

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-171897- -00000-0000

Fecha: 2012-10-01 16:27:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

### DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

#### SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA  
INVERSA

SOLICITANTE: MERCK CANADA INC.

DIRECCIÓN: 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 Canada.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Septiembre de 2012

P2012/000111

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-171897- -00000-0000

Fecha: 2012-10-01 16:27:17  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 5

## PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000111

### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: MERCK CANADA INC.

Dirección: 16711 Trans-Canada Highway,  
Kirkland, Québec H9H 3L1 Canada.

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense

Lugar de Constitución: Canadá

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

### IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.782.747 Btá  
TP 74.295

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNATA

Dirección: VER PAGINA ADJUNATA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNATA

5

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CA2011/000320

Fecha

Marzo 28, 2011

Publicación Internacional No. WO 2011/120133

Fecha

Octubre 06, 2011

6

Título (54) INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Clasificación Internacional (51) C07D 401/06; A61K 31/4439; A61P 31/18.

SI

Prioridad

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Marzo 30, 2010

Abril 07, 2010

(31) Número de Solicitud

61/318.824

61/321.573

9

Comprobante de pago No. 12-0097270

Fecha

Septiembre 21, 2012

10

**ANEXOS**

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Déclaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

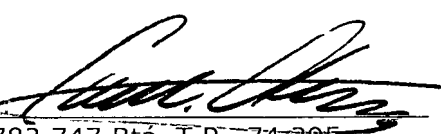
11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

## LISTA DE INVENTORES

PCT/CA2011/000320

### **Jason BURCH**

265 Brewster Avenue,  
Redwood City, California 94062,  
United States of America  
Nacionalidad: Canadiense

### **Bernard COTE**

113 Lucien Theriault,  
Notre-Dame-de-l'Île-Perrot,  
Québec J7V 7P2  
Canada  
Nacionalidad: Canadiense

### **Natalie NGUYEN**

5037 Rue Resther, Montreal,  
Québec H2J 2V9,  
Canada  
Nacionalidad: Canadiense

### **Chun Sing LI**

296 Rue Matisse,  
Dollard-Des-Orneaux,  
Québec H9A 3JG  
Canada  
Nacionalidad: Canadiense

X

**Miguel ST.ONGE**

177, 8e Avenue, Vandreuil-Dorion,

Québec J7T 3B3

Canadá

Nacionalidad: Canadiense

**Danny GAUVREAU**

815 Bouchard Street,

Saint-Lazare, Quebec J7T 3J1

Canadá

Nacionalidad: Canadiense

5

|                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |               |                                               |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|--------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br>NIT : 800.176.089-2<br>- / -                                                                                                                                          |                         |                                            |               |                                               |              |
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA                                                                              | RECIBO DE CAJA          |                                            |               | <b>No. 12 - 0097270</b>                       |              |
|                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |               | Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2012 - 15:09:39 |              |
| RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS                                                                                                                                                                            |                         |                                            |               | NI 830.122.870                                |              |
| *** Soporte del Pago ***                                                                                                                                                                                          |                         |                                            |               |                                               |              |
| TIPO PAGO                                                                                                                                                                                                         | BANCO                   | CUENTA                                     | No. PAGO      | FECHA PAGO                                    | VR. PAGO     |
| CONSIGNACION                                                                                                                                                                                                      | BANCO DE BOGOTA         | 062754387                                  | 493223371     | 20/09/2012                                    | 4.970.000.00 |
| *** Conceptos Pagados ***                                                                                                                                                                                         |                         |                                            |               |                                               |              |
| CANT.                                                                                                                                                                                                             | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. UNDITARIO |                                               | Vr. CONCEPTO |
| 1                                                                                                                                                                                                                 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 590.000.00    |                                               | 590.000.00   |
|                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |               |                                               | \$590.000.00 |
|                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            | =====         |                                               |              |
| SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**                                                                                                                                                            |                         |                                            |               |                                               |              |
| Responsable: _____                                                                                                                                                                                                |                         |                                            |               |                                               |              |
| Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____                                                                                                                                                                   |                         |                                            |               |                                               |              |
| Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia                                                                                                                                       |                         |                                            |               |                                               |              |
| Web: <a href="http://www.sic.gov.co">www.sic.gov.co</a> e-mail: <a href="mailto:info@sic.gov.co">info@sic.gov.co</a> Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 |                         |                                            |               |                                               |              |
| Septiembre 21 de 2012 - 15:09:41                                                                                                                                                                                  |                         |                                            |               |                                               |              |



No. 12-171897- -00000-0000

Fecha: 2012-10-01 16:27:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                       |                                                                                                                          |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>   | Indicación que se solicita una PCT                                                                                       |
| <input type="checkbox"/>              | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen). |
| <input type="checkbox"/>              | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/>   | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                      |
| CD. Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                      |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |

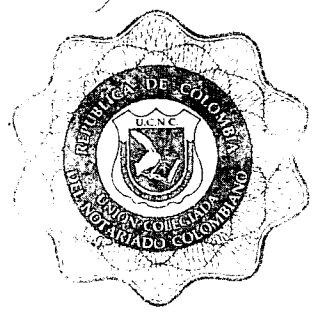
|                                                                                                                                                                 |  |                                                                      |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                                  |  | PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA<br>RELACIÓN DE ANEXOS |            |
| Dependencia:                                                                                                                                                    |  | Fecha: ____/____/____/<br>AAAA MM DD                                 | Recorrido: |
| Tipo de Radicación:    Entrada: <input type="checkbox"/> Salida: <input type="checkbox"/> Traslado: <input type="checkbox"/> Convenio: <input type="checkbox"/> |  |                                                                      |            |
| Radicador:                                                                                                                                                      |  |                                                                      | Planilla:  |

| ID | No. Radicación | Consecutivo | Item |
|----|----------------|-------------|------|
| 1  | 1              |             | 2    |
| 2  | -              |             |      |
| 3  | 12-171897-     | 0           |      |
| 4  |                |             |      |
| 5  |                |             |      |
| 6  |                |             |      |
| 7  |                |             |      |
| 8  |                |             |      |
| 9  |                |             |      |
| 10 |                |             |      |
| 11 |                |             |      |
| 12 |                |             |      |
| 13 |                |             |      |
| 14 |                |             |      |
| 15 |                |             |      |
| 16 |                |             |      |
| 17 |                |             |      |

| Item | Unidad de Conservación |
|------|------------------------|
| 1    | Bolsa                  |
| 2    | Caja                   |
| 3    | Libro                  |
| 4    | Sobre                  |
| 5    | Tomo                   |
| 6    | Otro                   |
| Item | Soporte Documental     |
| 7    | CD                     |
| 8    | Disquete               |
| 9    | DVD                    |
| 10   | Folleto                |
| 11   | Foto                   |
| 12   | Periódico              |
| 13   | Plano                  |
| 14   | Publicación Periódica  |
| 15   | USB                    |
| 10   | Otro                   |

Observaciones:

11 Anexo 1 CD



ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: (8392) -----

OCHO MIL TRESCIENTOS NOVENTA Y DOS -----

FECHA DE OTORGAMIENTO: VEINTITRÉS (23) DE -----

SEPTIEMBRE DE DOS MIL ONCE (2.011).-----

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE  
BOGOTA D.C.-----

SUPERINTENDENCIA DE NOTARIADO Y REGISTRO.-----

CÓDIGO NOTARIAL 1100100038. -----

FORMULARIO DE CALIFICACIÓN. -----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACIÓN DE DOCUMENTOS. -----

PERSONAS QUE INTERVIENEN: CARLOS REINALDO OLARTE, identificado  
con la cédula de ciudadanía número 79.782.747 expedida en Bogotá.-----

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca,  
República de Colombia, a los Veintitrés (23) días del mes de Septiembre de dos  
mil once (2011), ante mí **RODOLFO REY BERMUDEZ NOTARIO TREINTA Y  
OCHO (38E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.**-----

Compareció: **CARLOS REINALDO OLARTE**, mayor de edad, domiciliado y  
residente en la ciudad de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía  
número 79.782.747 expedida en Bogotá, de estado civil casado con sociedad  
conyugal vigente, quien obra en nombre propio y manifestó:-----

**PRIMERO.-** Presenta para su protocolización los siguientes documentos: 1. Cinco (5) folios útiles,  
en los que consta El Poder otorgado por la señora CYNTHIA A. FRANCISCO, de fecha 18 de  
Agosto de 2011 ante el Notario Público para el Estado de Nueva Jersey, texto en ingles y español,  
en su carácter de director, Gestión de activos de MERCK CANADA INC. -----

**SEGUNDO.-** Que de conformidad con lo expuesto y atendiendo a las  
prescripciones del artículo 56, 57 y 58 del Decreto 960 de 1970, los documentos  
mencionados, contenidos en cinco (5) folios útiles, quedan legalmente  
protocolizados ante el Notario Treinta y Ocho (38) del Circulo Bogotá, de manera  
que desde ahora quedan bajo su custodia y guarda para que surtan los efectos  
legales a que haya lugar y los interesados puedan consultarlos y obtener las  
copias que de el solicite. -----

-----**HASTA AQUÍ LA MINUTA**-----

**SE ADVIRTIÓ** al (a los) otorgante (s) de esta escritura de la **obligación que tiene**

(n) de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados con el fin de aclarar, modificar o corregir lo que le(s) pareciere; la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto.-----

Se advierte igualmente la necesidad de diligenciar los espacios en blanco correspondientes a la información personal y de trabajo consignados en el espacio destinado para la firma de los suscriptores del instrumento publico, con el objeto de confrontar la información solicitada con el contenido de la escritura previo a la autorización de la misma. -----

En consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por error o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del (los) otorgante (s) y del notario. -----

En tal caso, de la existencia de estos, deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por el (los) que intervino (eron) en la inicial y sufragada por el (ellos) mismo (s). (Artículo 35 decreto ley 960 de 1.970).-----

**ADVERTENCIA PARA TODOS LOS COMPARECIENTES QUE EXTIENDAN Y OTORGUEN INSTRUMENTOS, SEGÚN ART. 34 C.N., LEY 190 DE 1995, LEY 333 DE 1996 Y LEY 365 DE 1997.** Los comparecientes bajo la gravedad del juramento manifiestan clara y expresamente que todos los dineros, bienes muebles e inmuebles contenidos en este instrumento fueron adquiridos por medios y actividades lícitas. Así como el dinero con el que se efectúa el pago de los gastos notariales.-----

**OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN.** Leído el presente instrumento por el otorgante y advertido de la formalidad de Ley, estuvo de acuerdo con él lo aceptó en la forma como está redactado y en testimonio de que le da su asentimiento y aprobación lo firmó por ante mí y conmigo el Notario que de todo lo expuesto doy fe lo autorizo.-----

**CONSTANCIA:** El presente instrumento se extiende en la siguiente hoja de papel

Notarial No. 7700139740725-740732- - - - -

-----  
-----  
-----

OL  
OLAF

Go

The un

domici

hereby

**Juan**

with fa

judicial

Inventi

(topogi

Design

Names

Indicat

Certifi

Names

intellec

Republ

of El S

Hondur

Bolivar

said au

said pu

and 1

applica

counte

make

objecti

and ad

installr

by lav

comple

compe

prelim

arrangi

claims

ratify

appoin

substit

acts pr

power

require

they m

Signa

Name

Name

Date/

City/



8302



FOLIO ANTERIOR 7700139740725- - - - -  
DE LA ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO (8392) - - - - -  
OCHO MIL TRESCIENTOS NOVENTA Y DOS - - - - -  
DE FECHA: VEINTITRÉS (23) DE SEPTIEMBRE DE DOS  
MIL ONCE (2.011).-----  
OTORGADA EN LA NOTARIA TREINTA Y OCHO (38)

LEO REYES HERMUEZ  
Notario 38 del Círculo de Bogotá  
16

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.-----  
DERECHOS NOTARIALES.....\$ 44.000- - - - -  
SUPERINTENDENCIA.....\$3.700.00.-----  
FONDO NACIONAL DEL NOTARIADO.....\$3.700.00.-----  
IVA .....\$ 27.456- - - - -  
DECRETO 1681 DE SEPTIEMBRE 16 DE 1996 Y RESOLUCION 11621 DE  
DICIEMBRE 22 DE 2010 Y MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 DE  
DICIEMBRE 30 DE 2010. -----  
-----  
-----  
-----  
-----

CARLOS REINALDO OLARTE

C.C.

DIRECCIÓN RESIDENCIA:

DIRECCIÓN OFICINA:

TELEFONO RESIDENCIA:

TELEFONO OFICINA:

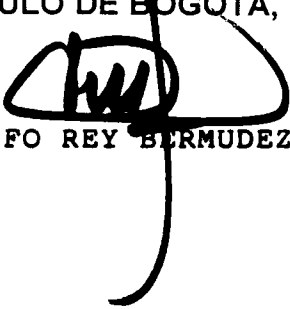
CELULAR:

ESTADO CIVIL:



EL NOTARIO TREINTA Y OCHO (38 E )

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

  
RODOLFO REY BERMUDEZ

124



JOHANNA V.  
201108681-PROTOCOLIZACIONES

  
M.I.J.M.

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

## General Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

**16711 Trans-Canada Highway Kirkland, Quebec H9H 3L1, Canada**

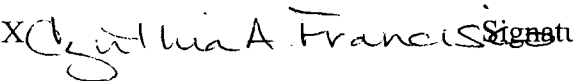
hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in Republic of Colombia, Republic of Costa Rica, Republic of Ecuador, Republic of El Salvador, Republic of Guatemala, Republic of Honduras, Republic of Nicaragua, Republic of Peru, Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Los suscritos,

**MERCK CANADA INC.**

domiciliados en

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual en la, República de Colombia, República de Costa Rica, República de Ecuador, República de El Salvador, República de Guatemala, República de Honduras, República de Nicaragua, República de Perú, República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:  Signature/Firma:

Name/Nombre: CYNTHIA A. FRANCISCO, DIRECTOR, ASSET MANAGEMENT

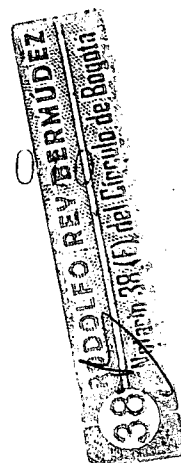
Name/Nombre:

Date/Fecha: August 18, 2011

Date/Fecha:

City, Country/Ciudad, País: RAHWAY, NJ, USA

City, Country/Ciudad, País:



# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

011

## MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

### Notarial Certification

On this date,

August 18, 2011

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **DIRECTOR, ASSET MANAGEMENT** of **MERCK CANADA INC.**

3. That **MERCK CANADA INC.** having its principal place of business located in **16711 Trans-Canada Highway Kirkland, Quebec H9H 3L1, Canada** is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):  
**CORPORATE RESOLUTION NO. 5 – PATENT MATTERS DATED FEBRUARY 22, 2011**

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

**CYNTHIA A. FRANCISCO**

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):



**BARBARA ANN COZZI**  
Notary Public of New Jersey  
My Commission Expires November 30, 2013

Este documento público es una traducción al español de un documento en idioma inglés  
presentado ante mí.

ROBERTO M. OLARTE GARCÍA

Traductor e Intérprete Oficial

Ministerio de Justicia

Licencia 0041/1996

*[Handwritten signature]*  
ROBERTO M. OLARTE GARCÍA  
Traductor e Intérprete Oficial  
Licencia No. 0041  
Ministerio de Justicia 1996  
001 FOTREY BERTINIER  
Circulo de la Justicia

**APOSTILLA**

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:  
BARBARA ANN COZZI
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE:  
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:  
BARBARA ANN COZZI, NOTARIO

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES  
2011 SET 21 A 11:42  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

**CERTIFICA**

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL DIA 1 DE SEPTIEMBRE DE 2011
7. POR: Andrew P Sidamon-Eristoff  
Tesorero de Estado
8. No. **A435871**
9. SELLO/TIMBRE: EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY
10. FIRMADO (ILEGIBLE)

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO  
095476  
Cuya firma es ilegible  
AS FUE EL CASO EN EL  
AS FUE EL CASO EN EL

Número de certificado: 121452429

Verifique este certificado en:

[https://www1.state.nj.us/TYTR\\_StandingCert/JSP/Verify\\_Cert.jsp](https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp)

## Poder

Firma: ilegible

Nombre: CYNTHIA A. FRANCISCO, DIRECTOR, GESTIÓN DE ACTIVOS

Fecha: 18 de agosto de 2011

Ciudad, País: RAHWAY, NJ, USA

013

---

## MODELO DE CERTIFICACIÓN NOTARIAL

### Certificación Notarial

En esta fecha, 18 de agosto de 2011

.....

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de DIRECTOR, GESTIÓN DE ACTIVOS de MERCK CANADA INC.

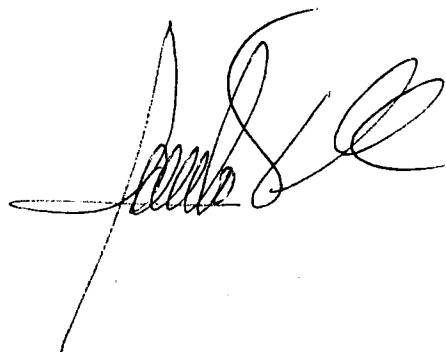
.....

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

RESOLUCIÓN CORPORATIVA NO. 5 – ASUNTOS DE PATENTES CON FECHA 22 DE FEBRERO DE 2011

(firma) BARBARA ANN COZZI  
NOTARIO PÚBLICO

**BARBARA ANN COZZI**  
**Notario Público para el Estado de Nueva Jersey**  
**Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2013**



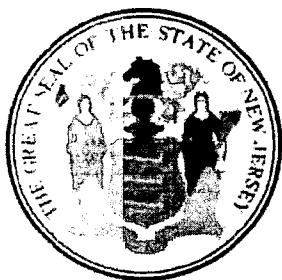
*APOSTILLE*

*(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)*

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 1ST DAY OF SEPTEMBER 2011
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff  
State Treasurer
8. NO: A435871
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 121452429

Verify this certificate at

[https://www1.state.nj.us/TYTR\\_StandingCert/JSP/Verify\\_Cert.jsp](https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp)



EN BLANCO

EN BLANCO

ES LA COPIA (**FOTOCOPIA**) NÚMERO =9= DE LA  
ESCRITURA PÚBLICA =8392= FECHA =23= DE  
=SEPTIEMBRE= DEL AÑO =2011= TOMADA DE SU  
ORIGINAL QUE SE EXPIDE CONFORME AL ARTÍCULO DEL  
DECRETO 2148 DE 1983, EN =12=  
HOJAS ÚTILES CON DESTINO  
AL =INTERESADO=

DADO EN BOGOTA, D.C. 19 DE JULIO DE 2012



**RODOLFO REY BERMUDEZ**

NOTARIO (38E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ





|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-1      | <b>Declaration: Entitlement to claim priority</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii))<br>Name | <b>In relation to this international application</b><br><br><b>MERCK FROSST CANADA LTD.</b><br>is entitled to claim priority of earlier application No. 61/318,824 by virtue of the following: |
| VIII-3-1(i)v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from BURCH, Jason to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 08 February 2011 (08.02.2011)                                                                                               |
| VIII-3-1(i)v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from COTE, Bernard to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 February 2011 (02.02.2011)                                                                                              |
| VIII-3-1(i)v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from NGUYEN, Natalie to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 March 2011 (02.03.2011)                                                                                               |
| VIII-3-1(i)v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from LI, Chun, Sing to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 01 February 2011 (01.02.2011)                                                                                             |
| VIII-3-1(i)v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from ST-ONGE, Miguel to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 March 2011 (02.03.2011)                                                                                               |
| VIII-3-1(i)v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from GAUVREAU, Danny to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 March 2011 (02.03.2011)                                                                                               |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-2      | <b>Declaration: Entitlement to claim priority</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii))<br>Name | <b>In relation to this international application</b><br><br><b>MERCK FROSST CANADA LTD.</b><br><b>is entitled to claim priority of earlier application No. 61/321,573 by virtue of the following:</b> |
| VIII-3-2(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from BURCH, Jason to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 08 February 2011 (08.02.2011)                                                                                                      |
| VIII-3-2(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from COTE, Bernard to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 February 2011 (02.02.2011)                                                                                                     |
| VIII-3-2(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from NGUYEN, Natalie to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 March 2011 (02.03.2011)                                                                                                      |
| VIII-3-2(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from LI, Chun, Sing to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 01 February 2011 (01.02.2011)                                                                                                    |
| VIII-3-2(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from ST-ONGE, Miguel to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 March 2011 (02.03.2011)                                                                                                      |
| VIII-3-2(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from GAUVREAU, Danny to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 March 2011 (02.03.2011)                                                                                                      |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                          |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1      | <b>Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:<br>Name (LAST, First) | <b>In relation to this international application</b><br><br><b>MERCK FROSST CANADA LTD. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:</b> |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from BURCH, Jason to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 08 February 2011 (08.02.2011)                                                                         |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from COTE, Bernard to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 February 2011 (02.02.2011)                                                                        |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from NGUYEN, Natalie to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 March 2011 (02.03.2011)                                                                         |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from LI, Chun, Sing to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 01 February 2011 (01.02.2011)                                                                       |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from ST-ONGE, Miguel to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 March 2011 (02.03.2011)                                                                         |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from GAUVREAU, Danny to MERCK FROSST CANADA LTD., dated 02 March 2011 (02.03.2011)                                                                         |



## (51) International Patent Classification:

**C07D 401/06** (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)

## (21) International Application Number:

PCT/CA2011/000320

## (22) International Filing Date:

28 March 2011 (28.03.2011)

## (25) Filing Language:

English

## (26) Publication Language:

English

## (30) Priority Data:

61/318,824 30 March 2010 (30.03.2010) US  
61/321,573 7 April 2010 (07.04.2010) US

(71) **Applicant** (for all designated States except US): **MERCK FROSST CANADA LTD.** [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

(72) **Inventors; and**

(75) **Inventors/Applicants** (for US only): **BURCH, Jason** [CA/US]; 2645 Brewster Avenue, Redwood City, California 94062 (US). **COTE, Bernard** [CA/CA]; 113 Lucien Theriault, Notre-Dame-de-l'Île-Perrot, Québec J7V 7P2 (CA). **NGUYEN, Natalie** [CA/CA]; 5037 Rue Resther, Montreal, Québec H2J 2V9 (CA). **LI, Chun, Sing** [CA/CA]; 296 Rue Matisse, Dollard-Des-Ormeaux, Québec H9A 3J6 (CA). **ST-ONGE, Miguel** [CA/CA]; 177, 8e Avenue, Vaudreuil-Dorion, Québec J7T 3B3 (CA). **GAUVREAU, Danny** [CA/CA]; 815 Bouchard Street, Saint-Lazare, Québec J7T 3J1 (CA).

(74) **Agent:** **NORTON ROSE OR LLP/S.E.N.C.R.L., s.r.l.**; Suite 2500, 1 Place Ville Marie, Montréal, Québec H3B 1R1 (CA).

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

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

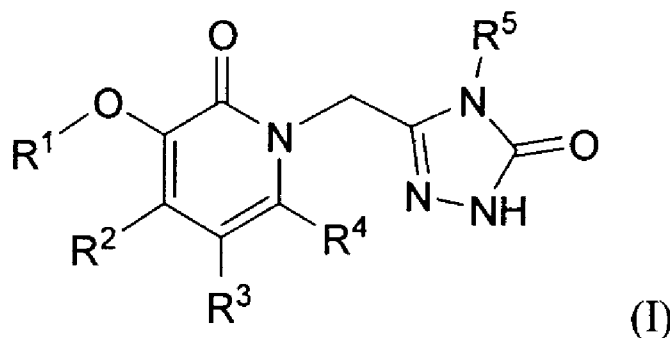
**Declarations under Rule 4.17:**

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

**Published:**

- with international search report (Art. 21(3))

(54) **Title:** NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS



(57) **Abstract:** Heteroaromatic compounds of Formula I: (I) are HIV reverse transcriptase inhibitors, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are defined herein. The compounds of Formula I and their pharmaceutically acceptable salts are useful in the inhibition of HIV reverse transcriptase, the prophylaxis and treatment of infection by HIV and in the prophylaxis, delay in the onset or progression, and treatment of AIDS. The compounds and their salts can be employed as ingredients in pharmaceutical compositions, optionally in combination with other antivirals, immunomodulators, antibiotics or vaccines.

## TITLE OF THE INVENTION

## NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

## FIELD OF THE INVENTION

5           The present invention is directed to certain 3-(optionally substituted aromatic and aliphatic hydrocarbyloxy)-1-[(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-pyridin-2(1*H*)-one compounds and their use for the inhibition of HIV reverse transcriptase, the prophylaxis of HIV infection and HIV replication, the treatment of HIV infection and HIV replication, the prophylaxis of AIDS, the treatment of AIDS, and the delay in the onset and/or progression of  
10   AIDS.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

          The retrovirus designated human immunodeficiency virus (HIV), particularly the strains known as HIV type-1 (HIV-1) and type-2 (HIV-2), have been etiologically linked to the  
15   immunosuppressive disease known as acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). HIV seropositive individuals are initially asymptomatic but typically develop AIDS related complex (ARC) followed by AIDS. Affected individuals exhibit severe immunosuppression which makes them highly susceptible to debilitating and ultimately fatal opportunistic infections. Replication of HIV by a host cell requires integration of the viral genome into the host cell's DNA. Since  
20   HIV is a retrovirus, the HIV replication cycle requires transcription of the viral RNA genome into DNA via an enzyme known as reverse transcriptase (RT).

          Reverse transcriptase has three known enzymatic functions: The enzyme acts as an RNA-dependent DNA polymerase, as a ribonuclease, and as a DNA-dependent DNA polymerase. In its role as an RNA-dependent DNA polymerase, RT transcribes a single-stranded  
25   DNA copy of the viral RNA. As a ribonuclease, RT destroys the original viral RNA and frees the DNA just produced from the original RNA. And as a DNA-dependent DNA polymerase, RT makes a second, complementary DNA strand using the first DNA strand as a template. The two strands form double-stranded DNA, which is integrated into the host cell's genome by the integrase enzyme.

30           It is known that compounds that inhibit enzymatic functions of HIV RT will inhibit HIV replication in infected cells. These compounds are useful in the prophylaxis or treatment of HIV infection in humans. Among the compounds approved for use in treating HIV infection and AIDS are the RT inhibitors 3'-azido- 3'-deoxythymidine (AZT), 2',3'-dideoxyinosine (ddI), 2',3'- dideoxycytidine (ddC), d4T, 3TC, nevirapine, delavirdine, efavirenz,  
35   abacavir, emtricitabine, and tenofovir.

          While each of the foregoing drugs is effective in treating HIV infection and AIDS, there remains a need to develop additional HIV antiviral drugs including additional RT inhibitors. A particular problem is the development of mutant HIV strains that are resistant to

the known inhibitors. The use of RT inhibitors to treat AIDS often leads to viruses that are less sensitive to the inhibitors. This resistance is typically the result of mutations that occur in the reverse transcriptase segment of the pol gene. The continued use of antiviral compounds to prevent HIV infection will inevitably result in the emergence of new resistant strains of HIV.

5 Accordingly, there is a particular need for new RT inhibitors that are effective against mutant HIV strains.

The following references are of interest as background:

Clemo et al., *J. Chem. Soc.* 1954, pp. 2693-2702 discloses certain derivatives of the 4-oxo-3-(2-pyridyl)pyridocoline system and in particular discloses 6-methyl-6'-phenoxy-2,2'-methylenedipyridine.

10 Sweeney et al., *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters* 2008, vol. 18, pp. 4348-4351 discloses a series of triazolinones that were found to be non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase.

WO 2001/034578 discloses certain substituted azoles (including, for example, certain imidazoles and benzimidazoles) having anti-*Helicobacter pylori* activity. In particular, WO '578 discloses 1-[(3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methyl]-1*H*-benzimidazole (see Compound 91 on page 40).

WO 2004/085406 and corresponding US 7189718 disclose certain benzyl pyridazinones as reverse transcriptase inhibitors.

20 WO 2005/102989 and corresponding US 7166738 disclose certain N-phenyl 2-phenylacetamides to be non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

WO 2006/067587 discloses certain biaryl ether derivatives to be modulators of the reverse transcriptase enzyme.

WO 2007/045572 and WO 2007/045573 disclose certain 2-(2-phenoxyphenyl) N-phenyl acetamides as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

WO 2008/076225 discloses certain indazoles, benzotriazoles and related bicyclic compounds as HIV reverse transcriptase inhibitors.

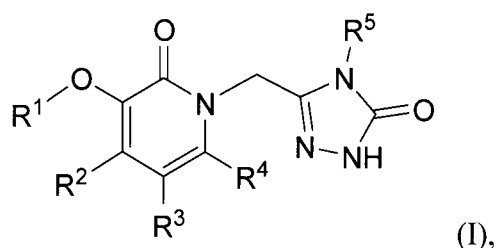
WO 2009/067166 discloses certain aryloxy-, cycloalkyloxy-, and heterocyclyloxy-pyridines and related compounds. The compounds are HIV reverse transcriptase inhibitors suitable, for example, for the treatment of infection by HIV. Among the compounds disclosed are certain 3-(3,5-disubstituted phenoxy)-1-(1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ylmethyl)-4-(substituted)pyridin-2(1*H*)-ones.

US 2004/0192704 discloses certain 3-(phenoxy)benzyl substituted 5-membered triazolones, oxadiazolones, and thiadiazolones. The compounds are disclosed to be non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors useful for the treatment or prophylaxis of HIV mediated diseases.

US 2007/0021442 and WO 2007/015812 disclose certain substituted aromatic compounds. The compounds are HIV reverse transcriptase inhibitors suitable, for example, for the treatment of infection by HIV.

## 5 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to certain 3-(optionally substituted phenoxy)-1-[(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-pyridin-2(1H)-one compounds and their use in the inhibition of HIV reverse transcriptase, the prophylaxis of infection by HIV, the treatment of infection by HIV, and the prophylaxis, treatment, and delay in the onset or progression of  
 10 AIDS and/or ARC. More particularly, the present invention includes compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein:

R<sup>1</sup> is C<sub>1-10</sub> alkyl, CycA, or AryA;

15 CycA is C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from 1 to 4 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl;

AryA is aryl which is optionally substituted with a total of from 1 to 6 substituents, wherein:

(i) from zero to 6 substituents are each independently:

- 20 (1) C<sub>1-6</sub> alkyl,  
 (2) C<sub>1-6</sub> haloalkyl,  
 (3) C<sub>1-6</sub> alkyl substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, NO<sub>2</sub>, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA,  
 25 S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, or N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,  
 (4) C<sub>2-6</sub> alkenyl,  
 (5) C<sub>2-6</sub> alkenyl substituted with from 1 to 3 substituents each of which is  
 30 independently OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, NO<sub>2</sub>, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA, S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB,

N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, or  
N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,

(6) C<sub>2-6</sub> alkynyl,

(7) C<sub>2-6</sub> alkynyl substituted with from 1 to 3 substituents each of which is  
independently OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, NO<sub>2</sub>, N(RA)RB,  
C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA,  
S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB,  
N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, or  
N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,

(8) O-C<sub>1-6</sub> alkyl,

(9) O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,

(10) OH,

(11) halogen,

(12) CN,

(13) NO<sub>2</sub>,

(14) N(RA)RB,

(15) C(O)N(RA)RB,

(16) C(O)RA,

(17) C(O)-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,

(18) C(O)ORA,

(19) OC(O)N(RA)RB,

(20) SRA,

(21) S(O)RA,

(22) S(O)<sub>2</sub>RA,

(23) S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,

(24) N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB,

(25) N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,

(26) N(RA)C(O)RB,

(27) N(RA)C(O)N(RA)RB,

(28) N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB, or

(29) N(RA)CO<sub>2</sub>RB, and

(ii) from zero to 2 substituents are each independently:

(1) CycQ,

(2) AryQ,

(3) HetQ,

(4) HetR,

(5) J-CycQ,

(6) J-AryQ,

- (7) J-HetQ,
- (8) J-HetR,
- (9) C<sub>1-6</sub> alkyl substituted with CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, or J-HetR,
- 5 (10) C<sub>2-6</sub> alkenyl substituted with CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, or J-HetR, or
- (11) C<sub>2-6</sub> alkynyl substituted with CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, or J-HetR;

each CycQ is independently C<sub>3-8</sub> cycloalkyl or C<sub>5-8</sub> cycloalkenyl, wherein the cycloalkyl or  
 10 cycloalkenyl is optionally substituted with from 1 to 4 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl;

each AryQ is independently phenyl or naphthyl, wherein the phenyl or naphthyl is optionally  
 substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, CN,  
 15 NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, SO<sub>2</sub>RA, SO<sub>2</sub>N(RA)RB, or SO<sub>2</sub>N(RA)C(O)RB;

each HetQ is independently a heteroaryl which is optionally substituted with from 1 to 4  
 substituents each of which is independently halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, OH,  
 20 O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SO<sub>2</sub>RA, N(RA)C(O)N(RA)RB, or N(RA)CO<sub>2</sub>RB;

each HetR is independently a 4- to 7-membered, saturated or unsaturated, non-aromatic  
 heterocyclic ring (e.g., a mono-unsaturated heterocyclic ring) containing at least one  
 carbon atom and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, where  
 25 each S is optionally oxidized to S(O) or S(O)<sub>2</sub>, and wherein the saturated or unsaturated heterocyclic ring is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently halogen, CN, C<sub>1-6</sub> alkyl, OH, oxo, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, or SO<sub>2</sub>RA;

each J is independently:

- 30 (i) O,
- (ii) S,
- (iii) S(O),
- (iv) S(O)<sub>2</sub>,
- (v) O-C<sub>1-6</sub> alkylene,
- 35 (vi) S-C<sub>1-6</sub> alkylene,
- (vii) S(O)-C<sub>1-6</sub> alkylene,
- (viii) S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkylene,
- (ix) N(RA), or

(x) N(RA)-C<sub>1-6</sub> alkylene;

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently:

- (1) H,
- (2) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- 5 (3) C<sub>1-6</sub> haloalkyl,
- (4) C<sub>1-6</sub> alkyl substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, NO<sub>2</sub>, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA, S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,
- 10 OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, or N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
- (5) O-C<sub>1-6</sub> alkyl in which the alkyl is optionally substituted with OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA, or S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (6) O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,
- 15 (7) halogen,
- (8) CN,
- (9) NO<sub>2</sub>,
- (10) N(RA)RB,
- (11) C(O)N(RA)RB,
- 20 (12) C(O)RA,
- (13) C(O)-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,
- (14) C(O)ORA,
- (15) OC(O)RA,
- (16) OC(O)N(RA)RB,
- 25 (17) SRA,
- (18) S(O)RA,
- (19) S(O)<sub>2</sub>RA,
- (20) S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (21) N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB,
- 30 (22) N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (23) N(RA)C(O)RB,
- (24) N(RA)C(O)N(RA)RB,
- (25) N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB,
- (26) N(RA)CO<sub>2</sub>RB,
- 35 (27) N(RC)RD,
- (28) C(O)N(RC)RD,
- (29) OC(O)N(RC)RD,
- (30) S(O)<sub>2</sub>N(RC)RD,

- (31)  $N(R^A)S(O)_2N(R^C)R^D$ ,  
 (32)  $N(R^A)C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (33)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (34)  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  
 (35)  $O-C_{3-8}$  cycloalkyl,  
 (36) AryX, or  
 (37) HetX;

wherein AryX independently has the same definition as AryQ, and HetX independently has the same definition as HetQ;

10  $R^4$  is H,  $C_{1-6}$  alkyl, AryZ, HetZ, halogen, CN, or  $C_{1-6}$  fluoroalkyl;

AryZ independently has the same definition as AryQ;

HetZ independently has the same definition as HetQ;

$R^5$  is H or  $C_{1-6}$  alkyl;

each aryl is independently (i) phenyl, (ii) a 9- or 10-membered bicyclic, fused carbocyclic ring  
 15 system in which at least one ring is aromatic, or (iii) an 11- to 14-membered tricyclic, fused carbocyclic ring system in which at least one ring is aromatic;

each heteroaryl is independently (i) a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing from 1 to  
 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein each N is optionally in  
 the form of an oxide, or (ii) a 9- or 10-membered heterobicyclic, fused ring system  
 20 containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein  
 either one or both of the rings contain one or more of the heteroatoms, at least one ring is  
 aromatic, each N is optionally in the form of an oxide, and each S in a ring which is not  
 aromatic is optionally  $S(O)$  or  $S(O)_2$ ;

each  $R^A$  is independently H or  $C_{1-6}$  alkyl;

25 each  $R^B$  is independently H or  $C_{1-6}$  alkyl; and

each pair of  $R^C$  and  $R^D$  together with the nitrogen to which they are both attached form a 4- to  
 7-membered saturated or unsaturated, non-aromatic ring (e.g., a mono-unsaturated ring)  
 which optionally contains a heteroatom in addition to the N to which  $R^C$  and  $R^D$  are  
 attached, wherein the additional heteroatom is selected from N, O, and S; wherein the  
 30 ring is optionally substituted with 1 or 2 substituents each of which is independently  $C_{1-6}$   
 alkyl,  $C(O)R^A$ ,  $C(O)OR^A$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ , or  $S(O)_2R^A$ ; and wherein the optional S in  
 the ring is optionally in the form of  $S(O)$  or  $S(O)_2$ .

The present invention also includes pharmaceutical compositions containing a  
 compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention  
 35 further includes methods involving compounds of Formula I for the treatment of AIDS, the delay  
 in the onset or progression of AIDS, the prophylaxis of AIDS, the prophylaxis of infection by  
 HIV, and the treatment of infection by HIV.

Other embodiments, aspects, classes, sub-classes and features of the present invention are either further described in or will be apparent from the ensuing description, examples and appended claims.

## 5 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of Formula I above, and pharmaceutically acceptable salts thereof, are HIV reverse transcriptase inhibitors. The compounds are useful for inhibiting HIV reverse transcriptase and for inhibiting HIV replication *in vitro* and *in vivo*. More particularly, the compounds of Formula I inhibit the polymerase function of HIV-1 reverse transcriptase.

10 Based upon the testing of representative compounds of the invention in the assay set forth in Example 9 below, it is known that compounds of Formula I inhibit the RNA-dependent DNA polymerase activity of HIV-1 reverse transcriptase. Representative compounds of the present invention (see, e.g., the compounds of Examples 1 to 8) also exhibit activity against drug resistant forms of HIV (e.g., mutant strains of HIV-1 in which reverse transcriptase has a  
15 mutation at lysine 103 → asparagine (K103N) and/or tyrosine 181 → cysteine (Y181C) ), and thus can exhibit decreased cross-resistance against currently approved antiviral therapies.

A first embodiment of the present invention (alternatively referred to herein as "Embodiment E1") is a compound of Formula I (alternatively and more simply referred to as "Compound I"), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each CycQ is  
20 independently C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from 1 to 4 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, OH, O-C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; and all other variables in Formula I are as originally defined (i.e., as defined in the Summary of the Invention).

A second embodiment of the present invention (Embodiment E2) is a compound  
25 of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each CycQ is independently C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, OH, O-C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; and all other variables are as originally defined.

A third embodiment of the present invention (Embodiment E3) is a compound of  
30 Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each CycQ is independently C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents, each of which is independently Cl, Br, F, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, or OCF<sub>3</sub>; and all other variables are as originally defined.

A fourth embodiment of the present invention (Embodiment E4) is a compound of  
35 Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryQ is phenyl or naphthyl, wherein the phenyl or naphthyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently halogen, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, OH, O-C<sub>1-4</sub> alkyl, O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, SO<sub>2</sub>RA,

SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, or SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E3. In an aspect of this embodiment, any R<sup>A</sup> or R<sup>B</sup> which is part of AryQ is H or C<sub>1-4</sub> alkyl. As noted below, when any variable that occurs more than once in Formula I, its definition at each occurrence is independent of its definition at the other occurrences; thus, it is understood that the definitions of R<sup>A</sup> and R<sup>B</sup> for AryQ in this aspect are independent of and do not necessarily apply to the definitions of R<sup>A</sup> and R<sup>B</sup> that occur elsewhere in Formula I.

A fifth embodiment of the present invention (Embodiment E5) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryQ is phenyl, which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently Cl, Br, F, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)N(H)CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, or SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E3.

A sixth embodiment of the present invention (Embodiment E6) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryQ is phenyl, which is optionally substituted with from 1 or 2 substituents each of which is independently Cl, Br, F, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, or OCF<sub>3</sub>; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E3.

A seventh embodiment of the present invention (Embodiment E7) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein HetQ is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing a total of from 1 to 4 heteroatoms each of which is independently selected from N, O and S, wherein the heteroaromatic ring is optionally substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) O-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
- (5) OH,
- (6) C(O)R<sup>A</sup>,
- (7) CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, or
- (8) SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>;

and all other variables are as originally defined or as defined in any of one of Embodiments E1 to E6. In an aspect of Embodiment E7, the heteroaromatic ring contains a total of from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 to 4 N atoms, zero or 1 O atom, and zero or 1 S atom. In another aspect of this embodiment, any R<sup>A</sup> or R<sup>B</sup> which is part of HetQ is H or C<sub>1-4</sub> alkyl. In still another aspect of this embodiment, the heteroaromatic ring contains a total of from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 to 4 N atoms, zero or 1 O atom, and zero or 1 S atom; and any R<sup>A</sup> or R<sup>B</sup> which is part of HetQ is H or C<sub>1-4</sub> alkyl.

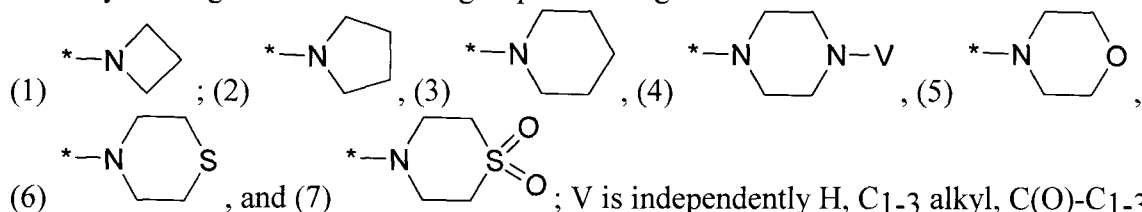
An eighth embodiment of the present invention (Embodiment E8) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein HetQ is a heteroaromatic ring selected from the group consisting of pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, and thiadiazolyl, wherein the heteroaromatic ring is optionally substituted with from 1 to 2 substituents each of which is independently a C<sub>1-4</sub> alkyl; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E6.

A ninth embodiment of the present invention (Embodiment E9) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein HetR is a 4- to 7-membered, saturated heterocyclic ring containing an N atom and optionally containing an additional heteroatom selected from N, O and S, wherein (i) the heterocyclic ring is attached to the rest of the compound via an N atom, (ii) the optional S atom is optionally oxidized to S(O) or S(O)<sub>2</sub>, and (iii) the heterocyclic ring is optionally substituted with from 1 to 3 substituents, each of which is independently:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) O-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
- (5) oxo,
- (6) C(O)RA,
- (7) CO<sub>2</sub>RA, or
- (8) SO<sub>2</sub>RA;

and all other variables are as originally defined or a defined in any one Embodiments E1 to E8.

A tenth embodiment of the present invention (Embodiment E10) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein HetR is a saturated heterocyclic ring selected from the group consisting of:



defined in any one of Embodiments E1 to E8. In an aspect of this embodiment, V is independently H, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, or S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. In another aspect of this embodiment, V is CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, or S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. In still another aspect of this embodiment, V is CH<sub>3</sub>.

An eleventh embodiment of the present invention (Embodiment E11) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each J is independently:

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

and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E10.

A twelfth embodiment of the present invention (Embodiment E12) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each J is independently:

- 15 (i) O,
- (ii) S,
- (iii) S(O),
- (iv) S(O)<sub>2</sub>,
- (v) OCH<sub>2</sub>,
- 20 (vi) SCH<sub>2</sub>,
- (vii) S(O)CH<sub>2</sub>,
- (viii) S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,
- (ix) N(RA), or
- (x) N(RA)CH<sub>2</sub>;

25 and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E10.

A thirteenth embodiment of the present invention (Embodiment E13) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryA is phenyl or naphthyl, wherein the phenyl or naphthyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (3) C<sub>2-4</sub> alkenyl,
- (4) C<sub>2-4</sub> alkenyl substituted with CN,
- 35 (5) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (6) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (7) OH,
- (8) halogen,

- (9) CN,
- (10) NO<sub>2</sub>,
- (11) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (12) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- 5 (13) C(O)R<sup>A</sup>,
- (14) CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,
- (15) SRA,
- (16) S(O)R<sup>A</sup>,
- (17) SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,
- 10 (18) SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (19) SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, or

(20) CycQ, with the proviso that no more than 2 of the substituents are CycQ;

wherein each CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, OH, O-C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; and all other variables in Formula I are as originally defined. In an aspect of this embodiment, any R<sup>A</sup> or R<sup>B</sup> which is part of AryA is H or C<sub>1-4</sub> alkyl.

A fourteenth embodiment of the present invention (Embodiment E14) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryA is phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) halogen,
- 25 (5) CN,
- (6) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
- (7) CycQ, with the proviso that no more than one substituent is CycQ, and wherein CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl;

and all other variables are as originally defined. In an aspect of Embodiment E14, the C<sub>1-4</sub> haloalkyl substituent is C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl; i.e., the 1 to 3 substituents are each independently (1) C<sub>1-4</sub> alkyl, (2) C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl, (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl, (4) halogen, (5) CN, (6) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or (7) CycQ, with the proviso that no more than one substituent is CycQ, and wherein CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl.

A fifteenth embodiment of the present invention (Embodiment E15) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryA is phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted with from 1 to 2 substituents each of which is independently:

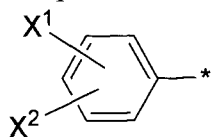
- (1) CH<sub>3</sub>,

- (2) CF<sub>3</sub>,
- (3) CHF<sub>2</sub>,
- (4) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,
- (5) OCH<sub>3</sub>,
- (6) Cl,
- (7) Br,
- (8) F,
- (9) CN,
- (10) SCH<sub>3</sub>, or

(11) cyclopropyl, with the proviso that no more than one substituent is cyclopropyl; and all other variables are as originally defined.

A sixteenth embodiment of the present invention (Embodiment E16) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryA is phenyl which has two substituents, one of which is at the 3-position of the phenyl ring and the other is at the 5-position of the phenyl ring; and all other variables are as originally defined. In an aspect of Embodiment E16, the two substituents on the phenyl ring in AryA are independently selected from the list of substituents in Embodiment E13. In another aspect of this embodiment, the two substituents on the phenyl ring in AryA are independently selected from the list of substituents in Embodiment E14. In still another aspect of this embodiment, the two substituents on the phenyl ring in AryA are independently selected from the list of substituents in Embodiment E15.

A seventeenth embodiment of the present invention (Embodiment E17) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryA is



; wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently:

- (1) H,
- (2) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (4) C<sub>2-4</sub> alkenyl,
- (5) C<sub>2-4</sub> alkenyl substituted with CN,
- (6) OH,
- (7) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (8) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (9) halogen,
- (10) CN,
- (11) NO<sub>2</sub>,
- (12) N(RA)RB,
- (13) C(O)N(RA)RB,

- (14) C(O)RA,
- (15) CO<sub>2</sub>RA,
- (16) SRA,
- (17) S(O)RA,
- 5 (18) SO<sub>2</sub>RA,
- (19) SO<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (20) SO<sub>2</sub>N(RA)C(O)RB, or
- (21) CycQ; wherein:

each CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from  
 10 1 to 3 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, OH,  
 O-C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl;

and all other variables are as originally defined.

An eighteenth embodiment of the present invention (Embodiment E18) is a  
 compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryA is 3-chloro-  
 15 5-cyanophenyl; and all other variables are as originally defined.

A nineteenth embodiment of the present invention (Embodiment E19) is a  
 compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryX  
 independently has the same definition as AryQ as set forth in Embodiment E4; and all other  
 variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

20 A twentieth embodiment of the present invention (Embodiment E20) is a  
 compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryX  
 independently has the same definition as AryQ as set forth in Embodiment E5; and all other  
 variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

25 A twenty-first embodiment of the present invention (Embodiment E21) is a  
 compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryX  
 independently has the same definition as AryQ as set forth in Embodiment E6; and all other  
 variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

30 A twenty-second embodiment of the present invention (Embodiment E22) is a  
 compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein HetX  
 independently has the same definition as HetQ as set forth in Embodiment E7; and all other  
 variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

35 A twenty-third embodiment of the present invention (Embodiment E23) is a  
 compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein HetX  
 independently has the same definition as HetQ as set forth in Embodiment E8; and all other  
 variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

A twenty fourth embodiment of the present invention (Embodiment E24) is a  
 compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryZ

independently has the same definition as AryQ as set forth in Embodiment E4; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

A twenty-fifth embodiment of the present invention (Embodiment E25) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryZ  
5 independently has the same definition as AryQ as set forth in Embodiment E5; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

A twenty-sixth embodiment of the present invention (Embodiment E26) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryZ  
10 independently has the same definition as AryQ as set forth in Embodiment E6; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

A twenty-seventh embodiment of the present invention (Embodiment E27) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein HetZ  
independently has the same definition as HetQ as set forth in Embodiment E7; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

A twenty-eighth embodiment of the present invention (Embodiment E28) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein HetZ  
15 independently has the same definition as HetQ as set forth in Embodiment E8; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

A twenty-ninth embodiment of the present invention (Embodiment E29) is a  
20 compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently:

- (1) H,
- (2) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- 25 (4) CH<sub>2</sub>OH,
- (5) CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (6) CH<sub>2</sub>CN,
- (7) CH<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (8) CH<sub>2</sub>C(O)N(RA)RB,
- 30 (9) CH<sub>2</sub>C(O)RA,
- (10) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>RA,
- (11) CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>RA,
- (12) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (13) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- 35 (14) halogen,
- (15) CN,
- (16) NO<sub>2</sub>,
- (17) N(RA)RB,

(18)  $C(O)N(RA)RB$ ,

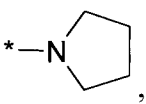
(19)  $C(O)RA$ ,

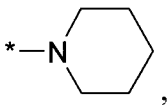
(20)  $C(O)-C_{1-4}$  haloalkyl,

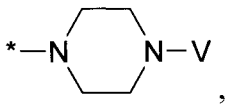
(21)  $C(O)ORA$ ,

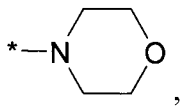
(22)  $SRA$ ,

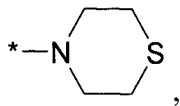
(23)  $S(O)_2RA$ ,

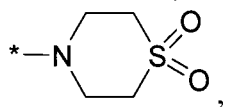
(24) ,

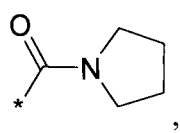
(25) ,

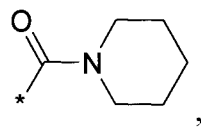
(26) ,

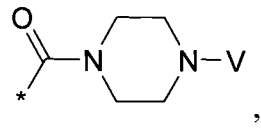
(27) ,

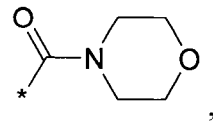
(28) ,

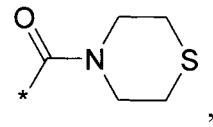
(29) ,

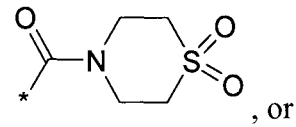
(30) ,

(31) ,

(32) ,

(33) ,

(34) ,

(35) , or

(36)  $C_{3-7}$  cycloalkyl;

20 V is H,  $CH_3$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)OCH_3$ , or  $S(O)_2CH_3$ ;  $R^4$  is H,  $C_{1-4}$  alkyl, Cl, Br, F, CN, or  $C_{1-4}$  fluoroalkyl; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E18.

A thirtieth embodiment of the present invention (Embodiment E30) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R<sup>2</sup> is:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- 5 (2) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (5) halogen,
- (6) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
- 10 (7) C<sub>3-7</sub> cycloalkyl;

R<sup>3</sup> is:

- (1) H,
- (2) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- 15 (4) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (5) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (6) halogen,
- (7) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
- (8) C<sub>3-7</sub> cycloalkyl;

20 R<sup>4</sup> is H; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E18.

A thirty-first embodiment of the present invention (Embodiment E31) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R<sup>2</sup> is:

- 25 (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) O-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
- (5) Cl,
- 30 (6) Br,
- (7) F,
- (8) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
- (9) C<sub>3-6</sub> cycloalkyl; and

R<sup>3</sup> is:

- 35 (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) O-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,

- (5) Cl,
- (6) Br,
- (7) F,
- (8) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
- 5 (9) C<sub>3-6</sub> cycloalkyl;

R<sup>4</sup> is H; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E18.

A thirty-second embodiment of the present invention (Embodiment E32) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

10 R<sup>2</sup> is:

- (1) CH<sub>3</sub>,
- (2) CF<sub>3</sub>,
- (3) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- (4) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,
- 15 (5) OCH<sub>3</sub>,
- (6) OCF<sub>3</sub>,
- (7) Cl,
- (8) Br,
- (9) F,
- 20 (10) SCH<sub>3</sub>, or
- (11) cyclopropyl; and

R<sup>3</sup> is:

- (1) H,
- (2) CH<sub>3</sub>,
- 25 (3) CF<sub>3</sub>,
- (4) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- (5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,
- (6) OCH<sub>3</sub>,
- (7) OCF<sub>3</sub>,
- 30 (8) Cl,
- (9) Br,
- (10) F,
- (11) SCH<sub>3</sub>, or
- (12) cyclopropyl;

35 R<sup>4</sup> is H; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E18.

A thirty-third embodiment of the present invention (Embodiment E33) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R<sup>2</sup> is:

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

R<sup>3</sup> is:

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

R<sup>4</sup> is H; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E18. In an aspect of Embodiment E33, R<sup>3</sup> is H.

A thirty-fourth embodiment of the present invention (Embodiment E34) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R<sup>2</sup> is CF<sub>3</sub>, Cl, or Br; R<sup>3</sup> is H, Cl, Br, or F; R<sup>4</sup> is H; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of Embodiments E1 to E18. In an aspect of Embodiment E34, R<sup>3</sup> is H.

A thirty-fifth embodiment of the present invention (Embodiment E35) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>5</sup> is H or C<sub>1-4</sub> alkyl; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

A thirty-sixth embodiment of the present invention (Embodiment E36) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>5</sup> is H or C<sub>1-3</sub> alkyl; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

A thirty-seventh embodiment of the present invention (Embodiment E37) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>5</sup> is H, CH<sub>3</sub>, or CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; and all other variables are as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments.

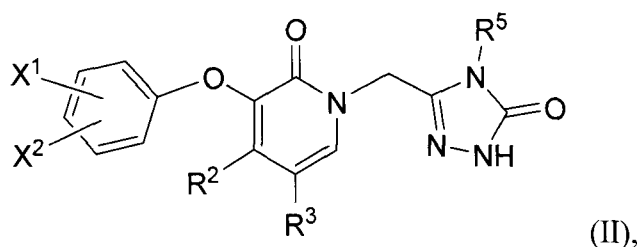
A thirty-eighth embodiment of the present invention (Embodiment E38) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>A</sup> and R<sup>B</sup> are

each independently H or C<sub>1-4</sub> alkyl; and all other variables are as originally defined or as defined in any of the preceding embodiments.

A thirty-ninth embodiment of the present invention (Embodiment E39) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>A</sup> and R<sup>B</sup> are each independently H or C<sub>1-3</sub> alkyl; and all other variables are as originally defined or as defined in any of the preceding embodiments.

A fortieth embodiment of the present invention (Embodiment E40) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>A</sup> and R<sup>B</sup> are each independently H or CH<sub>3</sub>; and all other variables are as originally defined or as defined in any of the preceding embodiments.

A first class of compounds of the present invention (alternatively referred to herein as "Class C1") includes compounds of Formula II:



and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently:

- (1) H,
- (2) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (4) C<sub>2-4</sub> alkenyl,
- (5) C<sub>2-4</sub> alkenyl substituted with CN,
- (6) OH,
- (7) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (8) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (9) halogen,
- (10) CN,
- (11) NO<sub>2</sub>,
- (12) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (13) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (14) C(O)R<sup>A</sup>,
- (15) CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,
- (16) SRA,
- (17) S(O)R<sup>A</sup>,
- (18) SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,

(19)  $\text{SO}_2\text{N(RA)RB}$ ,

(20)  $\text{SO}_2\text{N(RA)C(O)RB}$ , or

(21) CycQ; wherein:

each CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from

5 1 to 3 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, OH,

O-C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl;

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently:

(1) H,

(2) C<sub>1-4</sub> alkyl,

10 (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,

(4) CH<sub>2</sub>OH,

(5) CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-4</sub> alkyl,

(6) CH<sub>2</sub>CN,

(7) CH<sub>2</sub>N(RA)RB,

15 (8) CH<sub>2</sub>C(O)N(RA)RB,

(9) CH<sub>2</sub>C(O)RA,

(10) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>RA,

(11) CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>RA,

(12) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,

20 (13) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,

(14) halogen,

(15) CN,

(16) NO<sub>2</sub>,

(17) N(RA)RB,

25 (18) C(O)N(RA)RB,

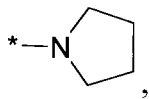
(19) C(O)RA,

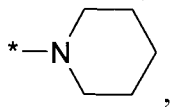
(20) C(O)-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,

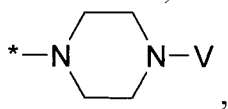
(21) C(O)ORA,

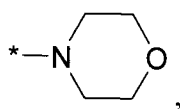
(22) SRA,

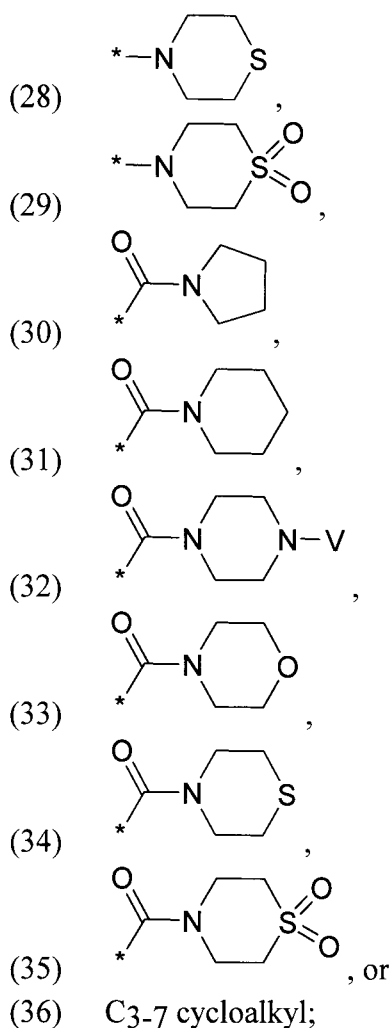
30 (23) S(O)<sub>2</sub>RA,

(24) ,

(25) ,

(26) ,

(27) ,



- each V is independently H, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, or S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup> is H or C<sub>1-4</sub> alkyl;  
 each R<sup>A</sup> is independently H or C<sub>1-4</sub> alkyl; and  
 each R<sup>B</sup> is independently H or C<sub>1-4</sub> alkyl.

A first sub-class of the first class (alternatively referred to herein as "Sub-class C1-S1") includes compounds of Formula II and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) halogen,
- (5) CN,
- (6) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
- (7) CycQ;

and provided that

- (i) no more than one substituent is CycQ, and wherein CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl; and
- (ii) at least one of X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> is other than H;

R<sup>2</sup> is:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (5) halogen,
- (6) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
- (7) C<sub>3-7</sub> cycloalkyl;

R<sup>3</sup> is:

- (1) H,
- (2) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (4) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (5) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (6) halogen,
- (7) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
- (8) C<sub>3-7</sub> cycloalkyl; and

R<sup>5</sup> is H or C<sub>1-3</sub> alkyl. In a feature of Sub-class C1-S1, all occurrences of C<sub>1-4</sub> haloalkyl are replaced with C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl; all occurrences of O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl are replaced with O-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl; and all other variables are as originally defined in Sub-class C1-S1.

A second sub-class of the first class (Sub-class C1-S2) includes compounds of

Formula II and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently:

- (1) Cl,
- (2) Br,
- (3) F,
- (4) CN,
- (5) CH<sub>3</sub>,
- (6) CHF<sub>2</sub>,
- (7) CF<sub>3</sub>,
- (8) OCH<sub>3</sub>,
- (9) SCH<sub>3</sub>, or
- (10) cyclopropyl, with the proviso that no more than one substituent is cyclopropyl.

R<sup>2</sup> is:

- (1) CH<sub>3</sub>,

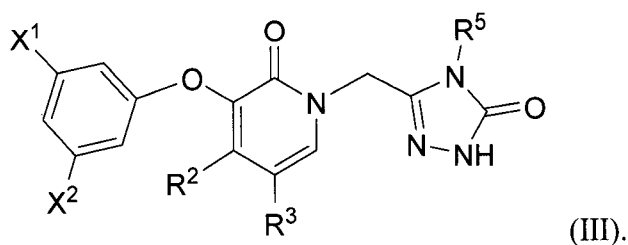
- (2) CF<sub>3</sub>,  
 (3) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 (4) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 (5) OCH<sub>3</sub>,  
 5 (6) OCF<sub>3</sub>,  
 (7) Cl,  
 (8) Br,  
 (9) F,  
 (10) SCH<sub>3</sub>, or  
 10 (11) cyclopropyl;

R<sup>3</sup> is:

- (1) H,  
 (2) CH<sub>3</sub>,  
 (3) CF<sub>3</sub>,  
 15 (4) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 (5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 (6) OCH<sub>3</sub>,  
 (7) OCF<sub>3</sub>,  
 (8) Cl,  
 20 (9) Br,  
 (10) F,  
 (11) SCH<sub>3</sub>, or  
 (12) cyclopropyl; and

R<sup>5</sup> is H, CH<sub>3</sub>, or CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

25 A second class of compounds of the present invention (Class C2) includes compounds of Formula III:



and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the variables are as defined in Class C1.

30 A first sub-class of the second class (Sub-class C2-S1) includes compounds of Formula III and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the variables are as defined in Sub-class C1-S1.

A second sub-class of the second class (Sub-class C2-S2) includes compounds of Formula III and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the variables are as defined in Sub-class C1-S2.

5 A third sub-class of the second class (Sub-class C2-S3) includes compounds of Formula III and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein  $R^3$  is H, Cl, Br or F; and the other variables are as defined in Class C2. In a feature of this sub-class,  $R^3$  is H. In another feature of this sub-class,  $R^5$  is  $CH_3$  or  $CH_2CH_3$ . In still another feature of this sub-class,  $R^3$  is H, and  $R^5$  is  $CH_3$  or  $CH_2CH_3$ .

10 A fourth sub-class of the second class (Sub-class C2-S4) includes compounds of Formula III and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein  $R^3$  is H, Cl, Br or F; and the other variables are as defined in Sub-class C2-S1. In a feature of this sub-class,  $R^3$  is H. In another feature of this sub-class,  $R^5$  is  $CH_3$  or  $CH_2CH_3$ . In still another feature of this sub-class,  $R^3$  is H, and  $R^5$  is  $CH_3$  or  $CH_2CH_3$ .

15 A fifth sub-class of the second class (Sub-class C2-S5) includes compounds of Formula III and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein  $R^3$  is H, Cl, Br or F; and the other variables are as defined in Sub-class C2-S2. In a feature of this sub-class,  $R^3$  is H. In another feature of this sub-class,  $R^5$  is  $CH_3$  or  $CH_2CH_3$ . In still another feature of this sub-class,  $R^3$  is H and  $R^5$  is  $CH_3$  or  $CH_2CH_3$ .

20 A forty-first embodiment of the present invention (Embodiment E41) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is selected from the group consisting of the title compounds set forth in Examples 1 to 8.

A forty-second embodiment of the present invention (Embodiment E42) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as originally defined or as defined in any of the foregoing embodiments, aspects, classes, sub-classes or features, wherein  
25 the compound or its salt is in a substantially pure form. As used herein "substantially pure" means suitably at least about 60 wt.%, typically at least about 70 wt.%, preferably at least about 80 wt.%, more preferably at least about 90 wt.% (e.g., from about 90 wt.% to about 99 wt.%), even more preferably at least about 95 wt.% (e.g., from about 95 wt.% to about 99 wt.%, or from about 98 wt.% to 100 wt.%), and most preferably at least about 99 wt.% (e.g., 100 wt.%) of a  
30 product containing a compound of Formula I or its salt (e.g., the product isolated from a reaction mixture affording the compound or salt) consists of the compound or salt. The level of purity of the compounds and salts can be determined using a standard method of analysis such as thin layer chromatography, gel electrophoresis, high performance liquid chromatography, and/or mass spectrometry. If more than one method of analysis is employed and the methods provide  
35 experimentally significant differences in the level of purity determined, then the method providing the highest purity level governs. A compound or salt of 100% purity is one which is free of detectable impurities as determined by a standard method of analysis. With respect to a compound of the invention which has one or more asymmetric centers and can occur as mixtures

of stereoisomers, a substantially pure compound can be either a substantially pure mixture of the stereoisomers or a substantially pure individual diastereomer or enantiomer.

The present invention also includes prodrugs of the compounds of Formula I. The term "prodrug" refers to a derivative of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is converted *in vivo* into Compound I. Prodrugs of compounds of Formula I can exhibit enhanced solubility, absorption, and/or lipophilicity compared to the compounds per se, thereby resulting in increased bioavailability and efficacy. The *in vivo* conversion of the prodrug can be the result of an enzyme-catalyzed chemical reaction, a metabolic chemical reaction, and/or a spontaneous chemical reaction (e.g., solvolysis). When the compound contains, for example, a hydroxy group, the prodrug can be a derivative of the hydroxy group such as an ester (-OC(O)R), a carbonate ester (-OC(O)OR), a phosphate ester (-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>), or an ether (-OR). Other examples include the following: When the compound of Formula I contains a carboxylic acid group, the prodrug can be an ester or an amide, and when the compound of Formula I contains a primary amino group or another suitable nitrogen that can be derivatized, the prodrug can be an amide, carbamate, urea, imine, or a Mannich base. One or more functional groups in Compound I can be derivatized to provide a prodrug thereof. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, Elsevier, 1985; J. J. Hale et al., *J. Med. Chem.* 2000, vol. 43, pp.1234-1241; C. S. Larsen and J. Ostergaard, "Design and application of prodrugs" in: Textbook of Drug Design and Discovery, 3<sup>rd</sup> edition, edited by C. S. Larsen, 2002, pp. 410-458; and Beaumont et al., *Current Drug Metabolism* 2003, vol. 4, pp. 461-458; the disclosures of each of which are incorporated herein by reference in their entireties.

Other embodiments of the present invention include the following:

(a) A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I as defined above, or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

(b) A pharmaceutical composition which comprises the product prepared by combining (e.g., mixing) an effective amount of a compound of Formula I as defined above, or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

(c) The pharmaceutical composition of (a) or (b), further comprising an effective amount of an anti-HIV agent selected from the group consisting of HIV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents.

(d) The pharmaceutical composition of (c), wherein the anti-HIV agent is an antiviral selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, and HIV entry inhibitors.

(e) A combination which is (i) a compound of Formula I as defined above, or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof, and (ii) an anti-HIV agent selected from the group consisting of HIV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents; wherein Compound I and the anti-HIV agent are each employed in an amount that renders the combination effective for inhibition of HIV reverse transcriptase, for treatment or prophylaxis of infection by HIV, or for treatment, prophylaxis of, or delay in the onset or progression of AIDS.

(f) The combination of (e), wherein the anti-HIV agent is an antiviral selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, and HIV entry inhibitors.

(g) A method for the inhibition of HIV reverse transcriptase in a subject in need thereof which comprises administering to the subject an effective amount of a compound of Formula I or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

(h) A method for the prophylaxis or treatment of infection by HIV (e.g., HIV-1) in a subject in need thereof which comprises administering to the subject an effective amount of a compound of Formula I or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

(i) The method of (h), wherein the compound of Formula I is administered in combination with an effective amount of at least one other HIV antiviral selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV fusion inhibitors, and HIV entry inhibitors.

(j) A method for the prophylaxis, treatment or delay in the onset or progression of AIDS in a subject in need thereof which comprises administering to the subject an effective amount of a compound of Formula I or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

(k) The method of (j), wherein the compound is administered in combination with an effective amount of at least one other HIV antiviral selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV fusion inhibitors, and HIV entry inhibitors.

(l) A method for the inhibition of HIV reverse transcriptase in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the pharmaceutical composition of (a), (b), (c) or (d) or the combination of (e) or (f).

(m) A method for the prophylaxis or treatment of infection by HIV (e.g., HIV-1) in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the pharmaceutical composition of (a), (b), (c) or (d) or the combination of (e) or (f).

(n) A method for the prophylaxis, treatment, or delay in the onset or progression of AIDS in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the pharmaceutical composition of (a), (b), (c) or (d) or the combination of (e) or (f).

The present invention also includes a compound of Formula I, or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof, (i) for use in, (ii) for use as a medicament for, or (iii) for use in the preparation of a medicament for: (a) therapy (e.g., of the human body), (b) medicine, (c) inhibition of HIV reverse transcriptase, (d) treatment or prophylaxis of infection by HIV, or (e) treatment, prophylaxis of, or delay in the onset or progression of AIDS. In these uses, the compounds of the present invention can optionally be employed in combination with one or more anti-HIV agents selected from HIV antiviral agents, anti-infective agents, and immunomodulators.

Additional embodiments of the invention include the pharmaceutical compositions, combinations and methods set forth in (a)-(n) above and the uses (i)(a)-(e) through (iii)(a)-(e) set forth in the preceding paragraph, wherein the compound of the present invention employed therein is a compound of one of the embodiments, aspects, classes, sub-classes, or features described above. In all of these embodiments etc., the compound may optionally be used in the form of a prodrug or pharmaceutically acceptable salt.

Additional embodiments of the present invention include each of the pharmaceutical compositions, combinations, methods and uses set forth in the preceding paragraphs, wherein the compound of the present invention or its salt employed therein is substantially pure. With respect to a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I or its prodrug or salt and a pharmaceutically acceptable carrier and optionally one or more excipients, it is understood that the term "substantially pure" is in reference to a compound of Formula I or its prodrug or salt per se.

Still additional embodiments of the present invention include the pharmaceutical compositions, combinations and methods set forth in (a)-(n) above and the uses (i)(a)-(e) through (iii)(a)-(e) set forth above, wherein the HIV of interest is HIV-1. Thus, for example, in the pharmaceutical composition (d), the compound of Formula I is employed in an amount effective against HIV-1 and the anti-HIV agent is an HIV-1 antiviral selected from the group consisting of HIV-1 protease inhibitors, HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, HIV-1 integrase inhibitors, HIV-1 fusion inhibitors and HIV-1 entry inhibitors.

As used herein, the term "alkyl" refers to a monovalent straight or branched chain, saturated aliphatic hydrocarbon radical having a number of carbon atoms in the specified range. Thus, for example, "C<sub>1-6</sub> alkyl" (or "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl") refers to any of the hexyl alkyl and pentyl alkyl isomers as well as n-, iso-, sec- and t-butyl, n- and iso- propyl, ethyl and methyl. As another example, "C<sub>1-4</sub> alkyl" refers to n-, iso-, sec- and t-butyl, n- and isopropyl, ethyl and methyl.

The term "alkenyl" refers to a monovalent straight or branched chain aliphatic hydrocarbon radical containing one carbon-carbon double bond and having a number of carbon atoms in the specified range. Thus, for example, "C<sub>2</sub>-6 alkenyl" (or "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl") refers to all of the hexenyl and pentenyl isomers as well as 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, and ethenyl (or vinyl). A class of alkenyls of interest with respect to the invention are alkenyls of formula -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>.

The term "alkynyl" refers to a monovalent straight or branched chain aliphatic hydrocarbon radical containing one carbon-carbon triple bond and having a number of carbon atoms in the specified range. Thus, for example, "C<sub>2</sub>-6 alkynyl" (or "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl") refers to all of the hexynyl and pentynyl isomers as well as 1-butyne, 2-butyne, 3-butyne, 1-propyne, 2-propyne, and ethynyl.

The term "alkylene" refers to any divalent linear or branched chain aliphatic hydrocarbon radical having a number of carbon atoms in the specified range. Thus, for example, "-C<sub>1</sub>-6 alkylene-" refers to any of the C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> linear or branched alkyls, and "-C<sub>1</sub>-4 alkylene-" refers to any of the C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> linear or branched alkyls. A class of alkyls of interest with respect to the invention is -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-, and sub-classes of particular interest include -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>-. Another sub-class of interest is an alkylene selected from the group consisting of -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, and -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

The term "cycloalkyl" refers to any monocyclic ring of an alkane having a number of carbon atoms in the specified range. Thus, for example, "C<sub>3</sub>-8 cycloalkyl" (or "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl") refers to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

The term "cycloalkenyl" refers to any monocyclic ring of an alkene having a number of carbon atoms in the specified range. Thus, for example, "C<sub>5</sub>-8 cycloalkenyl" (or "C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl") refers to cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, and cyclooctenyl.

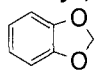
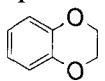
The term "halogen" (or "halo") refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine (alternatively referred to as fluoro, chloro, bromo, and iodo).

The term "haloalkyl" refers to an alkyl group as defined above in which one or more of the hydrogen atoms have been replaced with a halogen (i.e., F, Cl, Br and/or I). Thus, for example, "C<sub>1</sub>-6 haloalkyl" (or "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl") refers to a C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> linear or branched alkyl group as defined above with one or more halogen substituents. The term "fluoroalkyl" has an analogous meaning except that the halogen substituents are restricted to fluoro. Suitable fluoroalkyls include the series (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CF<sub>3</sub> (i.e., trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3,3,3-trifluoro-n-propyl, etc.). A fluoroalkyl of particular interest is CF<sub>3</sub>.

The term "C(O)" refers to carbonyl. The terms "S(O)<sub>2</sub>" and "SO<sub>2</sub>" each refer to sulfonyl. The term "S(O)" refers to sulfinyl.

An asterisk ("\*") at the end of an open bond in a chemical group denotes the point of attachment of the group to the rest of the compound.

The term "aryl" refers to (i) phenyl, (ii) 9- or 10-membered bicyclic, fused carbocyclic ring systems in which at least one ring is aromatic, and (iii) 11- to 14-membered tricyclic, fused carbocyclic ring systems in which at least one ring is aromatic. Suitable aryls include, for example, phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl (tetralinyl), indenyl, anthracenyl, and fluorenyl. A class of aryls of interest with respect to the invention is phenyl and naphthyl. An aryl of particular interest is phenyl.

The term "heteroaryl" refers to (i) a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing from 1 to 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein each N is optionally in the form of an oxide, (ii) a 9- or 10-membered bicyclic fused ring system, wherein the fused ring system of (ii) contains from 1 to 6 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein each ring in the fused ring system contains zero, one or more than one heteroatom, at least one ring is aromatic, each N is optionally in the form of an oxide, and each S in a ring which is not aromatic is optionally S(O) or S(O)<sub>2</sub>. Suitable 5- and 6-membered heteroaromatic rings include, for example, pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl triazolyl (i.e., 1,2,3-triazolyl or 1,2,4-triazolyl), tetrazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl (i.e., the 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- (furazanyl), or 1,3,4-isomer), oxatriazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, and thiadiazolyl. Suitable 9- and 10-membered heterobicyclic, fused ring systems include, for example, benzofuranyl, indolyl, indazolyl, naphthyridinyl, isobenzofuranyl, benzopiperidinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, chromenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolyl, benzodioxolyl (e.g., benzo-1,3-dioxolyl: ) , benzopiperidinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, chromanyl, isochromanyl, benzothienyl, benzofuranyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzotriazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, indazolyl, indolinyl, isoindolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, and 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinyl (i.e., ).

Examples of 4- to 7-membered, saturated heterocyclic rings within the scope of this invention (see, e.g., the definition of HetR) include, for example, azetidiny, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrazolidinyl, hexahydropyrimidinyl, thiazinanyl, thiazepanyl, azepanyl, diazepanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, and dioxanyl. Examples of 4- to 7-membered, unsaturated, non-aromatic heterocyclic rings within the scope of this invention include mono-unsaturated heterocyclic rings corresponding to the saturated heterocyclic rings listed in the preceding sentence in which a single bond is replaced with a double bond (e.g., a carbon-carbon single bond is replaced with a carbon-carbon double bond).

It is understood that the specific rings and ring systems suitable for use in the present invention are not limited to those listed in the preceding paragraphs. These rings and ring systems are merely representative.

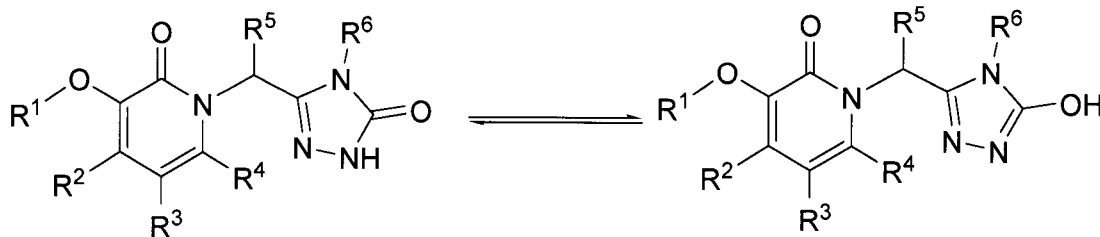
Unless expressly stated to the contrary in a particular context, any of the various cyclic rings and ring systems described herein may be attached to the rest of the compound at any ring atom (i.e., any carbon atom or any heteroatom) provided that the attachment is chemically allowed and a stable compound results.

Unless expressly stated to the contrary, all ranges cited herein are inclusive. For example, a heteroaromatic ring described as containing from "1 to 4 heteroatoms" means the ring can contain 1, 2, 3 or 4 heteroatoms. It is also to be understood that any range cited herein includes within its scope all of the sub-ranges within that range. Thus, for example, a heterocyclic ring described as containing from "1 to 4 heteroatoms" is intended to include as aspects thereof, heterocyclic rings containing 2 to 4 heteroatoms, 3 or 4 heteroatoms, 1 to 3 heteroatoms, 2 or 3 heteroatoms, 1 or 2 heteroatoms, 1 heteroatom, 2 heteroatoms, 3 heteroatoms, and 4 heteroatoms. As another example, an aryl or heteroaryl described as optionally substituted with "from 1 to 6 substituents" is intended to include as aspects thereof, an aryl or heteroaryl substituted with 1 to 6 substituents, 2 to 6 substituents, 3 to 6 substituents, 4 to 6 substituents, 5 to 6 substituents, 6 substituents, 1 to 5 substituents, 2 to 5 substituents, 3 to 5 substituents, 4 to 5 substituents, 5 substituents, 1 to 4 substituents, 2 to 4 substituents, 3 to 4 substituents, 4 substituents, 1 to 3 substituents, 2 to 3 substituents, 3 substituents, 1 to 2 substituents, 2 substituents, and 1 substituent.

When any variable (e.g., RA or RB) occurs more than one time in any constituent or in Formula I or in any other formula depicting and describing compounds of the present invention, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

Unless expressly stated to the contrary, substitution by a named substituent is permitted on any atom in a ring (e.g., cycloalkyl, aryl, or heteroaryl) provided such ring substitution is chemically allowed and results in a stable compound.

As would be recognized by one of ordinary skill in the art, certain of the compounds of the present invention can exist as tautomers. All tautomeric forms of these compounds, whether isolated individually or in mixtures, are within the scope of the present invention. For example, in instances where an oxo (=O) substituent is permitted on a heteroaromatic ring and keto-enol tautomerism is possible, it is understood that the substituent might in fact be present, in whole or in part, in the hydroxy form, as exemplified here:



A "stable" compound is a compound which can be prepared and isolated and whose structure and properties remain or can be caused to remain essentially unchanged for a period of time sufficient to allow use of the compound for the purposes described herein (e.g., therapeutic or prophylactic administration to a subject). The compounds of the present invention are limited to stable compounds embraced by Formula I.

As a result of the selection of substituents and substituent patterns, certain compounds of the present invention can have asymmetric centers and can occur as mixtures of stereoisomers, or as individual diastereomers, or enantiomers. All isomeric forms of these compounds, whether individually or in mixtures, are within the scope of the present invention.

The atoms in a compound of Formula I may exhibit their natural isotopic abundances, or one or more of the atoms may be artificially enriched in a particular isotope having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number predominantly found in nature. The present invention is meant to include all suitable isotopic variations of the compounds of generic Formula I. For example, different isotopic forms of hydrogen (H) include protium ( $^1\text{H}$ ) and deuterium ( $^2\text{H}$ ). Protium is the predominant hydrogen isotope found in nature. Enriching for deuterium may afford certain therapeutic advantages, such as increasing *in vivo* half-life or reducing dosage requirements, or may provide a compound useful as a standard for characterization of biological samples.

Isotopically-enriched compounds within generic Formula I can be prepared without undue experimentation by conventional techniques well known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the Schemes and Examples herein using appropriate isotopically-enriched reagents and/or intermediates.

The methods of the present invention involve the use of compounds of the present invention in the inhibition of HIV reverse transcriptase (e.g., wild type HIV-1 and/or mutant strains thereof), the prophylaxis or treatment of infection by human immunodeficiency virus (HIV) and the prophylaxis, treatment or delay in the onset or progression of consequent pathological conditions such as AIDS. Preventing AIDS, treating AIDS, delaying the onset or progression of AIDS, or treating or preventing infection by HIV is defined as including, but not limited to, treatment of a wide range of states of HIV infection: AIDS, ARC (AIDS related complex), both symptomatic and asymptomatic, and actual or potential exposure to HIV. For example, the present invention can be employed to treat infection by HIV after suspected past exposure to HIV by such means as blood transfusion, exchange of body fluids, bites, accidental

needle stick, or exposure to patient blood during surgery. As another example, the present invention can also be employed to prevent transmission of HIV from a pregnant female infected with HIV to her unborn child or from an HIV-infected female who is nursing (i.e., breast feeding) a child to the child via administration of an effective amount of Compound I or a  
5 prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds can be administered in the form of pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt which possesses the effectiveness of the parent compound and which is not biologically or otherwise undesirable (e.g., is neither toxic nor otherwise deleterious to the recipient thereof). Suitable salts include  
10 acid addition salts which may, for example, be formed by mixing a solution of the compound of the present invention with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, acetic acid, or benzoic acid. When compounds employed in the present invention carry an acidic moiety (e.g., -COOH or a phenolic group), suitable pharmaceutically acceptable salts thereof can include alkali metal salts (e.g., sodium or potassium salts), alkaline  
15 earth metal salts (e.g., calcium or magnesium salts), and salts formed with suitable organic ligands such as quaternary ammonium salts. Also, in the case of an acid (-COOH) or alcohol group being present, pharmaceutically acceptable esters can be employed to modify the solubility or hydrolysis characteristics of the compound.

The term "administration" and variants thereof (e.g., "administering" a compound)  
20 in reference to a compound of Formula I mean providing the compound or a prodrug of the compound to the individual in need of treatment or prophylaxis. When a compound or a prodrug thereof is provided in combination with one or more other active agents (e.g., antiviral agents useful for treating or prophylaxis of HIV infection or AIDS), "administration" and its variants are each understood to include provision of the compound or prodrug and other agents at the same  
25 time or at different times. When the agents of a combination are administered at the same time, they can be administered together in a single composition or they can be administered separately.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients, as well as any product which results, directly or indirectly, from combining the specified ingredients.

30 Ingredients suitable for inclusion in a pharmaceutical composition are pharmaceutically acceptable ingredients, which means the ingredients must be compatible with each other and not deleterious to the recipient thereof.

The term "subject" as used herein refers to an animal, preferably a mammal, most preferably a human, who has been the object of treatment, observation or experiment.

35 The term "effective amount" as used herein means that amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. In one embodiment, the effective amount is a "therapeutically effective amount"

for the alleviation of the symptoms of the disease or condition being treated. In another embodiment, the effective amount is a "prophylactically effective amount" for prophylaxis of the symptoms of the disease or condition being prevented. The term also includes herein the amount of active compound sufficient to inhibit HIV reverse transcriptase (wild type and/or mutant strains thereof) and thereby elicit the response being sought (i.e., an "inhibition effective amount"). When the active compound (i.e., active ingredient) is administered as the salt, references to the amount of active ingredient are to the free form (i.e., the non-salt form) of the compound.

In the method of the present invention (i.e., inhibiting HIV reverse transcriptase, treating or prophylaxis of HIV infection or treating, prophylaxis of, or delaying the onset or progression of AIDS), the compounds of Formula I, optionally in the form of a salt or a prodrug, can be administered by any means that produces contact of the active agent with the agent's site of action. They can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals, either as individual therapeutic agents or in a combination of therapeutic agents. They can be administered alone, but typically are administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice. The compounds of the invention can, for example, be administered orally, parenterally (including subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques), by inhalation spray, or rectally, in the form of a unit dosage of a pharmaceutical composition containing an effective amount of the compound and conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. Liquid preparations suitable for oral administration (e.g., suspensions, syrups, elixirs and the like) can be prepared according to techniques known in the art and can employ any of the usual media such as water, glycols, oils, alcohols and the like. Solid preparations suitable for oral administration (e.g., powders, pills, capsules and tablets) can be prepared according to techniques known in the art and can employ such solid excipients as starches, sugars, kaolin, lubricants, binders, disintegrating agents and the like. Parenteral compositions can be prepared according to techniques known in the art and typically employ sterile water as a carrier and optionally other ingredients, such as a solubility aid. Injectable solutions can be prepared according to methods known in the art wherein the carrier comprises a saline solution, a glucose solution or a solution containing a mixture of saline and glucose. Further description of methods suitable for use in preparing pharmaceutical compositions for use in the present invention and of ingredients suitable for use in said compositions is provided in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 and in Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

The compounds of Formula I can be administered orally in a dosage range of 0.001 to 1000 mg/kg of mammal (e.g., human) body weight per day in a single dose or in divided doses. One preferred dosage range is 0.01 to 500 mg/kg body weight per day orally in a single

dose or in divided doses. Another preferred dosage range is 0.1 to 100 mg/kg body weight per day orally in single or divided doses. For oral administration, the compositions can be provided in the form of tablets or capsules containing 1.0 to 500 milligrams of the active ingredient, particularly 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, and 500 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. The specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the host undergoing therapy.

As noted above, the present invention is also directed to use of a compound of Formula I with one or more anti-HIV agents. An "anti-HIV agent" is any agent which is directly or indirectly effective in the inhibition of HIV reverse transcriptase or another enzyme required for HIV replication or infection, the treatment or prophylaxis of HIV infection, and/or the treatment, prophylaxis or delay in the onset or progression of AIDS. It is understood that an anti-HIV agent is effective in treating, preventing, or delaying the onset or progression of HIV infection or AIDS and/or diseases or conditions arising therefrom or associated therewith. For example, the compounds of this invention may be effectively administered, whether at periods of pre-exposure and/or post-exposure, in combination with effective amounts of one or more anti-HIV agents selected from HIV antiviral agents, immunomodulators, anti-infectives, or vaccines useful for treating HIV infection or AIDS. Suitable HIV antivirals for use in combination with the compounds of the present invention include, for example, those listed in Table A as follows:

Table A

| Name                                               | Type         |
|----------------------------------------------------|--------------|
| abacavir, ABC, Ziagen®                             | nRTI         |
| abacavir + lamivudine, Epzicom®                    | nRTI         |
| abacavir + lamivudine + zidovudine, Trizivir®      | nRTI         |
| amprenavir, Agenerase®                             | PI           |
| atazanavir, Reyataz®                               | PI           |
| AZT, zidovudine, azidothymidine, Retrovir®         | nRTI         |
| darunavir, Prezista®                               | PI           |
| ddC, zalcitabine, dideoxycytidine, Hivid®          | nRTI         |
| ddI, didanosine, dideoxyinosine, Videx®            | nRTI         |
| ddI (enteric coated), Videx EC®                    | nRTI         |
| delavirdine, DLV, Rescriptor®                      | nnRTI        |
| efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®                 | nnRTI        |
| efavirenz + emtricitabine + tenofovir DF, Atripla® | nnRTI + nRTI |
| emtricitabine, FTC, Emtriva®                       | nRTI         |
| emtricitabine + tenofovir DF, Truvada®             | nRTI         |
| emvirine, Coactinon®                               | nnRTI        |
| enfuvirtide, Fuzeon®                               | FI           |

|                                                       |       |
|-------------------------------------------------------|-------|
| enteric coated didanosine, Videx EC®                  | nRTI  |
| etravirine, TMC-125, Intelence®                       | nnRTI |
| fosamprenavir calcium, Lexiva®                        | PI    |
| indinavir, Crixivan®                                  | PI    |
| lamivudine, 3TC, Epivir®                              | nRTI  |
| lamivudine + zidovudine, Combivir®                    | nRTI  |
| lopinavir                                             | PI    |
| lopinavir + ritonavir, Kaletra®                       | PI    |
| maraviroc, Selzentry®                                 | EI    |
| nelfinavir, Viracept®                                 | PI    |
| nevirapine, NVP, Viramune®                            | nnRTI |
| raltegravir, MK-0518, Isentress™                      | InI   |
| ritonavir, Norvir®                                    | PI    |
| saquinavir, Invirase®, Fortovase®                     | PI    |
| stavudine, d4T, didehydrodeoxythymidine, Zerit®       | nRTI  |
| tenofovir DF (DF = disoproxil fumarate), TDF, Viread® | nRTI  |
| tipranavir, Aptivus®                                  | PI    |
| vicriviroc                                            | EI    |

EI = entry inhibitor; FI = fusion inhibitor; InI = integrase inhibitor; PI = protease inhibitor; nRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; nnRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Some of the drugs listed in the table are used in a salt form; e.g., abacavir sulfate, delavirdine mesylate, indinavir sulfate, atazanavir sulfate, nelfinavir mesylate, saquinavir mesylate.

It is understood that the scope of combinations of the compounds of this invention with anti-HIV agents is not limited to the HIV antivirals listed in Table A, but includes in principle any combination with any pharmaceutical composition useful for the treatment or prophylaxis of AIDS. The HIV antiviral agents and other agents will typically be employed in these combinations in their conventional dosage ranges and regimens as reported in the art, including, for example, the dosages described in editions of the Physicians' Desk Reference, such as the 63rd edition (2009) and earlier editions. The dosage ranges for a compound of the invention in these combinations can be the same as those set forth above.

The compounds of this invention are also useful in the preparation and execution of screening assays for antiviral compounds. For example, the compounds of this invention are useful for isolating enzyme mutants, which are excellent screening tools for more powerful antiviral compounds. Furthermore, the compounds of this invention are useful in establishing or determining the binding site of other antivirals to HIV reverse transcriptase, e.g., by competitive inhibition. Thus the compounds of this invention are commercial products to be sold for these purposes.

Abbreviations employed herein include the following:

AcOH = acetic acid;

BrdUTP = bromodeoxyuridine triphosphate;

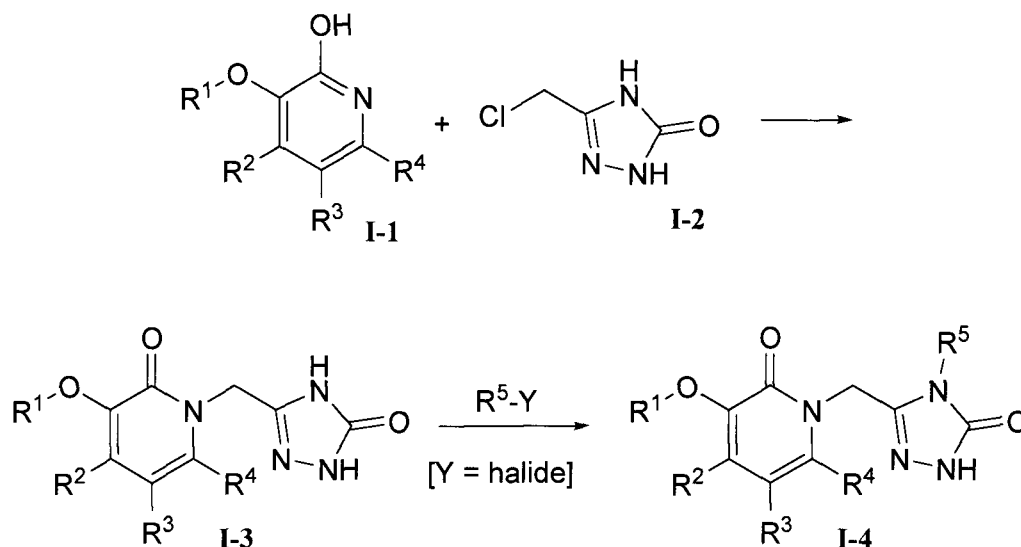
BSA = bovine serum albumin;

- CHAPS = 3[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-propanesulfonic acid;  
DMF = dimethylformamide;  
DMSO = dimethyl sulfoxide;  
dNTP = deoxynucleoside triphosphate;  
5 EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid;  
EGTA = ethylene glycol bis(2-aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid;  
Et = ethyl;  
EtOAc = ethyl acetate;  
EtOH = ethanol;  
10 FBS = fetal bovine serum;  
HIV = human immunodeficiency virus;  
HPLC = high performance liquid chromatography;  
LCAP = liquid chromatography area percent  
LC-MS = liquid chromatography-mass spectroscopy;  
15 Me = methyl;  
MeOH = methanol;  
Me-THF = 2-methyltetrahydrofuran;  
NBS = N-bromosuccinimide;  
NHS = normal human serum;  
20 NMP = N-methyl pyrrolidinone;  
NMR = nuclear magnetic resonance;  
PBS = phosphate buffered saline;  
S<sub>N</sub>Ar = nucleophilic aromatic substitution;  
t-BuOH = tert-butanol;  
25 THF = tetrahydrofuran;  
TFAA = trifluoroacetic anhydride.

The compounds of the present invention can be readily prepared according to the following reaction schemes and examples, or modifications thereof, using readily available starting materials, reagents and conventional synthesis procedures. In these reactions, it is also  
30 possible to make use of variants which are themselves known to those of ordinary skill in this art, but are not mentioned in greater detail. Furthermore, other methods for preparing compounds of the invention will be readily apparent to the person of ordinary skill in the art in light of the following reaction schemes and examples. Unless otherwise indicated, all variables are as defined above.

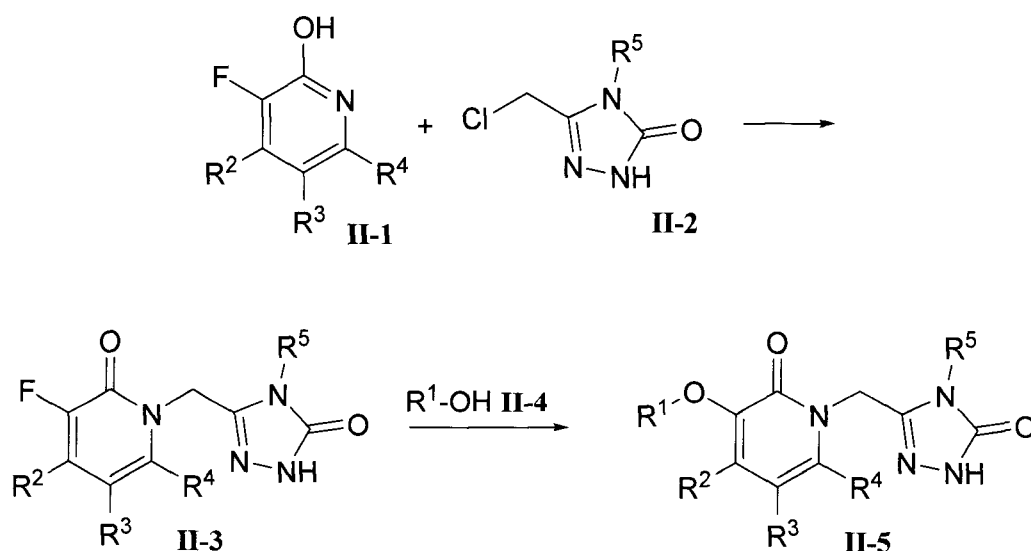
35 Scheme I depicts a method for preparing compounds of Formula I in which hydroxypyridine **I-1** is alkylated with chlorotriazolinone **I-2** to provide **I-3** which can be selectively alkylated with an alkyl halide (e.g., methyl iodide, ethyl iodide, etc.) to afford the desired **I-4**.

Scheme I



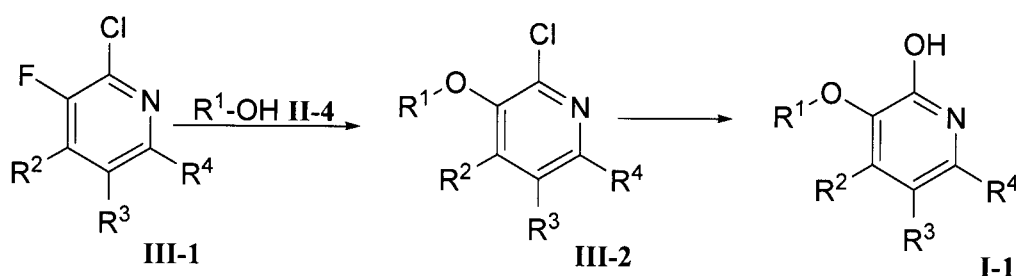
Scheme II depicts an alternative route to compounds of the present invention, wherein fluorohydroxypyridine **II-1** can be alkylated with chlorotriazolinone **II-2** to provide the alkylated product **II-3** which can be converted to the desired **II-5** via nucleophilic aromatic substitution ( $S_NAr$ ) using a suitable hydroxyarene **II-4**.

Scheme II



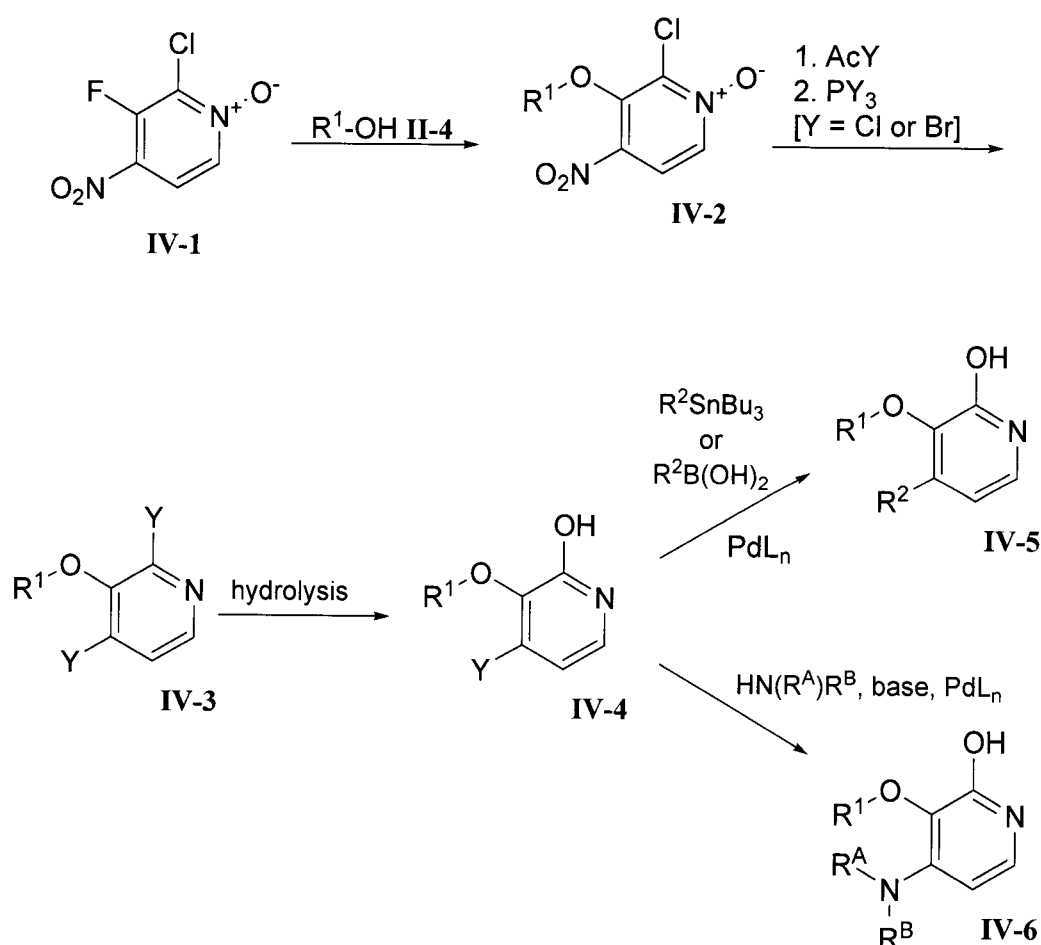
Hydroxypyridines of formula **I-1** (Scheme 1) can be prepared in accordance with Scheme III, wherein a  $S_NAr$  reaction between pyridine **III-1** (such as commercially available 2-chloro-3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridine) and hydroxyarene **II-4** can provide chloropyridine **III-2**, which can be hydrolyzed under basic conditions to the hydroxypyridine **I-1**.

Scheme III



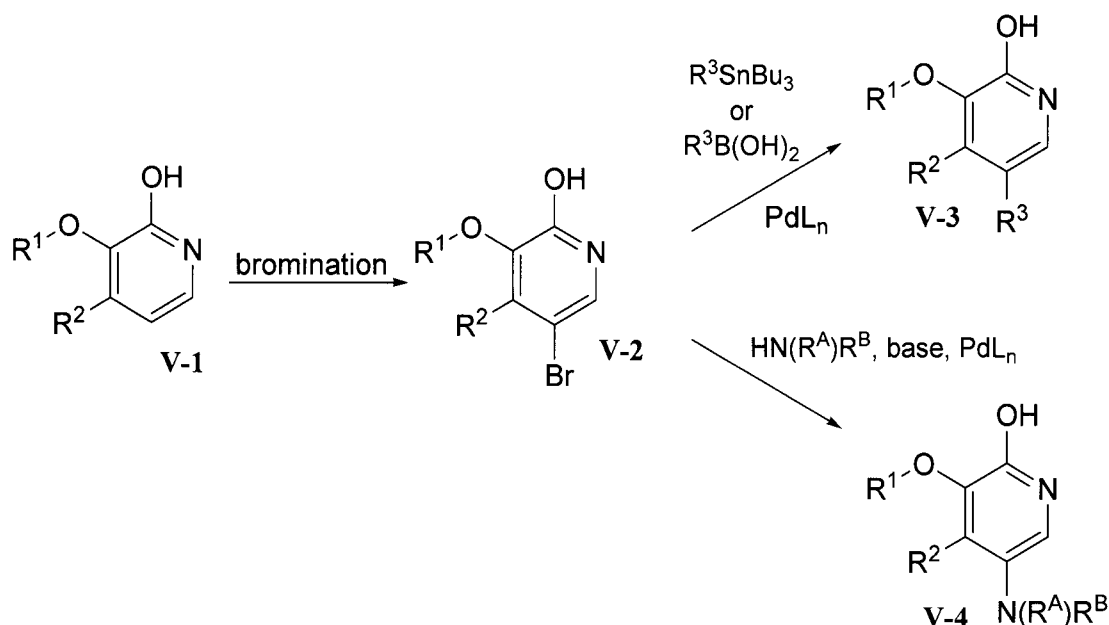
Another method for preparing hydroxypyridines of formula **I-1** is exemplified in Scheme IV, wherein  $S_NAr$  coupling of commercially available 2-chloro-3-fluoro-4-nitropyridone-*N*-oxide **IV-1** with a suitable hydroxyarene **II-4** provides *N*-oxide **IV-2**, which can first be converted to dihalides **IV-3** and then hydrolyzed to hydroxypyridine **IV-4**. Further derivatization of hydroxypyridine **IV-4** is possible through transition metal-catalyzed coupling processes, such as Stille or boronic acid couplings using a  $PdL_n$  catalyst (wherein L is a ligand such as triphenylphosphine, tri-*tert*-butylphosphine or xantphos) to form hydroxypyridines **IV-5**, or amination chemistry to form hydroxypyridines **IV-6** in which  $R^2$  is  $N(R^A)R^B$ .

Scheme IV



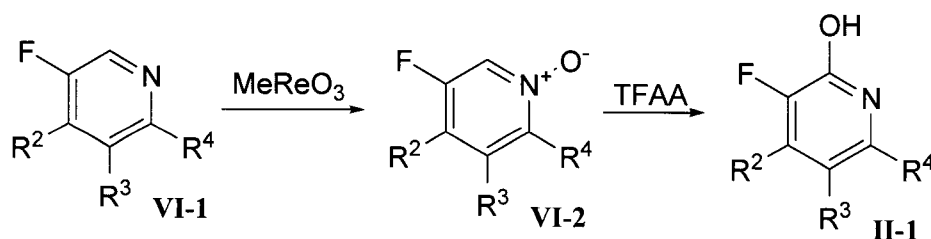
Scheme V depicts the introduction of substitution at the five-position of the hydroxypyridines via bromination, and subsequent transition metal-catalyzed chemistries, such as Stille or boronic acid couplings using  $\text{PdL}_n$  in which L is as defined in Scheme IV to form hydroxypyridines **V-3**, or amination chemistry to form hydroxypyridines **V-4** in which  $\text{R}^3$  is  $\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ .

Scheme V



As shown in Scheme IV, fluorohydroxypyridines **II-1** (Scheme II) are available from the commercially available 3-fluoropyridines **VI-1** through *N*-oxide formation and rearrangement as described in Konno et al., *Heterocycles* 1986, vol. 24, p. 2169.

Scheme VI

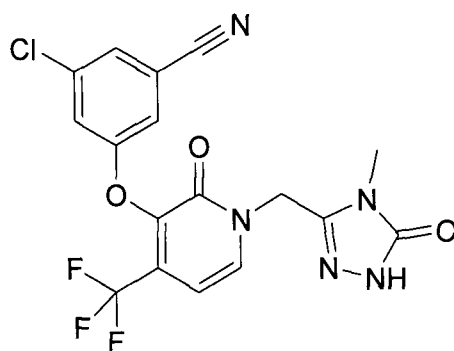


The following examples serve only to illustrate the invention and its practice. The examples are not to be construed as limitations on the scope or spirit of the invention.

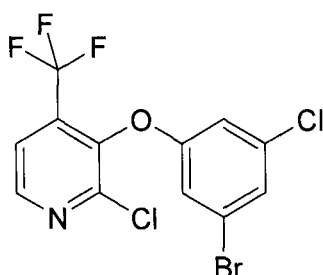
The term "room temperature" in the examples refers to the ambient temperature which was typically in the range of about 20°C to about 26°C.

## EXAMPLE 1

3-Chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzotrile (**1-1**)

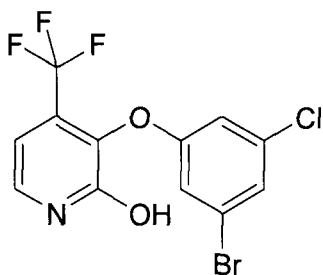


Step 1(a): 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-2-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridine (**1-2**)



A mixture of the 3-bromo-5-chlorophenol (3.74 g; 18.0 mmol), 2-chloro-3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridine (3.00 g; 15.0 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.49 g; 18.0 mmol) in NMP (15 mL) was heated to 120°C for one hour, then cooled to room temperature. The mixture was then diluted with 250 mL EtOAc and washed with 3 x 250 mL 1:1 H<sub>2</sub>O:brine. The organic extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash (120 g column; load with toluene; 100:0 to 0:100 hexanes:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> over 40 minutes) provided title compound (**1-2**) as a white solid. Repurification of the mixed fractions provided additional title compound. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1 H); 7.64 (d, J = 5.0 Hz, 1 H); 7.30 (s, 1 H); 6.88 (s, 1 H); 6.77 (s, 1 H).

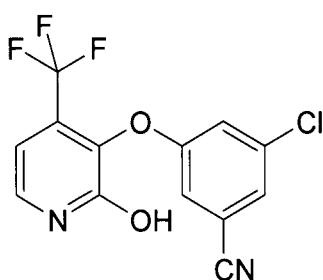
Step 1(b): 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol (**1-3**)



To a suspension of 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-2-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridine (**1-2**; 3.48 g; 8.99 mmol) in <sup>t</sup>BuOH (36 mL) was added KOH (1.51 g; 27.0 mmol) and the mixture was heated to 75°C overnight, at which point a yellow oily solid had precipitated from solution, and LCMS analysis indicated complete conversion. The mixture was

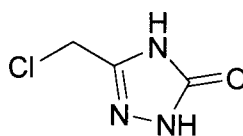
cooled to room temperature, and neutralized by the addition of ~50 mL saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The mixture was diluted with 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , then extracted with 2 x 100 mL EtOAc. The combined organic extracts were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash (120 g column; dry load; 100:0 to 90:10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH over 40 minutes) provided the title compound (**1-3**) as a fluffy white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  12.69 (s, 1 H); 7.59 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H); 7.43 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H); 7.20 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H); 7.13 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H); 6.48 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H).

Step 1(c): 3-chloro-5-{[2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**1-4**)



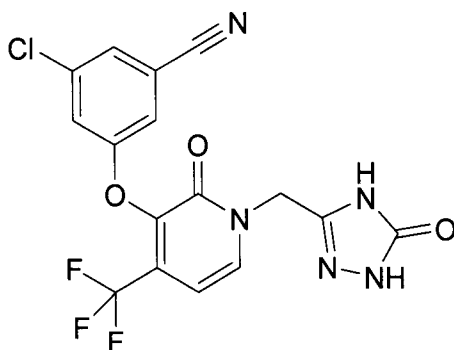
To a suspension of 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol (**1-3**; 3.25 g; 8.82 mmol) in NMP (29 mL) was added  $\text{CuCN}$  (7.90 g; 88 mmol) and the mixture was heated to  $175^\circ\text{C}$  for 5 hours, then cooled to room temperature slowly. With increased fumehood ventilation, 100 mL glacial AcOH was added, then 100 mL EtOAc and the mixture was filtered through Celite (EtOAc rinse). The filtrate was washed with 3 x 200 mL 1:1  $\text{H}_2\text{O}$ :brine, then the organic extracts were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash (120 g column; dry load; 100:0 to 90:10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH over 40 minutes), then trituration of the derived solid with  $\text{Et}_2\text{O}$  (to remove residual NMP which had co-eluted with the product) provided the title compound (**1-4**).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  12.71 (s, 1 H); 7.75 (s, 1 H); 7.63-7.57 (m, 2 H); 7.54 (s, 1 H); 6.49 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H).

Step 1(d): 5-(chloromethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**1-5**)



The title compound was prepared as described in the literature: Cowden, C. J.; Wilson, R. D.; Bishop, B. C.; Cottrell, I. F.; Davies, A. J.; Dolling, U.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8661.

Step 1(e): 3-chloro-5-({2-oxo-1-[(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**1-6**)



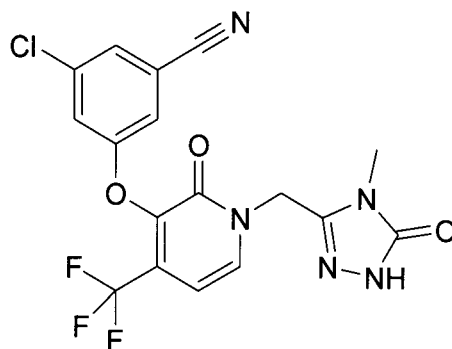
A suspension of the 3-chloro-5-({2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**1-4**; 2.00 g; 6.36 mmol), 5-(chloromethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**1-5**; 0.849 g; 6.36 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.878 g; 6.36 mmol) in DMF (32 mL) was stirred for 2 hours at room temperature, at which point LCMS analysis indicated complete conversion. The mixture was diluted with 200 mL Me-THF and washed with 150 mL 1:1 H<sub>2</sub>O:brine:saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, then further washed with 2 x 150 mL 1:1 H<sub>2</sub>O:brine. The aqueous fractions were further extracted with 150 mL Me-THF, then the combined organic extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash (80 g column; dry load; 100:0 to 90:10 EtOAc:EtOH over 25 minutes) provided the title compound (**1-6**) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.46 (s, 1 H); 11.39 (s, 1 H); 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.58 (s, 1 H); 7.51 (s, 1 H); 6.67 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 5.02 (s, 2 H).

Step 1(f): 3-chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**1-1**)

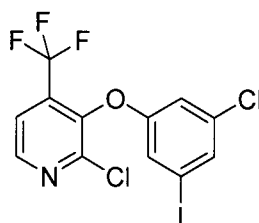
A solution of 3-chloro-5-({2-oxo-1-[(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**1-6**; 2.37 g; 5.76 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.796 g; 5.76 mmol) in DMF (58 mL) was cooled to 0°C, then methyl iodide (0.360 mL; 5.76 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 90 minutes, at which point LCMS analysis indicated >95% conversion, and the desired product of ~75% LCAP purity, with the remainder being unreacted starting material and *bis*-methylation products. The mixture was diluted with 200 mL Me-THF, and washed with 3 x 200 mL 1:1 H<sub>2</sub>O:brine. The aqueous fractions were further extracted with 200 mL Me-THF, then the combined organic extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. The resulting white solid was first triturated with 100 mL EtOAc, then with 50 mL THF, which provided (after drying) the title compound (**1-1**) of >95% LCAP. Purification to >99% LCAP is possible using Prep LCMS (Max-RP, 100 x 30 mm column; 30-60% CH<sub>3</sub>CN in 0.6% aqueous HCOOH over 8.3 min; 25 mL/min). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.69 (s, 1 H); 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 7.75 (s, 1 H); 7.62 (s, 1 H); 7.54 (s, 1 H); 6.67 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 5.17 (s, 2 H); 3.11 (s, 3 H).

## EXAMPLE 1A

3-Chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**1-1**)



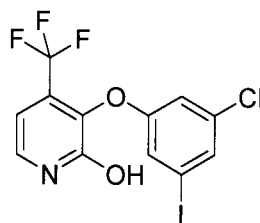
5 Step 1A(a): 2-chloro-3-(3-chloro-5-iodophenoxy)-4-(trifluoromethyl)pyridine (**1A-2**)



A mixture of the 3-chloro-1-iodophenol (208 g; 816.0 mmol), 2-chloro-3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridine (155 g; 777.0 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (161 g; 1165.0 mmol) in NMP (1.5 L) was held at 60°C for 2.5 hours, and then left at room temperature for 2 days. The mixture was then re-heated to 60°C for 3 hours, then cooled to room temperature. The mixture was then diluted with 4 L EtOAc and washed with 2 L water + 1 L brine. The combined organics were then washed 2x with 500 mL half brine then 500 mL brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to afford crude **1A-2**. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.63-7.62 (m, 1 H), 7.42-7.40 (m, 1 H), 7.22 (t, J = 2.1 Hz, 1 H).

15

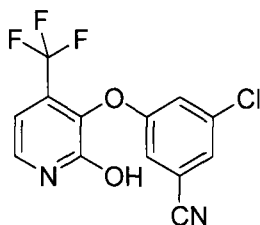
Step 1A(b): 2-chloro-3-(3-chloro-5-iodophenoxy)-4-(trifluoromethyl)pyridine (**1A-3**)



To a suspension of 3-(3-chloro-5-iodophenoxy)-2-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridine (**1A-2**; 421 g, 970 mmol) in t-BuOH (1 L) was added KOH (272 g, 4850 mmol) and the mixture was heated to 75°C for 1 hour, at which point HPLC analysis indicated >95% conversion. The t-BuOH was evaporated and the mixture diluted with water

(7mL/g, 2.4L) and then cooled to 0°C, after which 12N HCl (~240mL) was added until pH 5. This mixture was then extracted with EtOAc (20mL/g, 6.5L), back extracted with EtOAc 1 x 5mL/g (1.5L), washed 1 x water:brine 1:1 (10mL/g, 3.2L), 1 x brine (10mL/g, 3.2L), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to afford a crude product. The crude product was suspended  
 5 in MTBE (2.25 L, 7mL/g), after which hexanes (1 L, 3 mL/g) was added to the suspension over ten minutes, and the mixture was aged 30 minutes at room temperature. The product was filtered on a Buchner, rinsed with MTBE/hexanes 1:2 (2 mL/g = 640 mL), then hexanes (640mL), and dried on frit to afford **1A-3**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>): δ 11.52 (s, 1 H); 7.63 (d, J = 7.01 Hz, 1 H); 7.50-7.48 (m, 1 H); 7.34-7.32 (m, 1 H); 7.09-7.07 (m, 1 H); 6.48 (d,  
 10 J = 7.01 Hz, 1 H).

Step 1A(c): 3-chloro-5-{{2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl}oxy}benzonitrile (**1-4**)



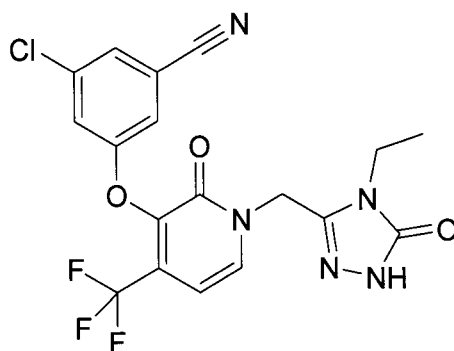
A solution of 3-(3-chloro-5-iodophenoxy)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol (**1A-3**;  
 15 190 g; 457 mmol) in DMF (914 mL) was degassed for 20 minutes by bubbling N<sub>2</sub>, after which CuCN (73.7 g; 823 mmol) was added, and then the mixture was degassed an additional 5 minutes. The mixture was then heated to 120°C for 17 hours, then cooled to room temperature and partitioned between 6 L MeTHF and 2 L ammonium buffer (4:3:1 = NH<sub>4</sub>Cl sat/water/NH<sub>4</sub>OH 30%). The organic layer washed with 2 L buffer, 1 L buffer and 1 L brine  
 20 then, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude solid was then stirred in 2.2 L of refluxing MeCN for 45 minutes, then cooled in a bath to room temperature over 1 hour, aged 30 minutes, then filtered and rinsed with cold MeCN (2 x 400mL). The solid was dried on frit under N<sub>2</sub> atm for 60 hours to afford title compound **1-4**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.71 (s, 1 H); 7.75 (s, 1 H); 7.63-7.57 (m, 2 H); 7.54 (s, 1 H); 6.49 (d, J = 6.9 Hz, 1 H).

Steps 1A(d) and 1A(e)

The title compound **1-1** was then prepared from compound **1-4** using procedures similar to those described in Steps 1(d) and 1(e) set forth above in Example 1.

## EXAMPLE 2

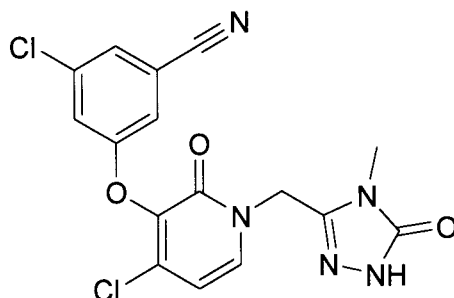
3-Chloro-5-({1-[(4-ethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**2-1**)



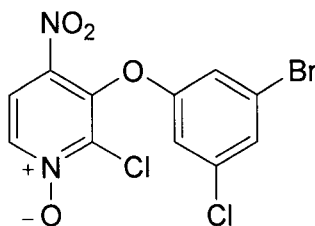
The title compound was prepared using the procedure described in Example, wherein the iodomethane employed in Step 1(f) was replaced with iodoethane. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.68 (s, 1 H); 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.60 (s, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 5.20 (s, 2 H); 3.65-3.56 (m, 2 H); 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

### EXAMPLE 3

3-Chloro-5-((4-chloro-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)oxy)benzonitrile (**3-1**)



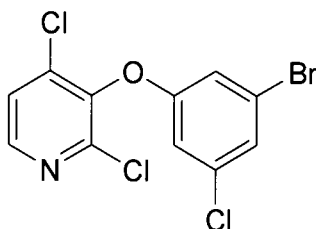
Step 3(a): 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-2-chloro-4-nitropyridine 1-oxide (**3-2**)



A suspension of 3-bromo-5-chlorophenol (1.32 g; 6.35 mmol), 2-chloro-3-fluoro-4-nitropyridone-*N*-oxide (1.11 g; 5.78 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.798 g; 5.78 mmol) in 3:1 THF:DMF (23 mL) was stirred at room temperature for 5 hours. THF was removed in vacuo, and then the mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. The resulting residue was triturated with Et<sub>2</sub>O to provide the title compound as a brown solid of sufficient purity to be used directly. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

MeOD):  $\delta$  8.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H); 8.21 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H); 7.43 (s, 1 H); 7.26 (s, 1 H); 7.16 (s, 1 H).

Step 3(b): 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-2,4-dichloropyridine (**3-3**)



5

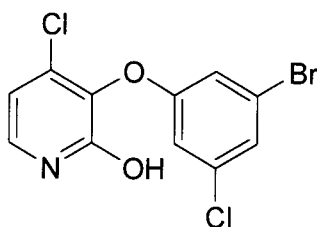
A suspension of 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-2-chloro-4-nitropyridine 1-oxide (**3-2**; 1.41 g; 3.71 mmol) in AcOH (37 mL) was heated to 60°C, and then acetyl chloride (2.64 mL; 37.1 mmol) was added. After 60 minutes at 60°C, the mixture was cooled to room temperature, and AcOH was removed in vacuo. The residue was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. The resulting orange oil was diluted with CHCl<sub>3</sub> (37 mL), cooled to 0°C, then PCl<sub>3</sub> (4.87 mL; 55.7 mmol) was added. The mixture was heated to 60°C overnight, then cooled to room temperature and quenched by careful addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> until the aqueous layer was alkaline. The mixture was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then the combined extracts were washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo to provide title compound as a white solid of sufficient purity to be used directly.

10  
15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8.32 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1 H); 7.68 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1 H); 7.38 (s, 1 H); 7.02 (s, 1 H); 6.95-6.90 (m, 1 H).

20

Step 3(c) 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-4-chloropyridin-2-ol (**3-4**)

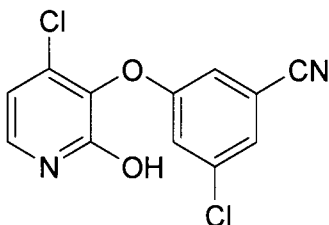


To a solution of 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-2,4-dichloropyridine (**3-3**; 81 mg; 0.23 mmol) in t-BuOH (1.0 mL) was added KOH (39 mg; 0.69 mmol) and the mixture was heated to 75°C overnight. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with water, and extracted with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash (4 g column; dry load; 100:0 to 20:80

25

hexanes:EtOAc) provided the title compound.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.86 (s, 1 H); 7.27-7.23 (m, 2 H); 7.02 (s, 1 H); 6.91 (s, 1 H); 6.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H).

Step 3(d): 3-chloro-5-[(4-chloro-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]benzonitrile (**3-5**)



5

A solution of 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-4-chloropyridin-2-ol (**3-4**; 205 mg; 0.612 mmol) in DMF was degassed with  $\text{N}_2$  for 5 minutes, then  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (71.9 mg; 0.612 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (106 mg; 0.092 mmol) were added. The mixture was heated to  $90^\circ\text{C}$  for 2 hours, then cooled to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc and water, resulting in precipitation of the desired compound which was collected by filtration. Further washing with water, EtOAc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and MeOH provided the title compound as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.52 (s, 1 H); 7.43 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H); 7.29 (s, 1 H); 7.27 (s, 1 H); 6.58 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H).

10

Steps 3(e) and (f): 3-chloro-5-({4-chloro-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**3-1**)

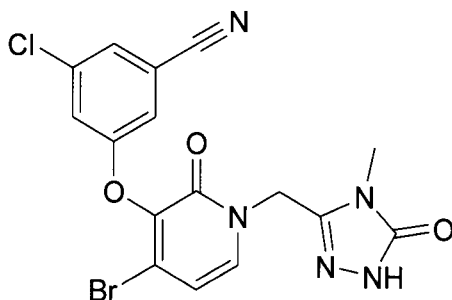
The title compound was prepared using modifications of Steps 1(e) and (f), replacing 3-chloro-5-{[2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**1-4**) in Step 1(e) with 3-chloro-5-[(4-chloro-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]benzonitrile (**3-5**).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  11.66 (s, 1 H); 7.72 (t,  $J = 3.5$  Hz, 2 H); 7.53 (s, 1 H); 7.44 (s, 1 H); 6.62 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H); 5.10 (s, 2 H); 3.11 (s, 3 H).

20

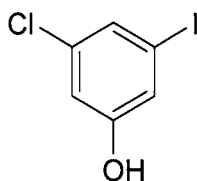
#### EXAMPLE 4

3-({4-Bromo-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-chlorobenzonitrile (**4-1**)

25

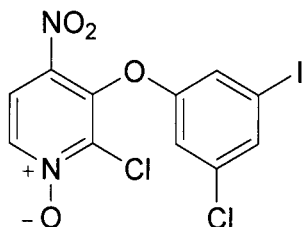


Step 4(a): 3-chloro-5-iodo-phenol (**4-2**)



A solution of 1-chloro-3-iodobenzene (5.00 g; 21.0 mmol) in hexanes (70 mL) was purged with N<sub>2</sub> for 5 minutes. Bis-(pinacolato)borane (6.39 g; 25.2 mmol), di-μ-methoxy-bis-(1,5-cyclooctadiene)diiridium(I) (0.208 g; 0.315 mmol) and 4,4-di-*tert*-butyl-2,2-dipyridyl (0.169 g; 0.629 mmol) were added and the reaction was stirred overnight at room temperature. Hexanes were removed in vacuo, then the residue was rediluted with acetone (70 mL) and Oxone® (i.e., potassium peroxymonosulfate) (12.9 g; 21.0 mmol) in water (70 mL) was added. After stirring for 10 minutes, the reaction was quenched by the addition of aqueous 5% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, and the product was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash (100:0 to 70:30 hexanes:EtOAc) provided the title compound as a brown oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29 (s, 1 H); 7.13 (s, 1 H); 6.89-6.80 (m, 1 H); 5.91 (s, 1 H).

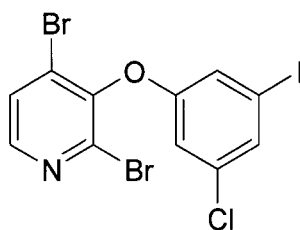
Step 4(b): 2-chloro-3-(3-chloro-5-iodophenoxy)-4-nitropyridine 1-oxide (**4-3**)



15

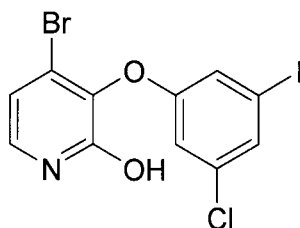
A suspension of 3-chloro-5-iodo-phenol (**4-2**; 5.00 g; 19.7 mmol), 2-chloro-3-fluoro-4-nitropyridone-*N*-oxide (3.67; 19.1 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.72 g; 19.7 mmol) in THF (79 mL) was stirred at room temperature for overnight. The mixture was concentrated in vacuo, then diluted with aqueous saturated. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. The resulting residue was triturated with Et<sub>2</sub>O to provide the title compound as a yellow solid of sufficient purity to be used directly. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 1 H); 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1 H); 7.54 (s, 1 H); 7.12 (s, 1 H); 6.88 (t, J = 2.0 Hz, 1 H).

Step 4(c): 2,4-dibromo-3-(3-chloro-5-iodophenoxy)pyridine (**4-4**)



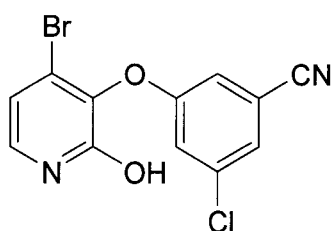
A suspension of 2-chloro-3-(3-chloro-5-iodophenoxy)-4-nitropyridine 1-oxide (**4-3**; 3.00 g; 7.03 mmol) in AcOH (23 mL) was heated to 80°C, then acetyl bromide (5.19 mL; 70.3 mmol) was added. After 4 hours at 60°C, the mixture was cooled to room temperature, and AcOH was removed in vacuo. The residue was diluted with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. The resulting residue was diluted with CHCl<sub>3</sub> (23 mL) then PBr<sub>3</sub> (9.94 mL; 105 mmol) was added. The mixture was heated to 80°C overnight, then cooled to room temperature the poured onto ice and neutralized by the slow addition of 1 M NaOH(aq). The mixture was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, leaving a cloudy organic layer. The solvent was removed in vacuo (no drying), and the resulting solid was triturated with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The filtrate was concentrated in vacuo, then purification by ISCO CombiFlash (100:0 to 80:20 hexanes:EtOAc) provided additional solid, which was combined with the triturated material to provide the title compound. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1 H); 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1 H); 7.50 (s, 1 H); 7.09 (s, 1 H); 6.81 (t, J = 2.0 Hz, 1 H).

Step 4(d): 4-bromo-3-(3-chloro-5-iodophenoxy)pyridin-2-ol (**4-5**)



To a solution of the dibromide (2.75 g; 5.62 mmol) in t-BuOH (23 mL) was added KOH (0.946 g; 16.9 mmol), and the mixture was heated to 75°C overnight, which showed a 4:1 mixture of the desired product and its 2-bromo-4-hydroxy isomer. The mixture was diluted with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub>, and extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. The resulting solid was triturated with MeOH to provide the title compound as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.48 (t, J = 1.5 Hz, 1 H); 7.33 (d, J = 7.1 Hz, 1 H); 7.20 (t, J = 1.7 Hz, 1 H); 6.94 (t, J = 2.0 Hz, 1 H); 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1 H).

Step 4(e): 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-chlorobenzonitrile (**4-6**)



A solution of 4-bromo-3-(3-chloro-5-iodophenoxy)pyridin-2-ol (**4-5**; 1.72 g; 4.03 mmol) in DMF was purged with N<sub>2</sub> for 5 minutes. Zinc(II)cyanide (0.284 g; 2.42 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.466 g; 0.403 mmol) were added, and the mixture was heated to 40°C overnight.

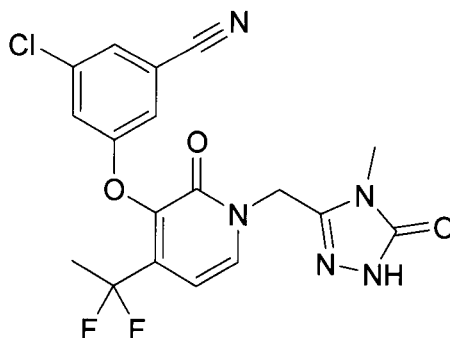
After cooling to room temperature, the mixture was diluted with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Trituration of the resulting solid with water, then MeOH, then Et<sub>2</sub>O provided the title compound as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.33 (s, 1 H); 7.73 (s, 1 H); 7.51 (s, 1 H); 7.44 (s, 1 H); 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 1 H); 6.56 (d, J = 7.0 Hz, 1 H).

Steps 4(f) and (g): 3-({4-bromo-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-chlorobenzonitrile (**4-1**)

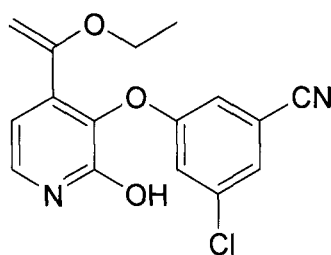
The title compound was prepared using modifications of Steps 1(e) and (f), replacing 3-chloro-5-{[2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**1-4**) in Step 1(e) with 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-chlorobenzonitrile (**4-6**). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.66 (s, 1H); 7.74 (s, 1 H); 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 7.53 (s, 1 H); 7.43 (s, 1 H); 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1 H); 5.10 (s, 2 H); 3.11 (s, 3 H).

## EXAMPLE 5

3-Chloro-5-({4-(1,1-difluoroethyl)-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**5-1**)



Step 5(a): 3-chloro-5-{[4-(1-ethoxyethenyl)-2-hydroxypyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**5-2**)



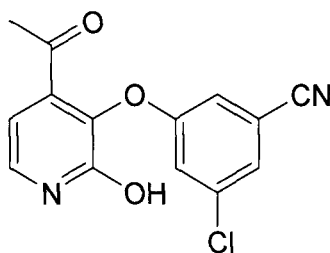
A solution of 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-chlorobenzonitrile (**4-6**; 300 mg; 0.922 mmol) and tributyl(1-ethoxyvinyl)tin (832 mg; 2.30 mmol) in DMF (4 mL) was degassed with N<sub>2</sub> for 5 minutes. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53 mg; 0.046 mmol) was added, and the mixture

was heated to 80°C overnight. After cooling to room temperature, aqueous KF (2.3 M, 5 mL) was added, and the resulting precipitate was removed by filtration and washed with EtOAc. After phase separation, the aqueous phase was further extracted with EtOAc, then the combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO

CombiFlash (100:0 to 0:100 hexanes:EtOAc) provided the title compound contaminated with residual triphenylphosphine oxide, which was carried forward without further purification.

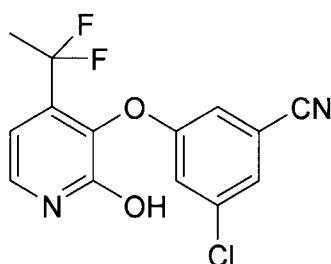
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.45 (s, 1 H); 7.40 (d, J = 6.9 Hz, 1 H); 7.19 (s, 1 H); 7.17 (s, 1 H); 6.58 (d, J = 5.8 Hz, 1 H); 4.66 (d, J = 2.9 Hz, 1 H); 4.52 (d, J = 2.9 Hz, 1 H); 3.78 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 2 H); 1.17-1.09 (m, 3 H).

Step 5(b): 3-[(4-acetyl-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-chlorobenzonitrile (**5-3**)



To a solution of 3-chloro-5-{[4-(1-ethoxyethenyl)-2-hydroxypyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**5-2**; 157 mg; contains O=PPh<sub>3</sub>) in acetone (2.5 mL) was added 1.0 mL of aqueous 10% HCl, and the mixture was stirred for 2 days. Acetone was removed in vacuo, then the mixture was diluted with water and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Trituration with Et<sub>2</sub>O provided the title compound as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.53 (s, 1 H); 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 1 H); 7.34 (s, 1 H); 7.31 (s, 1 H); 6.58 (d, J = 6.9 Hz, 1 H); 2.51 (s, 3 H).

Step 5(c): 3-chloro-5-{[4-(1,1-difluoroethyl)-2-hydroxypyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**5-4**)



To a solution of 3-[(4-acetyl-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-chlorobenzonitrile (**5-3**; 102 mg; 0.353 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL) was added DAST (233  $\mu$ L; 1.77 mmol) and the mixture was stirred at room temperature. Additional equivalents of DAST were added at 4 hours, 24 hours and 32 hours, and stirring continued for 48 hours, at which point LCMS analysis showed complete conversion. The reaction was quenched by the careful addition of aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub>, and then the product was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo, to provide the title compound which was used directly without further purification.

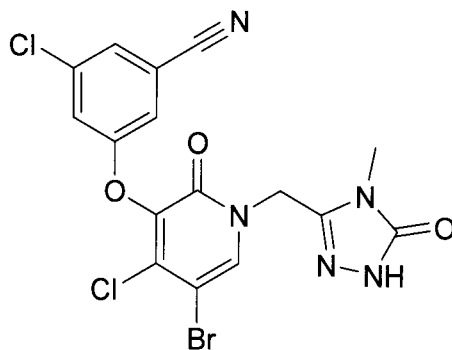
Steps 5(d) and (e): 3-chloro-5-({4-(1,1-difluoroethyl)-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**5-1**)

The title compound was prepared using modifications of Steps 1(e) and (f), replacing 3-chloro-5-{[2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**1-4**) in Step 1(e) with 3-chloro-5-{[4-(1,1-difluoroethyl)-2-hydroxypyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**5-4**).

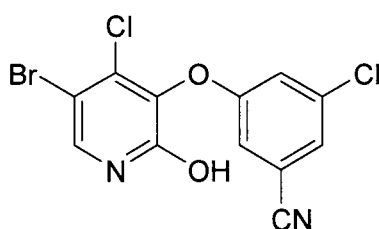
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  11.68 (s, 1 H); 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 7.72 (t, J = 1.5 Hz, 1 H); 7.51 (dd, J = 2.4, 1.3 Hz, 1 H); 7.41 (t, J = 2.1 Hz, 1 H); 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 5.15 (s, 2 H); 3.12 (s, 3 H); 1.95 (t, J = 19.4 Hz, 3 H).

## EXAMPLE 6

3-({5-Bromo-4-chloro-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-chlorobenzonitrile (**6-1**)



Step 6(a): 3-[(5-bromo-4-chloro-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-chlorobenzonitrile (**6-2**)



To a suspension of 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-chlorobenzonitrile (**4-6**; 1.5 g, 5.34 mmol) in acetonitrile (30 mL) was added NBS (1.5 g, 8.43 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2-3 hours, until LCMS analysis showed complete conversion.

- 5 Water (20 mL) was added, and the solid was collected, washed successively with water, MeOH and Et<sub>2</sub>O to give the bromide as a pale yellow solid of sufficient purity to be used directly.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.67 (s, 1 H); 7.92 (s, 1 H); 7.74 (s, 1 H); 7.61 (s, 1 H); 7.57 (s, 1 H).

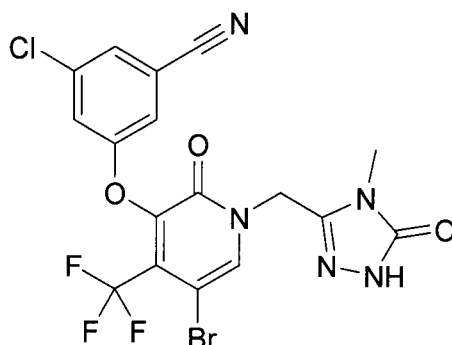
- 10 Steps 6(b) and (c): 3-({5-bromo-4-chloro-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-chlorobenzonitrile (**6-1**)

The title compound was prepared using modifications of Steps 1(e) and (f), replacing 3-chloro-5-{[2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**1-4**) in Step 1(e) with 3-[(5-bromo-4-chloro-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-chlorobenzonitrile (**6-2**).

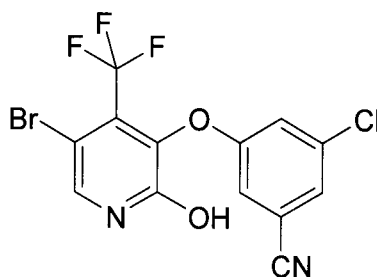
- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.70 (s, 1 H); 8.26 (s, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.64 (s, 1 H); 7.57 (t, J = 2.0 Hz, 1 H); 5.12 (s, 2 H); 3.13 (s, 3 H).

#### EXAMPLE 7

- 20 3-({5-Bromo-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-chlorobenzonitrile (**7-1**)



Step 7(a): 3-({5-bromo-2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl}oxy)-5-chlorobenzonitrile (**7-2**)



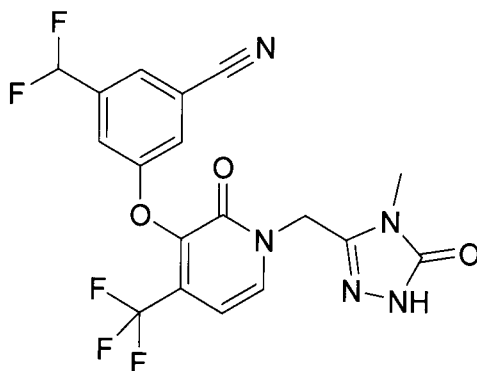
To a suspension of 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-chlorobenzonitrile (**4-6**; 1.30 g, 4.13 mmol) in acetonitrile (30 mL) was added NBS (0.800 g, 4.49 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2-3 hours, until LCMS analysis showed complete conversion. Water (20 mL) was added, and the solid was collected, washed successively with water, MeOH and Et<sub>2</sub>O to give the bromide as a pale yellow solid of sufficient purity to be used directly. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.94 (s, 1 H); 7.95 (s, 1 H); 7.74 (s, 1 H); 7.67 (s, 1 H); 7.63 (s, 1 H).

- Steps 7(b) and (c): 3-({5-bromo-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-chlorobenzonitrile (**7-1**)

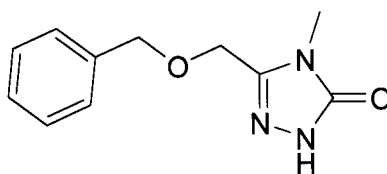
The title compound was prepared using modifications of Steps 1(e) and (f), replacing 3-chloro-5-{[2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitrile (**1-4**) in Step 1(e) with 3-{[5-bromo-2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-chlorobenzonitrile (**7-2**). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.73 (s, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1 H); 7.71-7.69 (m, 1 H); 7.66-7.64 (m, 1 H); 5.14 (s, 2 H); 3.11 (s, 3 H).

#### EXAMPLE 8

- 3-(Difluoromethyl)-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**8-1**)

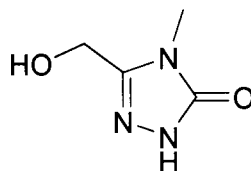


Step 8(a): 5-[(benzyloxy)methyl]-4-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**8-2**)



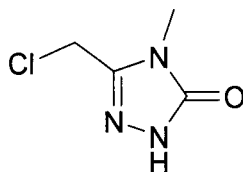
To a solution of N-methylhydrazinecarboxamide (3.13 g; 35.1 mmol; *Can. J. Chem.* **1951**, 29, 478) in THF was added benzyloxyacetyl chloride (5.45 mL; 35.1 mmol). The mixture was cooled to 0°C, then 5 M NaOH(aq) ( 7.38 mL; 36.9 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 hours. After concentration in vacuo, the unpurified 2-[(benzyloxy)acetyl]-N-methylhydrazinecarboxamide was dissolved in 2 M NaOH(aq) (60 mL), and the mixture was heated to 95°C overnight. After cooling to room temperature, the mixture was neutralized by the dropwise addition of aqueous 6 M HCl. After dilution with water, the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash (80:20 to 0:100 hexanes:EtOAc) provided the title compound. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.03 (s, 1 H); 7.43-7.34 (m, 5 H); 4.57 (s, 2 H); 4.47 (s, 2 H); 3.35 (s, 3 H).

Step 8(b): 5-(hydroxymethyl)-4-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**8-3**)



To a suspension of 5-[(benzyloxy)methyl]-4-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**8-2**; 4.20 g; 19.2 mmol) in EtOH (84 mL) was added Pd(OH)<sub>2</sub> (20 wt%; 2.02 g; 2.87 mmol) and the mixture was stirred overnight at room temperature. Filtration through Solka Floc, and in vacuo concentration provided 2.33 g (18.1 mmol; 94%) of the title compound of sufficient purity to be used directly. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1 H); 5.51 (t, J = 5.7 Hz, 1 H); 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2 H); 3.17 (s, 3 H).

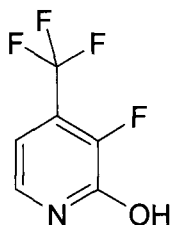
Step 8(c): 5-(chloromethyl)-4-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**8-4**)



To a suspension of 5-(hydroxymethyl)-4-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**8-3**; 2.33 g; 18.0 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (47 mL) was added thionyl chloride (1.52 mL; 20.7 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. After in vacuo

concentration, the resulting residue was triturated with hexanes to provide the title compound as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta$  11.87 (s, 1 H); 4.75 (s, 2 H); 3.21 (s, 3 H).

Step 8(d): 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol (**8-5**)

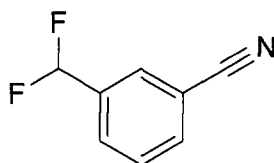


5

A solution of 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridine (5.00 g; 30.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was cooled to  $0^\circ\text{C}$ , then methyltrioxorhenium(VII) (0.062 g; 0.249 mmol) and hydrogen peroxide (30%; 6.2 mL; 61 mmol) were added and the mixture was warmed to room temperature. After stirring for 2 hours, the reaction was quenched by the addition of  $\text{MnO}_2$  (5 mg) and 30 minutes additional stirring. After dilution with additional  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , the mixture was filtered through Solka Floc, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated in vacuo to provide 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridine 1-oxide of sufficient purity to be used directly. The *N*-oxide (3.70 g; 20.4 mmol) was dissolved in trifluoroacetic anhydride (21.6 mL; 153 mmol) in a hydrogenation bomb and heated to  $85^\circ\text{C}$  for 15 hours. After cooling to  $0^\circ\text{C}$ , water was added, followed by solid  $\text{K}_2\text{CO}_3$  until pH 9. The aqueous fraction was extracted with EtOAc and Me-THF, and the combined organic extracts were dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash (70:30 to 0:100 hexanes:EtOAc) provided the title compound as a pink solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone):  $\delta$  11.48 (s, 1 H); 7.55 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H); 6.39 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1 H).

20

Step 8(e): 3-(difluoromethyl)benzonitrile (**8-6**)

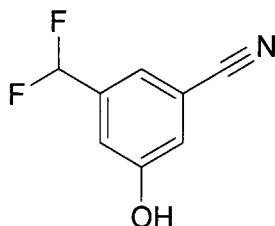


25

To a solution of 3-cyanobenzaldehyde (1.00 g; 7.63 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (38 mL) was added DAST (1.01 mL; 7.63 mmol) and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was quenched with aqueous 1 N HCl and extracted twice with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were dried and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash provided the title compound as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  8.09 (s, 1 H); 8.05 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H); 7.94 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H); 7.80-7.71 (m, 1 H); 7.12 (t,  $J = 55.4$  Hz, 1 H).

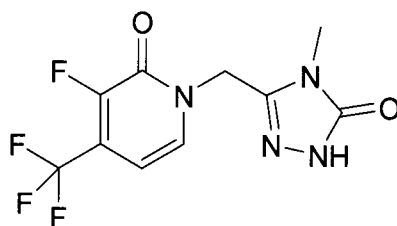
30

Step 8(e): 3-(difluoromethyl)-5-hydroxybenzonitrile (**8-7**)



The title compound was prepared using a modification of step 4(a), replacing 1-chloro-3-iodobenzene with 3-(difluoromethyl)benzonitrile (**8-6**), and hexanes as solvent with  
 5 MTBE. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.69 (s, 1 H); 7.46 (s, 1 H); 7.32 (s, 1 H); 7.26 (s, 1 H); 7.02 (t, J = 55.4 Hz, 1 H).

Step 8(f): 3-fluoro-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one (**8-8**)



10

To a solution of 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol (**8-5**; 50 mg; 0.34 mmol) in dioxane 1.7 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51 mg; 0.373 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. 5-(chloromethyl)-4-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**8-4**; 68 mg; 0.373 mmol) was then added, and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The  
 15 mixture was diluted with water, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by ISCO CombiFlash provided the title compound. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.14 (s, 1 H); 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1 H); 7.18 (t, J = 4.7 Hz, 1 H); 5.40 (s, 2 H); 3.41 (s, 3 H).

20 Step 8(g): 3-(difluoromethyl)-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile (**8-1**)

A mixture of 3-fluoro-1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one (**8-8**; 30 mg; 0.103 mmol), 3-(difluoromethyl)-  
 25 5-hydroxybenzonitrile (**8-7**; 34.7 mg; 0.205 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28.4 mg; 0.205 mmol) was heated to 75°C, and stirred overnight. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by mass-directed HPLC provided 2.1 mg

(0.0048 mmol; 4.6%) of the title compound as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.70 (s, 1 H); 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 7.57 (s, 1 H); 7.05 (t, J = 55.2 Hz, 1 H); 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 5.17 (s, 2 H); 3.10 (s, 3 H).

## EXAMPLE 9

### ECL Assay for Inhibition of HIV Reverse Transcriptase

An assay to determine the *in vitro* inhibition of HIV reverse transcriptase by compounds of the present invention was conducted as follows: HIV-1 RT enzyme (0.1 nM) was combined with inhibitor or DMSO (10%) in assay buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.8, 1 mM dithiothreitol, 6 mM MgCl<sub>2</sub>, 80 mM KCl, 0.025% CHAPS, 0.1 mM EGTA), and the mixture preincubated for 30 minutes at room temperature in microtiter plates (Corning Costar #3365). 50 μL reaction mixtures were initiated with a combination of primer-template substrate (5 nM final concentration) and dNTPs (0.6 μM dNTPs, 20 nM Ruthenium-dUTP). The heterodimeric nucleic acid substrate was generated by annealing the DNA primer biotinylated-pD500 (obtained from Integrated DNA Technologies) to t500, a 500 nucleotide RNA template created by *in vitro* transcription (see Shaw-Reid et al., *J. Biol. Chem.*, 278: 2777-2780). After a 90 minute incubation at 37°C, reactions were quenched by 60 μL of quenching buffer containing 0.05 M EDTA, 0.7% BSA, 0.07% Tween-20 and 0.017% sodium azide in PBS. After a 10 minute incubation, 50 μL of the quenched reaction was transferred to a MesoScale Discovery (MSD) Avidin standard plate, previously blocked for 1 hour with 5% blocker A (from MSD). The plate is then left at room temperature for 1 hour, after which it is washed 3 times with 200 μL per well of PBS. 150 μL of 1x read buffer T (MSD) is added and the plate read on the Sector Imager 6000 (MSD). Representative compounds of the present invention exhibit inhibition of the reverse transcriptase enzyme in this assay. For example, the title compounds set forth above in Examples 1-8 were tested in the assay and were found to have percent inhibition values at 100 nM as set forth in Table B below.

Table B

| Example No. | ECL Assay (WT)<br>% Inhibition at<br>100 nM |
|-------------|---------------------------------------------|
| 1-1         | 85                                          |
| 2-1         | 75                                          |
| 3-1         | 75                                          |
| 4-1         | 90                                          |
| 5-1         | 75                                          |
| 6-1         | 90                                          |
| 7-1         | 77                                          |

|     |    |
|-----|----|
| 8-1 | 75 |
|-----|----|

WT = wild-type

#### EXAMPLE 10

##### Assay for inhibition of HIV replication

5                    Assays for the inhibition of acute HIV-1 infection of T-lymphoid cells (alternatively referred to herein as the "spread assay") were conducted in accordance with Vacca, J.P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91: 4096. Representative compounds of the present invention exhibit inhibition of HIV replication in the assay employing wild-type HIV-1. For example, the compounds set forth in Examples 1 to 8 were found to have CIC95 values as set  
10                    forth in Table C. The compounds were also tested using a variant of the assay using HIV strains containing the K103N and Y181C mutants, and found to be less than 20-fold shifted relative to wild-type in all cases.

Table C

| Example No. | Spread (WT)<br>CIC95 (nM)<br>(50% NHS) | Spread (WT)<br>CIC95 (nM)<br>(10% FBS) |
|-------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| 1-1         | 19                                     | --                                     |
| 2-1         | 26                                     | --                                     |
| 3-1         | 15                                     | --                                     |
| 4-1         | 12                                     | --                                     |
| 5-1         | 10                                     | --                                     |
| 6-1         | --                                     | 5.1                                    |
| 7-1         | 23                                     | --                                     |
| 8-1         | --                                     | 7.3                                    |

WT = wild type

#### EXAMPLE 11

##### Cytotoxicity

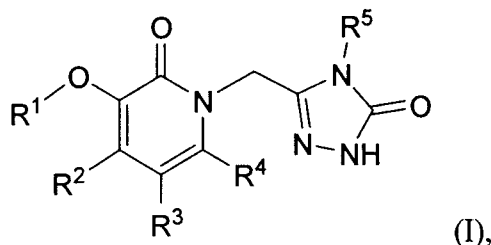
15                    Cytotoxicity was determined by microscopic examination of the cells in each well in the spread assay, wherein a trained analyst observed each culture for any of the following morphological changes as compared to control cultures: pH imbalance, cell abnormality,  
20                    cytostatic, cytopathic or crystallization (i.e. the compound is not soluble or forms crystals in the well). Representative compounds of the present invention exhibited no cytotoxicity up to the top

dose studied in these assays at concentrations at or above their CIC95 value in the spread assay. For example, the title compounds of Examples 1 to 8 exhibited no cytotoxicity up to 125 nM.

5 While the foregoing specification teaches the principles of the present invention, with examples provided for the purpose of illustration, the practice of the invention encompasses all of the usual variations, adaptations and/or modifications that come within the scope of the following claims. All publications, patents and patent applications cited herein are incorporated by reference in their entireties into the disclosure.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula I:



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R<sup>1</sup> is C<sub>1-10</sub> alkyl, CycA, or AryA;

- 10 CycA is C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from 1 to 4 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl;

AryA is aryl which is optionally substituted with a total of from 1 to 6 substituents, wherein:

- 15 (i) from zero to 6 substituents are each independently:
- (1) C<sub>1-6</sub> alkyl,
  - (2) C<sub>1-6</sub> haloalkyl,
  - (3) C<sub>1-6</sub> alkyl substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, NO<sub>2</sub>, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA, S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, or N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
  - (4) C<sub>2-6</sub> alkenyl,
  - (5) C<sub>2-6</sub> alkenyl substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, NO<sub>2</sub>, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA, S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, or N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
  - (6) C<sub>2-6</sub> alkynyl,
  - (7) C<sub>2-6</sub> alkynyl substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, NO<sub>2</sub>, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA,

S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB,  
 N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, or  
 N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,

(8) O-C<sub>1-6</sub> alkyl,

(9) O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,

(10) OH,

(11) halogen,

(12) CN,

(13) NO<sub>2</sub>,

(14) N(RA)RB,

(15) C(O)N(RA)RB,

(16) C(O)RA,

(17) C(O)-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,

(18) C(O)ORA,

(19) OC(O)N(RA)RB,

(20) SRA,

(21) S(O)RA,

(22) S(O)<sub>2</sub>RA;

(23) S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,

(24) N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB,

(25) N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,

(26) N(RA)C(O)RB,

(27) N(RA)C(O)N(RA)RB,

(28) N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB, or

(29) N(RA)CO<sub>2</sub>RB, and

(ii) from zero to 2 substituents are each independently:

(1) CycQ,

(2) AryQ,

(3) HetQ,

(4) HetR,

(5) J-CycQ,

(6) J-AryQ,

(7) J-HetQ,

(8) J-HetR,

(9) C<sub>1-6</sub> alkyl substituted with CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ,  
 J-HetQ, or J-HetR,

(10) C<sub>2-6</sub> alkenyl substituted with CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ,  
 J-HetQ, or J-HetR, or

- (11) C<sub>2-6</sub> alkynyl substituted with CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, or J-HetR;

each CycQ is independently C<sub>3-8</sub> cycloalkyl or C<sub>5-8</sub> cycloalkenyl, wherein the cycloalkyl or  
 5 cycloalkenyl is optionally substituted with from 1 to 4 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl;

each AryQ is independently phenyl or naphthyl, wherein the phenyl or naphthyl is optionally  
 10 substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, SO<sub>2</sub>RA, SO<sub>2</sub>N(RA)RB, or SO<sub>2</sub>N(RA)C(O)RB;

15 each HetQ is independently a heteroaryl which is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SO<sub>2</sub>RA, N(RA)C(O)N(RA)RB, or N(RA)CO<sub>2</sub>RB;

20 each HetR is independently a 4- to 7-membered, saturated or unsaturated, non-aromatic heterocyclic ring containing at least one carbon atom and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, where each S is optionally oxidized to S(O) or S(O)<sub>2</sub>, and wherein the saturated or unsaturated heterocyclic ring is optionally substituted  
 25 with from 1 to 4 substituents each of which is independently halogen, CN, C<sub>1-6</sub> alkyl, OH, oxo, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, or SO<sub>2</sub>RA;

each J is independently:

- 30 (i) O,  
 (ii) S,  
 (iii) S(O),  
 (iv) S(O)<sub>2</sub>,  
 (v) O-C<sub>1-6</sub> alkylene,  
 (vi) S-C<sub>1-6</sub> alkylene,  
 35 (vii) S(O)-C<sub>1-6</sub> alkylene,  
 (viii) S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkylene,  
 (ix) N(RA), or  
 (x) N(RA)-C<sub>1-6</sub> alkylene;

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently:

- (1) H,
- (2) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- 5 (3) C<sub>1-6</sub> haloalkyl,
- (4) C<sub>1-6</sub> alkyl substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, NO<sub>2</sub>, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA, S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB, N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,
- 10 (5) O-C<sub>1-6</sub> alkyl in which the alkyl is optionally substituted with OH, O-C<sub>1-6</sub> alkyl, O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, CN, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO<sub>2</sub>RA, SRA, S(O)RA, S(O)<sub>2</sub>RA, or S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (6) O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,
- 15 (7) halogen,
- (8) CN,
- (9) NO<sub>2</sub>,
- (10) N(RA)RB,
- (11) C(O)N(RA)RB,
- 20 (12) C(O)RA,
- (13) C(O)-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,
- (14) C(O)ORA,
- (15) OC(O)RA,
- (16) OC(O)N(RA)RB,
- 25 (17) SRA,
- (18) S(O)RA,
- (19) S(O)<sub>2</sub>RA,
- (20) S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (21) N(RA)S(O)<sub>2</sub>RB,
- 30 (22) N(RA)S(O)<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (23) N(RA)C(O)RB,
- (24) N(RA)C(O)N(RA)RB,
- (25) N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB,
- (26) N(RA)CO<sub>2</sub>RB,
- 35 (27) N(RC)RD,
- (28) C(O)N(RC)RD,
- (29) OC(O)N(RC)RD,
- (30) S(O)<sub>2</sub>N(RC)RD,

- (31)  $N(R^A)S(O)_2N(R^C)RD$ ,  
 (32)  $N(R^A)C(O)N(R^C)RD$ ,  
 (33)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)RD$ ,  
 (34)  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  
 (35)  $O-C_{3-8}$  cycloalkyl,  
 (36) AryX, or  
 (37) HetX;

wherein AryX independently has the same definition as AryQ, and HetX independently has the same definition as HetQ;

$R^4$  is H,  $C_{1-6}$  alkyl, AryZ, HetZ, halogen, CN, or  $C_{1-6}$  fluoroalkyl;

AryZ independently has the same definition as AryQ;

HetZ independently has the same definition as HetQ;

$R^5$  is H or  $C_{1-6}$  alkyl;

each aryl is independently (i) phenyl, (ii) a 9- or 10-membered bicyclic, fused carbocyclic ring system in which at least one ring is aromatic, or (iii) an 11- to 14-membered tricyclic, fused carbocyclic ring system in which at least one ring is aromatic;

each heteroaryl is independently (i) a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing from 1 to 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein each N is optionally in the form of an oxide, or (ii) a 9- or 10-membered heterobicyclic, fused ring system containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein either one or both of the rings contain one or more of the heteroatoms, at least one ring is aromatic, each N is optionally in the form of an oxide, and each S in a ring which is not aromatic is optionally  $S(O)$  or  $S(O)_2$ ;

each  $R^A$  is independently H or  $C_{1-6}$  alkyl;

each  $R^B$  is independently H or  $C_{1-6}$  alkyl; and

each pair of  $R^C$  and  $R^D$  together with the nitrogen to which they are both attached form a 4- to 7-membered saturated or unsaturated, non-aromatic ring which optionally contains a heteroatom in addition to the N to which  $R^C$  and  $R^D$  are attached, wherein the additional heteroatom is selected from N, O, and S; wherein the ring is optionally substituted with 1

or 2 substituents each of which is independently C<sub>1-6</sub> alkyl, C(O)RA, C(O)ORA, C(O)N(RA)RB, or S(O)<sub>2</sub>RA; and wherein the optional S in the ring is optionally in the form of S(O) or S(O)<sub>2</sub>.

2. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryA is phenyl or naphthyl, wherein the phenyl or naphthyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (3) C<sub>2-4</sub> alkenyl,
- (4) C<sub>2-4</sub> alkenyl substituted with CN,
- (5) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (6) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (7) OH,
- (8) halogen,
- (9) CN,
- (10) NO<sub>2</sub>,
- (11) N(RA)RB,
- (12) C(O)N(RA)RB,
- (13) C(O)RA,
- (14) CO<sub>2</sub>RA,
- (15) SRA,
- (16) S(O)RA,
- (17) SO<sub>2</sub>RA,
- (18) SO<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (19) SO<sub>2</sub>N(RA)C(O)RB, or
- (20) CycQ, with the proviso that no more than 2 of the substituents are CycQ; wherein: each CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, OH, O-C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; and any RA or RB which is part of AryA is H or C<sub>1-4</sub> alkyl.

3. A compound according to claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein AryA is phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,

- (4) halogen,  
(5) CN,  
(6) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or  
(7) CycQ, with the proviso that no more than one substituent is CycQ, and wherein  
5 CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl.

4. A compound according to claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the phenyl is optionally substituted with from 1 to 2 substituents each of which is independently:

- 10 (1) CH<sub>3</sub>,  
(2) CF<sub>3</sub>,  
(3) CHF<sub>2</sub>,  
(4) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
(5) OCH<sub>3</sub>,  
15 (6) Cl,  
(7) Br,  
(8) F,  
(9) CN,  
(10) SCH<sub>3</sub>, or  
20 (11) cyclopropyl, with the proviso that no more than one substituent is cyclopropyl.

5. A compound according to claim 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the phenyl is a 3,5-di-substituted phenyl.

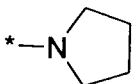
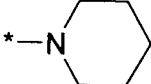
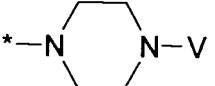
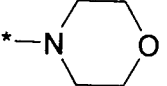
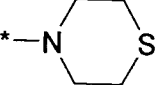
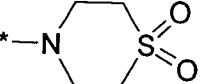
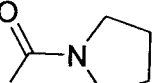
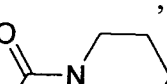
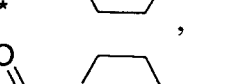
25 6. A compound according to claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the 3,5-di-substituted phenyl is 3-chloro-5-cyanophenyl.

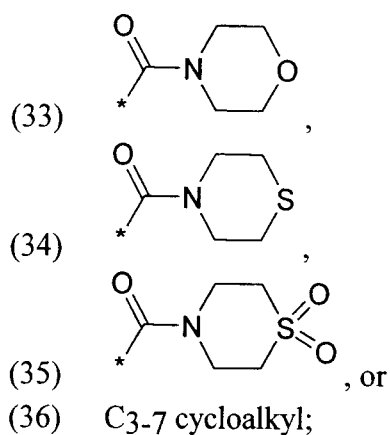
7. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

30

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently:

- (1) H,  
(2) C<sub>1-4</sub> alkyl,  
(3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,  
35 (4) CH<sub>2</sub>OH,  
(5) CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-4</sub> alkyl,  
(6) CH<sub>2</sub>CN,  
(7) CH<sub>2</sub>N(RA)RB,

- (8)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RA})\text{RB}$ ,  
 (9)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{RA}$ ,  
 (10)  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{RA}$ ,  
 (11)  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{RA}$ ,  
 5 (12)  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  alkyl,  
 (13)  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  
 (14) halogen,  
 (15)  $\text{CN}$ ,  
 (16)  $\text{NO}_2$ ,  
 10 (17)  $\text{N}(\text{RA})\text{RB}$ ,  
 (18)  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RA})\text{RB}$ ,  
 (19)  $\text{C}(\text{O})\text{RA}$ ,  
 (20)  $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  
 (21)  $\text{C}(\text{O})\text{ORA}$ ,  
 15 (22)  $\text{SRA}$ ,  
 (23)  $\text{S}(\text{O})_2\text{RA}$ ,  
 (24) ,  
 (25) ,  
 (26) ,  
 20 (27) ,  
 (28) ,  
 (29) ,  
 (30) ,  
 (31) ,  
 25 (32) ,



5

V is H, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, or S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; and

R<sup>4</sup> is H, C<sub>1-4</sub> alkyl, Cl, Br, F, CN, or C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl.

10 8. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R<sup>2</sup> is:

- 15 (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,  
 (2) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,  
 (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,  
 (4) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,  
 (5) halogen,  
 (6) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or  
 20 (7) C<sub>3-7</sub> cycloalkyl;

R<sup>3</sup> is:

- 25 (1) H,  
 (2) C<sub>1-4</sub> alkyl,  
 (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,  
 (4) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,  
 (5) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,  
 (6) halogen,  
 (7) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or  
 30 (8) C<sub>3-7</sub> cycloalkyl; and

R<sup>4</sup> is H.

9. A compound according to claim 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R<sup>2</sup> is:

- 5 (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,  
(2) C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,  
(3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,  
(4) O-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,  
(5) Cl,  
10 (6) Br,  
(7) F,  
(8) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or  
(9) C<sub>3-6</sub> cycloalkyl; and

15 R<sup>3</sup> is:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,  
(2) C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,  
(3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,  
(4) O-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,  
20 (5) Cl,  
(6) Br,  
(7) F,  
(8) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or  
(9) C<sub>3-6</sub> cycloalkyl.

25

10. A compound according to claim 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R<sup>2</sup> is:

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

- (10) SCH<sub>3</sub>, or
- (11) cyclopropyl; and

R<sup>3</sup> is:

- 5 (1) H,
- (2) CH<sub>3</sub>,
- (3) CF<sub>3</sub>,
- (4) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- (5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,
- 10 (6) OCH<sub>3</sub>,
- (7) OCF<sub>3</sub>,
- (8) Cl,
- (9) Br,
- (10) F,
- 15 (11) SCH<sub>3</sub>, or
- (12) cyclopropyl.

11. A compound according to claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>3</sup> is H, Cl, Br, or F.

12. A compound according to claim 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>2</sup> is:

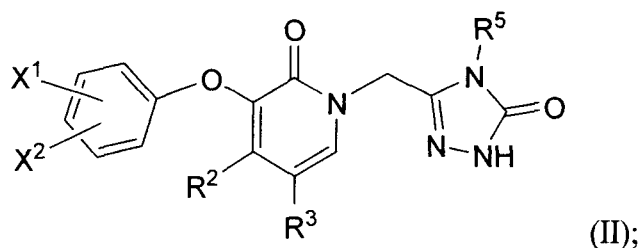
- (1) CF<sub>3</sub>,
- (3) Cl, or
- 25 (5) Br.

13. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>5</sup> is H or C<sub>1-4</sub> alkyl.

14. A compound according to claim 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>5</sup> is H or C<sub>1-3</sub> alkyl.

15. A compound according to claim 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>5</sup> is H, CH<sub>3</sub>, or CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

16. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is a compound of Formula II:



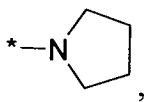
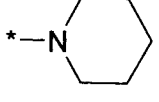
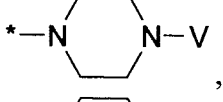
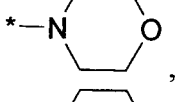
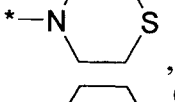
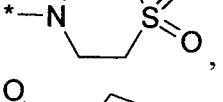
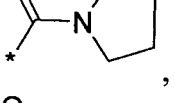
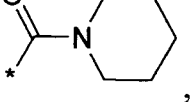
wherein:

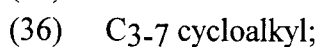
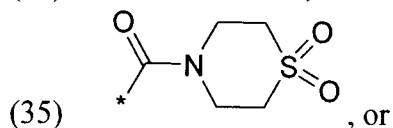
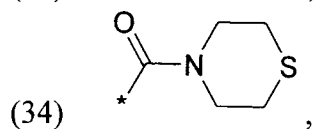
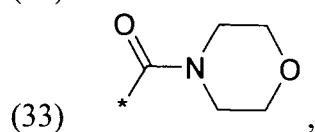
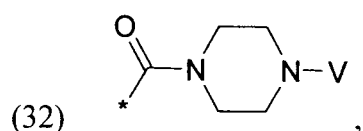
X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently:

- 5 (1) H,
- (2) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (4) C<sub>2-4</sub> alkenyl,
- (5) C<sub>2-4</sub> alkenyl substituted with CN,
- 10 (6) OH,
- (7) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (8) O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (9) halogen,
- (10) CN,
- 15 (11) NO<sub>2</sub>,
- (12) N(RA)RB,
- (13) C(O)N(RA)RB,
- (14) C(O)RA,
- (15) CO<sub>2</sub>RA,
- 20 (16) SRA,
- (17) S(O)RA,
- (18) SO<sub>2</sub>RA,
- (19) SO<sub>2</sub>N(RA)RB,
- (20) SO<sub>2</sub>N(RA)C(O)RB, or
- 25 (21) CycQ; wherein:  
each CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, wherein the cycloalkyl is optionally substituted with from  
1 to 3 substituents, each of which is independently halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, OH,  
O-C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, or O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl;

30 R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently:

- (1) H,
- (2) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (4) CH<sub>2</sub>OH,

- (5)  $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-4}$  alkyl,  
 (6)  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  
 (7)  $\text{CH}_2\text{N}(\text{RA})\text{RB}$ ,  
 (8)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RA})\text{RB}$ ,  
 5 (9)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{RA}$ ,  
 (10)  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{RA}$ ,  
 (11)  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{RA}$ ,  
 (12)  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  alkyl,  
 (13)  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  
 10 (14) halogen,  
 (15)  $\text{CN}$ ,  
 (16)  $\text{NO}_2$ ,  
 (17)  $\text{N}(\text{RA})\text{RB}$ ,  
 (18)  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RA})\text{RB}$ ,  
 15 (19)  $\text{C}(\text{O})\text{RA}$ ,  
 (20)  $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  
 (21)  $\text{C}(\text{O})\text{ORA}$ ,  
 (22)  $\text{SRA}$ ,  
 (23)  $\text{S}(\text{O})_2\text{RA}$ ,  
 20 (24) ,  
 (25) ,  
 (26) ,  
 (27) ,  
 (28) ,  
 25 (29) ,  
 (30) ,  
 (31) ,



each V is independently H, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, or S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> is H or C<sub>1-4</sub> alkyl;

each R<sup>A</sup> is independently H or C<sub>1-4</sub> alkyl; and

each R<sup>B</sup> is independently H or C<sub>1-4</sub> alkyl.

17. A compound according to claim 16, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (2) C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
- (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) halogen,
- (5) CN,
- (6) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
- (7) CycQ;

and provided that

- (i) no more than one substituent is CycQ, and wherein CycQ is C<sub>3-7</sub> cycloalkyl; and
- (ii) at least one of X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> is other than H;

R<sup>2</sup> is:

- (1) C<sub>1-4</sub> alkyl,

- 5
- (2) C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
  - (3) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
  - (4) O-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
  - (5) halogen,
  - (6) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
  - (7) C<sub>3-7</sub> cycloalkyl;

R<sup>3</sup> is:

- 10
- (1) H,
  - (2) C<sub>1-4</sub> alkyl,
  - (3) C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
  - (4) O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
  - (5) O-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl,
  - (6) halogen,
  - 15 (7) S-C<sub>1-4</sub> alkyl, or
  - (8) C<sub>3-7</sub> cycloalkyl; and

R<sup>5</sup> is H or C<sub>1-3</sub> alkyl.

- 20
18. A compound according to claim 17, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently:

- 25
- (1) Cl,
  - (2) Br,
  - (3) F,
  - (4) CN,
  - (5) CH<sub>3</sub>,
  - (6) CHF<sub>2</sub>,
  - 30 (7) CF<sub>3</sub>,
  - (8) OCH<sub>3</sub>,
  - (9) SCH<sub>3</sub>, or
  - (10) cyclopropyl, with the proviso that no more than one substituent is cyclopropyl.

35 R<sup>2</sup> is:

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

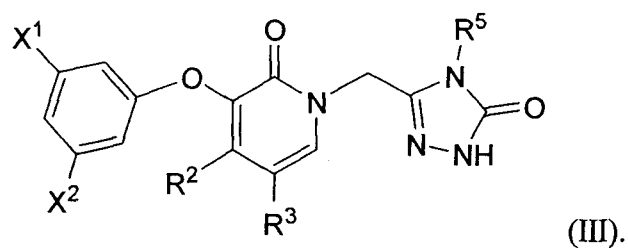
- (4) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,
- (5) OCH<sub>3</sub>,
- (6) OCF<sub>3</sub>,
- (7) Cl,
- (8) Br,
- (9) F,
- (10) SCH<sub>3</sub>, or
- (11) cyclopropyl;

10 R<sup>3</sup> is:

- (1) H,
- (2) CH<sub>3</sub>,
- (3) CF<sub>3</sub>,
- (4) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- (5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,
- (6) OCH<sub>3</sub>,
- (7) OCF<sub>3</sub>,
- (8) Cl,
- (9) Br,
- (10) F,
- (11) SCH<sub>3</sub>, or
- (12) cyclopropyl; and

R<sup>5</sup> is H, CH<sub>3</sub>, or CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

19. A compound according to claim 18, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is a compound of Formula III:

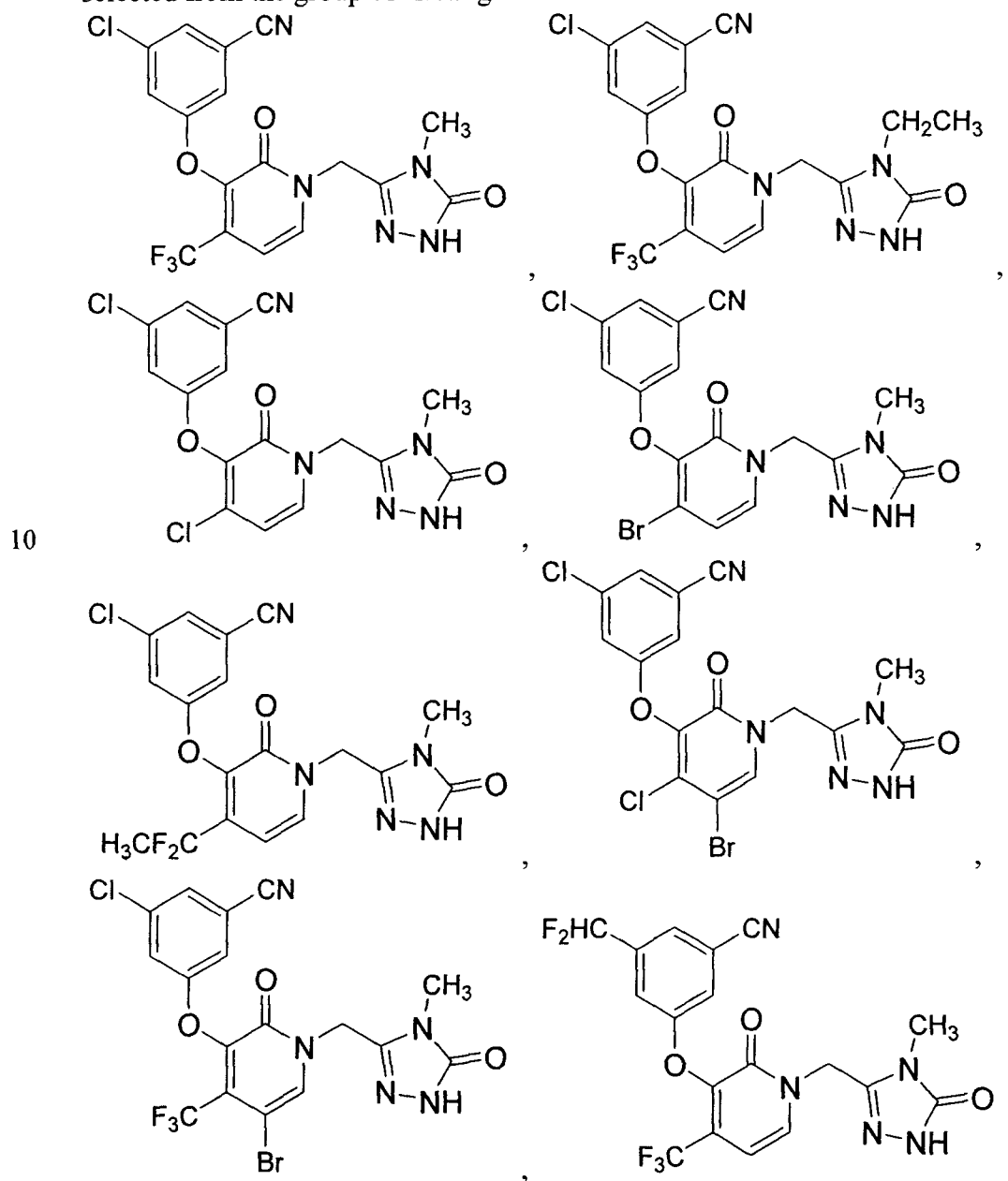


20. A compound according to claim 19, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>3</sup> is H, Cl, Br or F.

21. A compound according to claim 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>5</sup> is CH<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

22. A compound according to claim 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R<sup>3</sup> is H.

23. A compound of Formula I according to claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of:



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

24. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

25. A method for the prophylaxis or treatment of infection by HIV or for the prophylaxis, treatment, or delay in the onset of AIDS in a subject in need thereof which comprises administering to the subject an effective amount of the compound according to any  
5 one of claims 1 to 23 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. The method of claim 25, further comprising administering to the subject a second HIV antiviral agent selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, nucleoside HIV reverse  
10 transcriptase inhibitors, HIV fusion inhibitors, and HIV entry inhibitors.

27. A compound according to any one of claims 1 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of infection by HIV or for the prophylaxis, treatment, or delay in the onset of AIDS in a  
15 subject in need thereof.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CA2011/000320

| <p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</p> <p>IPC: <b>C07D 401/06</b> (2006.01) , <b>A61K 31/4439</b> (2006.01) , <b>A61P 31/18</b> (2006.01)</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                            |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p>IPC<sup>8</sup>: <b>C07D, A61K</b></p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)</p> <p>STN, Canadian Patent Database, keywords: reverse transcriptase, HIV, AIDS</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                            |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| <p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Sweeney, Z.K. <i>et al.</i> : "Discovery of triazolinone non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase", Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 4348-4351<br/>entire document</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CA 2518437 (Dunn, J.P. <i>et al.</i>) 7 October 2004 (07-10-2004)<br/>compounds of formula I, Table 1 on page 18</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CA 2515151 (Dunn, J.P. <i>et al.</i>) 02 September 2004 (02-09-2004)<br/>compounds of formula I, compound 93 on page 24</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CA 2705834 (Tucker, T.J. <i>et al.</i>) 28 May 2010 (28-05-2009)<br/>entire document, formulae I, (ii-c)</td> <td>1-27</td> </tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                            | Category*                                 | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                  | Relevant to claim No.                                                                                    | X                                                                                                                                                                            | Sweeney, Z.K. <i>et al.</i> : "Discovery of triazolinone non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 4348-4351<br>entire document | 1-27                                                                                                                                                                                                                                             | X                                                                                                                                                                       | CA 2518437 (Dunn, J.P. <i>et al.</i> ) 7 October 2004 (07-10-2004)<br>compounds of formula I, Table 1 on page 18 | 1-27                                                                         | Y | CA 2515151 (Dunn, J.P. <i>et al.</i> ) 02 September 2004 (02-09-2004)<br>compounds of formula I, compound 93 on page 24 | 1-27 | Y | CA 2705834 (Tucker, T.J. <i>et al.</i> ) 28 May 2010 (28-05-2009)<br>entire document, formulae I, (ii-c) | 1-27 |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                               | Relevant to claim No.                                                                      |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sweeney, Z.K. <i>et al.</i> : "Discovery of triazolinone non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 4348-4351<br>entire document                                               | 1-27                                                                                       |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CA 2518437 (Dunn, J.P. <i>et al.</i> ) 7 October 2004 (07-10-2004)<br>compounds of formula I, Table 1 on page 18                                                                                                                                 | 1-27                                                                                       |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CA 2515151 (Dunn, J.P. <i>et al.</i> ) 02 September 2004 (02-09-2004)<br>compounds of formula I, compound 93 on page 24                                                                                                                          | 1-27                                                                                       |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CA 2705834 (Tucker, T.J. <i>et al.</i> ) 28 May 2010 (28-05-2009)<br>entire document, formulae I, (ii-c)                                                                                                                                         | 1-27                                                                                       |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| <p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>* Special categories of cited documents :</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                            | * Special categories of cited documents : | "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 | "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "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 | "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                                                          | "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 | "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) | "&" document member of the same patent family                                                                    | "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                  |      |   |                                                                                                          |      |
| * Special categories of cited documents :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | "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                                              |                                                                                            |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | "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                                                                     |                                                                                            |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | "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 |                                                                                            |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| "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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |                                                                                            |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| "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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                            |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| <p>Date of the actual completion of the international search</p> <p>10 June 2011 (10-06-2011)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Date of mailing of the international search report</p> <p>14 July 2011 (14-07-2011)</p> |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |
| <p>Name and mailing address of the ISA/CA</p> <p>Canadian Intellectual Property Office</p> <p>Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT</p> <p>50 Victoria Street</p> <p>Gatineau, Quebec K1A 0C9</p> <p>Facsimile No.: 001-819-953-2476</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Authorized officer</p> <p>Irena Wisniewska (819) 953-8589</p>                           |                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                              |   |                                                                                                                         |      |   |                                                                                                          |      |

**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. ☒ Claim Nos. : 25 and 26

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

The claims are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effects or purposes/uses of the product defined in the claims.

2. ☒ Claim Nos. : 1-22 and 24-27

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :

The claims relate to an extremely large number of possible compounds. Therefore, the search has been carried out on the obvious equivalents of compounds claimed in claim 23 and provided in Table B and C.

3. ☐ Claim Nos. :

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CA2011/000320**

| Patent Document<br>Cited in Search Report | Publication<br>Date            | Patent Family<br>Member(s) | Publication<br>Date            |
|-------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| CA2518437A1                               | 07 October 2004 (07-10-2004)   | AR043673A1                 | 03 August 2005 (03-08-2005)    |
|                                           |                                | AU2004224153A1             | 07 October 2004 (07-10-2004)   |
|                                           |                                | AU2004224153B2             | 02 April 2009 (02-04-2009)     |
|                                           |                                | BRPI0408767A               | 28 March 2006 (28-03-2006)     |
|                                           |                                | CL5902004A1                | 04 February 2005 (04-02-2005)  |
|                                           |                                | CN1759104A                 | 12 April 2006 (12-04-2006)     |
|                                           |                                | CN100588650C               | 10 February 2010 (10-02-2010)  |
|                                           |                                | CO5601029A2                | 31 January 2006 (31-01-2006)   |
|                                           |                                | EP1608633A1                | 28 December 2005 (28-12-2005)  |
|                                           |                                | HR20050830A2               | 30 September 2006 (30-09-2006) |
|                                           |                                | JP2006521319T              | 21 September 2006 (21-09-2006) |
|                                           |                                | KR20050115294A             | 07 December 2005 (07-12-2005)  |
|                                           |                                | MXPA05010210A              | 23 November 2005 (23-11-2005)  |
|                                           |                                | NO20054264D0               | 15 September 2005 (15-09-2005) |
|                                           |                                | NO20054264A                | 14 October 2005 (14-10-2005)   |
|                                           |                                | NZ541829A                  | 28 November 2008 (28-11-2008)  |
|                                           |                                | RU2005132632A              | 10 June 2006 (10-06-2006)      |
|                                           |                                | RU2342367C2                | 27 December 2008 (27-12-2008)  |
|                                           |                                | US2004192704A1             | 30 September 2004 (30-09-2004) |
|                                           |                                | US7208509B2                | 24 April 2007 (24-04-2007)     |
|                                           |                                | US2007179157A1             | 02 August 2007 (02-08-2007)    |
|                                           |                                | US7348345B2                | 25 March 2008 (25-03-2008)     |
|                                           |                                | WO2004085411A1             | 07 October 2004 (07-10-2004)   |
| CA2515151A1                               | 02 September 2004 (02-09-2004) | AR043195A1                 | 20 July 2005 (20-07-2005)      |
|                                           |                                | AT370124T                  | 15 September 2007 (15-09-2007) |
|                                           |                                | AU2004213134A1             | 02 September 2004 (02-09-2004) |
|                                           |                                | BRPI0407591A               | 14 February 2006 (14-02-2006)  |
|                                           |                                | CA2515151C                 | 30 November 2010 (30-11-2010)  |
|                                           |                                | CL2702004A1                | 04 February 2005 (04-02-2005)  |
|                                           |                                | CN1751028A                 | 22 March 2006 (22-03-2006)     |
|                                           |                                | CN100389109C               | 21 May 2008 (21-05-2008)       |
|                                           |                                | DE602004008227D1           | 27 September 2007 (27-09-2007) |
|                                           |                                | DE602004008227T2           | 15 May 2008 (15-05-2008)       |
|                                           |                                | EP1597235A1                | 23 November 2005 (23-11-2005)  |
|                                           |                                | EP1597235B1                | 15 August 2007 (15-08-2007)    |
|                                           |                                | ES2291854T3                | 01 March 2008 (01-03-2008)     |
|                                           |                                | JP2006515339T              | 25 May 2006 (25-05-2006)       |
|                                           |                                | JP4608480B2                | 12 January 2011 (12-01-2011)   |
|                                           |                                | KR20050105471A             | 04 November 2005 (04-11-2005)  |
|                                           |                                | KR100776093B1              | 15 November 2007 (15-11-2007)  |
|                                           |                                | MXPA05008748A              | 20 September 2005 (20-09-2005) |
|                                           |                                | PL378556A1                 | 02 May 2006 (02-05-2006)       |
|                                           |                                | RU2005128832A              | 27 April 2006 (27-04-2006)     |
|                                           |                                | RU2305680C2                | 10 September 2007 (10-09-2007) |
|                                           |                                | US2004192666A1             | 30 September 2004 (30-09-2004) |
|                                           |                                | US7241794B2                | 10 July 2007 (10-07-2007)      |
|                                           |                                | WO2004074257A1             | 02 September 2004 (02-09-2004) |
| CA2705834A1                               | 28 May 2009 (28-05-2009)       | AU2008326784A1             | 28 May 2009 (28-05-2009)       |
|                                           |                                | CN101952274A               | 19 January 2011 (19-01-2011)   |
|                                           |                                | EP2222661A2                | 01 September 2010 (01-09-2010) |
|                                           |                                | IL205386D0                 | 30 December 2010 (30-12-2010)  |
|                                           |                                | JP2011503230T              | 27 January 2011 (27-01-2011)   |
|                                           |                                | KR20100088142A             | 06 August 2010 (06-08-2010)    |
|                                           |                                | MX2010005483A              | 11 June 2010 (11-06-2010)      |
|                                           |                                | US2010256181A1             | 07 October 2010 (07-10-2010)   |
|                                           |                                | WO2009067166A2             | 28 May 2009 (28-05-2009)       |
|                                           |                                | WO2009067166A3             | 16 July 2009 (16-07-2009)      |

## TÍTULO DE LA INVENCION

## INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

### CAMPO DE LA INVENCION

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

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

                  El retrovirus denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente las cepas conocidas como VIH tipo-1 (VIH-1) y tipo-2 (VIH-2), se han  
15                   relacionado etiológicamente con la enfermedad inmunosupresora conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los individuos seropositivos para el VIH son inicialmente asintomáticos, pero típicamente desarrollan el complejo relacionado con el SIDA (ARC), seguido del SIDA. Los individuos afectados muestran una inmunosupresión que los hace altamente susceptibles a infecciones oportunistas debilitantes y, en última instancia, mortales. La  
20                   replicación del VIH por una célula hospedadora requiere la integración del genoma viral en el ADN de la célula hospedadora. Puesto que el VIH es un retrovirus, el ciclo de replicación del VIH requiere la transcripción del genoma de ARN viral en ADN mediante una enzima conocida como transcriptasa inversa (RT).

                  La transcriptasa inversa tiene tres funciones enzimáticas conocidas: La enzima  
25                   actúa como una ADN polimerasa dependiente de ARN, como una ribonucleasa, y como una ADN polimerasa dependiente de ADN. En su papel como ADN polimerasa dependiente de ARN, la RT transcribe una copia de ADN monocatenario del ARN viral. Como ribonuclease, la RT destruye el ARN viral original y libera el ADN recién producido del ARN original. Y como ADN polimerasa dependiente de ADN, la RT genera una segunda cadena de ADN  
30                   complementaria usando la primera cadena de ADN como molde. Las dos cadenas forman un ADN bicatenario, que se integra en el genoma de la célula hospedadora mediante la enzima integrasa.

                  Se sabe que los compuestos que inhiben las funciones enzimáticas de la RT del VIH inhibirán la replicación del VIH en células infectadas. Estos compuestos son útiles en la  
35                   profilaxis o tratamiento de la infección por VIH en seres humanos. Entre los compuestos autorizados para su uso en el tratamiento de la infección por VIH y del SIDA están los inhibidores de la RT 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxiinosina (ddI), 2',3'-

didesoxicitidina (ddC), d4T, 3TC, nevirapina, delavirdina, efavirenz, abacavir, emtricitabina y tenofovir.

Aunque cada uno de los fármacos anteriores es eficaz en el tratamiento de la infección por VIH y del SIDA, continúa existiendo la necesidad de desarrollar fármacos antivirales contra el VIH adicionales, incluyendo inhibidores de la RT adicionales. Un problema particular es el desarrollo de cepas de VIH mutantes que son resistentes a los inhibidores conocidos. El uso de inhibidores de la RT para tratar el SIDA lleva con frecuencia a virus que son menos sensibles a los inhibidores. Típicamente, esta resistencia es el resultado de mutaciones que se producen en el segmento de la transcriptasa inversa del gen pol. El uso continuado de compuestos antivirales para prevenir la infección por VIH dará como resultado inevitablemente la emergencia de nuevas cepas de VIH resistentes. Por consiguiente, existe la necesidad particular de nuevos inhibidores de la RT que sean eficaces contra cepas de VIH mutantes.

Las siguientes referencias son de interés como antecedentes:

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

Sweeney et al., *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters* 2008, vol. 18, págs. 4348-4351 describe una serie de triazolinonas que se descubrió que eran inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH.

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

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

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

El documento WO 2006/067587 describe que ciertos derivados de éter biarílico son moduladores de la enzima transcriptasa inversa.

Los documentos WO 2007/045572 y WO 2007/045573 describen ciertas 2-(2-fenoxifenil) N-fenil acetamidas como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

El documento WO 2008/076225 describe ciertos indazoles, benzotriazoles y compuestos bicíclicos relacionados como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH.

El documento WO 2009/067166 describe ciertas ariloxi-, cicloalquilo- y heterociclilo- piridinas y compuestos relacionados. Los compuestos son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de la infección por

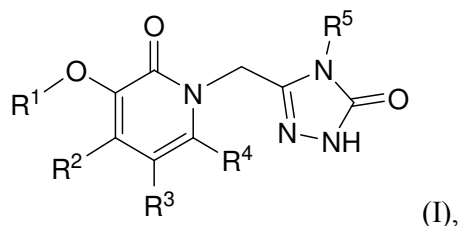
VIH. Entre los compuestos descritos están ciertas 3-(3,5-fenoxi disustituidas)-1-(1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-4-piridin(sustituidas)-2(1*H*)-onas.

El documento US 2004/0192704 describe ciertas triazolonas, oxadiazolonas y tiadiazolonas de 5 miembros sustituidas con 3-(fenoxi)bencilo. Se describe que los compuestos son inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mediadas por el VIH.

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

## SUMARIO DE LA INVENCION

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



en la que:

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

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

AryA es arilo que está opcionalmente sustituido con un total de 1 a 6 sustituyentes, en los que:

(i) de cero a 6 son independientemente:

(1) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(2) haloalquilo C<sub>1-6</sub>,

(3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

- (4) alqueno  $C_{2-6}$ ,
- (5) alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (6) alquino  $C_{2-6}$ ,
- (7) alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (8) O-alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (9) O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,
- (10) OH,
- (11) halógeno,
- (12) CN,
- (13)  $NO_2$ ,
- (14)  $N(R^A)R^B$ ,
- (15)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (16)  $C(O)R^A$ ,
- (17) C(O)-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,
- (18)  $C(O)OR^A$ ,
- (19)  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,
- (20)  $SR^A$ ,
- (21)  $S(O)R^A$ ,
- (22)  $S(O)_2R^A$ ,
- (23)  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,
- (24)  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,
- (25)  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,
- (26)  $N(R^A)C(O)R^B$ ,
- (27)  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (28)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$  o
- (29)  $N(R^A)CO_2R^B$  y
- (ii) de cero a 2 sustituyentes son independientemente:
- (1) CycQ,

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

15 cada CycQ es independientemente cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, donde el cicloalquilo o cicloalquenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

20 cada AryQ es independientemente fenilo o naftilo, donde el fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>;

25 cada HetQ es independientemente un heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>;

30 cada HetR es independientemente un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado (por ejemplo, un anillo heterocíclico monoinsaturado) que contiene al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S se oxida opcionalmente para dar S(O) o S(O)<sub>2</sub> y en el que el anillo heterocíclico saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, OH, oxo, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>;

35 cada J es independientemente:

- (i) O,  
 (ii) S,  
 (iii) S(O),

- (iv)  $S(O)_2$ ,  
 (v) O-alquileo  $C_{1-6}$ ,  
 (vi) S-alquileo  $C_{1-6}$ ,  
 (vii)  $S(O)$ -alquileo  $C_{1-6}$ ,  
 5 (viii)  $S(O)_2$ -alquileo  $C_{1-6}$ ,  
 (ix)  $N(R^A)$  o  
 (x)  $N(R^A)$ -alquileo  $C_{1-6}$ ;  
 cada  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente:
- (1) H,  
 10 (2) alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (3) haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (4) alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es  
 independientemente OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  
 15  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (5) O-alquilo  $C_{1-6}$  en que el alquilo está opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo  
 $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  
 $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ , o  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 20 (6) O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (7) halógeno,  
 (8) CN,  
 (9)  $NO_2$ ,  
 (10)  $N(R^A)R^B$ ,  
 25 (11)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (12)  $C(O)R^A$ ,  
 (13)  $C(O)$ -haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (14)  $C(O)OR^A$ ,  
 (15)  $OC(O)R^A$ ,  
 30 (16)  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (17)  $SR^A$ ,  
 (18)  $S(O)R^A$ ,  
 (19)  $S(O)_2R^A$ ,  
 (20)  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 35 (21)  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  
 (22)  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 (23)  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  
 (24)  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,

- (25)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (26)  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  
 (27)  $N(R^C)R^D$ ,  
 (28)  $C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 5 (29)  $OC(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (30)  $S(O)_2N(R^C)R^D$ ,  
 (31)  $N(R^A)S(O)_2N(R^C)R^D$ ,  
 (32)  $N(R^A)C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (33)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 10 (34) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  
 (35) O-cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  
 (36) AryX o  
 (37) HetX;

donde AryX tiene independientemente la misma definición de AryQ y HetX tiene  
 15 independientemente la misma definición de HetQ;

$R^4$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , AryZ, HetZ, halógeno, CN o fluoroalquilo  $C_{1-6}$ ;

AryZ tiene independientemente la misma definición de AryQ;

HetZ tiene independientemente la misma definición de HetQ;

$R^5$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

20 cada arilo es independientemente (i) fenilo, (ii) un sistema de anillos carbocíclicos condensados de 9 o 10 miembros en el que al menos un anillo es aromático o (iii) un sistema tricíclico de anillos carbocíclicos condensados de 11 a 14 miembros en el que al menos un anillo es aromático;

25 cada heteroarilo es independientemente (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada N está opcionalmente en forma de un óxido o (ii) un sistemas de anillos condensados heterobicíclicos de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde uno o ambos de los anillos que contienen uno o más de los heteroátomos es, al menos, un anillo aromático, cada N está  
 30 opcionalmente en forma de un ácido, cada S en un anillo que no es aromático, es opcionalmente S(O) o S(O)<sub>2</sub>;

cada  $R^A$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^B$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ; y

35 cada par de  $R^C$  y  $R^D$  junto con el nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo no aromático saturado o insaturado de 4 a 7 miembros (por ejemplo, un anillo monoinsaturado) que contiene opcionalmente un heteroátomo además del N al que  $R^C$  y  $R^D$  está unidos, en el que el heteroátomo adicional se selecciona entre N, O y S; en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es

independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)R^A$ ,  $C(O)OR^A$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$  o  $S(O)_2R^A$ ; y en el que el S adicional en el anillo está opcionalmente en forma de  $S(O)$  o  $S(O)_2$ .

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención incluye además métodos que implican compuestos de Fórmula I para el tratamiento del SIDA, el retraso en el inicio o progresión del SIDA, la profilaxis del SIDA, la profilaxis de la infección por VIH y el tratamiento de la infección por VIH.

Además, también se describen otras realizaciones, aspectos, clases, sub-clases y características de la presente invención, o serán evidentes a partir de la descripción consiguiente, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

Una primera realización de la invención (denominada de manera alternativa en el presente documento como "Realización E1") es un compuesto de Fórmula I (denominado como alternativa y de manera más simple como "Compuesto I") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada CycQ es independientemente cicloalquilo  $C_{3-8}$ , en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  o O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ; y todas las demás variables en la Fórmula I son como se ha definido originalmente (es decir, como se ha definido en el Sumario de la Invención).

Una segunda realización de la presente invención (Realización E2) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada CycQ es independientemente cicloalquilo  $C_{3-7}$ , donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , OH, O-

alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y todas las demás variables son como se han definido originalmente.

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

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

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

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

Una séptima Realización de la presente invención (Realización E7) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetQ es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene un total de 1 a 4 heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre N, O y S, donde el anillo heteroaromático

está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente:

- (1) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (2) fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,
- 5 (3) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4) O-fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (5) OH,
- (6)  $C(O)R^A$ ,
- (7)  $CO_2R^A$  o
- 10 (8)  $SO_2R^A$ ;

y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se definen en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E6. En un aspecto de la Realización E7, el anillo heteroaromático contiene un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre 1 a 4 átomos de N, cero o 1 átomo de O y cero o 1 átomo de S. En otro aspecto de esta  
 15 realización, cualquier  $R^A$  o  $R^B$  que es parte de HetQ es H o alquilo  $C_{1-4}$ . En otro aspecto más de esta realización, el anillo heteroaromático contiene un total de de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre 1 a 4 átomos de N, cero o 1 átomo de O y cero o 1 átomo de S; y cualquier  $R^A$  o  $R^B$  que es parte de HetQ es H o alquilo  $C_{1-4}$ .

Una octava Realización de la presente invención (Realización E8) es un  
 20 compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetQ es un anillo heteroaromático seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente un alquilo  $C_{1-4}$ ; y todas las  
 25 demás variables son como se han definido originalmente o como se definen en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E6.

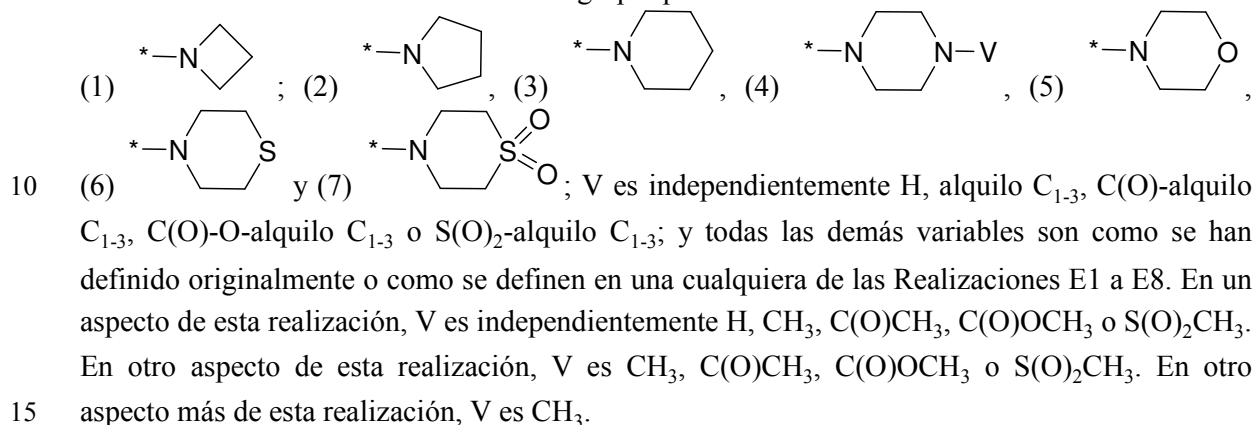
Una novena Realización de la presente invención (Realización E9) es un  
 compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetR es un  
 30 anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de N y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, donde (i) el anillo heterocíclico está unido al resto del compuesto mediante un átomo de N, (ii) el átomo de S opcional se oxida opcionalmente para dar  $S(O)$  o  $S(O)_2$  y (iii) el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- (1) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 35 (2) fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (3) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4) O-fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (5) oxo,

- (6)  $C(O)R^A$ ,  
 (7)  $CO_2R^A$ , o  
 (8)  $SO_2R^A$ ;

5 y todas las demás variables son como se han definido originalmente o una definida en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E8.

Una décima Realización de la presente invención (Realización E10) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetR es un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en:



Una undécima Realización de la presente invención (Realización E11) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada J es independientemente:

- 20 (i) O,  
 (ii) S,  
 (iii)  $S(O)$ ,  
 (iv)  $S(O)_2$ ,  
 (v)  $O-(CH_2)_{1-4}$ ,  
 (vi)  $S-(CH_2)_{1-4}$ ,  
 25 (vii)  $S(O)-(CH_2)_{1-4}$ ,  
 (viii)  $S(O)_2-(CH_2)_{1-4}$ ,  
 (ix)  $N(R^A)$  o  
 (x)  $N(R^A)-(CH_2)_{1-4}$ ;

30 y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se definen en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E10.

Una duodécima Realización de la presente invención (Realización E12) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que J es independientemente:

- 35 (i) O,  
 (ii) S,  
 (iii)  $S(O)$ ,

- 5
- (iv)  $S(O)_2$ ,
  - (v)  $OCH_2$ ,
  - (vi)  $SCH_2$ ,
  - (vii)  $S(O)CH_2$ ,
  - (viii)  $S(O)_2CH_2$ ,
  - (ix)  $N(R^A)$  o
  - (x)  $N(R^A)CH_2$ ;

y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se definen en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E10.

10 Una decimotercera Realización de la presente invención (Realización E13) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryA es fenilo o naftilo, donde el fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente:

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

(20) CycQ, con la condición de que no más de 2 de los sustituyentes sean CycQ; en el que cada CycQ es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  o O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ; y todas las demás variables en la Fórmula I son como se han definido originalmente. En un aspecto de esta realización, cualquier  $R^A$  o  $R^B$  que es parte de AryA es H o alquilo  $C_{1-4}$ .

Una decimocuarta Realización de la presente invención (Realización E14) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryA es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente:

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

y todas las demás variables son como se han definido originalmente. En un aspecto de la Realización E14, el sustituyente haloalquilo  $C_{1-4}$  es fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ; es decir, cada sustituyente 15 1 a 3 es independientemente (1) alquilo  $C_{1-4}$ , (2) fluoroalquilo  $C_{1-4}$ , (3) O-alquilo  $C_{1-4}$ , (4) halógeno, (5) CN, (6) S-alquilo  $C_{1-4}$  o (7) CycQ, con la condición de que no más de un sustituyente sea CycQ y donde CycQ es cicloalquilo  $C_{3-7}$ .

Una decimoquinta Realización de la presente invención (Realización E15) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryA es 20 fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente:

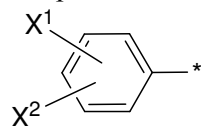
- (1)  $CH_3$ ,
- (2)  $CF_3$ ,
- (3)  $CHF_2$ ,
- 25 (4)  $CH_2CF_3$ ,
- (5)  $OCH_3$ ,
- (6) Cl,
- (7) Br,
- (8) F,
- 30 (9) CN,
- (10)  $SCH_3$  o
- (11) ciclopropilo, con la condición de que no más de un sustituyente sea ciclopropilo;

y todas las demás variables son como se han definido originalmente.

Una decimosexta Realización de la presente invención (Realización E16) es un 35 compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryA es fenilo que tiene dos sustituyentes, uno de los cuales está en la posición 3 del anillo fenilo y el otro está en la posición 5 del anillo fenilo; y todas las demás variables son como se han definido originalmente. En un aspecto de la Realización E16, los dos sustituyentes en el anillo fenilo en

AryA se seleccionan independientemente entre la lista de sustituyentes de la Realización E13. En otro aspecto de esta realización, los dos sustituyentes en el anillo fenilo en AryA se seleccionan independientemente entre la lista de sustituyentes de la Realización E14- En un aspecto más de esta realización, los dos sustituyente en el anillo fenilo en AryA se seleccionan independientemente entre la lista de sustituyentes de la Realización E15.

Una decimoséptima Realización de la presente invención (Realización E17) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryA es



; donde cada X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es independientemente:

- (1) H,
  - (2) alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (3) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (4) alquenilo C<sub>2-4</sub>,
  - (5) alquenilo C<sub>2-4</sub> sustituido con CN,
  - (6) OH,
  - (7) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (8) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (9) halógeno,
  - (10) CN,
  - (11) NO<sub>2</sub>,
  - (12) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - (13) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - (14) C(O)R<sup>A</sup>,
  - (15) CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,
  - (16) SR<sup>A</sup>,
  - (17) S(O)R<sup>A</sup>,
  - (18) SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,
  - (19) SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - (20) SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup> o
  - (21) CycQ; donde:
- cada CycQ es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

y todas las demás variables son como se han definido originalmente.

Una decimoctava Realización de la presente invención (Realización E18) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryA es 3-cloro-5-cianofenilo; y todas las demás variables son como se han definido originalmente.

Una decimonovena Realización de la presente invención (Realización E19) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde AryX tiene independientemente la misma definición de AryQ según lo dispuesto en la Realización E4; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

Una vigésima Realización de la presente invención (Realización E20) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryX tiene independientemente la misma definición de AryQ según lo dispuesto en la Realización E5; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una vigésimo primera Realización de la presente invención (Realización E21) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryX tiene independientemente la misma definición de AryQ según lo dispuesto en la Realización E6; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una vigésimo segunda Realización de la presente invención (Realización E22) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetX tiene independientemente la misma definición de HetQ según lo dispuesto en la Realización E7; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una vigésimo tercera Realización de la presente invención (Realización E23) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetX tiene independientemente la misma definición de HetQ según lo dispuesto en la Realización E8; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una vigésimo cuarta Realización de la presente invención (Realización E24) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryZ tiene independientemente la misma definición de AryQ según lo dispuesto en la Realización E4; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una vigésimo quinta Realización de la presente invención (Realización E25) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryZ tiene independientemente la misma definición de AryQ según lo dispuesto en la Realización E5; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una vigésimo sexta Realización de la presente invención (Realización E26) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que AryZ tiene independientemente la misma definición de AryQ según lo dispuesto en la Realización E6; y

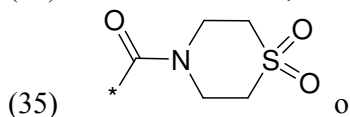
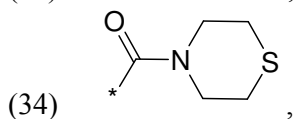
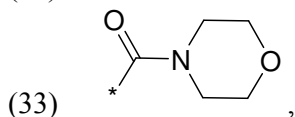
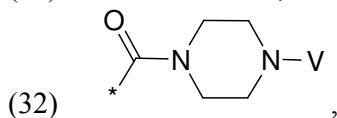
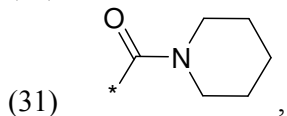
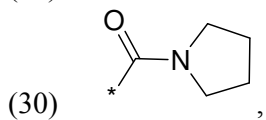
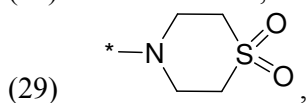
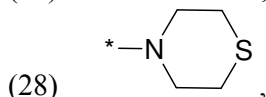
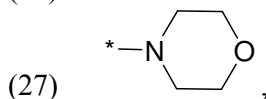
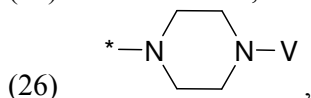
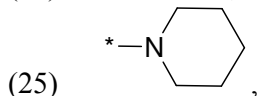
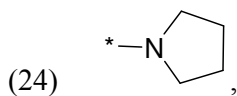
todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una vigésimo séptima Realización de la presente invención (Realización E27) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetZ  
 5 tiene independientemente la misma definición de HetQ según lo dispuesto en la Realización E7; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una vigésimo octava Realización de la presente invención (Realización E28) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetZ  
 10 tiene independientemente la misma definición de HetQ según lo dispuesto en la Realización E8; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una vigésimo novena Realización de la presente invención (Realización E29) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada  $R^2$   
 15 y  $R^3$  es independientemente:

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



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

Una trigésima Realización de la presente invención (Realización E30) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>2</sup> es:

- (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,
- (2) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,
- (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,

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

R<sup>4</sup> es H; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se definen  
 15 en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E18,

Una trigésimo primera Realización de la presente invención (Realización E31) es  
 un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R<sup>2</sup> es:
- (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 20 (2) fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) O-fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (5) Cl,  
 (6) Br,  
 25 (7) F,  
 (8) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (9) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y

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

$R^4$  es H; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se definen en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E18.

Una trigésimo segunda Realización de la presente invención (Realización E32) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5  $R^2$  es:
- (1)  $CH_3$ ,
  - (2)  $CF_3$ ,
  - (3)  $CF_2CH_3$ ,
  - (4)  $CH_2CF_3$ ,
  - 10 (5)  $OCH_3$ ,
  - (6)  $OCF_3$ ,
  - (7)  $Cl$ ,
  - (8)  $Br$ ,
  - (9)  $F$ ,
  - 15 (10)  $SCH_3$  o
  - (11) ciclopropilo; y

- $R^3$  es:
- (1)  $H$ ,
  - (2)  $CH_3$ ,
  - 20 (3)  $CF_3$ ,
  - (4)  $CF_2CH_3$ ,
  - (5)  $CH_2CF_3$ ,
  - (6)  $OCH_3$ ,
  - (7)  $OCF_3$ ,
  - 25 (8)  $Cl$ ,
  - (9)  $Br$ ,
  - (10)  $F$ ,
  - (11)  $SCH_3$  o
  - (12) ciclopropilo;

- 30  $R^4$  es H; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se definen en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E18.

Una trigésimo tercera Realización de la presente invención (Realización E33) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- $R^2$  es:
- 35 (1)  $CH_3$ ,
  - (2)  $CF_3$ ,
  - (3)  $CF_2CH_3$ ,
  - (4)  $CH_2CF_3$ ,

- 5
- (5)  $\text{OCH}_3$ ,
  - (6)  $\text{OCF}_3$ ,
  - (7)  $\text{Cl}$ ,
  - (8)  $\text{Br}$ ,
  - (9)  $\text{F}$ ,
  - (10)  $\text{SCH}_3$  o
  - (11) ciclopropilo; y

$\text{R}^3$  es:

- 10
- (1)  $\text{H}$ ,
  - (2)  $\text{Cl}$ ,
  - (3)  $\text{Br}$  o
  - (4)  $\text{F}$ ;

$\text{R}^4$  es  $\text{H}$ ; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se definen en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E18. En un aspecto de la Realización E33,  $\text{R}^3$  es  $\text{H}$ .

15 Una trigésimo cuarta Realización de la presente invención (Realización E34) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$\text{R}^2$  es  $\text{CF}_3$ ,  $\text{Cl}$  o  $\text{Br}$ ;  $\text{R}^3$  es  $\text{H}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  o  $\text{F}$ ;  $\text{R}^4$  es  $\text{H}$ ; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se definen en una cualquiera de las Realizaciones E1 a E18. En un aspecto de la Realización E34,  $\text{R}^3$  es  $\text{H}$ .

20 Una trigésimo quinta Realización de la presente invención (Realización E35) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $\text{R}^5$  es  $\text{H}$  o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

25 Una trigésimo sexta Realización de la presente invención (Realización E36) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $\text{R}^5$  es  $\text{H}$  o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

30 Una trigésimo séptima Realización de la presente invención (Realización E37) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $\text{R}^5$  es  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$  o  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones anteriores.

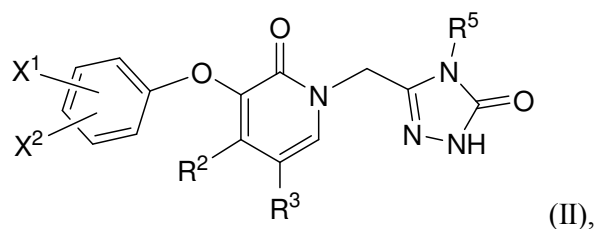
35 Una trigésimo octava Realización de la presente invención (Realización E38) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada  $\text{R}^A$  y  $\text{R}^B$  es independientemente  $\text{H}$  o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una trigésimo novena Realización de la presente invención (Realización E39) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada  $\text{R}^A$

y  $R^B$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-3}$ ; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una cuadragésima Realización de la presente invención (Realización E40) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada  $R^A$  y  $R^B$  es independientemente H o  $CH_3$ ; y todas las demás variables son como se han definido originalmente o como se han definido en cualquiera de las Realizaciones anteriores.

Una primera clase de compuestos de la presente invención (como alternativa denominados como "Clase C1") incluye compuestos de Fórmula II:

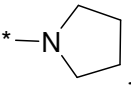
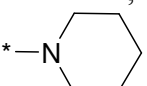
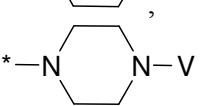
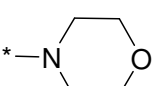
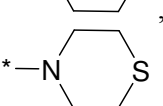


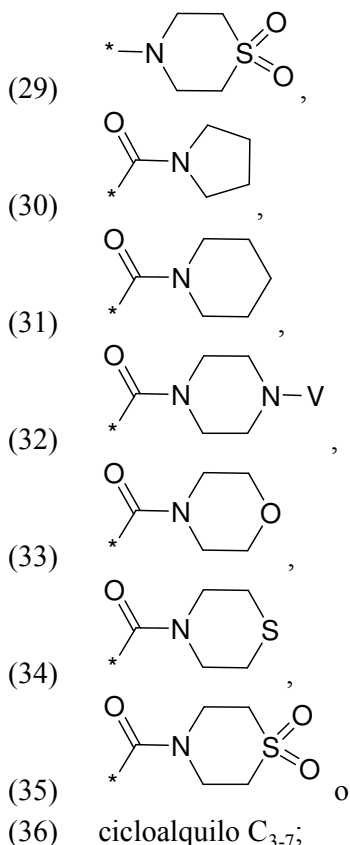
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:  
cada  $X^1$  y  $X^2$  es independientemente:

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

cada CycQ es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , donde cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  o O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

cada  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente:

- 5 (1) H,
- (2) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4)  $CH_2OH$ ,
- (5)  $CH_2O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 10 (6)  $CH_2CN$ ,
- (7)  $CH_2N(R^A)R^B$ ,
- (8)  $CH_2C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (9)  $CH_2C(O)R^A$ ,
- (10)  $CH_2CO_2R^A$ ,
- 15 (11)  $CH_2S(O)_2R^A$ ,
- (12) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (13) O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (14) halógeno,
- (15) CN,
- 20 (16)  $NO_2$ ,
- (17)  $N(R^A)R^B$ ,
- (18)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (19)  $C(O)R^A$ ,
- (20)  $C(O)$ -haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- 25 (21)  $C(O)OR^A$ ,
- (22)  $SR^A$ ,
- (23)  $S(O)_2R^A$ ,
- (24) ,
- (25) ,
- 30 (26) ,
- (27) ,
- (28) ,



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

10 R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

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

Una primera subclase de la primera clase (denominada como alternativa en el presente documento como "Subclase C1-S1") incluye compuestos de Fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

15 cada X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es independientemente:

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

y con la condición de que

- (i) no más de un sustituyente sea CycQ y donde CycQ es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y
- (ii) al menos uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es distinto de H;

R<sup>2</sup> es:

- 5
- (1) alquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (2) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (3) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (4) O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (5) halógeno,
  - (6) S-alquilo  $C_{1-4}$  o
  - (7) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

$R^3$  es:

- 10
- (1) H,
  - (2) alquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (4) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (5) O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (6) halógeno,
  - 15 (7) S-alquilo  $C_{1-4}$  o
  - (8) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; y

20  $R^5$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ . En una característica de la Subclase C1-S1, cada vez que aparece haloalquilo  $C_{1-4}$  se reemplaza por fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ; cada vez que aparece O-haloalquilo  $C_{1-4}$  se reemplaza por O-fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ; y todas las demás variables son como se han definido originalmente en la Subclase C1-S1.

Una segunda subclase de la primera clase (Subclase C1-S2) incluye compuestos de Fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: cada  $X^1$  y  $X^2$  es independientemente:

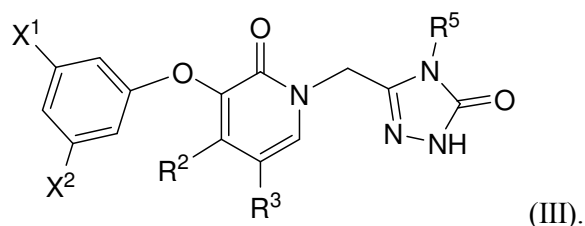
- 25
- (1) Cl,
  - (2) Br,
  - (3) F,
  - (4) CN,
  - (5)  $CH_3$ ,
  - (6)  $CHF_2$ ,
  - 30 (7)  $CF_3$ ,
  - (8)  $OCH_3$ ,
  - (9)  $SCH_3$  o
  - (10) ciclopropilo, con la condición de que no más de un sustituyente sea ciclopropilo.

$R^2$  es:

- 35
- (1)  $CH_3$ ,
  - (2)  $CF_3$ ,
  - (3)  $CF_2CH_3$ ,
  - (4)  $CH_2CF_3$ ,

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

Un segunda clases de compuestos de la presente invención (Clase C2) incluye compuestos de Fórmula III:



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

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

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

Una tercera subclase de la segunda clase (Subclase C2-S3) incluye compuestos de Fórmula III y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que  $R^3$  es H, Cl, Br o F; y las otras variables son como se han definido en la Clase C2. En una característica de esta subclase,  $R^3$  es H. En otra característica de esta subclase,  $R^5$  es  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$ . En otra característica más de esta subclase,  $R^3$  es H y  $R^5$  es  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$ .

Una cuarta subclase de la segunda clase (Subclase C2-S4) incluye compuestos de Fórmula III y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que  $R^3$  es H, Cl, Br o F; y las otras variables son como se han definido en la Subclase C2-S1. En una característica de esta subclase,  $R^3$  es H. En otra característica de esta subclase,  $R^5$  es  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$ . En otra característica más de esta subclase,  $R^3$  es H y  $R^5$  es  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$ .

Una quinta subclase de la segunda clase (Subclase C2-S5) incluye compuestos de Fórmula III y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que  $R^3$  es H, Cl, Br o F; y las otras variables son como se han definido en la Subclase C2-S2. En una característica de esta subclase,  $R^3$  es H. En otra característica de esta subclase,  $R^5$  es  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$ . En otra característica más de esta subclase,  $R^3$  es H y  $R^5$  es  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$ .

Una cuadragésimo primera Realización de la presente invención (Realización E41) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos del título según se ha descrito en los Ejemplos 1 a 8.

Una cuadragésimo segunda Realización de la presente invención (Realización E42) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido originalmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes, aspectos, clases, subclases o características, en la que el compuesto o su sal está en una forma sustancialmente pura. Como se usa en la presente memoria "sustancialmente pura" significa adecuadamente al menos aproximadamente el 60 % en peso, típicamente al menos aproximadamente el 70 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente el 80 % en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente el 90 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 90 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso) e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente el 95 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 95 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso o de aproximadamente el 98 % en peso al 100 % en peso) y el más preferido al menos aproximadamente 99 % en peso (por ejemplo, 100 % en peso) de un producto que contiene un compuesto de Fórmula I o su sal (por ejemplo, el producto aislado de una mezcla de reacción proporcionando el compuesto o sal) está constituido por el compuesto o su sal. El nivel de pureza de los compuestos y sales puede determinarse usando un método de análisis convencional, tal como cromatografía de capa fina, electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento y/o espectrometría de masas. Si se emplea más de un método de análisis y los métodos proporcionan diferencias experimentales significantes en el nivel de pureza determinado, entonces predomina el método que proporcione el nivel de

pureza mayor. Un compuesto o sal del 100% de pureza es una que esté libre de impurezas detectables como se determina por los métodos de análisis convencionales. Con respecto a un compuesto de la invención que tiene uno o más centros asimétricos y puede aparecer en forma de mezclas de estereoisómeros, un compuesto sustancialmente puro puede ser un mezcla sustancialmente pura de estos estereoisómeros o un enantiómero o diastereómero individual sustancialmente puro.

La presente invención también incluye profármacos de los compuestos de Fórmula I. El término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se convierte *in vivo* en el Compuesto I. Los profármacos de los compuestos de Fórmula I pueden mostrar solubilidad, absorción y/o lipofilicidad mejoradas en comparación con los compuestos por sí mismos, dando como resultado por lo tanto biodisponibilidad y eficacia mejoradas. La conversión *in vivo* del profármaco puede ser el resultado de una reacción química catalizada por una enzima, una reacción química metabólica y/o una reacción química espontánea (por ejemplo, solvólisis). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo hidroxilo, el profármaco puede ser un derivado del grupo hidroxilo, tal como un éster (-OC(O)R), un carbonato éster (-OC(O)OR), un fosfato éster (-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>) o un éter (-OR). Otros ejemplos incluyen los siguientes: Cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, el profármaco puede ser un éster o una amida, y cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo amino primario u otro nitrógeno adecuado que puede derivatizarse, el profármaco puede ser una amida, carbamato, urea, imina o una base de Mannich. Uno o más grupos funcionales en el Compuesto I pueden derivatizarse para proporcionar un profármaco del mismo. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, Elsevier, 1985; J. J. Hale et al., *J. Med. Chem.* 2000, vol. 43, pags.1234-1241; C. S. Larsen y J. Ostergaard, "Design and application of prodrugs" en: Textbook of Drug Design and Discovery, 3ª edición, editado por C. S. Larsen, 2002, pags. 410-458; y Beaumont et al., *Current Drug Metabolism* 2003, vol. 4, pags. 461-458; las descripciones de cada uno de los mismos se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen los siguientes:

- (a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- (b) Una composición farmacéutica que comprende el producto preparado combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

(c) La composición farmacéutica de (a) o (b), que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un agente anti-VIH seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antivirales para el VIH, inmunomoduladores y agentes anti-infecciosos.

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

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

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

(g) Un método para la inhibición de la transcriptasa inversa de VIH en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 (h) Un método para la profilaxis o tratamiento de infección por VIH (por ejemplo, VIH-1) en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 (i) El método de (h), donde el compuesto de Fórmula I se administra junto con una cantidad eficaz de al menos otro antiviral para el VIH seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la fusión del VIH e inhibidores de la entrada del VIH.

35 (j) Un método para la profilaxis, tratamiento o retraso en el comienzo o progresión del SIDA en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(k) El método de (j), donde el compuesto se administra junto con una cantidad eficaz de al menos otro antiviral para el VIH seleccionado entre el grupo que consiste en

inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la fusión del VIH e inhibidores de la entrada del VIH.

5 (l) Un método para la inhibición de la transcriptasa inversa de VIH en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

(m) Un método para la profilaxis o tratamiento de infección por VIH (por ejemplo, VIH-1) en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

10 (n) Un método para la profilaxis, tratamiento o retraso en el comienzo o progresión del SIDA en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

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

Las realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos expuestos en (a)-(n) anteriormente y los usos (i)(a)-(e) a (iii)(a)-(e) expuestos en el párrafo anterior, donde el compuesto de la presente invención empleado en ellos es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases o  
25 características descritas anteriormente. En todas estas realizaciones, etc., el compuesto puede usarse opcionalmente en forma de un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen cada una de las composiciones farmacéuticas, combinaciones, métodos y usos expuestos en los párrafos anteriores, donde el compuesto de la presente invención o su sal empleado en el presente  
30 documento es sustancialmente puro. Con respecto a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o su profármaco o sal y un transportador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más excipientes, se entiende que la expresión "sustancialmente puro" hace referencia a un compuesto de Fórmula I o su profármaco o sal *per se*.

35 Otras realizaciones más de la presente invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos expuestos en (a)-(n) anteriormente y los usos (i)(a)-(e) a (iii)(a)-(e) expuestos anteriormente, donde el VIH de interés es VIH-1. Por lo tanto, por ejemplo, en la composición farmacéutica (d), el compuesto de Fórmula I se emplea en una

cantidad eficaz frente a VIH-1 y el agente anti-VIH es un antiviral de VIH-1 seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores la proteasa de VIH-1, inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH-1, inhibidores de la integrasa de VIH-1, inhibidores de la fusión de VIH-1 e inhibidores de la entrada de VIH-1.

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

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

                    El término "alquinilo" se refiere a radical de hidrocarburo alifático monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace carbono-carbono y que tiene una  
20 diversidad de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>") se refiere a todos los isómeros de hexinilo y pentinilo así como a 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y etinilo.

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

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

35                    El término "cicloalquenilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico de un alqueno que tiene una diversidad de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>" (o "cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>") se refiere a ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (como alternativa denominado flúor, cloro, bromo y yodo).

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

El término "C(O)" se refiere a carbonilo. Ambas expresiones "S(O)<sub>2</sub>" y "SO<sub>2</sub>" se refieren a sulfonilo. El término "S(O)" se refiere a sulfinilo.

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

El término "arilo" se refiere a (i) fenilo, (ii) sistemas de anillo carbocíclico bicíclico condesado de 9 o 10 miembros en los que al menos un anillo es aromático, y (iii) sistemas de anillo carbocíclico condensado tricíclico de 11 a 14 miembros en que al menos un anillo es aromático. Los arilos adecuados incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo (tetralinilo), indenilo, antraceno y fluorenilo. Una clase de arilos de interés con respecto a la invención es fenilo y naftilo. Un arilo de interés particular es fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un ácido, (ii) un sistema de anillo condensado bicíclico de 9 o 10 miembros, en el que el sistema de anillo condensado de (ii) contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada anillo en el sistema de anillo condensado contiene cero, uno o más de un heteroátomo, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un ácido y cada S en un anillo que no es aromático es opcionalmente S(O) o S(O)<sub>2</sub>. Los anillo heteroaromáticos de 5 y 6 miembros incluyen, por ejemplo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (es decir, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo (es decir, el isómero 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-(furanilo) o 1,3,4-), oxatriazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Los sistemas de anillo condensado heterobíclicos de 9 y 10 miembros adecuados incluyen, por ejemplo, benzofuranilo, indolilo, indazolilo, naftiridinilo, isobenzofuranilo, benzopiperidinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, cromanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolilo, benzodioxolyl (por

ejemplo, benzo-1,3-dioxolilo: , benzopiperidinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, cromanilo, isocromanilo, benzotienilo, benzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzotriazolilo,

dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo y 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinilo (es decir, ).

Los ejemplos de anillos heterocíclicos saturados de 4 a 7 miembros dentro del alcance de esta invención (véase, por ejemplo, la definición de HetR) incluyen, por ejemplo, azetidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiazolidino, isotiazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, pirrolidino, imidazolidino, piperazino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieno, pirazolidino, hexahidropirimidino, tiazinano, tiazepano, azepano, diazepano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano y dioxano. Los ejemplos de anillos heterocíclicos no aromáticos insaturados de 4 a 7 miembros dentro del alcance de esta invención incluyen anillos heterocíclicos monoinsaturados que se corresponden con los anillos heterocíclicos saturados enumerados en la frase anterior en los que un enlace sencillo está reemplazado por un doble enlace (por ejemplo, un enlace sencillo carbono-carbono está reemplazado con a doble enlace carbono-carbono).

Se entiende que los anillos específicos y los sistemas de anillo adecuados para su uso en la presente invención no se limitan a aquellos enumerados en los párrafos anteriores. Estos anillos y sistemas de anillos son meramente ilustrativos.

A menos que se indique expresamente lo contrario en un contexto particular, cualquiera de los diversos anillos cíclicos y sistemas de anillo descritos en el presente documento pueden unirse al resto del compuesto en cualquier átomo del anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o cualquier heteroátomo) con la condición de que la unión se permita químicamente y que de como resultado un compuesto estable.

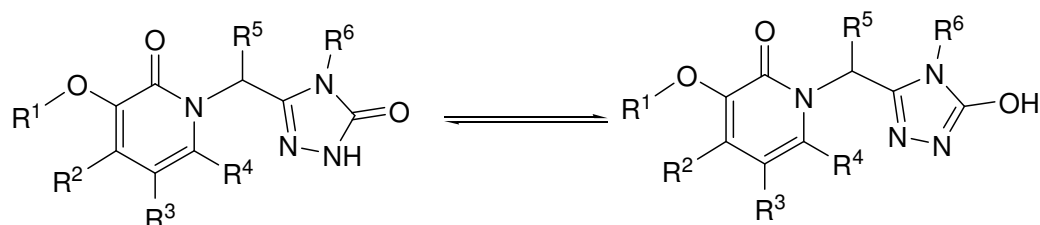
A menos que se indique expresamente lo contrario, se incluyen todos los intervalos citados en el presente documento. Por ejemplo, un anillo heteroaromático descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier intervalo citado en el presente documento incluye dentro de su alcance todos los subintervalos dentro del intervalo. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" se pretende que incluya como un aspecto del mismo, anillos heterocíclicos que contienen de 2 a 4 heteroátomos, 3 ó 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos, 2 ó 3 heteroátomos, 1 ó 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, 3 heteroátomos y 4 heteroátomos. Como otro ejemplo, un arilo o heteroarilo descrito como opcionalmente sustituido con "1 a 6 sustituyentes" se pretende que incluya como un aspecto del mismo, un arilo o heteroarilo sustituido con 1 a 6 sustituyentes, 2 a 6 sustituyente, 3 a 6 sustituyentes, 4 a 6 sustituyentes, 5 a 6 sustituyentes, 6 sustituyentes, 1 a 5 sustituyentes, 2 a 5 sustituyentes, 3 a 5 sustituyentes, 4 a 5 sustituyentes, 5 sustituyentes, 1 a 4 sustituyentes, 2 a 4 sustituyentes, 3 a 4 sustituyentes, 4 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, 2 a 3 sustituyentes, 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, 2 sustituyentes y 1 sustituyente.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup>) aparece más de una vez en cualquier constituyente, en la Fórmula I o en cualquier otra fórmula que ilustra y describe

compuestos de la presente invención, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. También, se admiten combinaciones y/o variables sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

5 A menos que se indique expresamente lo contrario, se admite la sustitución por un sustituyente nombrado en cualquier átomo en un anillo (por ejemplo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo) con la condición de que dicha sustitución del anillo se permita químicamente y de como resultado un compuesto estable.

10 Como podría reconocer un experto en la materia, ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Todas las formas tautoméricas de estos compuestos, tanto aisladas individualmente como en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, en casos en los que se permite un sustituyente oxo (=O) en un anillo heteroaromático y es posible un tautomerismo de ceto-enol, se entiende que el sustituyente de echo puede estar presente, en su totalidad o en parte, en la forma hidroxí, como se ilustra aquí:



15 Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). Los compuestos de la presente invención se limitan a compuestos  
20 estables incluidos en la Fórmula I.

Como resultado de la selección de sustituyentes y patrones de sustituyentes, ciertos compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden aparecer en forma de mezclas de estereoisómeros o como diastereómeros o enantiómeros individuales. Todas las formas isoméricas de estos compuestos, tanto individuales como en mezclas, están  
25 dentro del alcance de la presente invención.

Los átomos en un compuesto de Fórmula I pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo en particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención se entiende que incluye todas las variaciones isotópicas  
30 adecuadas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio ( $^1\text{H}$ ) y deuterio ( $^2\text{H}$ ). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento para dar deuterio puede

proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como el incremento *in vivo* de la semivida o reducir las necesidades de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la Fórmula I genérica pueden prepararse sin demasiada experimentación por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente adecuados.

Los métodos de la presente invención implican el uso de compuestos de la presente invención en la inhibición de la transcriptasa inversa de VIH (por ejemplo, VIH-1 de tipo silvestre y/o cepas mutantes del mismo), la profilaxis o tratamiento de infección por el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH) y la profilaxis, tratamiento o retraso en el comienzo o progresión de afecciones patológicas consecuentes tales como SIDA. La prevención del SIDA, tratamiento del SIDA, retraso del comienzo o progresión de SIDA, o tratamiento o prevención de la infección por VIH se definen como inclusivos, pero sin limitación, del tratamiento de una gran diversidad de estados de infección por VIH: SIDA, ARC (complejo relacionado con SIDA), tanto sintomático como asintomático, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, la presente invención puede emplearse para tratar la infección por VIH después de que se sospeche una exposición pasada al VIH por medios tales como transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, picaduras, pinchazo con agujas accidental o exposición a sangre de pacientes durante cirugía. Como otro ejemplo, la presente invención también puede emplearse para prevenir la transmisión del VIH de una hembra preñada infectada con VIH a su hijo no nato o de una hembra infectada por VIH que se está ocupando de un niño (es decir, amamantando) al niño por medio de la administración de una cantidad eficaz del Compuesto I o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto parental y que no es indeseable desde el punto de vista biológico o de otra manera (por ejemplo, ni es tóxica ni es perjudicial de otra forma para el receptor de la misma). Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido benzoico. Cuando los compuestos empleados en la presente invención portan un resto ácido (por ejemplo, -COOH o un grupo fenólico), las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas o potásicas), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales cálcicas o magnésicas) y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. Además, en el caso de que esté presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto.

El término “administración” y variantes del mismo (por ejemplo, “administración” de un compuesto) en relación con un compuesto de la invención significan proporcionar el compuesto o un profármaco del compuesto al individuo que necesita tratamiento o profilaxis. Cuando se proporciona un compuesto o un profármaco del mismo junto con uno o más agentes activos distintos (por ejemplo, agentes antivirales útiles para el tratamiento o profilaxis de una infección por VIH o SIDA), “administración” y cada una de sus variantes se entiende que incluyen el suministro del compuesto o profármaco y otros agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. Cuando los agentes de una combinación se administran al mismo tiempo, pueden administrarse juntos en una sola composición o pueden administrarse por separado.

Como se usa en el presente documento, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

Los ingredientes adecuados para su inclusión en una composición farmacéutica son ingredientes farmacéuticamente aceptables, es decir, que los ingredientes deben ser compatibles con cada uno de los demás y no nocivos para el receptor de los mismos.

El término “sujeto”, como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión “cantidad eficaz”, como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que induce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando por un investigador, veterinario, médico u otro o especialista clínico. En una realización, la cantidad eficaz es una “cantidad terapéuticamente eficaz” para el alivio de uno o más síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. En otra realización, la cantidad eficaz es una “cantidad profilácticamente eficaz” para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección a prevenir. El término también incluye en el presente documento la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la transcriptasa inversa de VIH (de tipo silvestre y/o cepas mutantes del mismo) y de esta manera inducir la respuesta que se está buscando (es decir, una “cantidad de inhibición eficaz”). Cuando el compuesto activo (es decir, el ingrediente activo) se administra como la sal, las referencias a la cantidad de ingrediente activo son referencias a la forma de ácido libre o base libre del compuesto.

En el método de la presente invención (es decir, inhibir la transcriptasa inversa de VIH, el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH o el tratamiento, profilaxis de, o retraso del comienzo o progresión de SIDA), los compuestos de Fórmula I, opcionalmente en forma de una sal o un profármaco, pueden administrarse por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Pueden administrarse por cualquier medio disponible para el uso junto con agentes farmacéuticos, como agentes terapéuticos individuales o

en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden administrarse solos, pero típicamente se administran con un transportador farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión), por pulverización para inhalación, o por vía rectal, en forma de una dosificación individual de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente no tóxicos convencionales. Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas y pueden emplear cualquiera de los medios convencionales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en este campo y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las composiciones parenterales pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en este campo y típicamente emplean agua estéril como transportador y opcionalmente otros ingredientes, tales como coadyuvantes de solubilidad. Las soluciones inyectables pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en este campo en los que el transportador comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Se proporciona una descripción adicional de métodos adecuados para uso en la preparación de composiciones farmacéuticas de la presente invención y de ingredientes adecuados para uso en dichas composiciones en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 y en Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) al día en una sola dosis o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas. Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 500 mg del ingrediente activo, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. El nivel de dosificación específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y momento de administración, velocidad de

excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, el genotipo viral de VHC, la resistencia viral y el hospedador que se somete la terapia.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I con uno o más agentes anti-VIH. Un "agente anti-VIH" es cualquier agente que es directa o indirectamente eficaz en la inhibición de la transcriptasa inversa de VIH u otra enzima requerida para la replicación o infección de VIH, el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH y/o el tratamiento, profilaxis o retraso en el comienzo o progresión del SIDA. Se entiende que un agente anti-VIH es eficaz en el tratamiento, prevención o retraso del comienzo o progresión de una infección por VIH o SIDA y/o enfermedades o afecciones que surgen del mismo o que están asociados con el mismo. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden administrarse de forma eficaz, en periodos de pre-exposición y/o post-exposición, junto con cantidades eficaces de uno o más agentes anti-VIH seleccionados entre agentes antivirales para VIH, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas útiles para el tratamiento de infección por VIH o SIDA. Los antivirales para el VIH adecuados para su uso junto con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los indicados en la Tabla A como se indica a continuación:

Tabla A

| Nombre                                             | TIPO         |
|----------------------------------------------------|--------------|
| abacavir, ABC, Ziagen®                             | nRTI         |
| abacavir + lamivudina, Epzicom®                    | nRTI         |
| abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir®      | nRTI         |
| amprenavir, Agenerase®                             | PI           |
| atazanavir, Reyataz®                               | PI           |
| AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir®          | nRTI         |
| darunavir, Prezista®                               | PI           |
| ddC, zalcitabina, dideoxicitidina, Hivid®          | nRTI         |
| ddI, didanosina, dideoxiinosina, Videx®            | nRTI         |
| ddI (con recubrimiento entérico), Videx EC®        | nRTI         |
| delavirdina, DLV, Rescriptor®                      | nnRTI        |
| efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®                 | nnRTI        |
| efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla® | nnRTI + nRTI |
| emtricitabina, FTC, Emtriva®                       | nRTI         |
| emtricitabina + tenofovir DF, Truvada®             | nRTI         |
| emvirina, Coactinon®                               | nnRTI        |
| enfuvirtide, Fuzeon®                               | FI           |
| didanosina con recubrimiento entérico, Videx EC®   | nRTI         |
| etravirina, TMC-125, Intelence®                    | nnRTI        |

|                                                       |       |
|-------------------------------------------------------|-------|
| fosamprenavir calcio, Lexiva®                         | PI    |
| indinavir, Crixivan®                                  | PI    |
| lamivudina, 3TC, Epivir®                              | nRTI  |
| lamivudina + zidovudina, Combivir®                    | nRTI  |
| lopinavir                                             | PI    |
| lopinavir + ritonavir, Kaletra®                       | PI    |
| maraviroc, Selzentry®                                 | EI    |
| nelfinavir, Viracept®                                 | PI    |
| nevirapina, NVP, Viramune®                            | nnRTI |
| raltegravir, MK-0518, Isentress™                      | InI   |
| ritonavir, Norvir®                                    | PI    |
| saquinavir, Invirase®, Fortovase®                     | PI    |
| stavudina, d4T, didehidrodeoxitimidina, Zerit®        | nRTI  |
| tenofovir DF (DF = disoproxil fumarato), TDF, Viread® | nRTI  |
| tipranavir, Aptivus®                                  | PI    |
| vicriviroc                                            | EI    |

5 EI = inhibidor de la entrada; FI = inhibidor de la fusión; InI = inhibidor de integrasa; PI = inhibidor de proteasa; nRTI = inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa; nnRTI = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. Algunos de los fármacos indicados en la tabla se usan en forma de sal; por ejemplo, abacavir sulfato, delavirdina mesilato, indinavir sulfato, atazanavir sulfato, nelfinavir mesilato, saquinavir mesilato.

10 Se entiende que el alcance de las combinaciones de los compuestos de esta invención con agentes anti-VIH no está limitada a los antivirales de VIH indicados en la Tabla A, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento o profilaxis del SIDA. Los agentes antiviral para el VIH y otros agentes se emplearán típicamente en estas combinaciones en sus intervalos y regímenes de dosificación convencionales que se han informado en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las dosificaciones descritas en ediciones de la Physicians' Desk Reference, tales como la 63ª edición (2009) y  
15 ediciones anteriores. Los intervalos de dosificación para un compuesto de la invención en estas combinaciones pueden ser iguales a los expuestos anteriormente.

20 Los compuestos de esta invención también son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de investigación de compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para aislar mutantes de enzimas, que son excelentes herramientas de investigación para compuestos antivirales potentes. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros antivirales a la transcriptasa

inversa de VIH, por ejemplo, por inhibición competitiva. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son productos comerciales para ser comercializados para estos propósitos.

Las abreviaturas empleadas en el presente documento incluyen las siguientes:

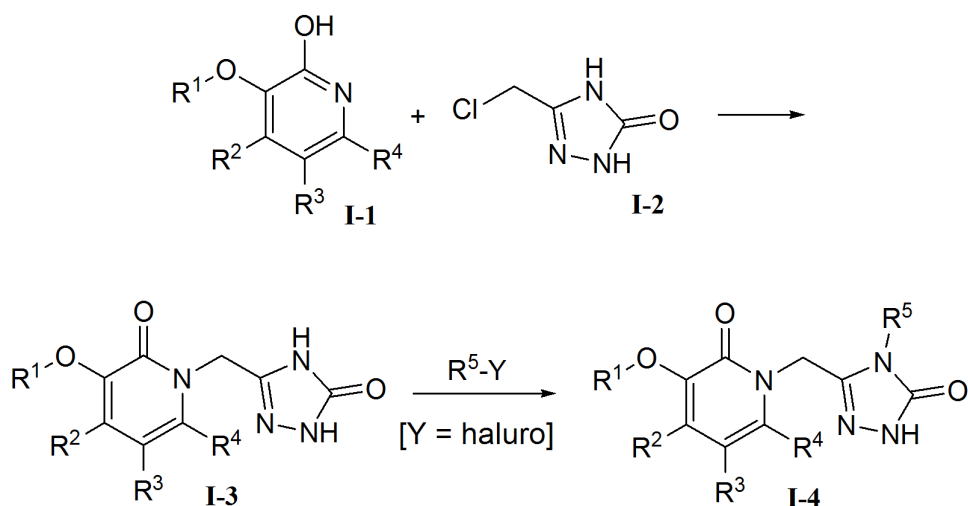
- AcOH = ácido acético;
- 5 BrdUTP = trifosfato de bromodesoxiuridina;  
BSA = albúmina de suero bovino;  
CHAPS = ácido 3[(3-colamidopropil)dimetilammonio]-propanosulfónico;  
DMF = dimetilformamida;  
DMSO = dimetilsulfóxido;
- 10 dNTP = trifosfato de desoxinucleósido;  
EDTA = ácido etilendiaminetetraacético;  
EGTA = ácido bis(2-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético de etilenglicol;  
Et = etilo;  
EtOAc = acetato de etilo;
- 15 EtOH = etanol;  
FBS = suero bovino fetal;  
VIH= virus de inmunodeficiencia humana;  
HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento;  
LCAP = área porcentual de cromatografía líquida
- 20 LC-MS = cromatografía líquida-espectroscopía de masas;  
Me = metilo;  
MeOH = metanol;  
Me-THF = 2-metiltetrahidrofurano;  
NBS = N-bromosuccinimida;
- 25 NHS = suero humano normal;  
NMP = N-metil pirrolidinona;  
RMN = resonancia magnética nuclear;  
PBS = fosfato tamponado salino;  
S<sub>N</sub>Ar = sustitución aromática nucleófila;
- 30 t-BuOH = terc-butanol;  
THF = tetrahidrofurano;  
TFAA = anhídrido trifluoroacético.

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplo o modificaciones de los mismos usando
- 35 materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por sí mismas por el experto en la materia, pero que no se mencionan con mayor detalle. Además, serán claramente evidentes otros métodos para preparar compuestos de la

invención para el experto en la materia a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son como se han definido anteriormente.

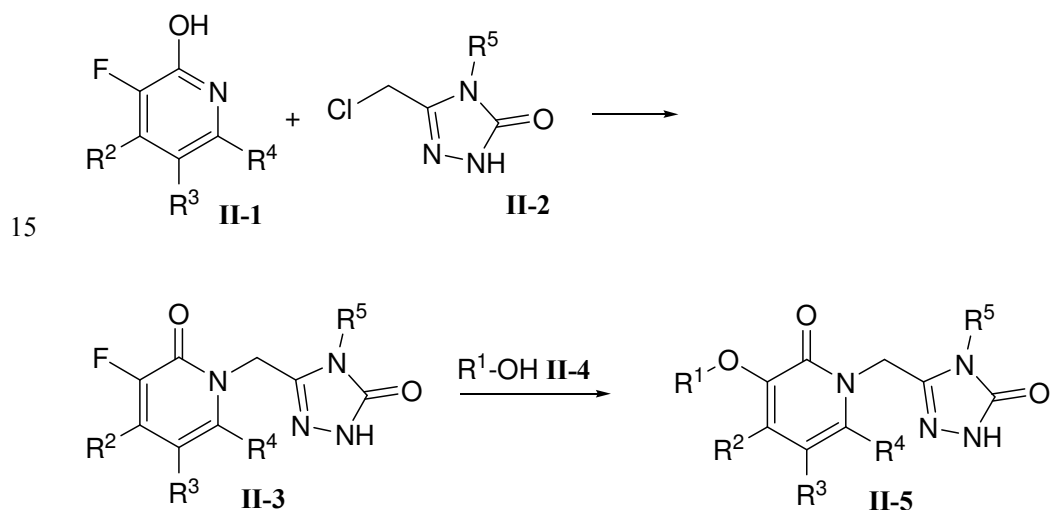
- 5 El Esquema I ilustra un método para preparar compuestos de Fórmula I en el que la hidroxipiridina **I-1** se alquila con clortriazolinona **I-2** para proporcionar **I-3** que puede alquilarse selectivamente con un haluro de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, etc.) para proporcionar el **I-4** deseado.

Esquema I



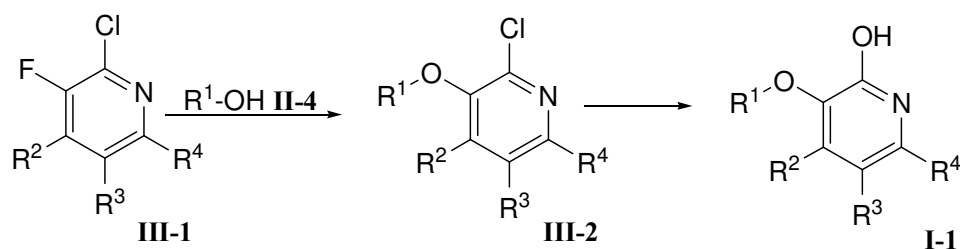
- 10 El Esquema II ilustra una ruta alternativa para dar compuestos de la presente invención, en la que la fluorohidroxipiridina **II-1** puede alquilarse con clortriazolinona **II-2** para proporcionar el producto alquilado **II-3** que puede convertirse en el **II-5** deseado vía sustitución aromática nucleófila ( $S_NAr$ ) usando un hidroxiareno **II-4** adecuado.

Esquema II



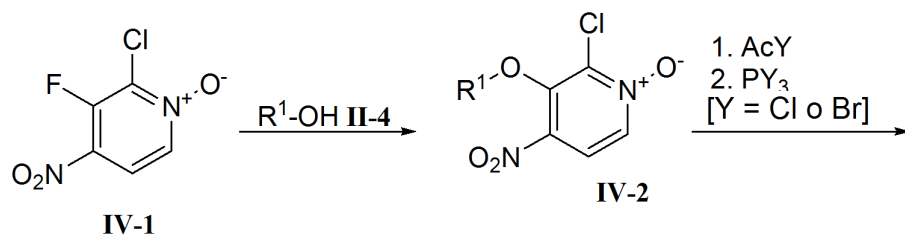
Las hidroxipiridinas de fórmula **I-1** (Esquema 1) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema III, en el que una reacción de  $S_NAr$  entre piridina **III-1** (tal como 2-cloro-3-fluoro-4-(trifluorometil)piridina disponible en el mercado) e hidroxiareno **II-4** puede proporcionar cloropiridina **III-2**,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

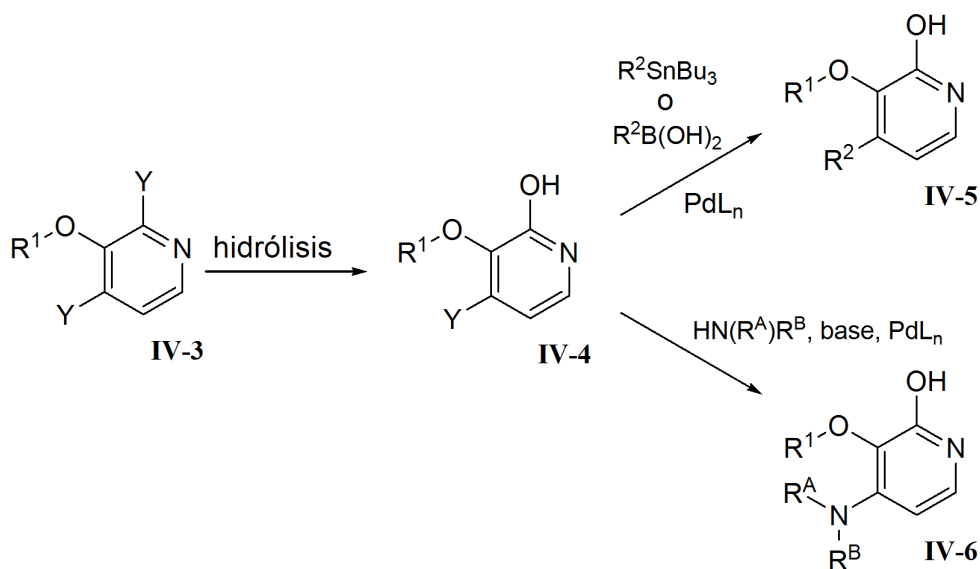
Esquema III



Otro método para preparar hidroxipiridinas de fórmula **I-1** se ilustra en el Esquema IV, en el que el acoplamiento  $S_NAr$  de *N*-óxido de 2-cloro-3-fluoro-4-nitropiridona **IV-1** disponible en el mercado con un hidroxiareno **II-4** adecuado proporciona el *N*-óxido **IV-2**, que puede convertirse primero en dihaluros **IV-3** y después se hidroliza para dar hidroxipiridina **IV-4**. La derivatización adicional de hidroxipiridina **IV-4** es posible a través de procesos de acoplamiento catalizados por metal de transición, tales como acoplamientos de Stille o ácido borónico usando un catalizador de  $PdL_n$  (en el que L es un ligando, tal como trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina o xantphos) para formar hidroxipiridinas **IV-5** o procesos químicos de aminación para formar hidroxipiridinas **IV-6** en las que  $R^2$  es  $N(R^A)R^B$ .

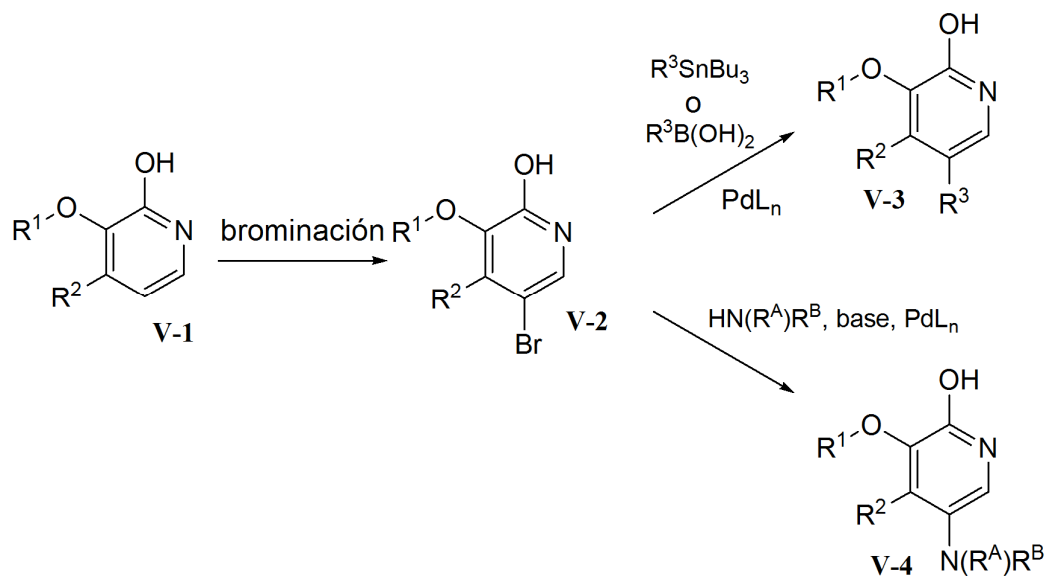
Esquema IV





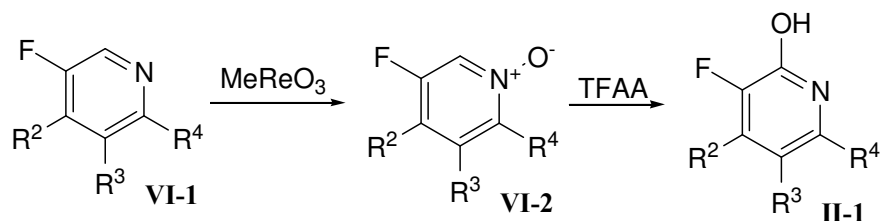
El Esquema V ilustra la introducción de una sustitución en la posición de las hidroxipiridinas vía bromación y procesos químicos catalizados por metal de transición posteriores, tales como acoplamiento de Stille o ácido borónico  $PdL_n$  en la que L es como se ha definido en el Esquema IV para formar hidroxipiridinas **V-3** o procesos químicos de aminación para formar hidroxipiridinas **V-4** en la que  $R^3$  es  $N(R^A)R^B$ .

Esquema V



Como se muestra en el Esquema IV, las fluorohidroxipiridinas **II-1** (Esquema II) están disponibles a partir de las 3-fluoropiridinas **VI-1** disponibles en el mercado a través de formación de *N*-óxido y transposición Curtius como se describe en Konno et al., *Heterocycles* 1986, vol. 24, p. 2169.

## Esquema VI

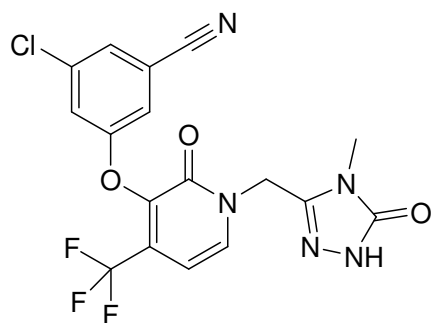


Los siguientes ejemplos sirven únicamente para ilustrar la invención y su práctica. Los siguientes ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance o espíritu de la invención.

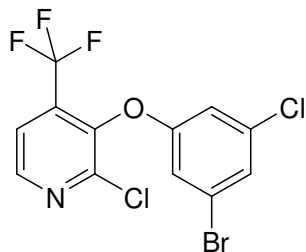
El término "temperatura ambiente" en los ejemplos se refiere a la temperatura ambiente que está típicamente en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 26°C.

## EJEMPLO 1

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



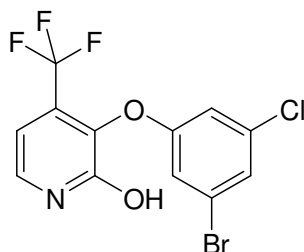
Paso 1(a): 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (**1-2**)



Una mezcla de 3-bromo-5-clorofenol (3,74 g; 18,0 mmol), 2-cloro-3-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (3,00 g; 15,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,49 g; 18,0 mmol) en NMP (15 ml) se calentó a 120°C durante una hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con 250 ml de EtOAc y se lavó con 3 x 250 ml de 1:1 de H<sub>2</sub>O:salmuera. Los extractos

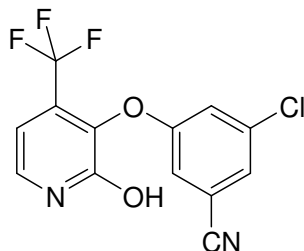
orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. La purificación por ISCO CombiFlash (columna de 120 g; cargada con tolueno; 100:0 a 0:100 de hexanos: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 40 minutos) proporcionó el compuesto del título (**1-2**) en forma de un sólido de color blanco. La repurificación de las fracciones mixtas proporcionó más cantidad del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H); 7,64 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H); 7,30 (s, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 6,77 (s, 1 H).

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



A una suspensión de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (**1-2**; 3,48 g; 8,99 mmol) en  $^t\text{BuOH}$  (36 ml) se le añadió KOH (1,51 g; 27,0 mmol) y la mezcla se calentó a  $75^\circ\text{C}$  durante una noche, punto en el que un aceite de color amarillo se había precipitado de la solución, y el análisis por LCMS indicó la conversión completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de  $\sim 50$  ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado. La mezcla se diluyó con 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , después se extrajo con 2 x 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. La purificación por ISCO CombiFlash (columna de 120 g; carga seca; 100:0 a 90:10 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH durante 40 minutos) proporcionó el compuesto del título (**1-3**) en forma de un sólido mullido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  12,69 (s, 1 H); 7,59 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H); 7,43 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1 H); 7,20 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1 H); 7,13 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1 H); 6,48 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H).

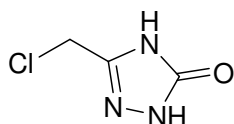
Paso 1(c): 3-cloro-5-{[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}benzonitrilo (**1-4**)



A una suspensión de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (**1-3**; 3,25 g; 8,82 mmol) en NMP (29 ml) se le añadió CuCN (7,90 g; 88 mmol) y la mezcla se calentó a  $175^\circ\text{C}$  durante 5 horas, después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Con

aumento de la ventilación de humos, se añadieron 100 ml de AcOH glacial, después 100 ml de EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite (enjuagado con EtOAc). El filtrado se lavó con 3 x 200 ml de 1:1 de H<sub>2</sub>O:salmuera, después los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. La purificación por ISCO CombiFlash (columna de 120 g; carga seca; 100:0 a 90:10 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH durante 40 minutos), después trituración del sólido obtenido con Et<sub>2</sub>O (para retirar la NMP residual que se había co-eluido con el producto) proporcionó el compuesto del título (**1-4**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,71 (s, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,63-7,57 (m, 2 H); 7,54 (s, 1 H); 6,49 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

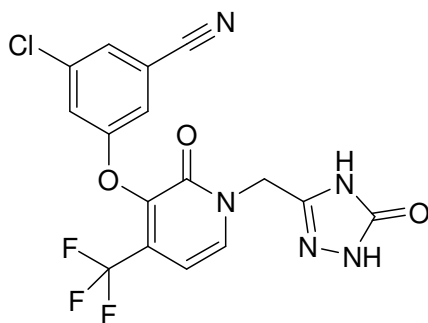
10 Paso 1(d): 5-(clorometil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**1-5**)



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

15

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



Una suspensión del 3-cloro-5-{{2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi}benzonitrilo (**1-4**; 2,00 g; 6,36 mmol), 5-(clorometil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**1-5**; 0,849 g; 6,36 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,878 g; 6,36 mmol) en DMF (32 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, punto en el que análisis por LCMS indicó la conversión completa. La mezcla se diluyó con 200 ml de Me-THF y se lavó con 150 ml de 1:1:1 de H<sub>2</sub>O:salmuera: NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, después se lavó adicionalmente con 2 x 150 ml de 1:1 de H<sub>2</sub>O:salmuera. Las fracciones acuosas se extrajeron además con 150 ml de Me-THF, después los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. La purificación por ISCO CombiFlash (columna de 80 g; carga seca; 100:0 a 90:10 de EtOAc:EtOH durante 25 minutos) proporcionó el compuesto del título (**1-6**) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400

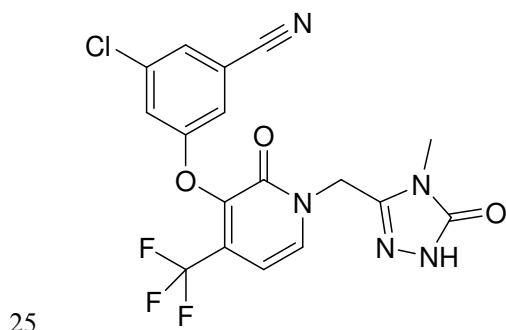
MHz, DMSO):  $\delta$  11,46 (s, 1 H); 11,39 (s, 1 H); 7,93 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,58 (s, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 6,67 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,02 (s, 2 H).

Paso 1(f): 3-cloro-5-( $\{1-[(4\text{-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il})\text{metil}]-2\text{-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}\}$ oxi)benzonitrilo (**1-1**)

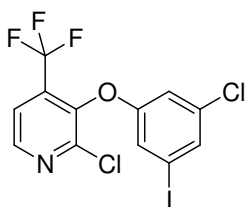
Una solución de 3-cloro-5-( $\{2\text{-oxo-1-}[(5\text{-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il})\text{metil}]-4\text{-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}\}$ oxi)benzonitrilo (**1-6**; 2,37 g; 5,76 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,796 g; 5,76 mmol) en DMF (58 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , después se añadió yoduro de metilo (0,360 ml; 5,76 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos, punto en el que análisis por LCMS indicó conversión  $>95\%$ , y el producto deseado de  $\sim 75\%$  de pureza de LCAP, siendo el resto material de partida sin reaccionar y productos de *bis*-metilación. La mezcla se diluyó con 200 ml de Me-THF y se lavó con 3 x 200 ml de 1:1 de  $\text{H}_2\text{O}$ :salmuera. Las fracciones acuosas se extrajeron además con 200 ml de Me-THF, después los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El sólido de color blanco resultante se trituró en primero lugar con 100 ml de EtOAc y después con 50 ml de THF, que proporcionó (después del secado) el compuesto del título (**1-1**) de  $>95\%$  de LCAP. La purificación para dar  $>99\%$  de LCAP es posible usando LCMS Prep.(Max-RP, columna de 100 x 30 mm; 30-60% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{HCOOH}$  acuoso al 0,6% durante 8,3 min; 25 ml/min).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  11,69 (s, 1 H); 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,62 (s, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 6,67 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

#### EJEMPLO 1A

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

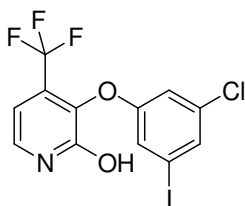


Paso 1A(a): 2-Cloro-3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-4-(trifluorometil)piridina (**1A-2**)



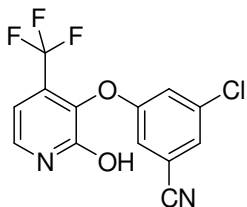
Una mezcla del 3-cloro-1-yodofenol (208 g; 816.0 mmol), 2-cloro-3-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (155 g; 777,0 mmol) y  $K_2CO_3$  (161 g; 1165,0 mmol) en NMP (1,5 l) se mantuvo a 60°C durante 2,5 horas, y después se dejó a temperatura ambiente durante 2 días. Después, la mezcla se calentó de nuevo a 60°C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con 4 l de EtOAc y se lavó con 2 l de agua + 1 l de salmuera. Después, los productos orgánicos combinados se lavaron 2 veces con 500 ml de salmuera semi-saturada, después con 500 ml de salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron para proporcionar el **1A-2** en bruto.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.63-7.62 (m, 1 H), 7.42-7.40 (m, 1 H), 7.22 (t, J = 2.1 Hz, 1 H).

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



A una suspensión de 3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (**1A-2**; 421 g, 970 mmol) en t-BuOH (1 l) se le añadió KOH (272 g, 4850 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C durante 1 hora, punto en el que el análisis por HPLC indicó una conversión >95%. El t-BuOH se evaporó y la mezcla se diluyó con agua (7 ml/g, 2,4 l) y después se enfrió a 0°C, después de lo cual se añadió HCl 12 N (~240 ml) hasta un pH 5. Después, esta mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml/g, 6,5 l), se extrajo de nuevo con EtOAc 1 x 5 ml/g (1,5 l), se lavó una vez con 1:1 de agua:salmuera (10 ml/g, 3,2 l), una vez con salmuera (10 ml/g, 3,2 l), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se suspendió en MTBE (2,25 l, 7 ml/g), después de lo cual a la suspensión se le añadió hexanos (1 l, 3 ml/g) durante diez minutos, y la mezcla se maduró durante 30 minutos a temperatura ambiente. El producto se filtró en un Buchner, se aclaró con 1:2 de MTBE/hexanos (2 ml/g = 640 ml), después hexanos (640 ml) y se secó en una frita para proporcionar **1A-3**.  $^1H$  NMR (400 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  11.52 (s, 1 H); 7.63 (d, J = 7.01 Hz, 1 H); 7.50-7.48 (m, 1 H); 7.34-7.32 (m, 1 H); 7.09-7.07 (m, 1 H); 6.48 (d, J = 7.01 Hz, 1 H).

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



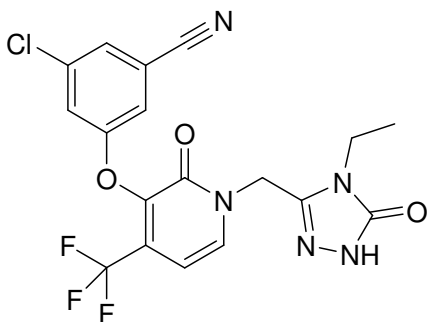
Una solución de 3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (**1A-3**; 190 g; 457 mmol) en DMF (914 ml) se desgasificó durante 20 minutos por burbujeo con N<sub>2</sub>, después de lo cual se añadió CuCN (73,7 g; 823 mmol), y después la mezcla se desgasificó durante 5 minutos más. Después, la mezcla se calentó a 120°C durante 17 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre 6 l de MeTHF y 2 l de tampón amonio (4:3:1 = NH<sub>4</sub>Cl sat./agua/NH<sub>4</sub>OH al 30%). La capa orgánica se lavó con 2 l de tampón, 1 l de tampón y 1 l de salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Después, el sólido en bruto se agitó en 2,2 l de MeCN a reflujo durante 45 minutos, después se enfrió en un baño a temperatura ambiente durante 1 hora, se maduró durante 30 minutos, después se filtró y se aclaró con MeCN frío (2 x 400 ml). El sólido se secó en una frita en una atm de N<sub>2</sub> durante 60 horas para proporcionar el compuesto del título **1-4**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.71 (s, 1 H); 7.75 (s, 1 H); 7.63-7.57 (m, 2 H); 7.54 (s, 1 H); 6.49 (d, J = 6.9 Hz, 1 H).

#### 15 Pasos 1A(d) y 1A(e)

Después, el compuesto del título **1-1** se preparó a partir del compuesto **1-4** usando procedimientos similares a los descritos en los Pasos 1(d) y 1(e) expuestos anteriormente en el Ejemplo 1.

#### EJEMPLO 2

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

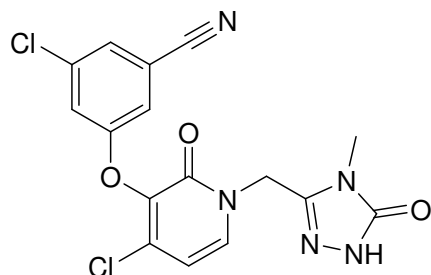


El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en Ejemplo 1, en el que el yodometano empleado en el Paso 1(f) se reemplaza con yodoetano. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,68 (s, 1 H); 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,60 (s, 1 H); 7,52 (s, 1 H); 6,69 (d, J = 7,3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

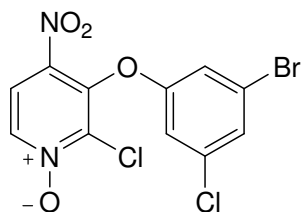
## EJEMPLO 3

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

5

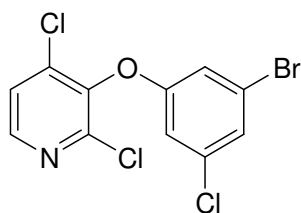


Paso 3(a): 1-óxido de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2-cloro-4-nitropiridina (**3-2**)



Una suspensión de 3-bromo-5-clorofenol (1,32 g; 6,35 mmol), *N*-óxido de 2-cloro-3-fluoro-4-nitropiridona (1,11 g; 5,78 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,798 g; 5,78 mmol) en 3:1 de THF:DMF (23 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El THF se retiró al vacío y después la mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo de pureza suficiente para usarse directamente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8,57 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 7,26 (s, 1 H); 7,16 (s, 1 H).

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

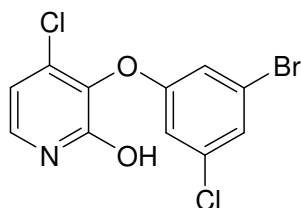


Una suspensión de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2-cloro-4-nitropiridina 1-óxido (**3-2**; 1,41 g; 3,71 mmol) en AcOH (37 ml) se calentó a 60°C y después se añadió cloruro de acetilo (2,64 ml; 37,1 mmol). Después de 60 minutos a 60°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente

y el AcOH se retiró al vacío. El residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El aceite de color naranja resultante se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (37 ml), se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y después se añadió  $\text{PCl}_3$  (4,87 ml; 55,7 mmol). La mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición cuidadosa de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado hasta que la capa acuosa fue alcalina. La mezcla se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , después los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco de de suficiente pureza para usarse directamente.

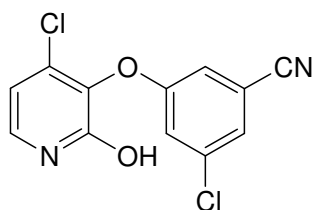
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,32 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H); 7,68 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H); 7,38 (s, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,95-6,90 (m, 1 H).

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



A una solución de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2,4-dicloropiridina (**3-3**; 81 mg; 0,23 mmol) en t-BuOH (1,0 ml) se añadió KOH (39 mg; 0,69 mmol) y la mezcla se calentó a  $75^\circ\text{C}$  durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró al vacío. La purificación por ISCO CombiFlash (columna de 4 g; carga seca; 100:0 a 20:80 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,86 (s, 1 H); 7,27-7,23 (m, 2 H); 7,02 (s, 1 H); 6,91 (s, 1 H); 6,45 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H).

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



Una solución de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-4-cloropiridin-2-ol (**3-4**; 205 mg; 0,612 mmol) en DMF se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 5 minutos, después se añadieron  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (71,9 mg; 0,612 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (106 mg; 0,092 mmol). La mezcla se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua,

dando como resultado la precipitación del compuesto deseado que se recogió por filtración. El lavado adicional con agua, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7,52 (s, 1 H); 7,43 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 7,29 (s, 1 H); 7,27 (s, 1 H); 6,58 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

5

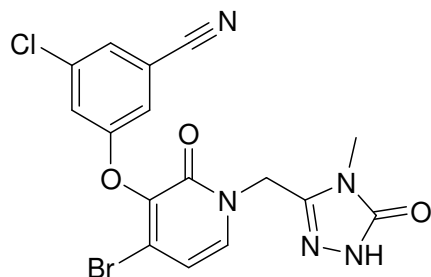
Pasos 3(e) y (f): 3-cloro-5-({4-cloro-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzonitrilo (**3-1**)

El compuesto del título se preparó usando de los Pasos 1(e) y (f), reemplazando el 3-cloro-5-{{2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi}benzonitrilo (**1-4**) en el Paso 1(e) con 3-cloro-5-[(4-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]benzonitrilo (**3-5**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,66 (s, 1 H); 7,72 (t, J = 3,5 Hz, 2 H); 7,53 (s, 1 H); 7,44 (s, 1 H); 6,62 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 5,10 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

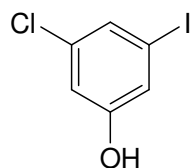
10

#### EJEMPLO 4

15 3-({4-Bromo-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)-5-clorobenzonitrilo (**4-1**)



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



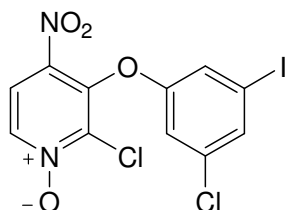
20

Una solución de 1-cloro-3-yodobenceno (5,00 g; 21,0 mmol) en hexanos (70 ml) se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos. Se añadieron bis-(pinacolato)borano (6,39 g; 25,2 mmol), di-μ-metoxo-bis-(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (0,208 g; 0,315 mmol) y 4,4-di-*terc*-butil-2,2-dipiridilo (0,169 g; 0,629 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los hexanos se retiraron al vacío, después el residuo se rediluyó con acetona (70 ml) y se añadió Oxona® (es decir, peroximonosulfato potásico) (12,9 g; 21,0 mmol) en agua (70 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso al 5% y el producto se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. La purificación por ISCO CombiFlash (100:0 a

25

70:30 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,29 (s, 1 H); 7,13 (s, 1 H); 6,89-6,80 (m, 1 H); 5,91 (s, 1 H).

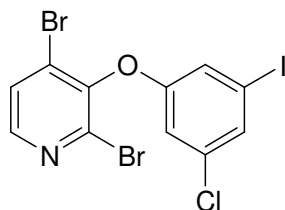
5 Paso 4(b): 1-óxido de 2-cloro-3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-4-nitropiridina (**4-3**)



Una suspensión de 3-cloro-5-yodo-fenol (**4-2**; 5,00 g; 19,7 mmol), *N*-óxido de 2-cloro-3-fluoro-4-nitropiridona (3,67; 19,1 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,72 g; 19,7 mmol) en THF (79 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, después se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituroó con  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de pureza suficiente para usarse directamente.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,40 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1 H); 8,04 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 7,12 (s, 1 H); 6,88 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

15

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

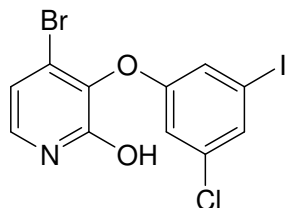


Una suspensión de 2-cloro-3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-4-nitropiridina 1-óxido (**4-3**; 3,00 g; 7,03 mmol) en AcOH (23 ml) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  y después se añadió bromuro de acetilo (5,19 ml; 70,3 mmol). Después de 4 horas a  $60^\circ\text{C}$ , la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el AcOH se retiró al vacío. El residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (23 ml) y después se añadió  $\text{PBr}_3$  (9,94 ml; 105 mmol). La mezcla se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se neutralizó mediante adición lenta de NaOH 1 M (ac.). La mezcla se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dejando una capa orgánica turbia. El disolvente se retiró al vacío (sin secado) y el sólido resultante se trituroó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentró al vacío, después la purificación por ISCO CombiFlash (100:0 a 80:20 de hexanos:EtOAc) proporcionó

25

más sólido, que se combinó con el material triturado para proporcionar el compuesto del título.  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,74 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,50 (s, 1 H);  
 7,09 (s, 1 H); 6,81 (t, J = 2,0 Hz, 1 H).

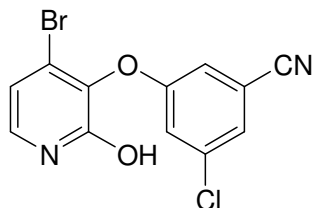
5 Paso 4(d): 4-bromo-3-(3-cloro-5-yodofenoxi)piridin-2-ol (**4-5**)



A una solución del dibromuro (2,75 g; 5,62 mmol) en t-BuOH (23 ml) se le  
 añadió KOH (0,946 g; 16,9 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C durante una noche, lo que  
 mostró una mezcla 4:1 del producto deseado y su isómero 2-bromo-4-hidroxi. La mezcla se  
 10 diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos  
 combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El sólido resultante se trituró con  
 MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN  
 (400 MHz, MeOD): δ 7,48 (t, J = 1,5 Hz, 1 H); 7,33 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 7,20 (t, J = 1,7 Hz, 1  
 H); 6,94 (t, J = 2,0 Hz, 1 H); 6,70 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

15

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



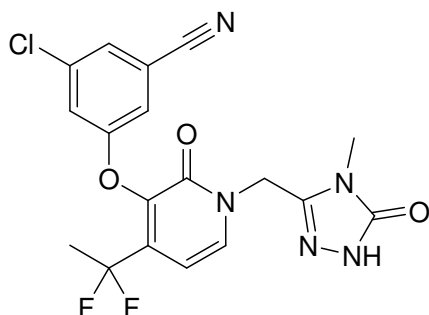
Una solución de 4-bromo-3-(3-cloro-5-yodofenoxi)piridin-2-ol (**4-5**; 1,72 g; 4,03  
 mmol) en DMF se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos. Se añadieron cianuro de cinc (II) (0,284 g;  
 20 2,42 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,466 g; 0,403 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante una noche.  
 Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y  
 se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se  
 concentraron al vacío. La trituración del sólido resultante con agua, después con MeOH y  
 después con Et<sub>2</sub>O proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H  
 25 RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,33 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 7,44 (s, 1 H); 7,36 (d, J =  
 7,1 Hz, 1 H); 6,56 (d, J = 7,0 Hz, 1 H).

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

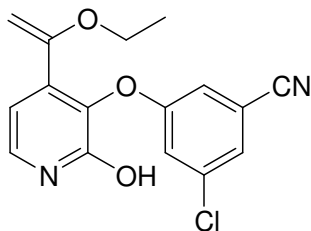
El compuesto del título se preparó usando modificaciones de los Pasos 1(e) y (f), reemplazando el 3-cloro-5-{[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}benzonitrilo (**1-4**) en el Paso 1(e) con 3-[(4-bromo-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**4-6**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,66 (s, 1H); 7,74 (s, 1 H); 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,53 (s, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1 H); 5,10 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

#### EJEMPLO 5

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



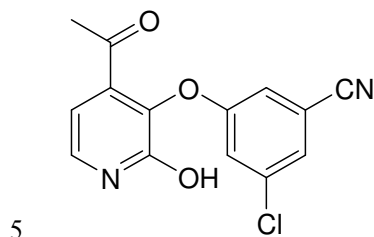
Paso 5(a): 3-cloro-5-{[4-(1-etoxietenil)-2-hidroxipiridin-3-il]oxi} benzonitrilo (**5-2**)



Una solución de 3-[(4-bromo-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**4-6**; 300 mg; 0,922 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (832 mg; 2,30 mmol) en DMF (4 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53 mg; 0,046 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió KF acuoso (2,3 M, 5 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo además con EtOAc, después los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. La purificación por ISCO CombiFlash (100:0 a 0:100 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título contaminado con óxido de trifenilfosfina residual, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7,45 (s, 1 H); 7,40 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 7,19 (s, 1 H);

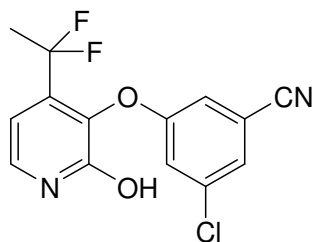
7,17 (s, 1 H); 6,58 (d, J = 5,8 Hz, 1 H); 4,66 (d, J = 2,9 Hz, 1 H); 4,52 (d, J = 2,9 Hz, 1 H); 3,78 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 2 H); 1,17-1,09 (m, 3 H).

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



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

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



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

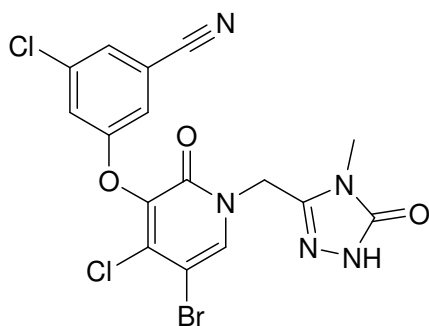
25

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

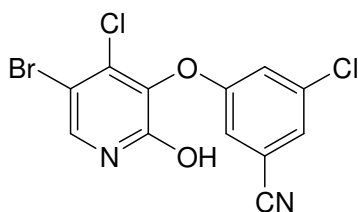
El compuesto del título se preparó usando modificaciones de los Pasos 1(e) y (f), reemplazando el 3-cloro-5-{[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}benzonitrilo (**1-4**) en el Paso 1(e) con 3-cloro-5-{[4-(1,1-difluoroetil)-2-hidroxipiridin-3-il]oxi}benzonitrilo (**5-4**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,68 (s, 1 H); 7,80 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,72 (t, J = 1,5 Hz, 1 H); 7,51 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1 H); 7,41 (t, J = 2,1 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,15 (s, 2 H); 3,12 (s, 3 H); 1,95 (t, J = 19,4 Hz, 3 H).

## EJEMPLO 6

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



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



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

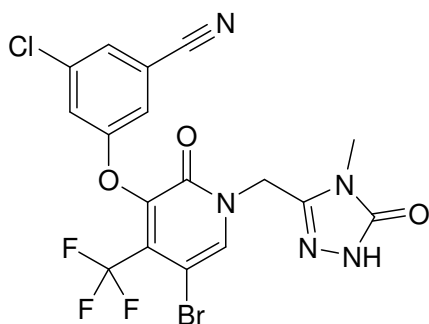
Pasos 6(b) y (c) 3: 3-({5-bromo-4-cloro-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)-5-clorobenzonitrilo (**6-1**)

El compuesto del título se preparó usando modificaciones de los Pasos 1(e) y (f), reemplazando el 3-cloro-5-{[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}benzonitrilo (**1-4**) en el Paso 1(e) con 3-[(5-bromo-4-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**6-2**). <sup>1</sup>H RMN

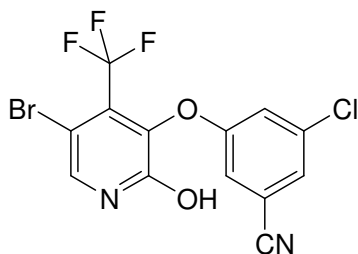
(400 MHz, DMSO):  $\delta$  11,70 (s, 1 H); 8,26 (s, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,64 (s, 1 H); 7,57 (t, J = 2,0 Hz, 1 H); 5,12 (s, 2 H); 3,13 (s, 3 H).

## EJEMPLO 7

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



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



10

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

15

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

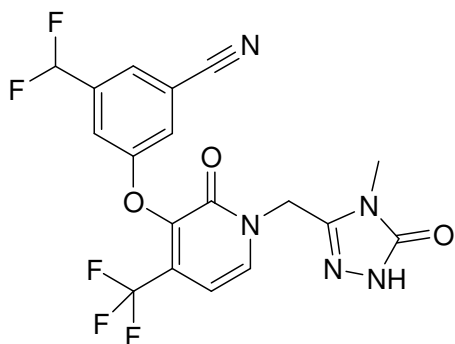
20

El compuesto del título se preparó usando modificaciones de los Pasos 1(e) y (f), reemplazando el 3-cloro-5-{{[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}benzonitrilo (**1-4**) en el Paso 1(e) por 3-{{[5-bromo-2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-5-clorobenzonitrilo (**7-2**).

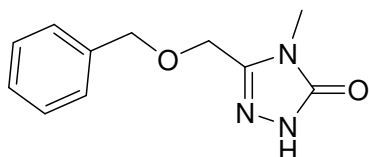
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  11,73 (s, 1 H); 8,25 (s, 1 H); 7,76 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1 H); 7,71-7,69 (m, 1 H); 7,66-7,64 (m, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

## EJEMPLO 8

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

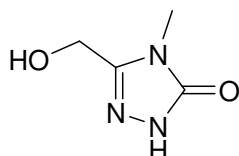


Paso 8(a): 5-[(benciloxi)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**8-2**)



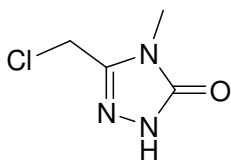
- 10 A una solución de N-metilhidrazinacarboxamida (3,13 g; 35,1 mmol; *Can. J. Chem.* **1951**, 29, 478) en THF se le añadió cloruro de benciloxiacetilo (5,45 ml; 35,1 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C, después se añadió NaOH 5 M (ac.) ( 7,38 ml; 36,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de la concentración al vacío, la 2-[(benciloxi)acetil]-N-metilydrazinacarboxamida sin purifica se disolvió en NaOH 2 M (ac.) (60 ml) y la mezcla se  
15 calentó a 95°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 6 M. Después de la dilución con agua, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. La purificación por ISCO CombiFlash (80:20 a 0:100 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,03 (s, 1  
20 H); 7,43-7,34 (m, 5 H); 4,57 (s, 2 H); 4,47 (s, 2 H); 3,35 (s, 3 H).

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



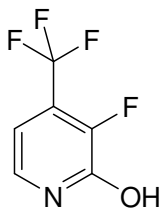
A una suspensión de 5-[(benciloxi)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**8-2**; 4,20 g; 19,2 mmol) en EtOH (84 ml) se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (20% en peso; 2,02 g; 2,87 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La filtración a través de Solka Floc y la concentración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

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



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

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



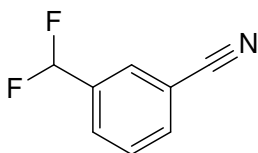
Una solución de 3-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (5,00 g; 30,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se enfrió a 0°C, después se añadieron metiltριοξο renio (VII) (0,062 g; 0,249 mmol) y peróxido de hidrógeno (30%; 6,2 ml; 61 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de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

La purificación por ISCO CombiFlash (70:30 a 0:100 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetona):  $\delta$  11,48 (s, 1 H); 7,55 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1 H); 6,39 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 1 H).

5

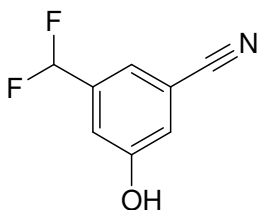
Paso 8(e): 3-(difluorometil)benzonitrilo (**8-6**)



A una solución de 3-cianobenzaldehído (1,00 g; 7,63 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (38 ml) se le añadió DAST (1,01 ml; 7,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con HCl acuoso 1 N y se extrajo dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. La purificación por ISCO CombiFlash proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  8,09 (s, 1 H); 8,05 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H); 7,94 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H); 7,80-7,71 (m, 1 H); 7,12 (t,  $J$  = 55,4 Hz, 1 H).

15

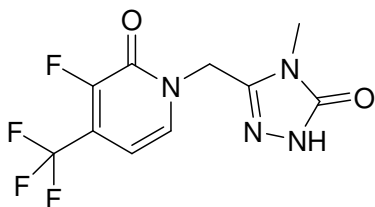
Paso 8(e): 3-(difluorometil)-5-hidroxibenzonitrilo (**8-7**)



El compuesto del título se preparó usando una modificación del paso 4(a), reemplazando el 1-cloro-3-yodobenceno por 3-(difluorometil)benzonitrilo (**8-6**) y hexanos como disolvente con MTBE.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  10,69 (s, 1 H); 7,46 (s, 1 H); 7,32 (s, 1 H); 7,26 (s, 1 H); 7,02 (t,  $J$  = 55,4 Hz, 1 H).

20

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



25

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

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

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

## EJEMPLO 9

### Ensayo ECL para la Inhibición de la Transcriptasa Inversa de VIH

Se realizó un ensayo para determinar la inhibición *in vitro* de la transcriptasa inversa de VIH por compuestos de la presente invención como se indica a continuación: se combinó enzima de TI de VIH-1 (0,1 nM) con inhibidor o DMSO (10%) en tampón de ensayo (Tris 50 mM-HCl, pH 7,8, ditiotritol 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 6 mM, KCl 80 mM, CHAPS al 0,025%, EGTA 0,1 mM) y la mezcla se preincubó durante 30 minutos a temperatura ambiente en placas de microtitulación (Corning Costar N° 3365). Se iniciaron mezclas de reacción de 50 µl con una combinación de sustrato cebador-molde (concentración final 5 nM) y dNTPs (dNTPs 0,6 µM, Rutenio 20 nM-dUTP). El sustrato de ácido nucleico heterodimérico se generó anelando el cebador de ADN biotinilado pD500 (obtenido en Integrated ADN Technologies) a t500, un molde de ARN de 500 nucleótidos creado por transcripción *in vitro* (véase Shaw-Reid et al., *J. Biol. Chem.*, 278: 2777-2780). Después de una incubación de 90 minutos a 37°C, las reacciones se interrumpieron con 60 µl de tampón de inactivación que contenía EDTA 0,05 M, BSA al 0,7%, Tween-20 al 0,07% y azida sódica al 0,017% en PBS. Después de una incubación de 10 minutos, se transfirieron 50 µl de la reacción interrumpida a una placa convencional de Avidina MesoScale Discovery (MSD), bloqueada previamente durante 1 hora con bloqueante A al 5% (de

MSD). Después, la placa se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se lavó 3 veces con 200 µl por pocillo de PBS. Se añadieron 150 µl de 1x tampón de lectura T (MSD) y la placa se leyó en el Sector Imager 6000 (MSD). Los compuestos representativos de la presente invención mostraron inhibición de la enzima transcriptasa inversa en este ensayo. Por ejemplo, los compuestos del título expuestos anteriormente en los Ejemplos 1-8 se ensayaron en el ensayo y se descubrió que tenían valores de inhibición en porcentaje a 100 nM como los que se indican en la Tabla B a continuación.

Tabla B

| Ejemplo N° | Ensayo ECL (WT)<br>% de Inhibición a<br>100 nM |
|------------|------------------------------------------------|
| 1-1        | 85                                             |
| 2-1        | 75                                             |
| 3-1        | 75                                             |
| 4-1        | 90                                             |
| 5-1        | 75                                             |
| 6-1        | 90                                             |
| 7-1        | 77                                             |
| 8-1        | 75                                             |

WT = tipo silvestre

#### EJEMPLO 10

##### Ensayo para la inhibición de la replicación del VIH

Se realizaron ensayos para la inhibición de infección aguda por VIH-1 de linfocitos T (como alternativa denominado en el presente documento "ensayo de dispersión") de acuerdo con Vacca, J.P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91: 4096. Los compuestos representativos de la presente invención mostraron inhibición de la replicación de VIH en el ensayo que empleaba VIH-1 de tipo silvestre. Por ejemplo, se descubrió que los compuestos expuestos en los Ejemplos 1 a 8 tenían valores de CIC<sub>95</sub> como los que se exponen en la Tabla C. Los compuestos también se ensayaron usando una variante del ensayo que usaba cepas de VIH que contenían los mutantes K103N e Y181C, y se descubrió que tenían un cambio de menos de 20 veces con respecto al tipo silvestre en todos los casos.

Tabla C

| Ejemplo N° | Dispersión (WT)<br>CIC <sub>95</sub> (nM)<br>(NHS al 50%) | Dispersión (WT)<br>CIC <sub>95</sub> (nM)<br>(FBS al 10%) |
|------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|

|     |    |     |
|-----|----|-----|
| 1-1 | 19 | --  |
| 2-1 | 26 | --  |
| 3-1 | 15 | --  |
| 4-1 | 12 | --  |
| 5-1 | 10 | --  |
| 6-1 | -- | 5,1 |
| 7-1 | 23 | --  |
| 8-1 | -- | 7,3 |

WT = tipo silvestre

#### EJEMPLO 11

##### Citotoxicidad

5                    La citotoxicidad se determinó por examen microscópico de las células en cada pocillo del ensayo de dispersión, donde un analista adiestrado observó cada cultivo para advertir cualquiera de los siguientes cambios morfológicos en comparación con los cultivos de control: desequilibrio del pH, anormalidad celular, citostático, citopático o cristalización (es decir, el compuesto no es soluble o forma cristales en el pocillo). Los compuestos representativos de la

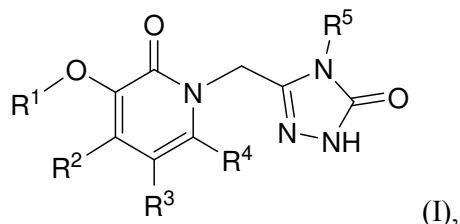
10                   presente invención no mostraron toxicidad por encima de la dosis superior estudiada en los ensayos a concentraciones a, o por encima de, sus valores CIC95 en el ensayo de dispersión. Por ejemplo, los compuestos del título de los Ejemplos 1 a 8 no mostraron toxicidad por encima de 125 nM.

15                   Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines de ilustración, la práctica de la invención incluye todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documentos e incorporan por referencia en su totalidad en la

20                   descripción.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$R^1$  es alquilo  $C_{1-10}$ , CycA o AryA;

- 10 CycA es cicloalquilo  $C_{3-8}$ , en la que cicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independiente halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

AryA es arilo que está opcionalmente sustituido por un total de 1 a 6 sustituyentes, en el que:

- (i) cada uno de cero a 6 sustituyentes es independientemente:
- 15 (1) alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (2) haloalquilo  $C_{1-6}$ ,
- (3) alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,
- 20 (4) alquenilo  $C_{2-6}$ ,
- (5) alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido por 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,
- 25 (6) alquinilo  $C_{2-6}$ ,
- (7) alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido por 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,
- 30

- $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  
 $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  
 $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,
- 5
- (8) O-alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (9) O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,
- (10) OH,
- (11) halógeno,
- (12) CN,
- (13)  $NO_2$ ,
- 10
- (14)  $N(R^A)R^B$ ,
- (15)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (16)  $C(O)R^A$ ,
- (17) C(O)-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,
- (18)  $C(O)OR^A$ ,
- 15
- (19)  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,
- (20)  $SR^A$ ,
- (21)  $S(O)R^A$ ,
- (22)  $S(O)_2R^A$ ,
- (23)  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,
- 20
- (24)  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,
- (25)  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,
- (26)  $N(R^A)C(O)R^B$ ,
- (27)  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (28)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$  o
- 25
- (29)  $N(R^A)CO_2R^B$ , y
- (ii) cada uno de cero a 2 sustituyentes es independientemente:
- (1) CycQ,
- (2) AryQ,
- (3) HetQ,
- 30
- (4) HetR,
- (5) J-CycQ,
- (6) J-AryQ,
- (7) J-HetQ,
- (8) J-HetR,
- 35
- (9) alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ o J-HetR,
- (10) alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido por CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ o J-HetR o

(11) alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido por CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ o J-HetR;

5 cada CycQ es independientemente cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalquenilo  $C_{5-8}$ , en los que el cicloalquilo o cicloalquenilo está opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independiente halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

10 cada AryQ es independientemente fenilo o naftilo, en el que el fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independiente halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $SO_2R^A$ ,  $SO_2N(R^A)R^B$  o  $SO_2N(R^A)C(O)R^B$ ;

15 cada HetQ es independientemente un heteroarilo que está opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes cada uno de los cuales es independiente halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SO_2R^A$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)CO_2R^B$ ;

20 cada HetR es independientemente un anillo heterocíclico saturado o no insaturado, no aromático de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, en el que cada S está opcionalmente oxidado para dar S(O) o S(O)<sub>2</sub>, y en el que el anillo heterocíclico saturado o insaturado está opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes cada uno de los cuales es  
25 independiente halógeno, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , OH, oxo, O-alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$  o  $SO_2R^A$ ;

cada J es independientemente:

- 30 (i) O,  
(ii) S,  
(iii) S(O),  
(iv) S(O)<sub>2</sub>,  
(v) O-alquilenos  $C_{1-6}$ ,  
(vi) S-alquilenos  $C_{1-6}$ ,  
35 (vii) S(O)-alquilenos  $C_{1-6}$ ,  
(viii) S(O)<sub>2</sub>-alquilenos  $C_{1-6}$ ,  
(ix)  $N(R^A)$  o  
(x)  $N(R^A)$ -alquilenos  $C_{1-6}$ ;

cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente:

- (1) H,
- (2) alquilo  $C_{1-6}$ ,
- 5 (3) haloalquilo  $C_{1-6}$ ,
- (4) alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 10  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (5) O-alquilo  $C_{1-6}$  en el que el alquilo está opcionalmente sustituido por OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$  o  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,
- (6) O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,
- 15 (7) halógeno,
- (8) CN,
- (9)  $NO_2$ ,
- (10)  $N(R^A)R^B$ ,
- (11)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,
- 20 (12)  $C(O)R^A$ ,
- (13) C(O)-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,
- (14)  $C(O)OR^A$ ,
- (15)  $OC(O)R^A$ ,
- (16)  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,
- 25 (17)  $SR^A$ ,
- (18)  $S(O)R^A$ ,
- (19)  $S(O)_2R^A$ ,
- (20)  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,
- (21)  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,
- 30 (22)  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,
- (23)  $N(R^A)C(O)R^B$ ,
- (24)  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (25)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (26)  $N(R^A)CO_2R^B$ ,
- 35 (27)  $N(R^C)R^D$ ,
- (28)  $C(O)N(R^C)R^D$ ,
- (29)  $OC(O)N(R^C)R^D$ ,
- (30)  $S(O)_2N(R^C)R^D$ ,

- (31)  $N(R^A)S(O)_2N(R^C)R^D$ ,  
 (32)  $N(R^A)C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (33)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (34) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  
 5 (35) O-cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  
 (36) AryX o  
 (37) HetX;

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

10

$R^4$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , AryZ, HetZ, halógeno, CN o fluoroalquilo  $C_{1-6}$ ;

AryZ tiene independientemente la misma definición que AryQ;

15 HetZ tiene independientemente la misma definición que HetQ;

$R^5$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

20 cada arilo es independientemente (i) fenilo, (ii) un sistema de anillos, carbocíclico condensado de 9 ó 10 miembros, en el que al menos un anillo es aromático o (iii) un sistema de anillos tricíclicos, carbocíclicos condensados de 11 a 14 miembros, en el que al menos un anillo es aromático;

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

cada  $R^A$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

35 cada  $R^B$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ; y

cada par de  $R^C$  y  $R^D$  junto con el nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo saturado o insaturado, no aromático de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un

heteroátomo además del N al que  $R^C$  y  $R^D$  están unidos, en los que el heteroátomo adicional se selecciona entre N, O y S; en los que el anillo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)R^A$ ,  $C(O)OR^A$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$  o  $S(O)_2R^A$ ; y en los que el S opcional en el anillo está  
 5 opcionalmente en forma de  $S(O)$  o  $S(O)_2$ .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA es fenilo o naftilo, en el que el fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes, cada de los cuales es  
 10 independientemente:

- (1) alquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (2) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (3) alquenilo  $C_{2-4}$ ,
  - (4) alquenilo  $C_{2-4}$  sustituido por CN,
  - 15 (5) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (6) O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (7) OH,
  - (8) halógeno,
  - (9) CN,
  - 20 (10)  $NO_2$ ,
  - (11)  $N(R^A)R^B$ ,
  - (12)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,
  - (13)  $C(O)R^A$ ,
  - (14)  $CO_2R^A$ ,
  - 25 (15)  $SR^A$ ,
  - (16)  $S(O)R^A$ ,
  - (17)  $SO_2R^A$ ,
  - (18)  $SO_2N(R^A)R^B$ ,
  - (19)  $SO_2N(R^A)C(O)R^B$  o
  - 30 (20) CycQ, con la condición de que no más de 2 de los sustituyentes sean CycQ; en el que:
- cada CycQ es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independiente halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  o O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ; y  
 35 cualquiera de  $R^A$  o  $R^B$  que es parte de AryA es H o alquilo  $C_{1-4}$ .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA es fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes, cada de los cuales es independientemente:

- (1) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 5 (2) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (3) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4) halógeno,
- (5) CN,
- (6) S-alquilo  $C_{1-4}$  o
- 10 (7) CycQ, con la condición de que no más de uno sustituyente sea CycQ, y en el que CycQ es cicloalquilo  $C_{3-7}$ .

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 a 15 2 sustituyentes, cada de los cuales es independientemente:

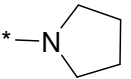
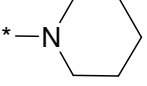
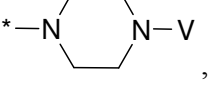
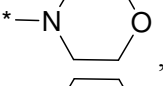
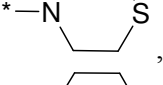
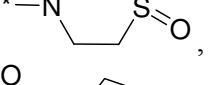
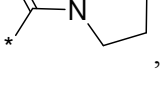
- (1)  $CH_3$ ,
- (2)  $CF_3$ ,
- (3)  $CHF_2$ ,
- (4)  $CH_2CF_3$ ,
- 20 (5)  $OCH_3$ ,
- (6) Cl,
- (7) Br,
- (8) F,
- (9) CN,
- 25 (10)  $SCH_3$  o
- (11) ciclopropilo, con la condición de que no más de un sustituyente sea ciclopropilo.

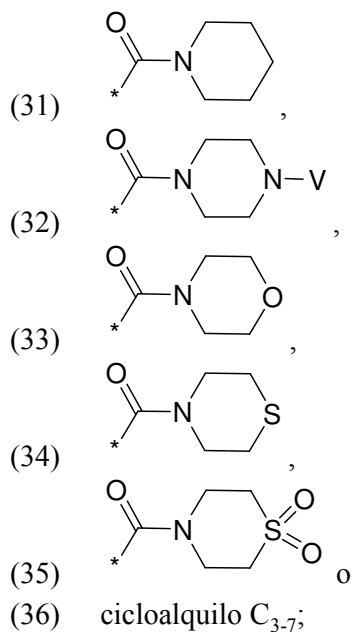
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el fenilo es un fenilo 3,5-di-sustituido. 30

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el fenilo 3,5-di-sustituido es 3-cloro-5-cianofenilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que: 35

cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente:

- (1) H,  
 (2) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) CH<sub>2</sub>OH,  
 5 (5) CH<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (6) CH<sub>2</sub>CN,  
 (7) CH<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (8) CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (9) CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>A</sup>,  
 10 (10) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,  
 (11) CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,  
 (12) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (13) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (14) halógeno,  
 15 (15) CN,  
 (16) NO<sub>2</sub>,  
 (17) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (18) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (19) C(O)R<sup>A</sup>,  
 20 (20) C(O)-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (21) C(O)OR<sup>A</sup>,  
 (22) SR<sup>A</sup>,  
 (23) S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,  
 (24) ,  
 25 (25) ,  
 (26) ,  
 (27) ,  
 (28) ,  
 (29) ,  
 30 (30) ,



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

10 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, Br, F, CN o fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

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

R<sup>3</sup> es:

- 25 (1) H,
- (2) alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (3) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (4) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (5) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,
  - 30 (6) halógeno,

- (7) S-alquilo  $C_{1-4}$  o  
 (8) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; y

$R^4$  es H.

5

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

$R^2$  es:

- 10 (1) alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 (2) fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,  
 (3) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 (4) O-fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,  
 (5) Cl,  
 15 (6) Br,  
 (7) F,  
 (8) S-alquilo  $C_{1-4}$  o  
 (9) cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; y

20  $R^3$  es:

- (1) alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 (2) fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,  
 (3) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 (4) O-fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,  
 25 (5) Cl,  
 (6) Br,  
 (7) F,  
 (8) S-alquilo  $C_{1-4}$  o  
 (9) cicloalquilo  $C_{3-6}$ .

30

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

$R^2$  es:

- 35 (1)  $CH_3$ ,  
 (2)  $CF_3$ ,  
 (3)  $CF_2CH_3$ ,  
 (4)  $CH_2CF_3$ ,

- 5
- (5)  $\text{OCH}_3$ ,
  - (6)  $\text{OCF}_3$ ,
  - (7)  $\text{Cl}$ ,
  - (8)  $\text{Br}$ ,
  - (9)  $\text{F}$ ,
  - (10)  $\text{SCH}_3$  o
  - (11) ciclopropilo; y

- 10  $\text{R}^3$  es:
- (1)  $\text{H}$ ,
  - (2)  $\text{CH}_3$ ,
  - (3)  $\text{CF}_3$ ,
  - (4)  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,
  - (5)  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,
  - 15 (6)  $\text{OCH}_3$ ,
  - (7)  $\text{OCF}_3$ ,
  - (8)  $\text{Cl}$ ,
  - (9)  $\text{Br}$ ,
  - (10)  $\text{F}$ ,
  - 20 (11)  $\text{SCH}_3$  o
  - (12) ciclopropilo.

25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $\text{R}^3$  es  $\text{H}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  o  $\text{F}$ .

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $\text{R}^2$  es:

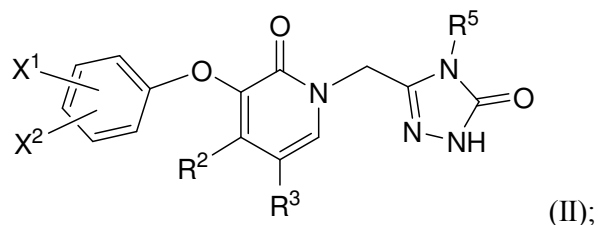
- 30
- (1)  $\text{CF}_3$ ,
  - (3)  $\text{Cl}$  o
  - (5)  $\text{Br}$ .

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $\text{R}^5$  es  $\text{H}$  o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ .

35 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $\text{R}^5$  es  $\text{H}$  o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ .

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es H,  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$ .

5 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de Fórmula II:

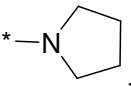
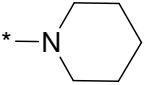
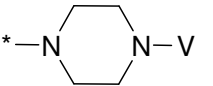
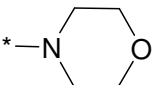
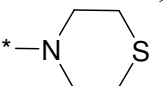
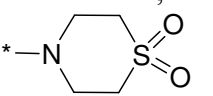


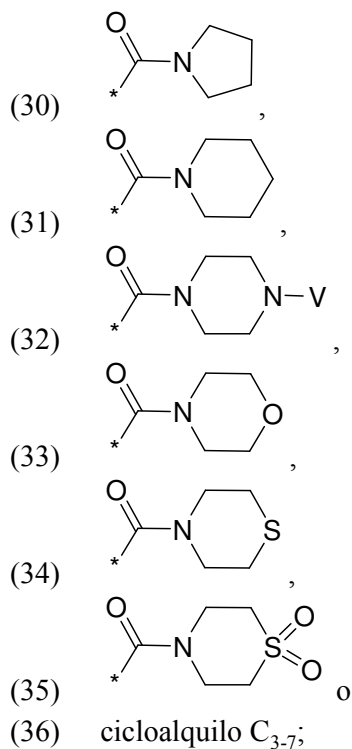
en la que:

cada uno de  $X^1$  y  $X^2$  es independientemente:

- 10 (1) H,
  - (2) alquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (4) alquenilo  $C_{2-4}$ ,
  - (5) alquenilo  $C_{2-4}$  sustituido por CN,
  - 15 (6) OH,
  - (7) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (8) O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
  - (9) halógeno,
  - (10) CN,
  - 20 (11)  $NO_2$ ,
  - (12)  $N(R^A)R^B$ ,
  - (13)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,
  - (14)  $C(O)R^A$ ,
  - (15)  $CO_2R^A$ ,
  - 25 (16)  $SR^A$ ,
  - (17)  $S(O)R^A$ ,
  - (18)  $SO_2R^A$ ,
  - (19)  $SO_2N(R^A)R^B$ ,
  - (20)  $SO_2N(R^A)C(O)R^B$  o
  - 30 (21) CycQ; en el que:
- cada CycQ es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independiente halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  o O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente:

- (1) H,
- (2) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 5 (3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4)  $CH_2OH$ ,
- (5)  $CH_2O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (6)  $CH_2CN$ ,
- (7)  $CH_2N(R^A)R^B$ ,
- 10 (8)  $CH_2C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (9)  $CH_2C(O)R^A$ ,
- (10)  $CH_2CO_2R^A$ ,
- (11)  $CH_2S(O)_2R^A$ ,
- (12) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 15 (13) O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (14) halógeno,
- (15) CN,
- (16)  $NO_2$ ,
- (17)  $N(R^A)R^B$ ,
- 20 (18)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (19)  $C(O)R^A$ ,
- (20)  $C(O)$ -haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (21)  $C(O)OR^A$ ,
- (22)  $SR^A$ ,
- 25 (23)  $S(O)_2R^A$ ,
- (24) ,
- (25) ,
- (26) ,
- (27) ,
- (28) ,
- 30 (29) ,



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

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

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

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es independientemente:

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

y con la condición de que

- (i) no más de uno sustituyente sea CycQ, y en el que CycQ sea cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; y
- (ii) al menos uno de  $X^1$  y  $X^2$  sea distinto de H;

5  $R^2$  es:

- (1) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (2) fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (3) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4) O-fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,
- 10 (5) halógeno,
- (6) S-alquilo  $C_{1-4}$  o
- (7) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

$R^3$  es:

- 15 (1) H,
- (2) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (5) O-fluoroalquilo  $C_{1-4}$ ,
- 20 (6) halógeno,
- (7) S-alquilo  $C_{1-4}$  o
- (8) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; y

$R^5$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ .

25

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de  $X^1$  y  $X^2$  es independientemente:

- 30 (1) Cl,
- (2) Br,
- (3) F,
- (4) CN,
- (5)  $CH_3$ ,
- 35 (6)  $CHF_2$ ,
- (7)  $CF_3$ ,
- (8)  $OCH_3$ ,
- (9)  $SCH_3$  o

(10) ciclopropilo, con la condición de que no más de un sustituyente sea ciclopropilo.

R<sup>2</sup> es:

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

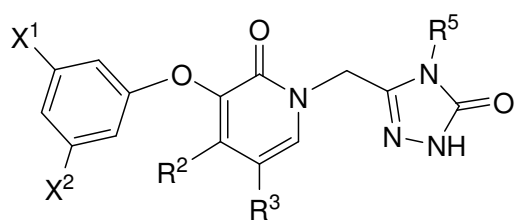
15

R<sup>3</sup> es:

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

30 R<sup>5</sup> es H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula III:



(III).

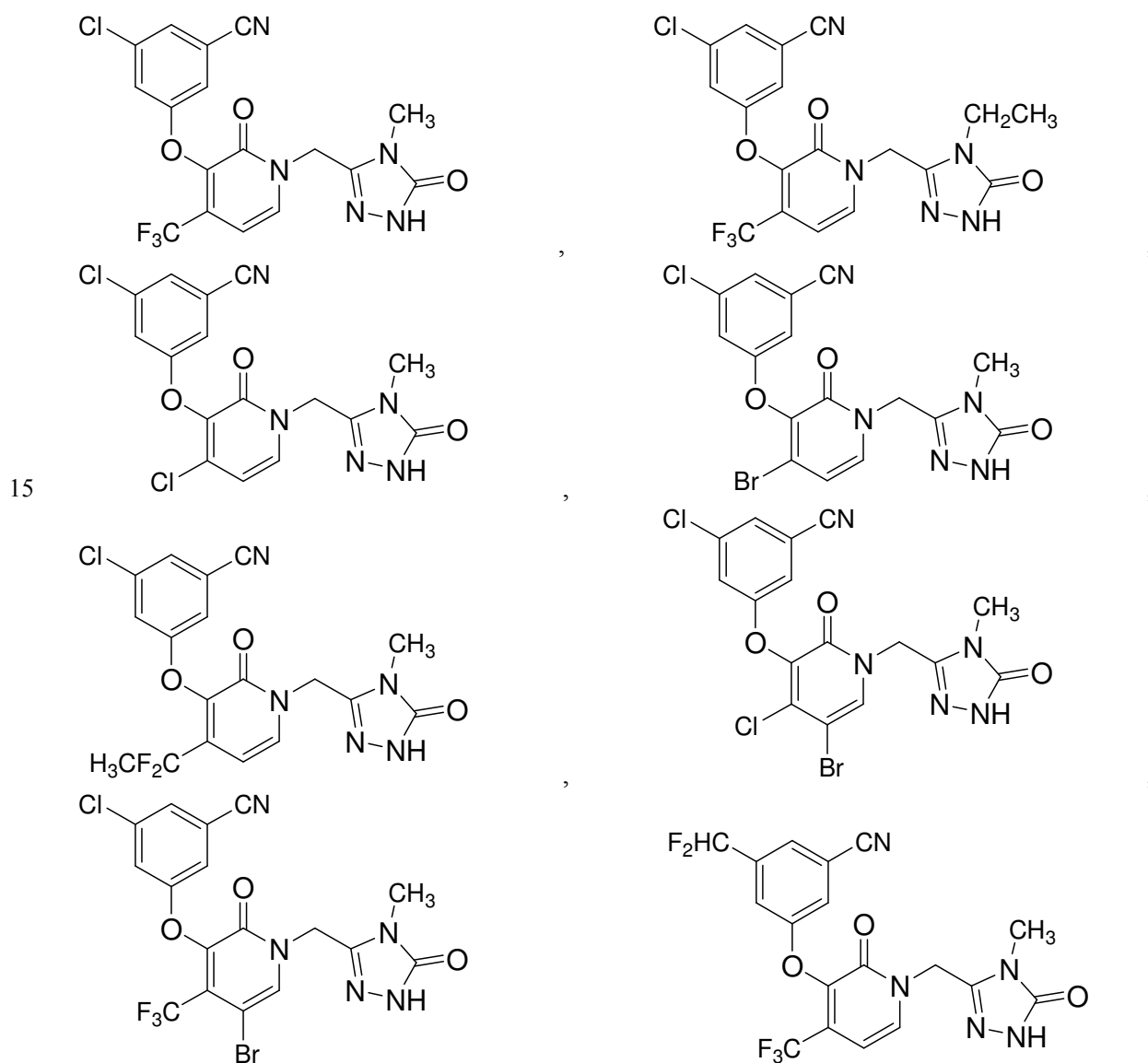
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es H, Cl, Br o F.

5 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$ .

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es H.

10

23. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5                   24.     Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

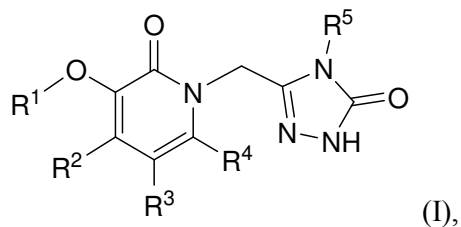
10                   25.     Un método para la profilaxis o tratamiento de una infección por VIH o para la profilaxis, tratamiento o retraso en el comienzo del SIDA en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15                   26.     El método de la reivindicación 25, que comprende adicionalmente administrar al sujeto un segundo agente antiviral para el VIH seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la fusión del VIH e inhibidores de la entrada del VIH.

20                   27.     Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección por VIH o para la profilaxis, tratamiento o retraso en el comienzo del SIDA en un sujeto que lo necesita.

**RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN**

Los compuestos heteroaromáticos de Fórmula I:



- 5 Son inhibidores de la transcriptasa inversa del vih, en la que  $r^1$ ,  $r^2$ ,  $r^3$ ,  $r^4$  y  $r^5$  se definen en este documento. Los compuestos de fórmula i y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en la inhibición de la transcriptasa inversa del vih, la profilaxis y el tratamiento de la infección por vih y en la profilaxis, retraso en la aparición o progresión, y tratamiento del sida. Los compuestos y sus sales pueden emplearse como ingredientes en composiciones farmacéuticamente,
- 10 opcionalmente junto con otros antivirales, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas.

# PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

NORTON ROSE CANADA LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.  
Suite 2500  
1 Place Ville Marie  
Montréal, Québec H3B 1R1  
CANADA

|                                                                             |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing ( <i>day/month/year</i> )<br>03 September 2012 (03.09.2012) |                                                                                   |
| Applicant's or agent's file reference<br>55002299-297                       | IMPORTANT NOTIFICATION                                                            |
| International application No.<br>PCT/CA2011/000320                          | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br>28 March 2011 (28.03.2011) |

|                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                            |                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:                                                          |                                                                                   |                                                                            |                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                    |                                                                                   | <input type="checkbox"/> the inventor                                      | <input type="checkbox"/> the agent     |
|                                                                                                                      |                                                                                   | <input type="checkbox"/> the common representative                         |                                        |
| Name and Address<br><br>MERCK FROSST CANADA LTD.<br>16711 Trans-Canada Highway<br>Kirkland, Québec H9H 3L1<br>Canada | State of Nationality<br><br>CA                                                    | State of Residence<br><br>CA                                               |                                        |
|                                                                                                                      | Telephone No.<br><br>514-695-7920                                                 |                                                                            |                                        |
|                                                                                                                      | Facsimile No.<br><br>514-695-0693                                                 |                                                                            |                                        |
|                                                                                                                      | E-mail address                                                                    |                                                                            |                                        |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:    |                                                                                   |                                                                            |                                        |
| <input type="checkbox"/> the person                                                                                  |                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> the name                               | <input type="checkbox"/> the address   |
|                                                                                                                      |                                                                                   | <input type="checkbox"/> the nationality                                   | <input type="checkbox"/> the residence |
| Name and Address<br><br>MERCK CANADA INC.<br>16711 Trans-Canada Highway<br>Kirkland, Québec H9H 3L1<br>Canada        | State of Nationality<br><br>CA                                                    | State of Residence<br><br>CA                                               |                                        |
|                                                                                                                      | Telephone No.<br><br>514-695-7920                                                 |                                                                            |                                        |
|                                                                                                                      | Facsimile No.<br><br>514-695-0693                                                 |                                                                            |                                        |
|                                                                                                                      | E-mail address<br><br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                                                            |                                        |
| 3. Further observations, if necessary:                                                                               |                                                                                   |                                                                            |                                        |
|                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                            |                                        |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                                                                     |                                                                                   |                                                                            |                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                                                             |                                                                                   | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority |                                        |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                       |                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned       |                                        |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search                                       |                                                                                   | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                     |                                        |
|                                                                                                                      |                                                                                   | <input type="checkbox"/> other:                                            |                                        |

|                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>The International Bureau of WIPO<br/> 34, chemin des Colombettes<br/> 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. +41 22 338 89 95</p> | <p>Authorized officer</p> <p><b>Doherty Fiona</b></p> <p>e-mail <a href="mailto:pt04.pct@wipo.int">pt04.pct@wipo.int</a><br/> Telephone No. +41 22 338 74 04</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**PATENT COOPERATION TREATY**  
**PCT**  
**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                              |                                                                                                                                  |                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>55002299-297</b> | <b>FOR FURTHER ACTION</b> <span style="float: right;">see Form PCT/ISA/220<br/>as well as, where applicable, item 5 below</span> |                                                                                 |
| International application No.<br><b>PCT/CA2011/000320</b>    | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br>28 March 2011 (28-03-2011)                                                | (Earliest)Priority date ( <i>day/month/year</i> )<br>30 March 2010 (30-03-2010) |
| Applicant<br><b>MERCK FROSST CANADA LTD. ET AL</b>           |                                                                                                                                  |                                                                                 |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established by this Authority to read as follows :

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. ☒ Claim Nos. : 25 and 26

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

The claims are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effects or purposes/uses of the product defined in the claims.

2. ☒ Claim Nos. : 1-22 and 24-27

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :

The claims relate to an extremely large number of possible compounds. Therefore, the search has been carried out on the obvious equivalents of compounds claimed in claim 23 and provided in Table B and C.

3. ☐ Claim Nos. :

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CA2011/000320

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC: <b>C07D 401/06</b> (2006.01) , <b>A61K 31/4439</b> (2006.01) , <b>A61P 31/18</b> (2006.01)<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC <sup>8</sup> : <b>C07D, A61K</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
| Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)<br>STN, Canadian Patent Database, keywords: reverse transcriptase, HIV, AIDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Sweeney, Z.K. <i>et al.</i> : "Discovery of triazolinone non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 4348-4351<br>entire document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-27                  |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CA 2518437 (Dunn, J.P. <i>et al.</i> ) 7 October 2004 (07-10-2004)<br>compounds of formula I, Table 1 on page 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-27                  |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CA 2515151 (Dunn, J.P. <i>et al.</i> ) 02 September 2004 (02-09-2004)<br>compounds of formula I, compound 93 on page 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1-27                  |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CA 2705834 (Tucker, T.J. <i>et al.</i> ) 28 May 2010 (28-05-2009)<br>entire document, formulae I, (ii-c)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-27                  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <span style="margin-left: 100px;"><input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                       |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>10 June 2011 (10-06-2011)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Date of mailing of the international search report<br><br>14 July 2011 (14-07-2011)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                       |
| Name and mailing address of the ISA/CA<br>Canadian Intellectual Property Office<br>Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT<br>50 Victoria Street<br>Gatineau, Quebec K1A 0C9<br>Facsimile No.: 001-819-953-2476                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Authorized officer<br><br>Irena Wisniewska (819) 953-8589                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CA2011/000320**

| Patent Document<br>Cited in Search Report | Publication<br>Date            | Patent Family<br>Member(s) | Publication<br>Date            |
|-------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| CA2518437A1                               | 07 October 2004 (07-10-2004)   | AR043673A1                 | 03 August 2005 (03-08-2005)    |
|                                           |                                | AU2004224153A1             | 07 October 2004 (07-10-2004)   |
|                                           |                                | AU2004224153B2             | 02 April 2009 (02-04-2009)     |
|                                           |                                | BRPI0408767A               | 28 March 2006 (28-03-2006)     |
|                                           |                                | CL5902004A1                | 04 February 2005 (04-02-2005)  |
|                                           |                                | CN1759104A                 | 12 April 2006 (12-04-2006)     |
|                                           |                                | CN100588650C               | 10 February 2010 (10-02-2010)  |
|                                           |                                | CO5601029A2                | 31 January 2006 (31-01-2006)   |
|                                           |                                | EP1608633A1                | 28 December 2005 (28-12-2005)  |
|                                           |                                | HR20050830A2               | 30 September 2006 (30-09-2006) |
|                                           |                                | JP2006521319T              | 21 September 2006 (21-09-2006) |
|                                           |                                | KR20050115294A             | 07 December 2005 (07-12-2005)  |
|                                           |                                | MXPA05010210A              | 23 November 2005 (23-11-2005)  |
|                                           |                                | NO20054264D0               | 15 September 2005 (15-09-2005) |
|                                           |                                | NO20054264A                | 14 October 2005 (14-10-2005)   |
|                                           |                                | NZ541829A                  | 28 November 2008 (28-11-2008)  |
|                                           |                                | RU2005132632A              | 10 June 2006 (10-06-2006)      |
|                                           |                                | RU2342367C2                | 27 December 2008 (27-12-2008)  |
|                                           |                                | US2004192704A1             | 30 September 2004 (30-09-2004) |
|                                           |                                | US7208509B2                | 24 April 2007 (24-04-2007)     |
|                                           |                                | US2007179157A1             | 02 August 2007 (02-08-2007)    |
|                                           |                                | US7348345B2                | 25 March 2008 (25-03-2008)     |
|                                           |                                | WO2004085411A1             | 07 October 2004 (07-10-2004)   |
| CA2515151A1                               | 02 September 2004 (02-09-2004) | AR043195A1                 | 20 July 2005 (20-07-2005)      |
|                                           |                                | AT370124T                  | 15 September 2007 (15-09-2007) |
|                                           |                                | AU2004213134A1             | 02 September 2004 (02-09-2004) |
|                                           |                                | BRPI0407591A               | 14 February 2006 (14-02-2006)  |
|                                           |                                | CA2515151C                 | 30 November 2010 (30-11-2010)  |
|                                           |                                | CL2702004A1                | 04 February 2005 (04-02-2005)  |
|                                           |                                | CN1751028A                 | 22 March 2006 (22-03-2006)     |
|                                           |                                | CN100389109C               | 21 May 2008 (21-05-2008)       |
|                                           |                                | DE602004008227D1           | 27 September 2007 (27-09-2007) |
|                                           |                                | DE602004008227T2           | 15 May 2008 (15-05-2008)       |
|                                           |                                | EP1597235A1                | 23 November 2005 (23-11-2005)  |
|                                           |                                | EP1597235B1                | 15 August 2007 (15-08-2007)    |
|                                           |                                | ES2291854T3                | 01 March 2008 (01-03-2008)     |
|                                           |                                | JP2006515339T              | 25 May 2006 (25-05-2006)       |
|                                           |                                | JP4608480B2                | 12 January 2011 (12-01-2011)   |
|                                           |                                | KR20050105471A             | 04 November 2005 (04-11-2005)  |
|                                           |                                | KR100776093B1              | 15 November 2007 (15-11-2007)  |
|                                           |                                | MXPA05008748A              | 20 September 2005 (20-09-2005) |
|                                           |                                | PL378556A1                 | 02 May 2006 (02-05-2006)       |
|                                           |                                | RU2005128832A              | 27 April 2006 (27-04-2006)     |
|                                           |                                | RU2305680C2                | 10 September 2007 (10-09-2007) |
|                                           |                                | US2004192666A1             | 30 September 2004 (30-09-2004) |
|                                           |                                | US7241794B2                | 10 July 2007 (10-07-2007)      |
|                                           |                                | WO2004074257A1             | 02 September 2004 (02-09-2004) |
| CA2705834A1                               | 28 May 2009 (28-05-2009)       | AU2008326784A1             | 28 May 2009 (28-05-2009)       |
|                                           |                                | CN101952274A               | 19 January 2011 (19-01-2011)   |
|                                           |                                | EP2222661A2                | 01 September 2010 (01-09-2010) |
|                                           |                                | IL205386D0                 | 30 December 2010 (30-12-2010)  |
|                                           |                                | JP2011503230T              | 27 January 2011 (27-01-2011)   |
|                                           |                                | KR20100088142A             | 06 August 2010 (06-08-2010)    |
|                                           |                                | MX2010005483A              | 11 June 2010 (11-06-2010)      |
|                                           |                                | US2010256181A1             | 07 October 2010 (07-10-2010)   |
|                                           |                                | WO2009067166A2             | 28 May 2009 (28-05-2009)       |
|                                           |                                | WO2009067166A3             | 16 July 2009 (16-07-2009)      |