solicitudes de patente U.S.A. traspasadas por el Cedente en este presente Traspaso. El Cedente se compromete a ejecutar cualquier traspaso y documentos adicionales, así como también a llevar a cabo cualquier actividad adicional necesaria para facilitar al Cesionario el disfrute pleno de los derechos del presente Traspaso.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO LLC

Fecha: Agosto 25, año 2003

Firma (ilegible) Nancy M. Cohen.

Vicepresidente

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss.
Condado de Santa Clara)

El día 25 de Agosto, año 2003, ante mi, Christina G. Myers, Notario Público, compareció personalmente Nancy M. Cohen, a quien personalmente conozco cómo la persona cuyo nombre suscribe el documento, y quien reconoció en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuó, formalizó el documento.

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible) Christina G. Myers

N. del T.: hay un sello notarial ilegible.

REGISTRADO: 08/26/2003

PATENTE ROLLO: 013912 CUADRO 0661


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

174

۱۲۱

1.1.1

- This public document**

- 3. acting in the capacity of Certifying Officer**

- Certified**

6. the fifth of March, 2004

- 8. No. 04011993-3**

10. Signature:

12.12.14

Joan C. Hampton

21726 (R0170)
Columbia
assign II 172

A 1131788

UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

February 23, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
August 26, 2003.

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. R. Grant

P. R. GRANT
Certifying Officer

Form PTO-1305
1-9-02RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2. Name and address of receiving party(ies):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASLE, SWITZERLAND3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment:

August 25, 2003

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/457,130, filed March 24, 2003

Attorney Docket No. R0170A-PRO

B. Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Robert C. Hall
ROCHE PALO ALTO LLC
Patent Law Department M/S A2-250
3431 Hillview Avenue
Palo Alto, California 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00☐ Enclosed☒ Authorized to be charged to deposit account8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Brian Buckwalter Reg. No. 46,585

Name of Person Signing

 8/26/03
Signature DateTotal number of pages including cover sheet, attachments and document: 3

RETURN FAX N . (660) 855-5322

Doc. #121982

700041778

PATENT

REEL: 013912 FRAME: 0559

124

Country: _____
Basel Ref. No. 21726

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/457,130, filed March 24, 2003, entitled

NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

by James Patrick Dunn, Stephen Swallow and Zachary Kevin Sweeney

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/457,130 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on August 25, 2003 by James Patrick Dunn, Stephen Swallow and Zachary Kevin Sweeney.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

42

175

Assignment II cont'd

Ref. 21726

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO LLC

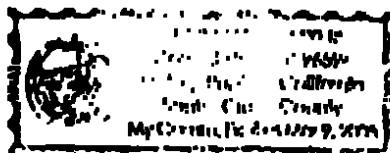
Date: 25 Aug 2003

By: Nancy M. Cohen
Nancy M. Cohen
Vice President

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On August 25, 2003, before me, Christina G. Myers, Notary Public, personally appeared Nancy M. Cohen, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal

Christina G. Myers

175

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05095661 00000000 Folios: 179
Fecha (MM): 2005-09-21 16:30:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 48
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha sept 21 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

127



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 181

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a) y/o Representante
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 95861
	Solicitud Internacional	PCT/EP2004/002995
	Fecha límite inicio fase Nacional	24 - 10 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1311
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

01 NOV. 2005

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia