

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-11312

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO "COMPUESTOS DE BENCILTRIAZOLONA COMO INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE
TRANSCRIPTASA INVERSA"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 249/12

AGL 31/4/96, AGL P 31/1/98

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C - 6 feb 2007

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-011312-00000-0000
Fec: 2007-02-05 13:20:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYN
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 DRRPATACION

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④
INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: DUNN, James, Patrick; ELWORTHY, Todd, Richard; STEFANIDIS,
Dimitrios y SWEENEY, Zachary, Kevin.Dirección: 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022; 172 Eleanor Avenue, Los
Altos, CA 94022; 278 Monroe Drive, No. 14, Mountain View, CA 94040 y 143
King Street, Redwood City, CA 94062.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/007893Fecha: 20/07/05Publicación Internacional No. WO 2006/010545 A1Fecha: 02/02/06

⑥
Título (54) "COMPUESTOS DE BENCILTRIAZOLONA COMO INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS
DE TRANSCRIPTASA INVERSA"

⑦
Clasificación Internacional (51) C07D 249/12 A61K ^{31/}4196 ; A61P ^{31/}18

⑧
Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

27/07/04

(31) Número de Solicitud

60/591,311

⑨
Comprobante de Pago No. 07-6.817

Fecha: 23-01-07

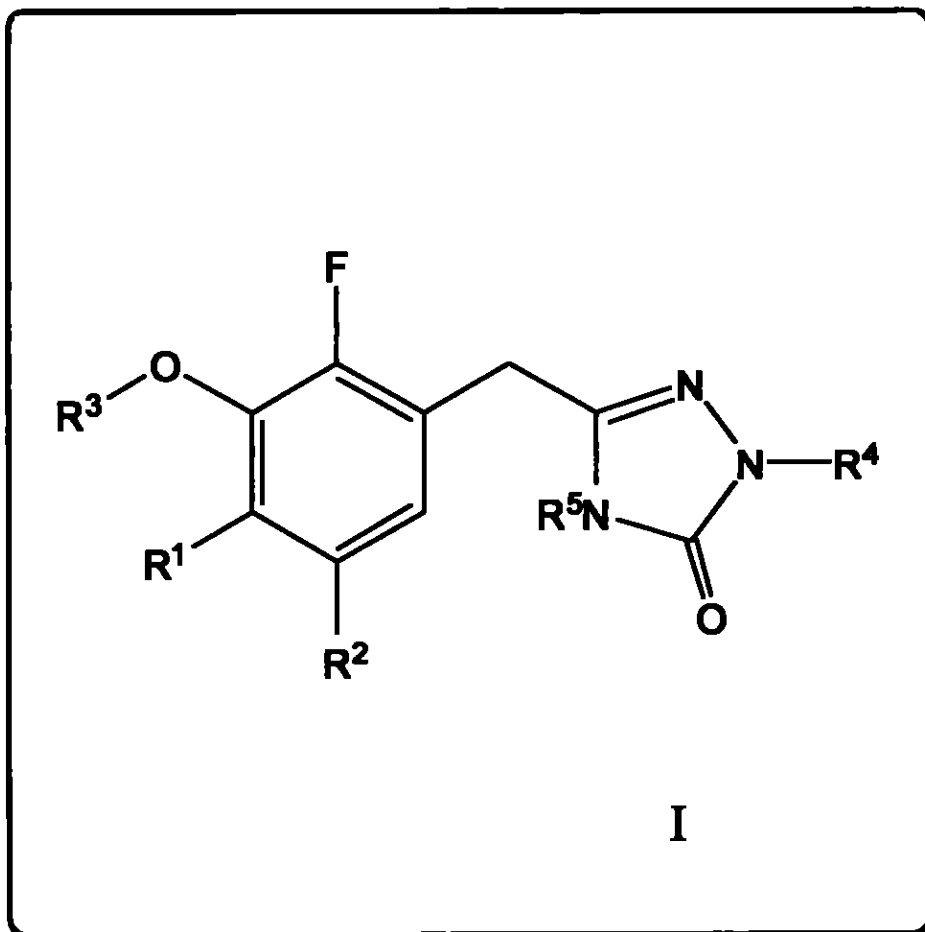
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,817
FECHA : ENERO 23 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-011312-00000-0000
Fec: 2007-02-05 13:20:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION Folios: 148

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54692458	23/01/2007	5,274,220.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 DIC 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12-12

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Para Uncochea
CARTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INMEDIAS

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 2006
FAGLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (C)

[Handwritten signature]

5

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

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado

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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

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

Given and signed this 17th day of August 2006.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

14 DIC 2006

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza
Basilea

(ss)

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

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

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

(ss)

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

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

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

D. P. Kuster
Notar

17.08.2004
2 Fr.
Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. - 4 Na. 20

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

COMO NOTARIO SEATO (S) DEL CIRENO,
DE BORDA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CUMIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 2006
PABLO MENEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. K. K.*

3. in his/her function as *Att. Not. Cant.*

4. and certified by the seal of the *Canton*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

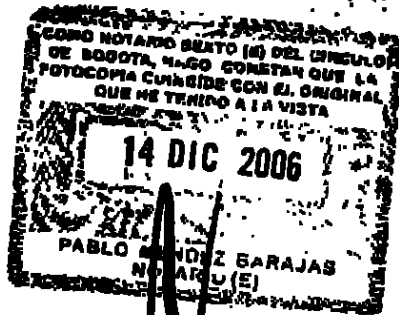
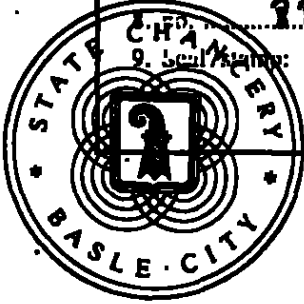
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **9935/13 276**

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P. K. K.*

10801 F119



Detras folios 8, 9 y 10 Encuadernado y Tarjetas

Expediente No		07011812.	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

A 16 de mayo.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/007893

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D249/12 A61K31/4196 A61P31/18

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D

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

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,A	WO 2004/085411 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 7 de Octubre de 2004 (2004-10-07) citado en la solicitud ejemplo 21	1-10
A	WO 00/03998 A (NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED; LA COLLA, PAOLO; ARTICO, MARINO) 27 de Enero de 2000 (2000-01-27) ejemplos	1-10
A	WO 02/38553 A (ELI LILLY AND COMPANY; MANTLO, MATHAN, BRYAN; COLLADO CANO, IVAN; DOMI) 16 de Mayo de 2002 (2002-05-16) citado en la solicitud ejemplos	1-10

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

14 de Octubre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

21/10/2005

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
Menegaki, F

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

a

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/007893

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 02/40021 A (NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED; UNIVERSITA DEGLI STUDI DI CAGLIARI; S) 23 de Mayo de 2002 (2002-05-23) ejemplos -----	1-10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/007893

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004085411	A	07-10-2004	NONE
WO 0003998	A	27-01-2000	AU 771209 B2 18-03-2004
		AU 5284899 A 07-02-2000	
		AU 2004200446 A1 11-03-2004	
		BR 9912142 A 30-10-2001	
		CA 2338014 A1 27-01-2000	
		CN 1309647 A 22-08-2001	
		EP 1098887 A1 16-05-2001	
		IT CA980015 A1 17-01-2000	
		US 6635636 B1 21-10-2003	
WO 0238553	A	16-05-2002	AU 2859202 A 21-05-2002
		BR 0114986 A 23-09-2003	
		CA 2421154 A1 16-05-2002	
		CN 1479728 A 03-03-2004	
		CZ 20031283 A3 17-09-2003	
		EP 1335908 A2 20-08-2003	
		HR 20030365 A1 31-08-2003	
		HU 0901655 A2 29-12-2003	
		JP 2004513166 T 30-04-2004	
		MX PA03004141 A 19-08-2003	
		NO 20032059 A 24-06-2003	
		PL 362692 A1 02-11-2004	
		SK 5412003 A3 08-01-2004	
		ZA 200302517 A 30-06-2004	
WO 0240021	A	23-05-2002	AU 4891002 A 27-05-2002
		CA 2428753 A1 23-05-2002	
		EP 1343502 A2 17-09-2003	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No
 PCT/EP2005/007893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D249/12 A61K31/4196 A61P31/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2004/085411 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 7 October 2004 (2004-10-07) cited in the application example 21	1-10
A	WO 00/03998 A (NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED; LA COLLA, PAOLO; ARTICO, MARINO) 27 January 2000 (2000-01-27) examples	1-10
A	WO 02/38553 A (ELI LILLY AND COMPANY; MANTLO, NATHAN, BRYAN; COLLADO CANO, IVAN; DOMI) 16 May 2002 (2002-05-16) cited in the application examples	1-10
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 October 2005		Date of mailing of the international search report 21/10/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2018 NL - 8000 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 881 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Menegaki, F

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Info
Patent Application No. -
PCT/EP2005/007893

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/40021 A (NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED; UNIVERSITA DEGLI STUDI DI CAGLIARI; S) 23 May 2002 (2002-05-23) examples	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No.
 PCT/EP2005/007893

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004085411	A	07-10-2004	NONE	
WO 0003998	A	27-01-2000	AU 771209 B2	18-03-2004
			AU 5284899 A	07-02-2000
			AU 2004200446 A1	11-03-2004
			BR 9912142 A	30-10-2001
			CA 2338014 A1	27-01-2000
			CN 1309647 A	22-08-2001
			EP 1098887 A1	16-05-2001
			IT CA980015 A1	17-01-2000
			US 6635636 B1	21-10-2003
WO 0238553	A	16-05-2002	AU 2859202 A	21-05-2002
			BR 0114986 A	23-09-2003
			CA 2421154 A1	16-05-2002
			CN 1479728 A	03-03-2004
			CZ 20031283 A3	17-09-2003
			EP 1335908 A2	20-08-2003
			HR 20030365 A1	31-08-2003
			HU 0301655 A2	29-12-2003
			JP 2004513166 T	30-04-2004
			MX PA03004141 A	19-08-2003
			NO 20032059 A	24-06-2003
			PL 362692 A1	02-11-2004
			SK 5412003 A3	08-01-2004
			ZA 200302517 A	30-06-2004
WO 0240021	A	23-05-2002	AU 4891002 A	27-05-2002
			CA 2428753 A1	23-05-2002
			EP 1343502 A2	17-09-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Febrero 2 de 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/010545 A1

(31) Clasificación Internacional de Patentes²:
A61K 31/4196, A61P 31/18

C07D 249/12,

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

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/007893

(22) Fecha de Registro Internacional: 20 de Julio de 2005 (20.07.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/591,311

27 de Julio de 2004 (27.07.2004)

US

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

(72) Inventores; e

(72) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): DUNN, James, Patrick [US/US]; 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022 (US). ELWORTHY, Todd, Richard [US/US]; 300 Oak Ridge Road, Los Gatos, CA 95033 (US). STEFANIDIS, Dimitrios [CA/US]; 278 Monroe Drive, No. 14, Mountain View, CA 94040 (US). SWEENEY, Zachary, Kevin [US/US]; 143 King Street, Redwood City, CA 94062 (US).

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

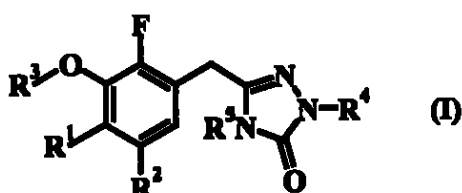
(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursatlas (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: "COMPUESTOS DE BENCILTRIAZOLONA COMO INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA"



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos que se ajustan a la fórmula I, a métodos para tratar enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana mediante administración de un compuesto que se ajusta a la fórmula I y a composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, que contienen un

compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 February 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/010545 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 249/12, A61K 31/4196, A61P 31/18

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/007893

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

(22) International Filing Date: 20 July 2005 (20.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60591,311 27 July 2004 (27.07.2004) US

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DUNN, James, Patrick [US/US]; 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022 (US). ELWORTHY, Todd, Richard [US/US]; 300 Oak Ridge Road, Los Gatos, CA 95033 (US). STEFANIDIS, Dimitrios [CA/US]; 278 Monroe Drive, No. 14, Mountain View, CA 94040 (US). SWEENEY, Zachary, Kevin [US/US]; 143 King Street, Redwood City, CA 94062 (US).

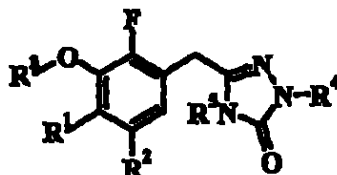
Published:

— with international search report

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

WO 2006/010545 A1

(54) Title: BENZYLTRIAZOLONE COMPOUNDS AS NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS



(I)

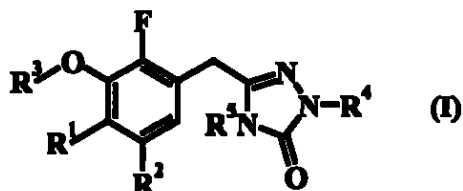
(57) Abstract: The present invention relates to a compound according to formula (I), methods for treating diseases mediated by human immunodeficiency virus by administration of a compound according to formula (I) and pharmaceutical compositions for treating diseases mediated by human immunodeficiency virus

containing a compound according to formula where R¹, R², R³, R⁴, R⁵ are as defined herein.

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

Reivindicaciones

1. Un compuesto que se ajusta a la fórmula I



en la que:

- 5 R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
 R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno y ciano;
 10 R^4 es CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ o $CH_2OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y
 los hidratos, solvatos y sales del mismo.

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

- 15 R^1 es halógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es un fenilo sustituido en las posiciones 3,5 por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno y ciano;
 20 R^4 es CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ o $CH_2OC(=O)CH_2C(=O)OH$;
 R^5 es alquilo C_{1-6} .

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

- R^1 es cloro, bromo, metilo o etilo;
 25 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es 3-cloro-5-ciano-fenilo, 3,5-diciano-fenilo o 3-ciano-5-difluormetil-fenilo;
 R^4 es CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ o $CH_2OC(=O)CH_2C(=O)OH$;
 R^5 es metilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es:

- 3-cloro-5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo;
- 5 lo;
- mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;
- 5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-isofthalonitrilo;
- 10 mono-{3-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;
- mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;
- 15 mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;
- 3-difluormetil-5-[2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-6-metil-fenoxi]-benzonitrilo;
- 20 mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;
- 3-difluormetil-5-[2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-6-metil-fenoxi]-benzonitrilo;
- 25 mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;
- 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo;
- 30

mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico; o

3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo éster del ácido acético.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

15 mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico.

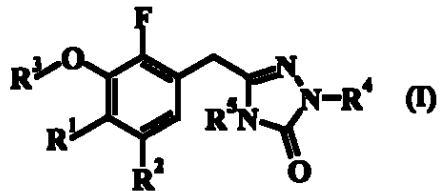
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para el uso como medicamento.

7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluidas el SIDA y el ARC (complejo relacionado con el SIDA).

8. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y suficiente.

20

9. Un proceso para la obtención de un heterociclo que se ajusta a la fórmula I



que consta de los pasos siguientes:

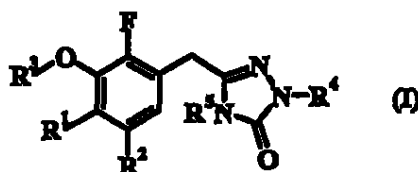
- 5 (a) poner en contacto una solución del heterociclo I
(R⁴ = H) con formaldehído acuoso; y
- (b) poner en contacto el compuesto N-hidroximetilo I
(R⁴ = CH₂OH) resultante, con un agente acilante.

10. La invención tal como se ha descrito.

22

Claims

1. A compound according to formula I



wherein:

- 5 R¹ is halogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy;
 R² is hydrogen, halogen or C₁₋₆ alkyl;
 R³ is a phenyl substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, halogen, and cyano;
 10 R⁴ is CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH or CH₂OC(=O)C₁₋₆ alkyl;
 R⁵ is hydrogen or C₁₋₆ alkyl; and,
 hydrates, solvates, and salts thereof

2. A compound according to claim 1 wherein

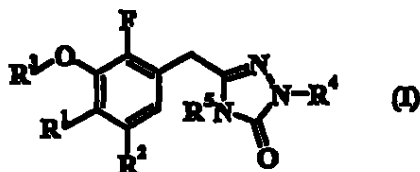
- R¹ is halogen or C₁₋₆ alkyl;
 15 R² is hydrogen;
 R³ is a 3,5-substituted phenyl substituted with substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, halogen, and cyano;
 R⁴ is CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH or CH₂OC(=O)CH₂C(=O)OH;
 R⁵ is C₁₋₆ alkyl.

20 3. A compound according to claim 2 wherein

- R¹ is chloro, bromo, methyl or ethyl;
 R² is hydrogen;

Claims

1. A compound according to formula I



wherein:

- 5 R^1 is halogen, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;
 R^2 is hydrogen, halogen or C_{1-6} alkyl;
 R^3 is a phenyl substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, halogen, and cyano;
 10 R^4 is CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ or $CH_2OC(=O)C_{1-6}$ alkyl;
 R^5 is hydrogen or C_{1-6} alkyl; and,
 hydrates, solvates, and salts thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein

- R^1 is halogen or C_{1-6} alkyl;
 15 R^2 is hydrogen;
 R^3 is a 3,5-substituted phenyl substituted with substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, halogen, and cyano;
 R^4 is CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ or $CH_2OC(=O)CH_2C(=O)OH$;
 R^5 is C_{1-6} alkyl.

- 20 3. A compound according to claim 2 wherein

- R^1 is chloro, bromo, methyl or ethyl;
 R^2 is hydrogen;

R³ is 3-chloro-5-cyano-phenyl, 3,5-dicyano-phenyl or 3-cyano-5-difluoromethyl-phenyl;

R⁴ is CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH or CH₂OC(=O)CH₂C(=O)OH;

R⁵ is methyl

5 4. A compound according to any one of claims 1 to 3, which is

3-Chloro-5-[6-chloro-2-fluoro-3-(1-hydroxymethyl-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-phenoxy]-benzonitrile;

Succinic acid mono-{3-[4-chloro-3-(3-chloro-5-cyano-phenoxy)-2-fluoro-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester;

10 5-[6-Chloro-2-fluoro-3-(1-hydroxymethyl-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-phenoxy]-isophthalonitrile;

Succinic acid mono-{3-[4-chloro-3-(3,5-dicyano-phenoxy)-2-fluoro-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester;

15 Succinic acid mono-{3-[4-chloro-3-(3-cyano-5-difluoromethyl-phenoxy)-2-fluoro-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester;

3-[6-Chloro-2-fluoro-3-(1-hydroxymethyl-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-phenoxy]-5-difluoromethyl-benzonitrile;

Succinic acid mono-{3-[3-(3-cyano-5-difluoromethyl-phenoxy)-2-fluoro-4-methyl-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester;

20 3-Difluoromethyl-5-[2-fluoro-3-(1-hydroxymethyl-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-6-methyl-phenoxy]-benzonitrile;

Succinic acid mono-{3-[4-bromo-3-(3-cyano-5-difluoromethyl-phenoxy)-2-fluoro-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester;

25 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1-hydroxymethyl-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-phenoxy]-5-difluoromethyl-benzonitrile;

Succinic acid mono-{3-[3-(3-cyano-5-difluoromethyl-phenoxy)-4-ethyl-2-fluoro-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester; or

Acetic acid 3-[4-chloro-3-(3-chloro-5-cyano-phenoxy)-2-fluoro-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl ester.

5. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of

Succinic acid mono-{3-[3-(3-cyano-5-difluoromethyl-phenoxy)-4-ethyl-2-fluoro-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester;

Succinic acid mono-{3-[4-bromo-3-(3-cyano-5-difluoromethyl-phenoxy)-2-fluoro-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester;

Succinic acid mono-{3-[3-(3-cyano-5-difluoromethyl-phenoxy)-2-fluoro-4-methyl-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester; and,

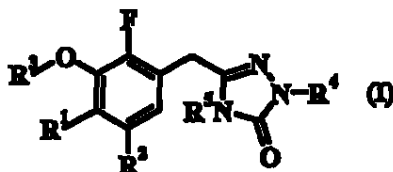
Succinic acid mono-{3-[4-chloro-3-(3-cyano-5-difluoromethyl-phenoxy)-2-fluoro-benzyl]-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl} ester.

6. A compound according to any one of claim 1 to 5 for use as medicament.

7. Use of a compound according to any one of claim 1 to 5 for the manufacture of medicament for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) mediated diseases including AIDS or ARC (AIDS Related Complex).

8. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective quantity of a compound according to any one of claim 1 to 5 in admixture with at least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent sufficient.

9. A process for preparing a heterocycle according to formula I



comprising the steps of

(i) contacting a solution of the heterocycle I ($R^4 = H$) with aqueous formaldehyde; and,

(ii) contacting the resulting N-hydroxymethyl compound I ($R^4 = CH_2OH$) with an acylating agent.

10. The invention as hereinbefore described.

24

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22706	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/007893	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20.07.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 27.07.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D249/12 A61K31/4196 A61P31/18																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 4 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 19.01.2006	Fecha de terminación de este reporte 17.08.2006																									
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Menegaki, F Teléfono No. +49 89 2399-																									

25

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/007893

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en

- ☐ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en, el idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3(a) y 23.1 (b)).
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-50 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-10 como se presentaron originalmente

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

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

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

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

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

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

28
29

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-10
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-10
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-10
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Se publicaron ciertos documentos (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no-escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/007893

(V)

Habiendo observado el Reporte Internacional de Búsqueda así como el arte previo citado por el Solicitante en la descripción.

D1: WO 00/03998 A (NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED; LA COLLA, PAOLO; ARTICO, MARINO)
Enero 27, 2000 (2000-01-27), revela compuestos 6-bencil-4-oxopirimidina con actividad similar.

D2: WO 02/38553 A (ELI LILLY AND COMPANY; MANTLO, NATHAN, BRYAN; COLLADO CANO, IVAN;
DOMI) Mayo 16, 2002 (2002-05-16), revela 5-oxo,3-fenilpropil[1,2,4] triazoles como agonistas PPAR

D3: WO 02/ 40021 A (NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED; UNIVERSITA DEGLI STUDI DI CAGLIARI; S)
Mayo 23, 2002 (2002-05-23) revela 6-bencil-4-oxo-pirimidinas

Adicionalmente, la Autoridad Internacional de Examen Preliminar ha anotado que el documento P

D4: WO 2004/ 085411 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Octubre 7, 2004 (2004-10-07), Irrelevante en esta etapa, revela compuestos 5-ona,3-feniltriazol con propiedades similares, que difieren de los presentes compuestos en el presente R4 diferente a hidrógeno.

De acuerdo con esto, la materia objeto reclamada parece ser novedosa

Adicionalmente, en vista de la diferencia estructural en comparación con (D1)/(D3) y/o las propiedades diferentes reveladas en (D2), la provisión de los presentes 5-oxo,3-bencil [1,2,4]triazoles como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa es considerada inesperada e inventiva per se.

Aparentemente se cumple con los requisitos del Artículo 33(2)/(3) del PCT.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22706		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/EP2005/007893		International filing date (day/month/year) 20.07.2005		Priority date (day/month/year) 27.07.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D249/12 A61K31/4196 A61P31/18				
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG				
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☐ Box No. VIII Certain observations on the International application				
Date of submission of the demand 19.01.2006		Date of completion of this report 17.08.2006		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized officer Menegaki, F Telephone No. +49 89 2399-		

29

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-50 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

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

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

32

30

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

33

(V)

Having regard to the International Search Report as well as the prior art cited by the Applicant in the description document

- D1: WO 00/03998 A (NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED; LA COLLA, PAOLO; ARTICO, MARINO) 27 January 2000 (2000-01-27), discloses 6-benzyl-4-oxopyrimidine compounds with similar activity;
- D2: WO 02/38553 A (ELI LILLY AND COMPANY; MANTLO, NATHAN, BRYAN; COLLADO CANO, IVAN; DOMI) 16 May 2002 (2002-05-16), discloses 5-oxo, 3-phenylpropyl[1,2,4]triazoles as PPAR agonists;
- D3: WO 02/40021 A (NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED; UNIVERSITA DEGLI STUDI DI CAGLIARI; S) 23 May 2002 (2002-05-23) discloses 6-benzyl,4-oxo-pyrimidines.

Moreover, it is noted by the IPEA, that P-document

- D4: WO 2004/085411 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 7 October 2004 (2004-10-07), not relevant at this stage, discloses 5-one,3-phenyltriazole compounds with similar properties, differing due to present R4=other than hydrogen.

Accordingly the claimed subject-matter appears to be novel.

Moreover, in view of the structural difference compared with (D1)/(D3) and/or the different properties disclosed in (D2) the provision of the present 5-oxo, 3-benzyl[1,2,4]triazoles as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors is considered to be unexpected and inventive per se.

The requirements of Art.33(2)/3 PCT appear to be fulfilled.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

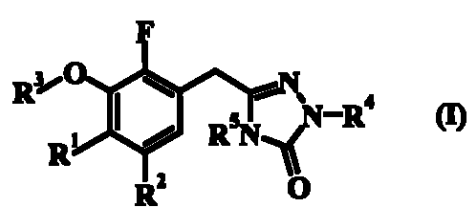
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

**COMPUESTOS DE BENCILTRIAZOLONA COMO INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS
DE TRANSCRIPTASA INVERSA**

Resumen-Objeto y Finalidad de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que se
ajustan a la fórmula I, a métodos para tratar enfermedades
mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana mediante
administración de un compuesto que se ajusta a la fórmula I y
a composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades media-
das por el virus de la inmunodeficiencia humana, que con-
tienen un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que
R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos ante-
riormente.



15

20

25

**COMPUESTOS DE BENCILTRIAZOLONA COMO INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS
DE TRANSCRIPTASA INVERSA**

El virus de la inmunodeficiencia humana VIH es el agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune, en especial de las células CD4⁺ T, con una mayor propensión a adquirir infecciones oportunistas. La infección de VIH está asociada además con un complejo precursor relacionado con el SIDA (ARC), un síndrome caracterizado por síntomas tales como una linfadenopatía generalizada y persistente, fiebre y pérdida de peso.

Como rasgo común con otros retrovirus, el genoma del VIH codifica precursores de proteínas conocidos como gag y gag-pol que la proteasa vírica procesa para transformarlos en la proteasa, transcriptasa inversa (RT), endonucleasa/integrasa y proteínas integrales maduras de núcleo vírico. La interrupción de este proceso impide la producción de virus infecciosos normales. Se han efectuado esfuerzos considerables para controlar el VIH mediante la inhibición de enzimas codificadas por virus.

La quimioterapia actualmente disponible se dirige contra dos enzimas víricas cruciales: la proteasa de VIH y la transcriptasa inversa de VIH (J. S. G. Montaner y col., Terapia antirretrovírica: 'estado de la técnica', Biomed. & Pharmacother. 53, 63-72, 1999; R. W. Shafer y D. A. Vuitton, Terapia retrovírica muy activa (HAART) para el tratamiento de la infección con virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, Biomed. & Pharmacother. 53, 73-86, 1999; E. De Clercq, Nuevos desarrollos de la quimioterapia anti-VIH, Curr. Med. Chem. 8, 1543-1572, 2001). Se han identificado dos grupos generales de inhibidores RTI: los inhibidores nucleósidos de transcriptasa

inversa (NRTI) y los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa.

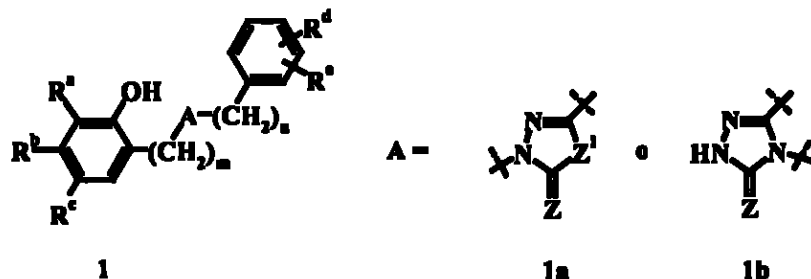
Los NRTI son por ejemplo análogos de 2',3'-didesoxinucleósidos (ddN) que tienen que fosforilarse antes de interactuar con la RT vírica. Los trifosfatos correspondientes actúan como inhibidores competidores o sustratos alternativos de la RT vírica. Una vez incorporados a los ácidos nucleicos, los análogos de nucleósidos terminan el proceso de prolongación de la cadena. La transcriptasa inversa del VIH tiene la capacidad de editar el DNA, esta capacidad permite a las cepas resistentes superar el bloqueo por eliminación del análogo de nucleósido y continuar la prolongación. Los NRTI empleados actualmente a nivel clínico incluyen la zidovudina (AZT), la didanosina (ddI), la zalcitabina (ddC), la estavudina (d4T), la lamivudina (3TC) y el tenofovir (PMPA).

Los NNRTI se descubrieron por primera vez en 1989. Los NNRTI son inhibidores alostéricos que se fijan de modo reversible en el sitio de fijación de no sustrato de la transcriptasa inversa del VIH, alterando de este modo la forma del sitio activo o bloqueando la actividad de la polimerasa (R. W. Buckheit, Jr., Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa: perspectivas de nuevos compuestos terapéuticos y estrategias para el tratamiento de la infección de VIH, Expert Opin. Investig. Drugs 10(8), 1423-1442, 2001; E. De Clercq, El rol de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI) en la terapia de la infección VIH-1, Antiviral Res. 38, 153-179, 1998; E. De Clercq, Nuevos desarrollos en la quimioterapia anti-VIH, Current Medicinal Chem. 8(13), 1543-1572, 2001; G. Moyle, Los roles emergentes de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa en la terapia antivírica, Drugs 61(1), 19-26, 2001. Aunque en el laboratorio se han identificado más de treinta grupos estruc-

turales de NNRTI, solo tres compuestos se han autorizado en la terapia anti-VIH: efavirenz, nevirapina y delavirdina. A pesar de que inicialmente se consideraron como un grupo de compuestos prometedores, los estudios "in vitro" e "in vivo" pronto pusieron de manifiesto que los NNRTI presentan una barrera baja a la emergencia de cepas de VIH resistentes a los fármacos y toxicidad específica de grupo. La resistencia a un fármaco se desarrolla a menudo con una mutación de un solo punto de la RT.

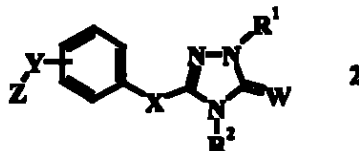
La terapia de combinación con los NRTI, PI y NNRTI ha reducido notablemente en muchos casos las cargas víricas y ralentizado la progresión de la enfermedad, a pesar de ello sigue habiendo problemas terapéuticos significativos. Los cócteles no son efectivos en todos los pacientes, las reacciones adversas potencialmente graves pueden surgir y el virus VIH se reproduce con rapidez, demostrando que es capaz de crear variantes mutantes de proteasa y transcriptasa inversa resistentes a los fármacos. Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de fármacos más seguros que desplieguen actividad contra las cepas de tipo salvaje y las resistentes de aparición más frecuente del virus VIH.

En el documento WO9804135, publicado el 5 de febrero de 1998, J. L. Romain y col. describen compuestos heterocíclicos de la fórmula 1 que son moduladores de canales de potasio. Los grupos heterocíclicos descritos



incluyen, entre otros, el compuesto 1a y el 1b, en los que Z es O o S, Z^1 es O, S o NR y m y n son el número 0 ó 1.

En el documento WO2002038553, publicado el 16 de mayo de 2002, M. B. Mantlo y col. describen compuestos de triazolona de la fórmula 2 que son agonistas de receptores alfa activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR α).

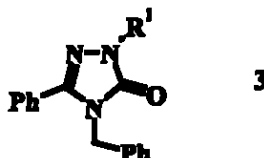


5

En la invención se describen compuestos en los que X es (CH₂)₁₋₅ en el que un átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido por O, S o NH; R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₈, aril-alquilo C₀₋₄, heteroaril-alquilo C₀₋₄, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ o CH₂COR¹⁷R¹⁸, Y es O, S, NH, C o un enlace sencillo y W es O o S.

10

En el documento EP 0-435177, publicado el 3 de julio de 1991, John M. Kane y Francis P. Miller describen triazolonas

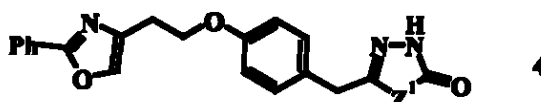


15

de la fórmula 3 en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. Se publica que los compuestos despliegan actividad anticonvulsiva.

En el documento WO9613264, publicado el 9 de mayo de 1996, S. J. Dominianni y col. describen heterociclos de la fórmula 4

20

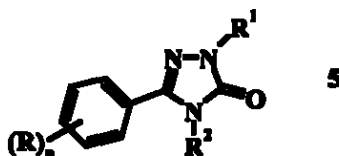


y compuestos afines, en la que Z¹ es O, S o NR, que poseen actividad hipoglucémica oral.

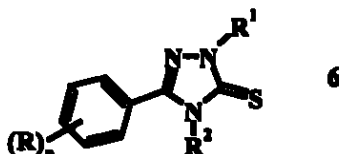
25

En la patente US-5 436 252, publicada el 25.07.1995, S. M. Sorenson y col. describen 5-aril-3H-1,2,4-triazol-3-onas

de la fórmula 5, en la que R¹ es hidrógeno o R², R² es alquilo inferior y R es a título individual hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno o trifluormetilo. Los compuestos descritos son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.



En la patente US-5 331 002, publicada el 19.07.1994, J. A. Miller describe 5-fenil-4-alquil-3H-1,2,4-triazol-3-tionas sustituidas sobre el grupo fenilo, de la fórmula 105, que son útiles para mejorar la memoria y el conocimiento y para tratar la enfermedad de Alzheimer.



H. Yüksek y col. describen las actividades antibacterianas de algunas triazolonas en: Synthesis and Antibacterial Activities of some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, en *Arzneim. Forschung* 47(4), 405-409, 1997.

Se han descrito propiedades herbicidas y pesticidas de las triazolonas, oxadiazolonas y tiadiazolonas. K.-H. Linker y col. describen las propiedades pesticidas de triazolonas en WO 9641535. F. Gozzo y col. describen las propiedades insecticidas, nematocidas y acaricidas de los ésteres del ácido fosfónico de triazolonas en US-4 400 517 y US-4 220 789. T. Kimata y col. describen las propiedades insecticidas de las 1-carbamoiltriazonas en US-5 155 124 y US-5 208 231. K. H. Mueller y col. describen las propiedades herbicidas de las sulfonilaminocarboniltriazoquinonas en US-5 532 378 y US-5 625 074. F. Bettarini y col. describen la actividad miticida y insecticida de las (tia)oxadiazol- y triazol(ti)onas en EP-

533 206. F. Bettarini y col. describen la síntesis y la actividad acaricida de las 3-aril-5-arilmetil-1,3,4-oxa(tia)-diazol-2(3H)-onas en Pesticide Science 40(2), 141-6, 1994. Estos compuestos no se hallan dentro del alcance de la presente publicación.

En el documento U.S. Serial No. 10/807,766 (publicación de patente U.S. 20040192704), registrado con fecha 23 de marzo de 2004, se describen compuestos bencil-triazolona y bencil-oxa(tia)diazolona que inhiben la transcriptasa inversa del VIH (HIV RT). En el documento U.S. Serial No. 10/807,993, registrado con fecha 23 de marzo de 2004 (publicación de patente U.S. 20040198736), se describen compuestos de bencil-piridazinona que inhiben la HIV RT. En una solicitud U.S. registrada con fecha 22 de abril de 2005, J. P. Dunn y col. reivindican la prioridad del documento U.S. Ser. No. 60/565,117 registrado con fecha 23 de abril de 2004, en el que se describen compuestos N-aril-3-fenoxi-fenilacetamida que son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Estas solicitudes se incorporan a la presente como referencias en su totalidad. En el documento U.S. Ser. No. 11/085,869, registrado con fecha 22 de marzo de 2005, J. P. Dunn y col. describen profármacos de compuestos de bencil-piridazinona, incluidos los derivados N-aciloximetilo.

El fallo del fármaco puede traducirse en una presión de selección para las cepas resistentes. La facilidad con que surgen mutaciones durante la replicación del VIH ha dado lugar a un gran número de cepas en la población infectada. De aquí la demanda de fármacos que desplieguen actividad contra un amplio espectro de transcriptasas inversas con una o varias mutaciones puntuales. Dado que la eficacia varía en general con respecto a los diferentes mutantes, deberá disponerse de niveles circulantes elevados del ingrediente farma-

céutico activo para proporcionar una actividad adecuada contra las cepas incluso más resistentes y evitar la presión de selección que favorecería la aparición de cepas resistentes. Las triazolonas (I, $R^4 = H$) descritas anteriormente carecen
5 de biodisponibilidad suficiente para producir niveles lo bastante elevados en sangre para controlar las cepas habitualmente observadas.

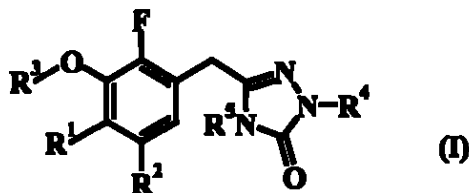
La derivatización química de restos farmacológicos activos se lleva a cabo con frecuencia por un gran número de
10 razones, incluida la modificación de propiedades físicas moleculares del principio activo, la optimización de los parámetros farmacocinéticos que predeterminan la absorción, la distribución y el metabolismo del principio activo y el direccionado específico de sitio o localización del grupo
15 activo hacia tejidos o células diana específicos. Albert ha acuñado el término profármaco para describir un compuesto que carece de actividad biológica intrínseca, pero que es capaz de sufrir una transformación metabólica para dar lugar a la sustancia farmacológica activa (A. Albert, Selective Toxicity, Chapman and Hall, Londres, 1951). La transformación
20 metabólica puede catalizarse con enzimas específicas, a menudo hidrolasas, pero el compuesto activo puede liberarse también mediante procesos químicos no específicos. Los profármacos han sido objeto de revisiones recientes (P.
25 Ettmayer y col., J. Med. Chem. 47(10), 2393-2404, 2004; K. Beaumont y col., Curr. Drug Metab. 4, 461-485, 2003; H. Bundgaard, Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities, en: Design of Prodrugs, H. Bundgaard (coord.), Elsevier Science
30 Publishers, Amsterdam 1985; G. M. Pauletti y col., Adv. Drug Deliv. Rev. 27, 235-256, 1997; K. Beaumont y col., Curr. Drug Metab. 4, 461-485, 2003.

Los profármacos de tipo amida (7) incluyen los derivados N-hidroximetilo (8a), dentro de este grupo los más frecuentes son los compuestos N-aciloximetilo (8b) (H. Bundgaard, lugar citado, pp. 10-27; S. A. Varia y col., J. Pharm. Sci. 73(8), 1068-1073, 1984).



Los posibles candidatos a profármacos pueden identificarse algunas veces en base al grupo funcional químico que contienen sus moléculas. Sin embargo, las modificaciones que alteran un aspecto de las propiedades físicas, químicas o biológicas de una molécula pueden introducir otros cambios molestos en las propiedades, que no existían en la molécula original. Por consiguiente, la identificación de profármacos es un ejercicio exigente y de resultados inciertos.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana o para tratar el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida o el complejo asociado con el SIDA mediante la administración de un compuesto que se ajusta a la fórmula I, solo o en una terapia de combinación y a composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana que contienen un compuesto que se ajusta a la fórmula I,



en la que:

R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;

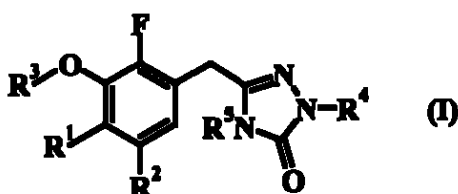
R^3 es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno y ciano;

R^4 es CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ o $CH_2OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

a hidratos, solvatos y sales de los mismos.

Un objeto de la presente invención es (i) un compuesto que se ajusta a la fórmula I



en la que:

R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^3 es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno y ciano;

R^4 es CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ o $CH_2OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

los hidratos, solvatos y sales del mismo.

Otros objetos de la presente invención son (ii) un compuesto según el apartado (i) en el que

R^1 es halógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es un fenilo sustituido en las posiciones 3,5 por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el

grupo formado por haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno y ciano;

R⁴ es CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH o CH₂OC(=O)CH₂C(=O)OH;

R⁵ es alquilo C₁₋₆.

5 (iii) Un compuesto según el párrafo (ii) en el que

R¹ es cloro, bromo, metilo o etilo;

R² es hidrógeno;

R³ es 3-cloro-5-ciano-fenilo, 3,5-diciano-fenilo o 3-ciano-5-difluormetil-fenilo;

10 R⁴ es CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH o CH₂OC(=O)CH₂C(=O)OH;

R⁵ es metilo.

(iv) Un compuesto según la reivindicación 3, que es:

3-cloro-5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo;

15 lo;

mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-isofthalonitrilo;

20

mono-{3-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-

25

bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

3-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo;

30

mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

3-difluormetil-5-[2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-6-metil-fenoxi]-benzonitrilo;

mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

3-[6-bromo-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo;

10 mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico; o

3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo éster del
15 ácido acético.

(v) Un compuesto según el apartado (i), elegido entre el grupo formado por:

mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}
20 éster del ácido succínico;

mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}
25 éster del ácido succínico; y

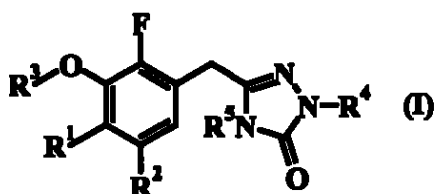
mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico.

30 (vi) Un compuesto según uno cualquiera de los apartados de (i) a (v) para el uso como medicamento.

(vii) Uso de un compuesto según uno cualquiera de los apartados de (i) a (v) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluidos el SIDA y el ARC (complejo relacionado con el SIDA).

(viii) Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según el apartado (i) mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y suficiente.

(ix) Un proceso para la obtención de un heterociclo que se ajusta a la fórmula I



que consta de los pasos siguientes:

- (a) poner en contacto una solución del heterociclo I
15 (R⁴ = H) con formaldehído acuoso; y
(b) poner en contacto el compuesto N-hidroximetilo I
(R⁴ = CH₂OH) resultante, con un agente acilante.

Los compuestos heterociclos descritos en el documento U.S. Serial No. 10/807,766 tienen una solubilidad muy limitada, lo cual complica la formulación del principio activo. Son difíciles de conseguir niveles elevados del principio activo en sangre. La administración eficaz de compuestos anti-HIV requiere dosis elevadas para poder controlar las cepas resistentes de VIH. Para lograr niveles eficaces de principio activo en sangre mediante un régimen adecuado de dosificación requiere una absorción y una distribución eficaces del principio activo. De modo sorprendente, los heterociclos modificados de la presente invención poseen propiedades farmacocinéticas mejoradas.

En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

- 5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 es metilo, etilo, bromo o cloro; R^2 es hidrógeno; y R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

- En otra forma de ejecución de la presente invención se
10 proporciona un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 es metilo, etilo, bromo o cloro; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido en las posiciones 3,5 por dos grupos elegidos con independencia entre sí entre el conjunto formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , haloal-
15 coxi C_{1-6} , halógeno y ciano; y R^2 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

- En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto elegido entre el grupo formado por:
mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-
20 bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}
éster del ácido succínico; mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}
éster del ácido succínico; mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-
25 bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}
éster del ácido succínico; y mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}
éster del ácido succínico.

- En otra forma de ejecución de la presente invención se
30 proporciona un método para tratar una infección de VIH o para prevenir una infección de VIH o para tratar el SIDA o el ARC, que consiste en administrar a un hospedante que lo necesite

47

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección de VIH o para prevenir una infección de VIH o para tratar el SIDA o el ARC, que consiste en co-administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente; y por lo menos un compuesto elegido entre el conjunto formado por los inhibidores de proteasa de VIH, los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa, los ligandos de fijación del CD-4, los inhibidores de CCR5 y de CXCR4 y los inhibidores de la fusión vírica.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección de VIH o para prevenir una infección de VIH o para tratar el SIDA o el ARC, que consiste en co-administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente; y por lo menos un compuesto elegido entre el conjunto formado por: zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, rescriptor, sustiva, viramune, efavirenz, nevirapina y delavirdina, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir y lopinavir; y/o un inhibidor de CD-4/CCR5/CXCR4/fusión vírica elegido entre: T-20, BMS-378806, BMS-488043; Sch-351125, Sch-350634, Sch-417690, UK-4278957, TAK-779, ONO-4128, AK-602, KRH-1636, T-22 y T-134.

48

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir la transcriptasa inversa del VIH que consiste en administrar un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH con por lo menos una mutación, si se compara con el virus de tipo salvaje, que consiste en administrar un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

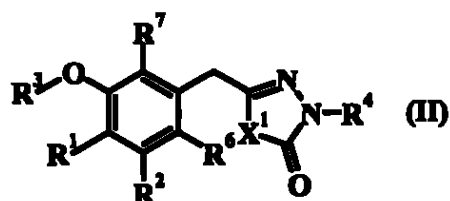
En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH que se expresa mediante una cepa de VIH de sensibilidad reducida frente al efavirenz, nevirapina o delavirdina, que consiste en administrar un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH expresada mediante una cepa de VIH de sensibilidad reducida frente al efavirenz, nevirapina o delavirdina que consiste en co-administrar un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente; y por lo menos un compuesto elegido entre el grupo formado por los inhibidores de proteasa de VIH, los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa, ligandos que fijan el CD-4, inhibidores del CCR5 y del CXCR4 e inhibidores de fusión vírica.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un

compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para la administración en un régimen de dosis única o de dosis múltiple, para tratar enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana HIV.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso para la obtención de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente, que consiste en (i) poner en contacto una solución del heterociclo de la fórmula I ($R^4 = H$) con formaldehído acuoso e (ii) poner en contacto el compuesto N-hidroximetilo de la fórmula I ($R^4 = CH_2OH$) resultante, con un agente acilante.



En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto que se ajusta a la fórmula II, en la que X^1 se elige entre el grupo formado por O, S y NR^5 ; R^1 , R^2 , R^6 y R^7 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, nitro y ciano; R^3 es un resto arilo o heteroarilo, dicho resto heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de piridina, indol, N-óxido de indol, quinolina, N-óxido de quinolina, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; dichos restos arilo y heteroarilo están opcionalmente susti-

tuidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , sulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi

5 C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, acilamino, acilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamóilo, N-(alquil C_{1-6})carbamóilo, N,N-di(alquil C_{1-6})carbamóilo, nitro y ciano; R^4 se elige entre el grupo formado por CH_2OH , $CH_2OC(=O)X^2R^8$, $CH_2OCOCH(R^{12})NHR^{13}$, $CH_2CO_2R^9$,

10 $CH_2NR^{10}R^{11}$, $CH_2OP(=O)(OH)_2$ y $CH(NR^{10}R^{11})CO_2R^9$; R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfinilo C_{1-6} , sulfonilo C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dial-

15 quilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo; R^6 es alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , $(CH_2)_nCO_2H$, $CH=CHCO_2H$, arilo, $(CH_2)_nNR^{10a}R^{11a}$ o heteroarilo, dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre

20 sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , sulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, amino, alquilamino C_{1-6} , di-

25 carbamóilo, N-(alquil C_{1-6})carbamóilo, N,N-di(alquil C_{1-6})carbamóilo, nitro y ciano; R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-10} .

En esta forma de ejecución R^{10} , R^{10a} , R^{11} y R^{11a} con independencia entre sí son hidrógeno o C_{1-10} alquilo y además R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden

30 formar un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo o morfolina. Además, R^{12} considerado solo se elige entre el grupo formado por las cadenas laterales de aminoácidos de

origen natural, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado; R¹³ considerado solo se elige entre el grupo formado por hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o, R¹² y R¹³ son, juntos, (CH₂)₃. En esta forma de ejecución X² es un enlace, O, S, NH; n es un número de 1 a 6; "o" es un número de 1 a 3. Esta forma de ejecución comprende además los hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido de la fórmula II.

La expresión "un" o "una" entidad utilizada en la descripción significa una o varias de tales entidades; por ejemplo, un compuesto significa uno o varios compuestos o por lo menos un compuesto. En este sentido, los términos "un" (o "una"), "uno o varios" y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.

La frase "tienen el significado definido anteriormente" se refiere a la primera definición de cada grupo, presentada en el resumen de la invención.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir, pero no de forma inevitable, y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurren y aquellos en los que no ocurren. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede estar presente o no y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples.

El término "alquilo" empleado en la presente significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" denota un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₁₀" significa un alquilo compuesto por un número de 1 a 10 de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: los grupos alquilo inferior incluyen el metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-

52

butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

El término "cicloalquilo" utilizado en esta descripción significa un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C₃₋₇" empleado en esta descripción significa un cicloalquilo compuesto por un número de 3 a 7 de carbono en el anillo carbocíclico.

10 El término "alcoxi" empleado en esta descripción significa un grupo -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, pentoxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. "Alcoxi inferior" 15 empleado en la descripción significa un grupo alcoxi, en el que el grupo "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. "Alcoxi C₁₋₁₀" significa un resto -O-alquilo, en el que alquilo es C₁₋₁₀.

El término "haloalquilo" empleado en la descripción 20 denota un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por halógeno. "Haloalquilo C₁₋₃" utilizado en la descripción denota un resto haloalquilo compuesto por 1-3 carbonos y 1-8 sustituyentes halógeno. Son ejemplos de 25 ello el fluormetilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluormetilo, trifluormetilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-tri- 30 fluoretilo.

SC.

El término "haloalcoxi" empleado en la descripción significa un resto -OR en el que R es haloalquilo, ya definido antes.

El término "halógeno" o "halo" empleado en la descripción significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "ciano" empleado en la descripción significa un carbono unido a un nitrógeno mediante un triple enlace, es decir, $-C\equiv N$.

Los compuestos de la fórmula I presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido mediante enlace covalente entre dos átomos. Los tautómeros existen en general en equilibrio y los intentos de aislamiento de los tautómeros individuales normalmente se traducen en una mezcla cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, por ejemplo el acetaldehído, suele predominar la forma ceto, mientras que en fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen los tautómeros ceto/enol ($-C(=O)-CH-$ $\leftrightarrow$ $-C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH-$ $\leftrightarrow$ $-C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH-$ $\leftrightarrow$ $-C(-NHR)=N-$). Los dos últimos son especialmente frecuentes en anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos.

El término "aminoácidos de origen natural" significa los isómeros L de los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son la glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, metionina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptófano, cisteína, prolina,

histidina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, ácido γ -carboxiglutámico, arginina, ornitina y lisina. A menos que se indique específicamente lo contrario, todos los aminoácidos utilizados en esta solicitud están en forma L. El término "aminoácidos hidrófobos" utilizado en la descripción indica glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano o prolina. Las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural incluyen: hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-
10 butilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{COR}$, en el que R es $-\text{OH}$ o $-\text{NH}_2$ y p es 1 o 2, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NH}_2$, en el que q es 3 ó 4, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHC(=NH)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$, (3-indolinil)metileno, (4-imidazolil)metileno.

El término "tipo salvaje" utilizado en esta descripción
15 significa cepas del virus VIH que poseen el genotipo dominante que aparece de forma natural en la población normal que no se ha expuesto a los inhibidores de la transcriptasa inversa. El término "transcriptasa inversa de tipo salvaje" utilizado en esta descripción indica la transcriptasa inversa
20 expresada por la cepa de tipo salvaje que se ha secuenciado y depositado en la base de datos SwissProt con el número de registro (acceso) P03366.

El término "sensibilidad reducida" utilizado en esta descripción indica un cambio de sensibilidad de 10 veces o
25 más de un aislado vírico concreto, si se compara con la sensibilidad presentada por el virus de tipo salvaje sometido al mismo sistema experimental.

El término "inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa" ("NRTI") utilizado en esta descripción
30 significa nucleósidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del HIV-

1, la enzima que cataliza la conversión del RNA genómico del virus HIV-1 en el DNA provírico del HIV-1.

Los ejemplos de NRTI idóneos incluyen la zidovudina (AZT) comercializada con la marca registrada RETROVIR; la didanosina (ddI) comercializada con la marca registrada VI-DEX; la zalcitabina (ddC) comercializada con la marca registrada HIVID; la estavudina (d4T) comercializada con la marca registrada ZERIT; la lamivudina (3TC) comercializada con la marca registrada EPIVIR; el abacavir (1592U89) descrito en el documento WO96/30025 y comercializado con la marca registrada ZIAGEN; el adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] comercializado con la marca registrada PREVON; el lobucavir (BMS-180194), un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa descrito en los documentos EP-0358154 y EP-0736533 y se ha desarrollado por la empresa Bristol-Myers Squibb; el BCH-10652, un inhibidor de transcriptasa inversa (en forma de mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619), desarrollado por la empresa Biochem Pharma; la emitricitabina [(-)-FTC] cedida en licencia por la Universidad de Emory con el número de patente US-5,814,639 y desarrollada por la empresa Triangle Pharmaceuticals; el β -L-FD4 (también llamado β -L-D4C y denominado β -L-2',3'-didesoxi-5-fluor-citideno) cedido en licencia por la Universidad de Yale a la empresa Vion Pharmaceuticals; el DAPD, el nucleósido de purina, (-)- β -D-2,6,-diamino-purina-dioxolano descrito en el documento EP-0656778 y cedido en licencia a la empresa Triangle Pharmaceuticals; y la lodenosina (FddA), 9-(2,3-didesoxi-2-fluor- β -D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de transcriptasa inversa de base purina, estable en medio ácido, descubierto por el NIH y desarrollado por la empresa U.S. Bioscience Inc.

El término "inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa" ("NNRTI") empleado en la presente indica no nucleó-

sidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1.

Los NNRTI idóneos incluyen la nevirapina (BI-RG-587) comercializada con la marca registrada VIRAMUNE; la delaviradina (BHAP, U-90152) comercializada con la marca registrada RESCRIPTOR; el efavirenz (DMP-266), una benzoxazin-2-ona descrita en el documento WO94/03440 y comercializada con la marca registrada SUSTIVA; el PNU-142721, una furopiridina-tio-pirimida; el AG-1549 (anteriormente Shionogi # S-1153);
10 el carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetilo descrito en el documento WO 96/10019; la MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona); y la (+)-calanolida A (NSC-675451) y B, derivados de cumarina descritos en
15 la patente US-5,489,697.

El término "inhibidor de proteasa" ("PI") empleado en la presente indica inhibidores de la proteasa del VIH-1, una enzima necesaria para la rotura proteolítica de los precursores de la poliproteína vírica (p.ej., las poliproteínas víricas GAG y GAG Pol), obteniéndose las proteínas
20 funcionales individuales que se han encontrado en el VIH-1 infeccioso. Los inhibidores de proteasa del VIH incluyen los compuestos provistos de estructura peptidomimética, un peso molecular elevado (7600 daltones) y carácter sustancial de péptido, p.ej. el CRIXIVAN así como los inhibidores no peptídicos de proteasa, p.ej. el VIRACEPT.

Los ejemplos de PI idóneos incluyen al saquinavir comercializado en forma de cápsulas duras de gel con la marca registrada INVIRASE y en forma de cápsulas blandas de gel con
30 la marca registrada de FORTOVASE; el ritonavir (ABT-538) comercializado con la marca registrada NORVIR; el indinavir (MK-639) comercializado con la marca registrada CRIXIVAN; el

nelfnavir (AG-1343) comercializada con la marca registrada VIRACEPT; el amprenavir (141W94), marca registrada: AGENERASE, un inhibidor no peptídico de proteasa; el lasinavir (BMS-234475), descubierto originalmente por Novartis, Basilea, Suiza (CGP-61755); el DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont; BMS-2322623, un azapéptido desarrollado por la empresa Bristol-Myers Squibb, como PI de VIH-1 de segunda generación; el ABT-378; el AG-1549, un carbamato de imidazol activo por vía oral.

10 Otros agentes antivíricos incluyen la hidroxiurea, la ribavirina, la IL-2, la IL-12, el pentafusido y el Yisum Project n° 11607. La hidroxiurea (Droxia), un inhibidor ribonucleósido de trifosfato-reductasa, la enzima que interviene en la activación de las células T. Se ha constatado que
15 la hidroxiurea tiene un efecto sinérgico en la actividad de la didanosina y se ha estudiado con la estavudina. La IL-2 se ha descrito en Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299 y Chiron patentes U.S. n° RE 33,653, 4,530,787, 4,569,790, 4,604,377, 4,748,234, 4,752,585 y 4,949,314 y se comercializa
20 con la marca registrada de PROLEUKIN (aldesleucina) en forma de polvo liofilizado para la infusión i.v. o para la administración s.c. después de haberse reconstituido y diluido con agua; es preferida una dosis de 1 a 20 millones de 1U/día, por vía s.c.; es preferida en especial una dosis de
25 15 millones de 1 U/día, por vía s.c. La IL-12 se describe en el documento WO96/25171 y se administra en una dosis de 0,5 microgramos/kg/día a 10 microgramos/kg/día, es preferida la vía s.c. El pentafusido (DP-178, T-20) es un péptido sintético de 36-aminoácidos, descrito en la patente US-5,464,933 y
30 comercializado con la marca registrada FUZEON; el pentafusido actúa inhibiendo la fusión del VIH-1 con las membranas diana. El pentafusido (3-100 mg/día) se administra mediante infusión

s.c. continua o mediante inyección junto con el efavirenz y 2
PI a pacientes positivos de VIH-1, reacios a una terapia de
combinación triple; es preferido el uso de 100 mg/día. El
Yisum Project n° 11607, es una proteína sintética basada en
5 la proteína Vif del VIH-1. La ribavirina, la 1-beta-D-
ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, se describe en
la patente US-4,211,771.

El término "terapia anti-VIH-1" empleado en la presente
indica cualquier fármaco anti-VIH-1 de utilidad probada en el
10 tratamiento de infecciones de VIH-1 del hombre, a título
individual o bien como parte de terapias de combinación
multifármaco, en especial las terapias triple y cuádruple de
tipo HAART. HAART significa terapia antirretrovírica muy
activa. Los ejemplos de terapias anti-VIH-1 útiles conocidas
15 incluyen, pero no se limitan a terapias de combinación
multifármaco, por ejemplo (i) por lo menos tres fármacos
anti-VIH-1 elegidos entre dos NRTI, un PI, un segundo PI y un
NNRTI; y (ii) por lo menos dos fármacos anti-VIH-1 elegidos
entre los NNRTI y los PI. Los ejemplos de terapias HAART de
20 combinación multifármaco idóneas incluyen: (a) terapias de
combinación triple, por ejemplo dos NRTI y un PI; o (b) dos
NRTI y un NNRTI; y (c) terapias de combinación cuádruple, por
ejemplo dos NRTI, un PI y un segundo PI o un NNRTI. En el
tratamiento de pacientes novatos es preferible empezar el
25 tratamiento anti-VIH-1 con una terapia de combinación triple;
es preferido el uso de dos NRTI y un PI, a menos que exista
intolerancia a los PI. Es esencial que haya una buena tole-
rancia a los fármacos. Deberá hacerse un seguimiento de los
niveles de CD4⁺ y VIH-1-RNA en plasma cada 3-6 meses. Si la
30 carga vírica se mantiene estable (plana), entonces podrá
añadirse un cuarto fármaco, p.ej., un PI o un NNRTI.

Las abreviaturas empleadas en esta solicitud son las siguientes: acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-bis-isobutironitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), atmósferas (atm), cromatografía de líquidos de alta eficacia (o presión) (HPLC), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), metilo (Me), tert-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo (MeCN), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), 1-clorhidrato de la (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), bencilo (Bn), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), butilo (Bu), metanol (MeOH), benciloxicarbonilo (cbz o Z), punto de fusión (p.f.), carbonil-diimidazol (CDI), MeSO₂- (mesilo o Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de masas (EM), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), éter de metilo y t-butilo (MTBE), dibencilidenoacetona (Dbu), N-carboxianhídrido (NCA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-bromosuccinimida (NBS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), dicromato de piridinio (PDC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), fenilo (Ph), azodicarboxilato di-isopropilo (DIAD), libras por pulgada cuadrada (psi), dietil-isopropilamina (DEIPA), piridina (pir), hidruro de di-isobutilaluminio (DIBAL-H), temperatura ambiente (T.A.), N,N-dimetil-acetamida (DMA), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et₃N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF₃SO₂- (Tf), sulfóxido de dimetilo (DMSO), ácido trifluoracético (TFA), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía de capa fina (CCF), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), éter de dietilo (Et₂O), trimetilsililo o

Me₃Si (TMS), etilo (Et), ácido p-toluenosulfónico monohidra-
tado (TsOH o pTsOH), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS),
4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), isopropilo (i-Pr), N-uretano-N-
carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH). La nomenclatura con-
5 vencional incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secun-
dario (sec-), terciario (tert-) y neo, que tienen sus signi-
ficados habituales cuando se aplican al resto alquilo (J.
Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry,
IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

10 Los ejemplos de compuestos representativos, contempla-
dos por la presente invención y dentro del alcance de la
invención se recogen en la tabla 1. Los compuestos de la
tabla 1 y los ejemplos representativos que siguen se presen-
tan para permitir a los expertos en la materia una com-
15 prensión más clara y una práctica más fácil de la presente
invención. No deben considerarse como limitantes del alcance
de la invención, sino como ejemplos meramente ilustrativos y
representativos de la misma.

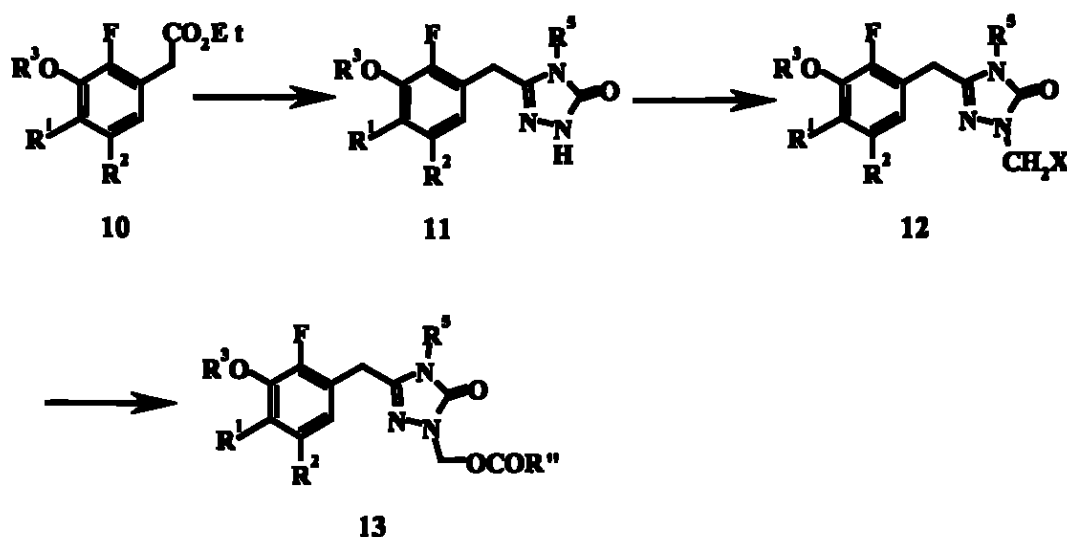
En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud
20 se basa en el programa AUTONOM™ v. 4.0, un sistema compute-
rizado del Instituto Beilstein para la generación de la
nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera alguna
discrepancia entre la estructura representada y el nombre
atribuido a dicha estructura, se dará prioridad a la estruc-
25 tura representada.

Tabla 1					
	R ¹	R ⁴	R ⁶	p. f.	EM
I-1	Cl	CH ₂ OH	Cl	145, 8-149, 5	

I-2	Cl	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	Cl	136,6-141,9	
I-3	Cl	CH ₂ OH	CN	158,9-162,2	
I-4	Cl	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CN	141,6-143,3	
I-5	Cl	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CHF ₂	150,5-151,1	537 (M-H)
I-6	Cl	CH ₂ OH	CHF ₂		440 (M+H)
I-7	Me	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CHF ₂	139,2-140,5	519 (M+H)
I-8	Me	CH ₂ OH	CHF ₂		419 (M+H)
I-9	Br	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CHF ₂	156,7-158	
I-10	Br	CH ₂ OH	CHF ₂		483,3 (M+H) ⁺
I-11	Et	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CHF ₂	152,2-153,5	
I-12	Cl	CH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	Cl	72,9-74	464 (M-H)

Los compuestos de la presente invención se obtienen a partir de compuestos ácido 3-ariloxi-fenilacético 10 mediante un proceso multi-paso (ESQUEMA 1) que consiste en elaborar la triazolona 11, introducir un sustituyente hidroximetilo sobre el nitrógeno 12 (X = OH) y acilar el aducto hidroximetilo 13. Una variante de este procedimiento general implica la conversión intermedia del compuesto 12 (X = OH) en el correspondiente compuesto clorometilo 12 (X = Cl) que se somete a un desplazamiento nucleófilo, asistido por el ion de plata (I), con un ácido carboxílico (ver ejemplo 6).

ESQUEMA 1



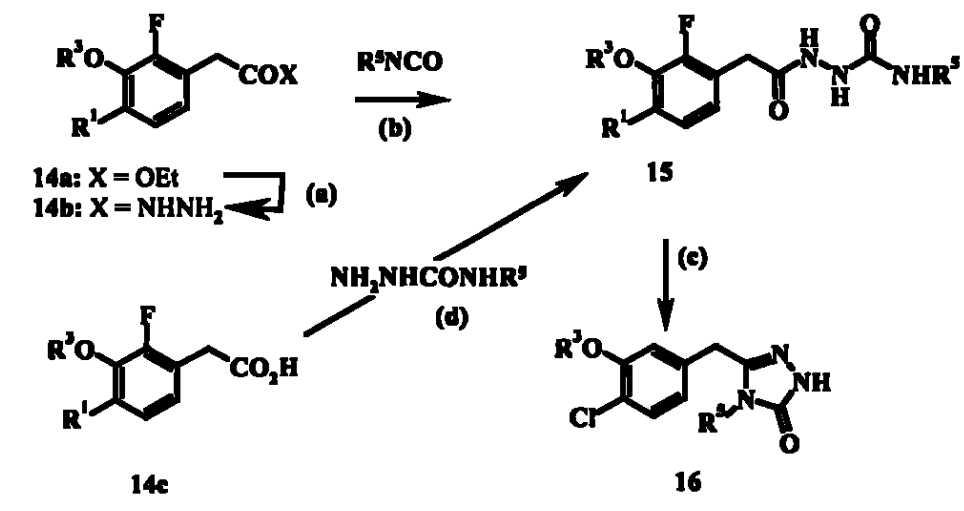
Se ponen en contacto los compuestos triazolona 11 con formaldehído para obtener los correspondientes compuestos hidroximetilo 12. Los aductos se representan en forma de aductos N-hidroximetilo, mientras que una triazolona, de forma similar a una amida, es un nucleófilo ambivalente y en principio el formaldehído puede reaccionar con el átomo de nitrógeno o con el átomo de oxígeno del carbonilo adyacente. La proporción entre los productos derivados de nucleófilos ambivalentes está influenciada a menudo por factores sutiles y tanto los compuestos N-hidroximetilo como los O-hidroximetilo están contemplados dentro del alcance de la invención. La acilación del compuesto 12 ($X = OH$) proporciona los ésteres 13 ($R'' = (CH_2)_2CO_2H$).

La acilación se lleva a cabo de modo conveniente poniendo en contacto el compuesto 12 ($X = OH$) con un haluro de acilo o un anhídrido de ácido, en un disolvente del tipo DCM, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, THF, dioxano, benceno, tolueno, MeCN, DMF, opcionalmente en presencia de una base inorgánica u orgánica (p.ej. trietilamina, DIPEA, DMAP o piridina) a temperaturas comprendidas entre -20 y $200^\circ C$, pero con preferencia a temperaturas entre -10 y $80^\circ C$, obteniéndose el compuesto 6 ($Y =$ alquilo o heteroarilo). La acilación puede llevarse también a cabo con el ácido libre en presencia de un agente activador de ácido o de un agente deshidratante, p.ej. cloroformiato de isobutilo, TMS-Cl, DCC, DCC/N-hidroxisuccinimida o HOBT, CDI, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio/NMM, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio/DIPEA, N,N'-tionildiimidazol o $(C_6H_5)_3P/CCl_4$, a temperaturas entre -20 y $200^\circ C$, con preferencia a temperaturas entre -10 y $80^\circ C$ (J. March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Nueva York 1992, 392-398; J. Mulzer, Synthesis

of Esters, Activated Esters & Lactones, en: Comprehensive Organic Synthesis, E. Winterfeldt, coord., vol. 6, Pergamon Press, Oxford 1991, pp. 324-340).

Las 2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-onas 16 utilizadas para obtener los compuestos de la presente invención se obtienen por ciclación de un derivado N'-acil-N-carbamoylhidrazida de la fórmula 15. Las hidrazidas requeridas se obtienen poniendo en contacto una acilhidrazona 14b con un isocianato de alquilo. Como alternativa se condensan ácidos fenilacéticos sustituidos 14c con una 4-alquil-semicarbazida en presencia de un grupo activador de ácido carboxílico. Los métodos de activación y adición eficaces de ácidos carboxílicos con compuestos amina se han refinado y optimizado en gran manera (véase p.ej., M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, editorial Springer Verlag, Nueva York 1993; P. Lloyd-Williams y F. Albericio, Chemical Methods for the Synthesis of Peptides and Proteins, CRC Press, Boca Raton, FL 1997). Se ciclan las N'-acil-N-carbamoylhidrazidas 15 para obtener las triazolonas 16 por tratamiento con KOH metanólico o tert-butoxido potásico en tert-butanol.

ESQUEMA 2



(a) NH₂NH₂, EtOH; (b) R³NCO, THF; (c) KOH, MeOH o tert-butoxido potásico; (d) DCC

Ya se han descrito compuestos ácido 3-fenoxi-fenil-acético 14a y 14c que son productos intermedios útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención (J. Dunn y col., publicación U.S. 20040192704, Publicación U.S. 20040198736 y solicitud U.S. no provisional, registrada con fecha 22 de marzo de 2005). Estas solicitudes se incorporan a la presente como referencias en su totalidad.

Los compuestos de la presente invención contienen éteres de biarilo y la obtención de éteres de diarilo ha sido objeto de revisión (J. S. Sawyer, Recent Advances in Diaryl Ether Synthesis, Tetrahedron 56, 5045-5065, 2000). La introducción del éter ariloxi puede efectuarse a menudo por desplazamiento S_NAr directo sobre un anillo aromático sustituido con un grupo saliente y sustituyentes electronegativos. Se sabe que los compuestos aromáticos fluorados con sustituyentes electronegativos son sensibles al ataque nucleofílico de nucleófilos suaves. Los sustituyentes flúor son por lo general mucho más lábiles que otros sustituyentes halógeno. Los nucleófilos duros, por ejemplo el agua y el hidróxido, no consiguen desplazar al fluoruro, mientras que los nucleófilos suaves, como los fenoles, imidazoles, aminas, tioles y algunas amidas, sufren reacciones de desplazamiento fácil incluso a temperatura ambiente (D. Boger y col., Biorg. Med. Chem. Lett. 10, 1471-75, 2000; F. Ferrier, Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group, VCH Publishers, Nueva York, NY 1991). Los fenoles, tipificados en los compuestos 6b y 12a, pueden tratarse con compuestos arilo fluorados oportunamente sustituidos para obtener los éteres de diarilo (ver más abajo).

Los éteres de arilo pueden obtenerse también de forma eficaz por condensación catalizada con $Cu(OAc)_2$ de ácidos benceno-borónicos sustituidos y fenoles (D. A. Evans y col.,

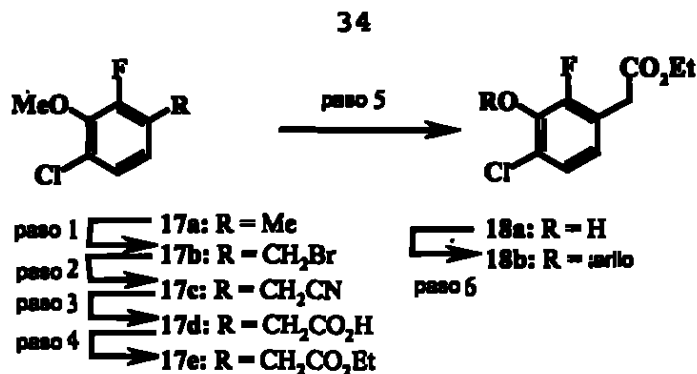
Tetrahedron Lett. 39, 2937-2940, 1998 y D. M. T. Chan y col., Tetrahedron Lett. 39, 2933-2936, 1998). Esta metodología puede adaptarse también a los fenoles, por ejemplo 6b y 12a. Existe una gran disponibilidad de ácidos benceno-borónicos
5 provistos de una gran variedad de sustituyentes.

Como alternativa se han descrito también variaciones de la síntesis de éteres de diarilo de Ullmann con sales de Cu(I) (J.-F. Marcoux y col., J. Am. Chem. Soc. 119, 10539-540, 1997; E. Buck y col., Org. Lett. 4(9), 1623-1626, 2002)
10 o procedimientos de adición catalizada con paladio (G. Mann y col., J. Am. Chem. Soc. 121, 3224-3225, 1999). Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que el procedimiento óptimo variará en función de la naturaleza y de la posición de los sustituyentes de los anillos arilo que van a sufrir la
15 reacción y sabrán encontrar las condiciones adecuadas para tal adición sin necesidad de experimentos inútiles.

Pueden obtenerse los compuestos 4-cloro-2-fluor-3-fenoxi-fenilacético (ESQUEMA 3) partiendo del 1-cloro-3-fluor-2-metoxi-4-metilbenceno (17a) aplicando la secuencia (17a-
20 17c) que consta de la bromación bencílica con NBS y AIBN, el desplazamiento con cianuro, la hidrólisis del nitrilo y la esterificación del ácido carboxílico. La desmetilación del éter permite obtener el fenol 18a que puede utilizarse para introducir el éter de biarilo mediante un desplazamiento S_NAr
25 de un sustituyente flúor de un benceno oportunamente sustituido (p.ej. el 5-fluorisoftalonitrilo) o por adición con un ácido bencenoborónico sustituido en las condiciones de la reacción de Suzuki.

ESQUEMA 3

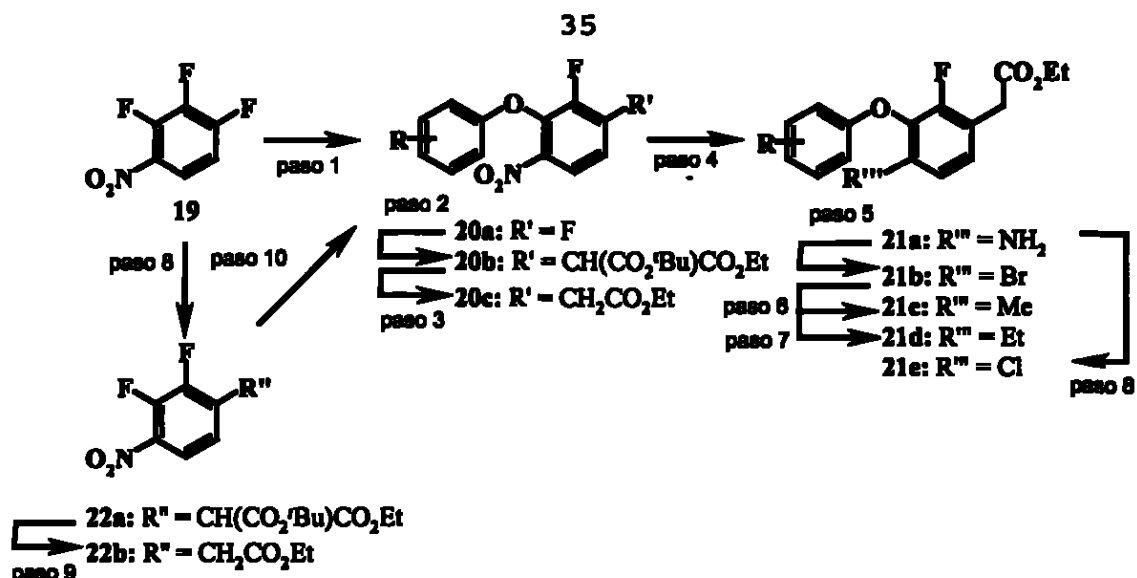
66



La síntesis de compuestos sustituidos por flúor en posición 2 puede llevarse a cabo partiendo del 1,2,3-trifluor-4-nitro-benceno (19). Por tratamiento de 19 con un fenolato de metal alcalino se puede lograr el desplazamiento del grupo 3-flúor con buena regioselectividad, obteniéndose el compuesto 20a (ESQUEMA 4). Por tratamiento de 20a con el carbanión formado por desprotonación del malonato de tert-butilo y etilo se logra la introducción regioselectiva de un éster malónico (20b), que se somete a hidrólisis catalizada por ácido del éster tert-butilo y a descarboxilación para obtener el compuesto 20c. Después de la introducción de los restos fenoxi y ácido acético se puede convertir el grupo nitro en otros sustituyentes de la posición 4. La reducción del sustituyente nitro permite obtener el compuesto 21a que se somete a las condiciones de la reacción de Sandmeyer para introducir un sustituyente bromo 21b o cloro 21c. A continuación puede hacerse reaccionar el sustituyente bromo con un dialquil-cinc (la reacción de Negishi), para obtener los compuestos ácido 4-alkil-3-aryl-2-fluor-fenilacético ejemplificados en los compuestos 21d y 21e.

ESQUEMA 4

69



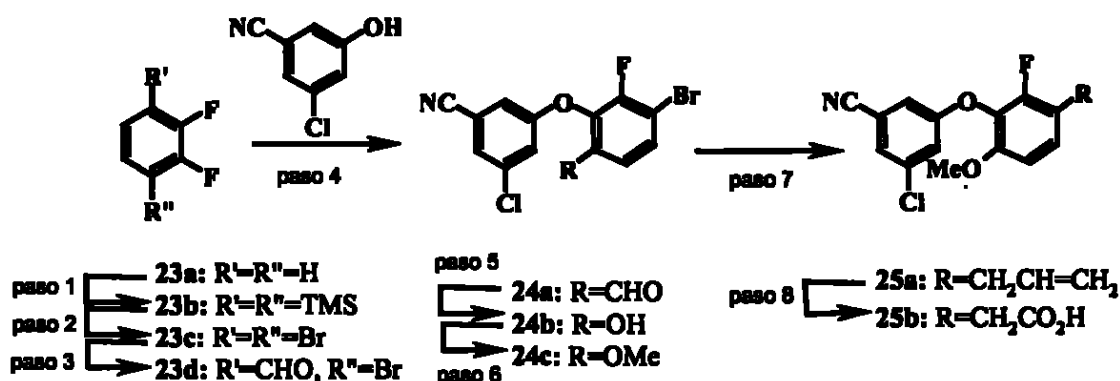
Como alternativa, la reacción del éster mixto de ácido malónico con tert-butilo y con etilo proporciona una mezcla de aductos regioisómeros, en la que predomina el desplazamiento del flúor de la posición 1, compuesto 22a. La proporción de isómeros 1:3 es aproximada 2:1 y los isómeros se separan de modo conveniente por cromatografía a través de gel de sílice. Por hidrólisis y descarboxilación de 22a se obtiene el ácido fenilacético 22b que es un sustrato eficaz para la introducción del éter de arilo mediante un segundo desplazamiento S_NAr y reemplazo del grupo nitro mediante una reacción química del tipo Sandmeyer.

Se obtienen los compuestos ácido 4-alcoxi-2-fluor-3-fenoxifenilacético a partir del o-difluorbenceno (ESQUEMA 5). Se trata una mezcla de orto-difluorbenceno (23a) y cloruro de trimetilsililo con butil-litio para obtener el 2,3-difluor-1,4-bis-trimetilsilanil-benceno (23b) que se broma para obtener el compuesto 23c. La monometalación selectiva del 23c con un complejo de cloruro de isopropil-magnesio y cloruro de litio y el tratamiento del compuesto organomagnésico con DMF permite obtener el 23d. La reacción del 23d con un fenol en presencia de K₂CO₃ provoca el desplazamiento del átomo de flúor adyacente al aldehído, obteniéndose el compuesto 24a. Se somete el aldehído a una oxidación de Baeyer-Villiger con ácido trifluorperacético que sufre una hidrólisis concomi-

tante que permite obtener el fenol 24b que se alquila con Cs_2CO_3 e yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto análogo sustituido por metoxi 24c. Por metalación del sustituyente bromo restante con iso-PrMgCl/LiI/THF y alilación del

5 reactivo de Grignard resultante se obtiene el compuesto 25a que se rompe por oxidación con $\text{NaIO}_4/\text{Ru(III)Cl}_3$ para obtener el ácido fenilacético 25b.

ESQUEMA 5



10 Los ésteres de ácido fenilacético así obtenidos se convierten en las triazolonas correspondientes del modo descrito anteriormente.

Los fluoruros de arilo útiles, por ejemplo el 3-cloro-5-fluor-benzonitrilo, el 1-bromo-3-cloro-5-fluor-benceno, el

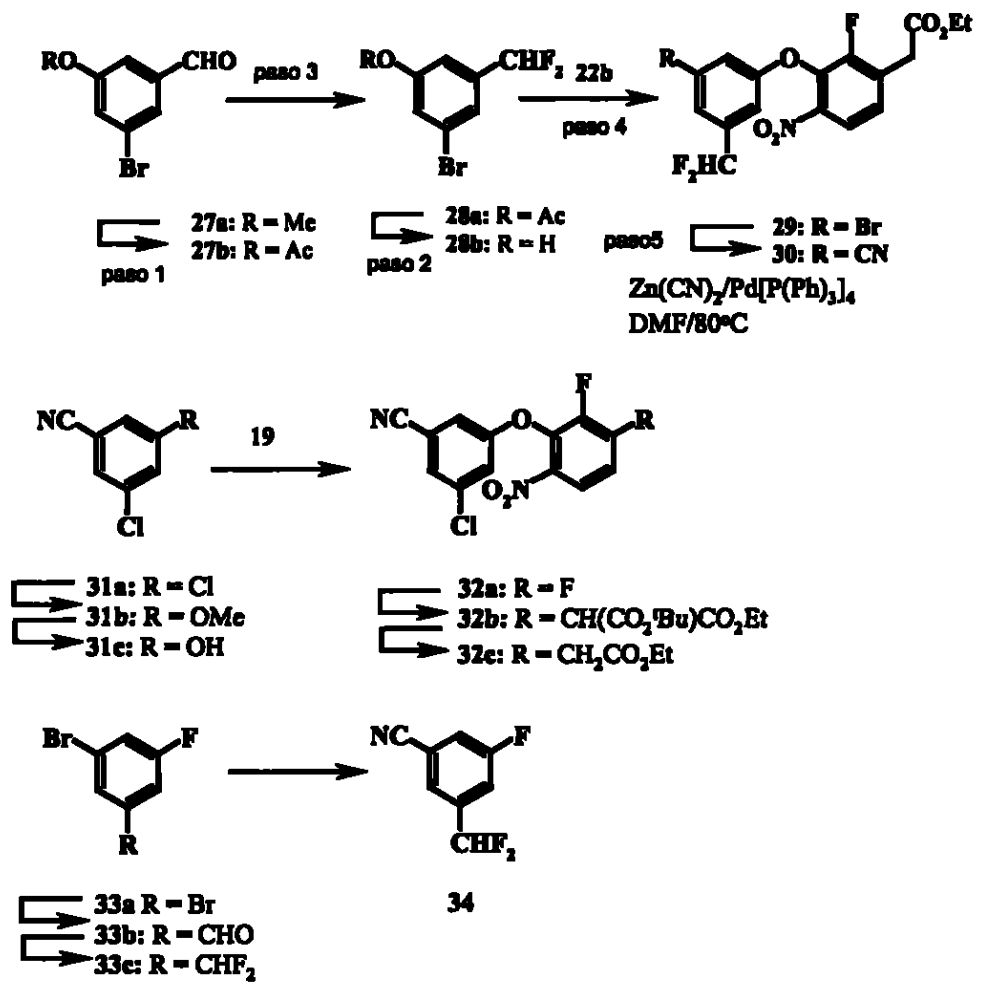
15 5-fluor-isoftalonitrilo y el 3,5-dibromo-fluor-benceno, son productos comerciales o pueden obtenerse fácilmente a partir de los productos previos de síntesis que sean productos c -

20 y tratamiento del producto intermedio aril-litio con DMF y fluorando el benzaldehído resultante (33b) con DAST, para obtener el compuesto 33c. Pueden introducirse sustituyentes cianuro en un anillo aromático por desplazamiento catalizado por Zn(CN)_2 /paladio de un halógeno por el cianuro, que puede

25 llevarse a cabo ya sea después de la formación del éter de biarilo, ya sea sobre el producto previo halogenado (ESQUEMA

6) antes de la formación del éter. El desplazamiento del sustituyente bromo con cianuro de cinc permite obtener el compuesto 34. Estos compuestos fluorados son idóneos para la condensación con un sustituyente fenólico del fragmento ácido 5 fenilacético. Los fenoles útiles para la condensación con 19 ó 22b son fácilmente obtenibles. El 3-bromo-5-difluormetil-fenol (28b) puede obtenerse por fluoración del 3-acetoxi-5-bromo-benzaldehído (27b) con DAST. Opcionalmente puede efectuarse el desplazamiento de los sustituyentes bromo por 10 cianuro ya sea antes, ya sea después de la formación del éter de biarilo. De este modo, por tratamiento de 29 con $\text{Zn}(\text{CN})_2$ y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4(0)$ se obtiene el compuesto 30. El 3,5-dibromofenol es un producto comercial y el desplazamiento catalizado con paladio de ambos átomos de bromo por cianuro permite obtener 15 el 5-hidroxi-isoftalonitrilo. Se obtiene el 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo (31c) a partir del 3,5-diclorobenzonitrilo por un desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ con metóxido sódico y rotura del éter de metilo resultante 31b. Por condensación de 31b con 19 se introducen los sustituyentes 3-cloro-5-ciano-fenoxi en el 20 ácido fenilacético que contiene un sustituyente 4-nitro con vistas a la posterior modificación de la posición 4. De forma similar puede condensarse el 3-bromo-5-cloro-fenol con el compuesto 22b que se convierte posteriormente en el 32c.

ESQUEMA 6



DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para la administración oral y de excipientes. La administración oral puede realizarse en forma de de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración, incluida la administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente intensificador de penetración), bucal, nasal, por inhalación y mediante supositorio, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de dosificación diaria, que puede ajustarse en

función del grado de dolor y de la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o
5 varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden incorporarse a las formas de las composiciones farmacéuticas y unidades de dosificación. Las composiciones farmacéuticas y las formas unitarias de dosificación pueden estar formadas por ingredientes convencionales en proporcionales
10 convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formulas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, acorde con el intervalo de dosis diarias que se pretende aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden em-
15 plearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación persistente o de líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en forma de supositorios para la administración rec-
20 tal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contendrá del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" se pretende que incluya tanto las formulaciones sólidas como las líquidas del
25 compuesto activo y el experto en la materia comprenderá fácilmente que el ingrediente activo puede presentarse en diferentes preparaciones en función del órgano o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente" utilizado en esta descripción
30 se refiere a un compuesto que es útil para fabricar una composición farmacéutica, es seguro en general, no tóxico y no presenta efectos molestos en sentido biológico ni en otros

71

24

sentidos e incluye los excipientes que son aceptables para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano. El término "excipiente" utilizado en esta descripción incluye tanto un excipiente como varios excipientes.

5 La frase "farmacéuticamente aceptable" empleada en esta descripción significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica y no molesta en sentido biológico ni en ningún otro sentido para el uso farmacéutico humano.

10 Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también, inicialmente, una propiedad farmacocinética deseable para el ingrediente activo, que está ausente de la forma no sal, y que puede afectar positivamente la farmacodinámica del ingrediente
15 activo en lo que respecta a su actividad en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa a sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) las sales de adición de
20 ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico,
25 ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disul-
30 fónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico,

ácido 4-metilbíciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, 5 ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido existente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion aluminio; o se coordina con una base 10 orgánica, por ejemplo la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se da por supuesto que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfas), 15 definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, tabletas, píldoras, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede ser una o varias sustancias 20 que pueden actuar además como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante. En los polvos, el excipiente es por lo general un sólido finamente dividido que 25 es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene la necesaria capacidad de aglutinación, en proporciones idóneas, y compactado en la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen, 30 pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa

sódica, un cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también idóneas para la administración oral e incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Estas últimas incluyen aquellas preparaciones de forma sólida que se convierten en preparaciones de forma líquida poco antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsiones, por ejemplo la lecitina, el monooleato de sorbita o la acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales y sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas unitarias de dosificación en ampollas, jeringuillas preenvasadas, recipientes de infusión de volumen pequeño o contenedores multidosis, que llevan añadido el conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos y no acu sos

75

incluyen el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener auxiliares de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, 5 emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede adoptar la forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución que se reconstituye antes del uso con un vehículo idóneo, p.ej. agua 10 esterilizada y libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas 15 pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o 20 colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por 25 ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En 30 primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el

78

76

principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

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

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

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5)
25 micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluor-
30 etano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensio-

77

77

activo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el
5 compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por
10 ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

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

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and

80

Practice of Pharmacy 1995, coordinado por E. W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un farmacéutico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de esta
5 especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía de administración particular sin convertir en inestables las composiciones de la presente invención y sin mermar su actividad terapéutica.

La modificación de los compuestos presentes para conferirles una mayor solubilidad en agua o en otro vehículo, p r
10 ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de la sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Forma parte también de la habilidad técnica habitual la modificación de
15 la vía de administración y del régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de regular la farmacocinética de los compuestos presentes para obtener de ellos el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" utilizado
20 en esta descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requisitos individuales de cada caso particular. Que la dosificación pueda variar dentro de amplios límites dependerá de numerosos factores, por ejemplo
25 la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, de otros medicamentos con los que se esté tratando al paciente, de la vía y forma de administración y de las preferencias y de la experiencia del facultativo médico que atiende al paciente. Para la
30 administración oral podría ser apropiada una dosis diaria comprendida entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal al día en caso de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una

dosificación diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, la preferida en especial se sitúa entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y la preferida en forma muy especial entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis se situará entre 7 mg y 0,7 g por día. La dosificación diaria puede administrarse en forma de dosis única o puede subdividirse en varias dosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis en pequeñas cantidades, hasta alcanzar el efecto óptimo en un paciente individual. El experto en tratar las enfermedades descritas en esta solicitud será capaz, sin necesidad de una experimentación superflua y sobre la base de sus conocimientos personales, de su experiencia y de las enseñanzas de esta solicitud, de hallar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

En formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o una sal del mismo puede administrarse en combinación con otro agente antivírico, por ejemplo un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, otro inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la proteasa del VIH. Cuando se administra el compuesto activo o su derivado o su sal en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede resultar mayor, que la del compuesto original. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, tal administración puede ser concurrente o sucesiva con respecto a la de los derivados nucleósidos. La "administración concurrente" utilizada en esta descripción incluye por tanto la administración de los agentes al mismo

82

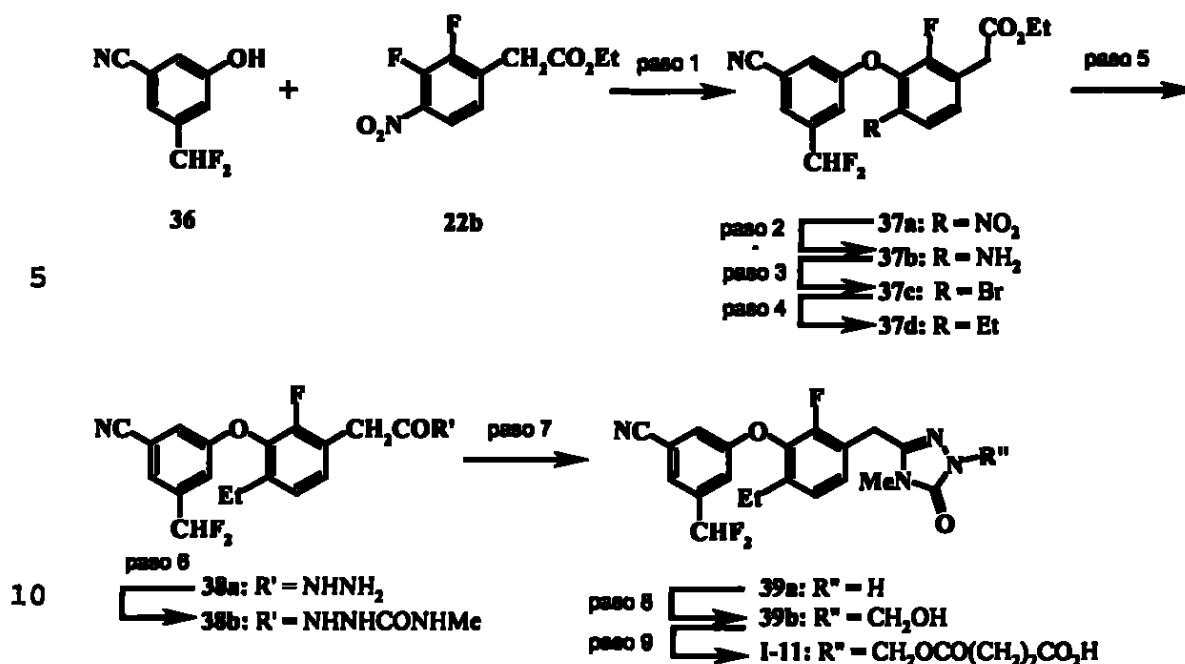
tiempo o en tiempos diferentes. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede efectuarse mediante una formulación única que contenga dos o más ingredientes activos o mediante una administración esencialmente simultánea de dos o varias formas de dosificación con un agente activo único.

Se da por supuesto que las referencias actuales al tratamiento se extienden a la profilaxis y también al tratamiento de estados patológicos actuales y que el tratamiento de animales incluye el tratamiento de los humanos y el de otros animales. Además, el tratamiento de una infección de VIH, utilizado en esta descripción, incluye además el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado patológico asociado con o mediado por una infección de VIH o los síntomas clínicos de los mismos.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas unitarias de dosificación. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada, dicho envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o en ampollas. La forma unitaria de dosificación puede ser además una cápsula, una tableta, un sello, una pastilla o puede ser el número adecuado de estas presentaciones en forma envasada.

Ejemplo 1

Mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico



paso 1 - En un matraz de fondo redondo, secado en estufa, se introducen el compuesto 36 (9,07 g, 54 mmoles) y THF seco (90 ml). Se enfría la solución a 0° C en atmósfera de nitrógeno y se le añade lentamente, durante varios minutos, el tert-butoxido sódico (5,27 g, 55 mmoles). Se agita la solución amarilla transparente a 0° C durante 10 minutos. En otro matraz de fondo redondo, secado en estufa, se introduce en atmósfera de nitrógeno el compuesto 22b (13,148 g, 54 mmoles) y se le añade THF seco (90 ml). Se añade esta solución a la solución de fenolato sódico mantenida a 0° C mediante una jeringuilla durante 10 min. Después de agitar a T.A. durante una noche se vierte lentamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa fría, saturada de KHSO₄ (100 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (2x200 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera (100 ml). Se seca la solución (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se recrystaliza el producto en bruto disolviéndolo en Et₂O caliente (100 ml), añadiendo hexano (50 ml) y almacenándolo en frigorífico durante varias horas. Se filtra el precipitado, obteniéndose 13 g de un sólido marrón. Se con-

centra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 10 g del compuesto 37a en forma de sólido amarillo. Se reúne el producto con el precipitado y se
5 recristaliza la mezcla en condiciones similares a las descritas antes, obteniéndose 20 g (94%) del 37a en forma de sólido blanco.

paso 2 - En un matraz de fondo redondo se reúnen el éter de bis-arilo 37a (16,36 g, 41,5 mmoles), hierro (9,732
10 g, 174 mmoles) y NH_4Cl (9,322 g, 174 mmoles) y se suspenden en EtOH (70 ml) y agua (70 ml). Se calienta la suspensión a reflujo durante 2,5 h, se enfría a T.A. y se filtra a través de CELITE®. Se lava repetidamente la torta de CELITE con EtOAc. Se reúnen los líquidos filtrados y se lavan con
15 salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 14,2 g (93%) del 37b en forma de sólido blanco.

paso 3 - En un matraz de fondo redondo de 500 ml se in-
20 troducen el Cu(II)Br_2 (2,62 g, 11,7 mmoles) y el LiBr (3,052 g, 35,2 mmoles). Se hace borbotear argón seco a través de la mezcla durante 20 min. Se añade el MeCN (150 ml) y se agita a 50°C durante 20 min hasta que se dispersan finamente las partículas sólidas. A la suspensión se le añade el nitrito de
25 tert-butilo y se prosigue la agitación durante 5 min, después se añade en una sola porción una solución del 37b (4,27 g, 11,72 mmoles) en MeCN (40 ml). Se agita la mezcla resultante a 70° C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se interrumpe la reacción añadiendo una solución de HBr al
30 5% en agua (10 ml). Se diluye la solución con EtOAc (200 ml) y se lava con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se

purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 2,6 g (52%) del compuesto 37c en forma de sólido blanco.

paso 4 - En un matraz de fondo redondo, secado en estufa, se introducen el bromuro 37c (3,0 g, 7 mmoles) y el $\text{Pd(dppf)CH}_2\text{Cl}_2$ (572 mg, 0,7 mmoles). Se hace borboteear argón a través de la mezcla durante 15 min. Al sólido se le añade THF seco (35 ml), dimetilaminoetanol (0,14 ml, 1,4 mmoles) y dietil-cinc (solución 1,1 M en tolueno, 12,7 ml, 14 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 65° C durante 10 min, después se enfría a 50° C. Pasada 1 h se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se vierte sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (150 ml) y seguidamente se lava la fase orgánica con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 2,3 g (90%) del compuesto 37d en forma de sólido blanco.

paso 5 - En un matraz de 100 ml de fondo redondo se introducen el 37d (3,3 g, 8,75 mmoles) y EtOH (25 ml). Se añade la hidrazina anhidra (4,12 ml, 131 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h. Se enfría la solución a T.A. y se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con MeOH/DCM. Se recristaliza el producto en EtOH caliente, obteniéndose 3,0 g (94%) de 38a en forma de sólido blanco.

paso 6 - En un matraz de 250 ml de fondo redondo que contiene una solución del 38a (3,0 g, 8,26 mmoles) y THF anhidro (40 ml) se introduce en atmósfera de nitrógeno el isocianato de metilo (7,26 ml, 12,9 mmoles) en una sola porción. Se agita la solución resultante a T.A. durante 4 h y

34

se concentra, obteniéndose 3,45 g de 38b (99%) en forma de sólido ligeramente amarillo que se utiliza seguidamente sin más purificación.

paso 7 - En un matraz de fondo redondo se introducen en atmósfera de nitrógeno el 38b (3,4 g, 8 mmoles) y el tert-butanol (80 ml). A esta solución se le añade tert-butoxido potásico (91 mg, 0,8 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 24, 36 y 48 h se añade tert-butoxido potásico adicional (cada adición es de 46 mg, 0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 60 h, se deja enfriar a T.A. y se diluye con EtOAc (150 ml). Se lava la fase orgánica con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Seguidamente se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM, de este modo se obtiene un sólido que se recristaliza en EtOAc caliente (50 ml) y hexanos (50 ml), obteniéndose 1,85 g (56%) de 39a en forma de sólido blanco (56%).

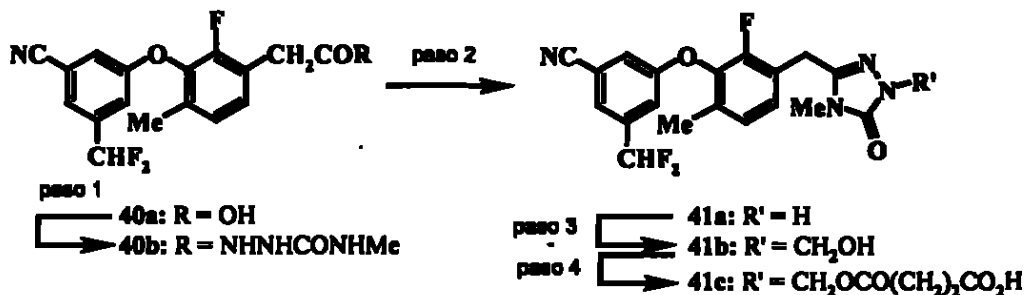
paso 8 - En un matraz de 100 ml de fondo redondo, que contiene la triazolinona 39a (1,75 g, 4,3 mmoles) y MeOH (20 ml), se introduce formaldehído (al 37% en agua, 14,1 ml, 174 mmoles) en una sola porción. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo a 90° C durante 1 h, se enfría y se concentra con vacío para eliminar el MeOH. Se extrae el producto dos veces con DCM (2x100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Seguidamente se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM. A continuación se recristaliza el producto recuperado en EtOAc caliente (30 ml) y hexanos (30 ml), obteniéndose 1,85 g (98%) de 39b en forma de sólido blanco.

87

paso 9 - En un matraz de 100 ml y fondo redondo se introducen la triazolinona 39b (1,85 g, 4,3 mmoles), la DMAP (26 mg, 0,21 mmoles) y anhídrido succínico (471 mg, 4,70 mmoles). Se añaden DCM (25 ml) y DIPEA (0,82 ml, 4,70 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 2 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrae dos veces con diclorometano (75 ml cada vez). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se recristaliza el producto en bruto en EtOH caliente (50 ml), obteniéndose 2,07 g (91%) del compuesto I-11 en forma de sólido blanco (91%).

Ejemplo 2

mono-[3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo] éster del ácido succínico (I-7)



Se obtiene el [3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-éster del ácido acético (40, R = OEt) del modo descrito en el ejemplo 1, excepto en el paso 4, en el que se sustituye el Et_2Zn por el Me_2Zn . El éster de etilo se hidroliza con LiOH y EtOH, obteniéndose el compuesto 40a.

paso 1 - En un matraz de 100 ml y fondo redondo, secado en estufa, mantenido en atmósfera de N_2 se introducen el compuesto 40a (1,14 g, 3,4 mmoles), metil-semicarbazida (318 mg, 3,57 mmoles) y MeCN (65 ml). Se añade una solución de DCC y MeCN anhidro (20 ml) y se agita la solución durante una noche. Al día siguiente se añaden más metil-semicarbazida (40

mg, 0,46 mmoles) y DCC (105 mg, 0,46 mmoles). Pasadas 3 h más se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM, de este modo se obtiene 1,0 g
5 (76%) de 40b en forma de sólido blanco.

paso 2 - A una solución de 40b (2,0 g, 4,9 mmoles) y tert-butanol (49 ml) en atmósfera de nitrógeno se añade el tert-butoxido potásico (55 mg, 0,49 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Pasadas 24 h se
10 añade más tert-butoxido potásico (55 mg, 0,49 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 48 h, se enfría a T.A. y se diluye con EtOAc (150 ml). Se lava la solución con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se recristaliza
15 el producto en bruto en EtOAc (50 ml) y hexanos (50 ml), obteniéndose 1,60 g (84%) de 41a en forma de sólido blanco.

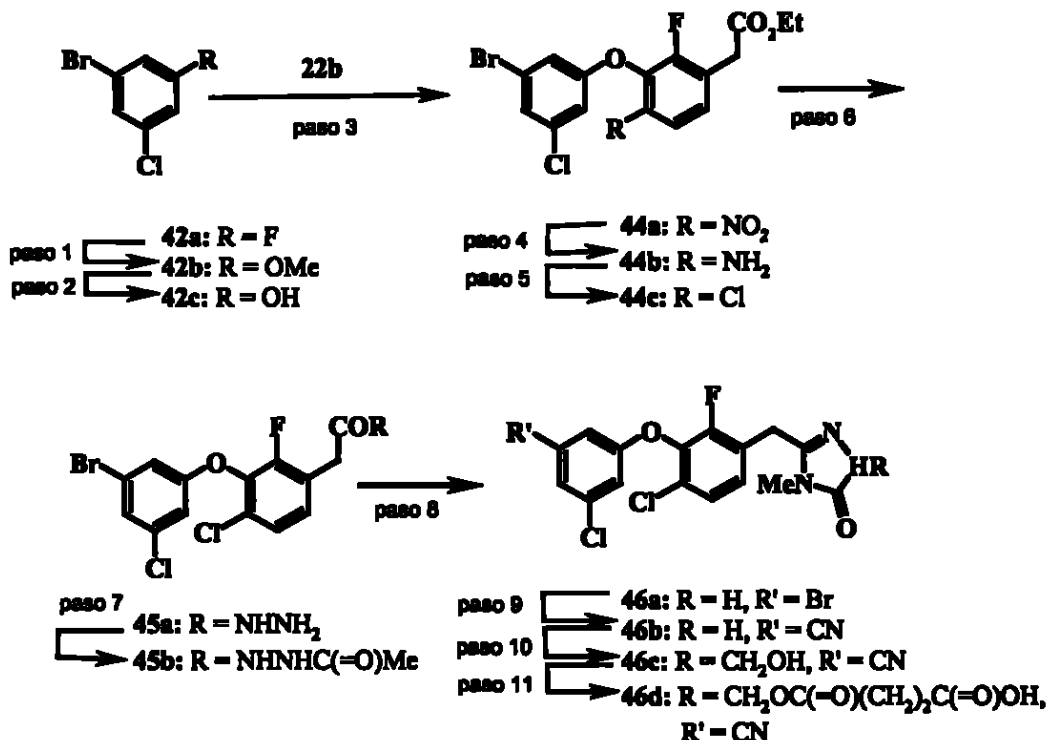
paso 3 - A una solución de 41a (1,68 g, 4,3 mmoles) y MeOH (86 ml) se le añade CH₂O (al 37% en agua, 2,6 ml, 87 mmoles) en una sola porción. Se calienta la mezcla
20 reaccionante a reflujo durante 11 h y se concentra con vacío para eliminar el metanol. Se recristaliza el alcohol en bruto en H₂O (50 ml), obteniéndose 1,45 g (77%) del compuesto 41b en forma de sólido blanco.

paso 4 - Se introducen en un matraz el compuesto 41b
25 (1,358 g, 3,25 mmoles), la DMAP (20 mg, 0,16 mmoles) y anhídrido succínico (357 mg, 3,57 mmoles) y se les añaden DCM (31 ml) y DIPEA (0,622 ml, 3,57 mmoles)d. Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 2 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1 M de HCl (50
30 ml) y se extrae con DCM (2x75 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de

columna a través de SiO₂ (HOAc/EtOAc/hexanos), obteniéndose 1,30 g (77%) del compuesto I-7 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 3

mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-
5 4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster
del ácido succínico (I-2)



pasos 1 y 2 - Se enfría a 0°C una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluor-benceno (42a, 55 g, 263 mmoles) y se trata con una solución de metóxido sódico al 25% en metanol (68 ml, 315 mmoles) y se calienta a 40° C durante 3 h. Se enfría la solución y se reparte entre agua (1 l) y una mezcla 1:1 de hexano/éter de dietilo (3 x 200 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (60 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se evaporan los disolventes con vacío, obteniéndose el compuesto 42b en forma de aceite (57,3 g, pureza: 92%, 238 mmoles). Se trata el éter 42b (43 g, 173 mmoles) con HOAc glacial (150 ml) y HBr al 48% en agua (100 ml) y se calienta a 120° C. Pasadas 40 h se eliminan los componentes volátiles por calentamiento a 80 °C y después se enfría a T.A. Se reparte el residuo entre agua (100 ml) y DCM (3 x 250 ml). Se

reúnen los extractos, se lavan con H_2O (50 ml), una solución acuosa de $NaHCO_3$ (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secan ($MgSO_4$). Se eliminan los disolventes, obteniéndose 23,3 g del compuesto 42c en forma de sólido gris.

5 paso 3 - A una solución de tert-butoxido sódico (4,2 g, 43,7 mmoles) y THF (180 ml) mantenida a T.A. en atmósfera de Ar se le añade una solución de 3-bromo-5-cloro-fenol (42c, 9,5 g, 45,7 mmoles) en THF (35 ml). Se mantiene la solución resultante a T.A. durante 15 min. Se enfría la solución a 0°
10 C y durante 3 min se le añade la solución de 22b (10,2 g, 41,6 mmoles) en THF (20 ml). Se agita la mezcla de color púrpura a T.A. durante 3 h y después se vierte sobre una solución de NH_4Cl (150 ml) y se extrae con Et_2O (3 x 200 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución
15 acuosa 0,5 M de $NaOH$ (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan los volátiles, obteniéndose 16,2 g de [3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-2-fluor-4-nitro-fenil]-acetato de etilo (44a) en forma de sólido marrón.

20 pasos 4 y 5 - Se calienta a reflujo durante 4 h una suspensión del compuesto 44a (16,1 g, 37 mmoles), Fe en polvo (8,2 g, 148 mmoles, Fisher, depositado electrolíticamente) y NH_4Cl (8,0 g, 148 mmoles) en etanol absoluto (700 ml) y H_2O (180 ml). Se enfría la solución a T.A. y se filtra a través
25 de CELITE®. Se lava la torta del filtro con cloroformo (2 x 150 ml). Se lava el líquido filtrado con $NaHCO_3$ acuoso, agua y salmuera y se seca (K_2CO_3), se filtra y se eliminan los volátiles, obteniéndose 14,0 g de [4-amino-3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-2-fluor-fenil]-éster del ácido acético (44b). Se
30 disuelve la anilina 44b (9,7 g, 24,1 mmoles) en MeCN anhidro (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añade lentamente esta solución sobre una mezcla de nitrito de tert-butilo (7,1 ml,

60,3 mmoles, pureza: 90%) y CuCl_2 (6,5 g, 48,2 mmoles) que se ha obtenido en atmósfera de nitrógeno y se calienta a 50°C . Se mantiene la temperatura de la reacción a 50°C durante 15 min, se enfría a 0°C y se vierte sobre una solución acuosa de HCl al 5% (80 ml) y Et_2O (150 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (3 x 150 ml), se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan (MgSO_4), se filtran y se eliminan los componentes volátiles. Se purifica el aceite residual por cromatografía flash a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc /hexanos (del 0% al 10% de EtOAc), obteniéndose 6,25 g de [4-cloro-3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-2-fluor-fenil]-éster del ácido acético (44c) en forma de aceite.

paso 6 - A una solución de 44c (8,8 g, 20,8 mmoles) y EtOH absoluto (130 ml) se le añade hidrazina monohidratada (4,0 ml, 83 mmoles) y se calienta la solución a reflujo. Pasadas 7 h se enfría la solución a T.A. y se eliminan los componentes volátiles. Se disuelve el residuo en agua (250 ml) y CHCl_3 caliente (400 ml) y EtOAc (200 ml) y se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose 8,3 g del compuesto 45a en forma de polvo de color blanco mate.

pasos 7 y 8 - A una solución del 45a (8,3 g, 20,4 mmoles) en THF (150 ml) se le añade a T.A. el isocianato de metilo (1,5 g, 26,4 mmoles). Pasadas 5,5 h se eliminan los componentes volátiles, obteniéndose una masa imposible de agitar. Se resuspende el residuo en tolueno (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) y se eliminan de nuevo los componentes volátiles, obteniéndose la semicarbazida 45b (9,5 g, 20,4 mmoles) en forma de polvo de color blanco mate. Se trata una suspensión de 45b (1,9 g, 4,1 mmoles) en MeOH (80 ml) con metóxido sódico (solución 0,5 M en MeOH , 18 ml, 9 mmoles) y se calienta a reflujo durante 11 h, se enfría y se

90
eliminan los componentes volátiles. Se reparte el residuo entre NH_4Cl acuoso y CHCl_3 (4 x 100 ml) y se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se filtra el producto en bruto a través de una columna de SiO_2 eluyendo con un gradiente (desde una mezcla 1:1 de CHCl_3 : EtOAc hasta 100% de EtOAc hasta EtOH al 5% en EtOAc), obteniéndose 980 mg de 46a en forma de polvo blanco.

paso 9 - Se somete una solución de 46a (2,32 g, 5,2 mmoles) en DMF (60 ml) a un ciclo de borboteo de argón y vacío, tres veces. Se trata la solución desgasificada con $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,07 g, 9,1 mmoles) y $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{P}(0)$ (300 mg, 0,26 mmoles) y se somete de nuevo a un borboteo de argón y vacío al tiempo que se calienta a 95°C . Pasadas 16 h se eliminan los componentes volátiles y se reparte el residuo entre una solución de NH_4OH al 10 % y CHCl_3 (3 x 150 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se filtra el producto en bruto a través de una columna de SiO_2 eluyendo con un gradiente (desde una mezcla 1:1 de CHCl_3 / EtOAc hasta EtOAc hasta EtOH al 5% en EtOAc), obteniéndose 1,54 g del compuesto 46b en forma de polvo de color blanco mate.

pasos 10 y 11 - Se calienta a reflujo una solución de 46b (1,7 g, 4,3 mmoles), MeOH (90 ml) y CH_2O al 37 % en agua (18 ml). Pasadas 1,5 h se enfría la solución en una corriente de nitrógeno. Se concentra la mezcla reaccionante y, cuando se reduce el volumen hasta aprox. 30 ml, precipita un sólido y se añaden 10 g de hielo. Se filtra el sólido y almacena a 50°C conectado al vacío durante una noche, obteniéndose 1,81 g del compuesto 46c en forma de polvo blanco. Se disuelven el aducto hidroximetilo 46c (1,29 g, 3,05 g), anhídrido succínico (320 mg, 3,2 mmoles), la DMAP (20 mg, 0,15 mmoles), NMM (0,40 ml, 3,7 mmoles) en DCM (35 ml) y se agitan a T.A.

93

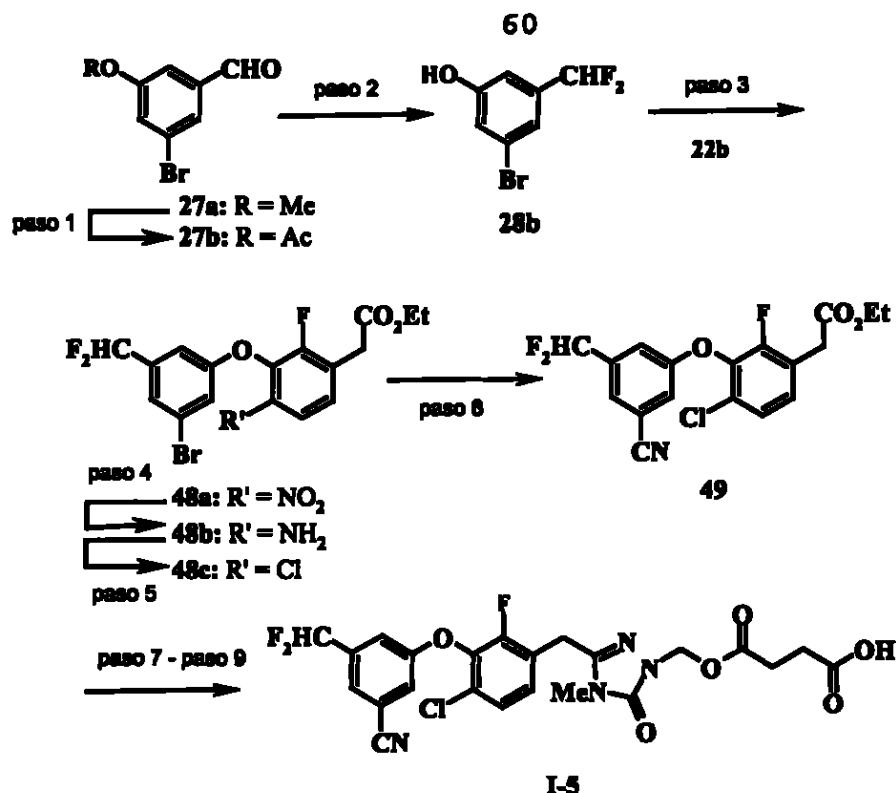
durante 2,5 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa 0,5 M de KHSO_4 y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose 1,3 g de producto en bruto que se purifica por filtración a través de un lecho de SiO_2 eluyendo con un gradiente (desde una mezcla 2:1 a una mezcla 3:1 de EtOAc/hexano y después hasta una mezcla 3:1 de EtOAc/hexano con un 0,5% de HOAc), de este modo se obtiene el compuesto I-2: RMN- ^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ = 12,2 (ancha s, 1 H), 7,82 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 3 H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,52-2,43 (m, 4H); análisis elemental del $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FCl}_2\text{N}_4\text{O}_6$, calculado: C 50,49; H 3,27; N 10,71; hallado: C 50,66; H 3,34; N 10,67.

Se obtiene el mono-{3-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico por un método similar, excepto en que se omiten los pasos 1 y 2 y se utiliza el 3,5-dibromofenol en lugar del 3-bromo-5-clorofenol en paso 3, obteniéndose el compuesto I-4: de p.f. 141,6-143,3° C, EM (ES^-): m/z 512, RMN- ^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ = 12,2 (ancha s, 1 H), 8,23 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,52-2,43 (m, 4H); análisis elemental del $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FClN}_5\text{O}_6$, calculado: C 53,76; H 3,33; N 13,63; hallado: C 53,68; H 3,47; N 13,35. Se obtiene el 3,5-dibromofenol a partir del 3,5-dibromoanisol por desmetilación con HBr/HOAc.

Ejemplo 4

mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico (I-5)

92



paso 1 - Se añade lentamente una solución de BBr_3 (29,1 ml de una solución 1,0 M en DCM, 29,1 mmoles) sobre una solución del compuesto $27a$ (2,5 g, 11,62 mmoles) en DCM anhidro (25 ml) que se mantiene a $-78^\circ C$ en atmósfera de N_2 . Se calienta la solución anaranjada a T.A., se agita durante 2 h y se vierte sobre hielo. Se extrae la mezcla con DCM (100 ml) y se lava la capa orgánica con H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml). Se evaporan los disolventes y se purifica el aceite restante por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (del 0% al 20% de EtOAc) para obtener el fenol deseado. A una solución de este fenol en piridina (10 ml) se le añade lentamente en atmósfera de argón el anhídrido acético (0,6 ml, 6,33 mmoles). Pasadas 2 h se eliminan los materiales volátiles, obteniéndose el acetato de 3-bromo-5-formil-fenilo ($27b$, 1,02 g, 40 %).

paso 2 - Se añade el DAST (1,02 ml, 7,69 mmoles) a una solución del acetato de 3-bromo-5-formil-fenilo ($27b$, 1,1 g, 4,52 mmoles) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrógeno contenido en un frasco de NALGENE®. Se añade EtOH (0,013 ml, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla durante 16 h. A continua-

95

ción se añade lentamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Una vez finalizado el desprendimiento de burbujas se añade el DCM (50 ml) y las capas se separan. Se lava la capa orgánica con salmuera (30 ml) y se seca con MgSO_4 anhidro. Se elimina el disolvente, obteniéndose un aceite amarillo que se vierte sobre una mezcla de THF (15 ml) y H_2O (4 ml). Se añade el LiOH monohidratado (474 mg, 11,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 2 h. A continuación se vierte la solución por goteo sobre una solución acuosa de HCl al 5 % (50 ml) y se extrae la mezcla con EtOAc (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan con MgSO_4 anhidro. Por evaporación de los materiales volátiles se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0% al 25% en hexanos), obteniéndose 800 mg (79%) de 3-bromo-5-difluormetilfenol (28b).

Se condensa el fenol 28b con 2,3-difluor-4-nitro-fenilacetato de etilo (22b) del modo descrito en el paso 3 del ejemplo 3. Por reducción del grupo nitro y diazotación y desplazamiento de la sal de diazonio con el cloruro (pasos 4 y 5), realizados del modo descrito en los pasos 4 y 5 del ejemplo anterior se obtiene el compuesto 48c.

paso 6 - En un matraz se introducen el compuesto 48c (28,6 g, 65 mmoles), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4,60 g, 0,6 equiv.) y $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4(0)$ (7,5 g, 0,1 equiv.) y se mantienen en atmósfera de Ar. Se añade la DMF (200 ml) y se calienta la mezcla a 80°C durante 4 h. Se enfría la solución a 0°C y se filtra a través de un lecho de SiO_2 . Se lava el lecho de gel de sílice con 300 ml de EtOAc y se añaden a la mezcla el NH_4OH (2N, 200 ml), H_2O (100 ml) y hexanos (100 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con 600 ml de una mezcla 1:1 de

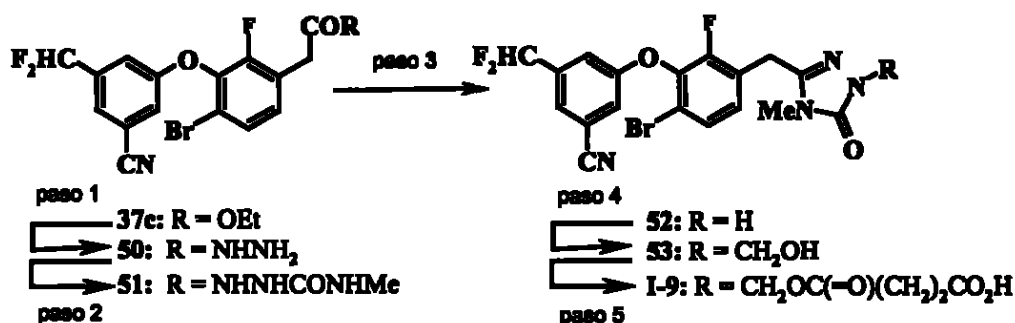
94

EtOAc/hexanos. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (del 5 al 25% de EtOAc), obteniéndose 19,1 g (76%) del compuesto 49 en forma de sólido blanco.

Se convierte el [4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-éster del ácido acético (49) en la 4-metil-triazolona correspondiente del modo descrito en los pasos 6-8 del ejemplo 3. Se purifica la triazolona por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1% al 3% de MeOH). Se obtiene el succinato de hidroximetilo por condensación con formaldehído y posterior acilación con anhídrido succínico del modo descrito en los pasos 10 y 11 del ejemplo 3, obteniéndose el compuesto I-5.

Ejemplo 5

mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico (I-9)



20

paso 1 - A una solución de 37c (2,71g, 6,33 mmoles, obtenido en el paso 3 del ejemplo 1) en EtOH absoluto (25 ml), calentada a reflujo, se le añade hidrazina anhidra (1,99 ml, 63,3 mmoles) y se prosigue el calentamiento durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc, de este modo se obtienen 2,07 g (79%) del compuesto 50 en forma de sólido blanco.

97

a5

paso 2 - Se calienta hasta homogeneización una suspensión del compuesto 50 (12,15 g, 29,3 mmoles) en THF seco (170 ml) y después se enfría a T.A. A la solución resultante, mantenida en atmósfera de argón, se le añade lentamente el MeNCO (2,85 ml, 46,9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h y en 20 min aparece un precipitado blanco. Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C, se filtra el polvo blanco y se lava con éter, obteniéndose 13,78 g (rendimiento: 100%) del compuesto 51.

10 paso 3 - A una solución agitada del 51 (3,29 g, 6,98 mmoles) en tert-butanol caliente, de calidad HPLC (70 ml), se le añade el tert-butoxido potásico (78 mg, 0,698 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de argón durante 24 h. Se añade una parte alícuota adicional de tert-butoxido
15 potásico (40 mg) y se prosigue calentamiento durante 24 h más. Se añade una tercera parte alícuota y después se calienta durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se le añade una solución acuosa de NH₄Cl (100 ml). Se extrae la mezcla dos veces con EtOAc, se reúnen los extractos
20 orgánicos, se lavan dos veces con H₂O, se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 3 al 5% de MeOH). Se añade una cantidad mínima de EtOAc al sólido blanco recuperado por cromatografía. Se
25 somete el sólido a ultrasonidos, se filtra y se lava con una cantidad mínima de EtOAc, obteniéndose 1,6 g (51%) de la triazolona 52.

paso 4 - Se calienta a reflujo durante 3 h una suspensión de 52 (1,6 g, 3,53 mmoles), MeOH (35 ml) y formaldehído del 37% (28 ml). La solución se vuelve homogénea en unos
30 15 min. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra con vacío, a continuación se añade con agitación el DCM (50 ml).

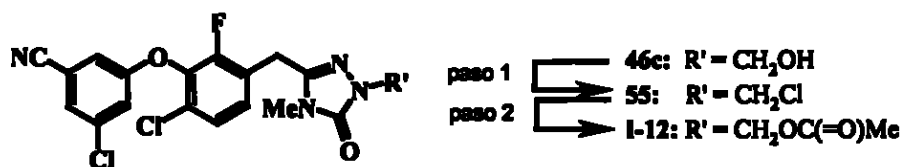
9a

Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con H₂O, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite incoloro (1,9 g) por cromatografía a través de SiO₂, eluyendo con MeOH/DCM (del 2% al 4% de MeOH). Se añade una cantidad mínima de DCM a la espuma blanca y se somete a ultrasonidos (se añaden unas pocas gotas de hexano hasta que se solución sea ligeramente turbia), obteniéndose 1,5 g (88%) del compuesto 53 en forma de sólido blanco.

10 paso 5 - A una suspensión del 53 (1,14 g, 2,36 mmoles), anhídrido succínico (0,28 g, 2,83 mmoles), DMAP (14,4 mg, 0,118 mmoles) y DCM (10 ml) se le añade a T.A. y en atmósfera de argón la DIPEA (0,54 ml, 3,06 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. A la solución transparente se le
15 añade HCl del 10% (10 ml) y se extrae la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se añade una pequeña cantidad de EtOAc a la espuma blanca y se somete la mezcla a ultrasonidos, se filtra, se lava el sólido con una mezcla 1:1
20 de EtOAc/hexano, obteniéndose 1,28 g (93%) del compuesto I-9 en forma de polvo blanco.

Ejemplo 6

3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-
25 4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo éster del ácido acético (I-12)



En un matraz de 100 ml de fondo redondo, secad en estufa, se introduce el compuesto 46c (980 mg, 2,32 mmoles, obtenido en el paso 10 del ejemplo 3), se le añade DCM
30

ax

anhidro (20 ml) y se mantiene la mezcla a -5°C en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añade por goteo durante varios min el SOCl_2 (177 ml, 2,43 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -5°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h.

5 Se vierte la mezcla reaccionante sobre salmuera (10 ml) y se extrae la mezcla resultante con DCM (2x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se

10 obtienen 825 mg (81%) del 55 en forma de espuma blanca.

En un matraz de fondo redondo, secado en estufa, se introduce el 55 (180 mg, 0,41 mmoles) y se mantiene en una corriente de nitrógeno. Se le añade óxido de plata (142 mg, 0,61 mmoles) y ácido acético (69 μl , 1,22 mmoles). Se agita

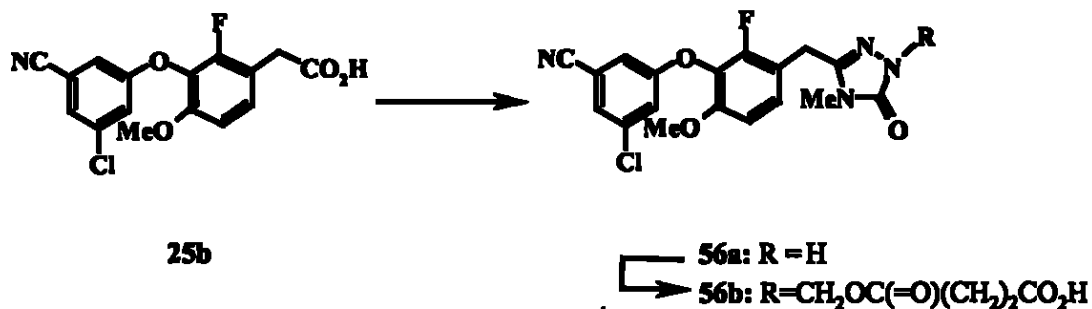
15 la mezcla a T.A. en atmósfera de N_2 . Después de 3 h se filtra el material en bruto a través de un lecho de SiO_2 y se lava con MeOH al 10% en DCM (50 ml). Se concentra el líquido filtrado y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con MeOH al 10% en DCM, de este

20 modo se obtienen 120 mg del compuesto I-12 en forma de espuma blanca (63%).

Ejemplo 7

mono-{3-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster

25 del ácido succínico (56b)



Ver ESQUEMA 5 para los pasos de 1 a 8.

100

98

paso 1 - A una solución de di-isopropilamina (150 ml, 108,3 g, 1,07 moles) en THF (500 ml) enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de N_2 se le añade en un período de 15 min el n-BuLi (100 ml, 1,00 mol, 10 M en hexanos). Se
5 agita la mezcla resultante durante 30 min a -78°C . Se añade una mezcla del 23a (45 ml, 52,110 g, 0,457 moles) y clorotrimetilsilano (130,0 ml, 111,28 g, 1,024 moles) a una velocidad tal que la temperatura interior de la mezcla reaccionante se mantenga por debajo de -50°C . Se agita la
10 solución a -78°C durante 1 h. Se interrumpe la reacción a -78°C por adición de H_2SO_4 1M, se diluye con MTBE y se satura la mezcla con NaCl sólido. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con MTBE (300 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO_4), se filtran y se evaporan los
15 disolventes, obteniéndose 118 g (100%) del compuesto 23b en forma de sólido blanco.

paso 2 - A bromo puro (76,9 ml, 1,50 moles) enfriado a 0°C en un baño de hielo se le añade en porciones el compuesto 23b sólido (126,23 g, 0,500 moles) manteniendo la
20 temperatura interna entre 20 y 45°C (atención: ¡reacción exotérmica!). Se agita la mezcla reaccionante a 58°C durante 2 h. Pasada 1 h de este período se añade más bromo (45,48 g) y se enjuaga el embudo de adición con ciclohexano (10 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se vierte lentamente
25 sobre una solución saturada de NaHSO_3 enfriada con hielo. Después de la adición se satura la mezcla resultante con NaCl sólido, se extrae con MTBE (500 ml y 200 ml), se seca (MgSO_4) y se concentra con vacío, obteniéndose 191 g de 23c. Se
30 destila la mezcla reaccionante a aprox. 60 mbar, obteniéndose 161,53 g de un líquido incoloro que hierve a 110°C y contiene aprox. un 11% del derivado monobromo. Se vuelve a destilar el producto a través de una columna de bolas a

Am

29

aprox. 50 mbar, obteniéndose 141,3 g (78,5%) del compuesto 23c, de punto de ebullición de 93-94° C que tiene una pureza de >99,6 %.

paso 3 - Obtención del iso-PrMgCl.LiCl - Se seca una muestra de LiCl (4,56 g, 107,6 mmoles) con alto vacío aportando calor con un calentador de tipo cañón durante 10 min. Al sólido seco se le añade a 23°C en atmósfera de N₂ el isoPrMgCl (53,8 ml, 107,6 mmoles, solución 2M en THF) y se agita la mezcla resultante a 23° C durante 3 días.

10 A una solución de 23c (1,29 ml, 10 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a -40° C la solución de iso-PrMgCl.LiCl (5,5 ml, 11 mmoles, 2,0 M en THF) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de la mezcla reaccionante por debajo de -30° C. Se prosigue la agitación entre -35 y -30° C
15 durante 1 h, después se calienta a -7° C durante 1 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a -30° C y se añade DMF (1,00 ml, 13 mmoles) en una porción (la temperatura sube hasta -23° C) y se prosigue la agitación entre -25 y +15°C durante 3,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre H₂SO₄ 1 M e hielo y
20 se satura la mezcla resultante con NaCl sólido y se extrae dos veces con MTBE. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 2,17 g (98%) del compuesto 23d en forma de sólido blanco.

paso 4 - A una solución de 3-cloro-5-hidroxi-benzo-
25 nitrilo (3,84 g), K₂CO₃ en polvo (4,2 g) y n-butil-nitrilo se le añade el 23d (5,57 g). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4,5 h, hasta que ha finalizado la reacción según CG/EM. Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre agua y entonces se le añade EtOAc. Se mantiene la
30 mezcla resultante en reposo hasta que se separan las fases. Algunos cristales están presentes en la interfase y sobre las paredes de la capa superior, dichos cristales se filtran y se

101

100

lavan con agua y hexanos. Se concentra con vacío el líquido filtrado, se recoge el residuo en IPA y concentra de nuevo. Se tritura el sólido con hexano y se filtra. Se concentran las aguas madres y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (80:20). Se tritura el producto con IPA, se filtra y se lava con hexanos y se reúnen las fracciones que contienen producto, obteniéndose 1,45 g (83%) del compuesto 24a.

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

A una solución de 24a (2,0 g, 5,64 mmoles) en DCM (20 ml) agitada a 0° C se le añade el KH_2PO_4 (15,35 g, 112,82 mmoles). A esta suspensión se le añade por goteo a 0° C el TFPA. Se agita la mezcla reaccionante durante 48 h. Una vez consumido el material de partida se enfría la mezcla reaccionante a 0° C, se diluye con salmuera y se neutraliza con una solución de bisulfito sódico al 10 % en agua. Se extrae la mezcla resultante con DCM y se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un sólido amarillo que se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (92:8), de este modo se obtienen 1,8 g (94%) del compuesto 24b.

paso 6 - A una solución de 24b (1,8 g, 5,26 mmoles) en DMF (15 ml) se le añade Cs_2CO_3 (3,43 g, 10,52 mmoles) e yodometano (0,74 g, 5,26 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 85° C durante 12 h. Una vez se ha consumido el 24b se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen los extractos y se lavan con agua

103

101

y salmuera. Se seca la fase EtOAc (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 24c en forma de aceite amarillo que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

5 paso 7 - Un matraz de 100 ml de fondo redondo, seco, se somete a un barrido con nitrógeno y se introducen en él el 24c (1,6 g, 4,50 mmoles) y THF anhidro (20 ml). Se enfría la mezcla a -20°C y se le añade por goteo una solución de iso-PrMgCl.LiCl (5,40 ml, 5,40 moles, 2M en THF, ver paso 3). Se
10 agita la mezcla reaccionante durante 2 h a -20°C , se le añade una solución de CuCN.LiCl (0,100 ml, 0,100 moles, 1 M en THF) y se prosigue la agitación a -20°C . A esta mezcla se le añade bromuro de alilo (1,08 g, 9,0 mmoles) y se agita la mezcla durante dos h más. Se interrumpe la reacción por
15 adición de una solución acuosa de NH_4Cl . Se extrae la mezcla con EtOAc y se lava con agua y salmuera. Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite amarillo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo
20 con hexano/EtOAc (95:5), de este modo se obtiene 1 g (70%) del compuesto 25a.

paso 8 - A una solución de 25a (0,100 g, 0,315 mmoles), EtOAc (2 ml), MeCN (2 ml) y agua (3 ml) se le añaden NaIO_4 (0,437 g, 2,050 mmoles) y RuCl_3 (0,001 g, 0,006 mmoles). Una
25 vez consumido el 25a se filtra la mezcla en bruto a través de un lecho de CELITE®, se lava con EtOAc y se reúnen los lavados de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,090 g (85%) de 25b en forma de sólido amarillo. Se seca el acetato
30 de etilo con sulfato sódico y se filtra. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto 25b en forma de sólido amarillo (0,090 g, 85%).

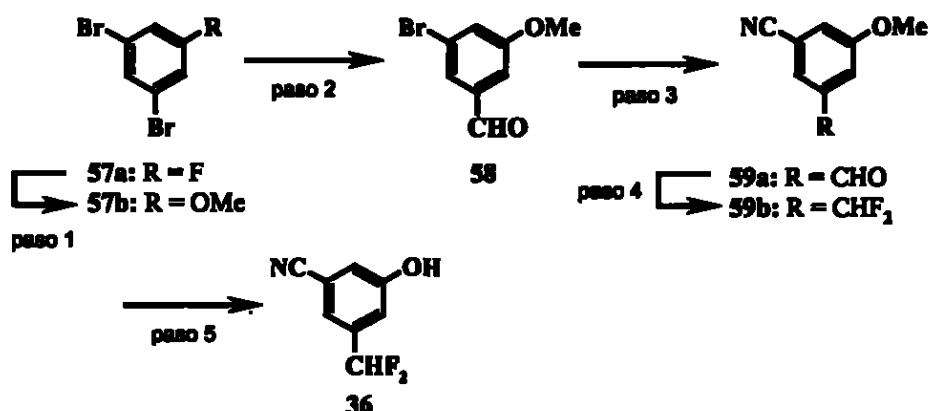
124

192

El compuesto ácido fenilacético 25b se convierte en la triazolona 56a por el procedimiento descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 2. La triazolona puede convertirse en el compuesto 56b por el procedimiento descrito en los pasos 8 y 9 del ejemplo 1.

Ejemplo 8

3-difluormetil-5-hidroxi-benzonitrilo (36)



paso 1 - En atmósfera de N₂ se agita a T.A. durante una noche una solución de 57a, metóxido sódico (1 equivalente) y DMF. Se eliminan los disolventes volátiles con vacío y se reparte el residuo entre Et₂O y agua. Se lava la fase orgánica con una solución de NaOH al 5%, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 57b.

paso 2 - A una solución de 57b (60 g, 0,2256 moles) y Et₂O anhidro (1 l) enfriada a -78° C y mantenida en atmósfera de Ar se le añade por goteo durante 30 min n-BuLi (100 ml, 0,2482 moles, 2,5 M en hexano). Se agita la solución amarilla a -78° C durante 20 min. A la mezcla reaccionante se le añade por goteo DMF seca (19 ml, 248,2 mmoles) durante 15 min y se agita a -78° C durante 10 min, después se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla reaccionante a -30° C durante 30 min. Se coloca el reactor sobre un baño de agua-hielo y se calienta a -10° C. Se vierte la mezcla lentamente sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl (400 ml), enfriada con hielo. Se separa la fase orgánica y se extrae la

208

fase acuosa tres veces con Et₂O. Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite que solidifica en reposo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (desde 97:3 hasta 95:5), obteniéndose el compuesto 58.

paso 3 - Se lleva a cabo la cianación del 58, para obtener el 59a, con Zn(CN)₂, Pd(PPh₃)₄(0) y DMF del modo descrito en el paso 9 del ejemplo 3.

10 paso 4 - Se añade el DAST (21,04 ml, 519 mmoles) a una solución de 59a (15,1 g, 94 mmoles) en DCM (100 ml) en atmósfera de nitrógeno contenido en una botella de NALGENE®. Se añade EtOH (0,013 ml, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla durante 16 h. A continuación se vierte lentamente la mezcla
15 reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Una vez finaliza el desprendimiento de burbujas se añade el DCM (50 ml) y las capas se separan. Se lava la capa orgánica con salmuera (30 ml) y se seca con MgSO₄ anhidro. Se elimina el disolvente y se purifica el producto en bruto mediante dos
20 cromatografías flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0% al 10% en hexanos), obteniéndose el compuesto 59b en forma de sólido blanco.

paso 5 - El éter de metilo 59b se desmetila con HBr y HOAc glacial del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 3,
25 obteniéndose el compuesto 36.

Ejemplo 9

Determinación de los parámetros farmacocinéticos

Se emplean ratas hembra intactas, que pesan entre 200 y 250 g. Se forman grupos de tres o cinco ratas para cada nivel
30 de dosis de un compuesto experimental y se emplea además una rata como control, esta rata recibe únicamente el excipiente. Se deja que los animales tengan libre acceso al pienso y al

agua a lo largo del ensayo. Se formula la sustancia a ensayar en forma de suspensión que contiene hidroxipropil-celulosa, polisorbato 80 y alcohol bencílico, ajustada a pH 3,5 con HCl o NaOH en una dosis equivalente a 0,127 mmoles que se administra por vía oral. Se extrae una muestra de sangre (0,3 ml) del seno orbital de las ratas tratadas en las 2, 4, 6 y 8 h y mediante punción cardíaca a las 24 h. Se extrae una muestra de sangre por lo menos de 0,3 ml de los animales no tratados a las 3 h de recibir su dosis. Se añade a las muestras oxalato potásico/NaF y heparina lítica, las muestras se guardan sobre hielo mientras dura el procedimiento de muestreo. Se centrifugan las muestras a -4°C en una centrífuga refrigerada lo antes posible y se almacenan las muestras de plasma a -20°C inmediatamente después de la centrifugación y posteriormente se trasladan a un congelador de -80°C hasta el momento del análisis. Se mezclan partes alícuotas de plasma (0,05 ml) con 0,35 ml de un patrón interno (y 0,05 ml de acetonitrilo que contiene un 0,1% de ácido fórmico. Se prepara un conjunto de patrones de calibrado mezclando partes alícuotas de 0,05 ml de plasma de las ratas no tratadas con partes alícuotas de 0,05 ml de la solución patrón en acetonitrilo que contiene un 0,1% de ácido fórmico y partes alícuotas de 0,35 ml del patrón interno en acetonitrilo que contiene un 0,1% de ácido fórmico). Se trata a fondo cada muestra de plasma y cada patrón de calibrado en el vórtex y después se centrifugan (3000 rpm) a 4°C durante 20 min para precipitar la proteína. Se trasvasa cada uno de los líquidos sobrenadantes de la centrifugación a un vial separa de inyección para los análisis LC/EM/EM.

Tabla 2				
compuesto	dosis (mg/kg)	AUC ^{1,4} (µg·h/ml)	Cp ^{2,4} (2 h) (µg/ml)	Cp ⁴ (6 h) (µg/ml)
I-5	200	182	10,7	13,4
I-5	700	233	10,5	15,6
original ³	152	68,8	2,74	5,02
original	530	85,4	3,18	5,97
I-2	200	204	10,5	15,2
I-2	700	218	11,4	13,9
I-9	200	189	7,37	14,8
I-9	700	272	9,4	20,5
I-7	200	127	8,60	8,72
I-7	700	214	12,1	12,9
I-4	200	372	11,8	21,8
I-4	700	613	13,3	27,5

^{1.} AUC = área debajo de la curva de la concentración frente al tiempo (0-24 h) calculada por la regla del trapezoide lineal.

^{2.} Cp es la concentración de plasma en un momento predeterminado después de la inyección.

^{3.} compuesto original

Las dosis del I-5 y del compuesto original son equimolares.

^{4.} En todos los casos, el compuesto determinado en el plasma es la triazolona original. Las concentraciones de profármaco se sitúan en el nivel de detección del ensayo o por debajo.

Ejemplo 10

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

El ensayo de la HIV-1 RT se lleva a cabo en placas de 5 96 hoyos MultiScreen MADVNOB50 de Millipore utilizando enzi-

mas recombinantes purificadas y un cebador/molde del tipo poli(rA)/oligo(dT)₁₈ en un volumen total de 50 µl. Los componentes del ensayo son 50 mM Tris/HCl, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 6 mM MgCl₂, 5 µM dTTP, 0,15 µCi dTTP-[H³], 5 µg/ml de 5 poli(rA) prefusionado sobre 2,5 µg/ml de oligo(dT)₁₈ y un intervalo de concentraciones de inhibidor en una concentración final del 10% de DMSO. Se inician las reacciones añadiendo 4 nM de la RT del HIV-1 y, después de una incubación a 37°C durante 30 min, se interrumpen por adición 10 de 50 µl de TCA del 20% enfriado con hielo y se dejan precipitar a 4°C durante 30 min. Se recogen los precipitados aplicando vacío a la placa y lavando sucesivamente con 3 x 200 µl de TCA del 10% y 2 x 200 µl de etanol del 70%. Finalmente se secan las placas y se realiza el recuento de la 15 reactividad en un aparato Packard TopCounter después de la adición de 25 µl de líquido de centelleo a cada hoyo. Las IC₅₀ (tabla 2) se calculan por la representación gráfica del % de inhibición frente a los log₁₀ de las concentraciones del inhibidor.

Compuesto n°	HIV-RT IC ₅₀ (µM)
I-1	0,0074
I-2	0,4421
I-3	0,0637
I-4	0,1091
I-5	0,956
I-6	0,0102
I-7	1,25
I-8	0,0176
I-9	0,965
I-10	0,0108
I-11	0,6626
I-12	0,2903

Ejemplo 11

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Composición para la administración oral (A)

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

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas 5 que contienen aprox. 100 mg cada una; una cápsula contiene aprox. la dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

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

Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. A continuación se seca la 10 formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen aprox. 20 mg del compuesto activo) con una máquina apropiada para la fabricación de las tabletas.

Composición para la administración oral (C)

Ingrediente	% p./p.
compuesto activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g

sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromas	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada, cantidad suf.	hasta 100 ml

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

Formulación para supositorios (E)

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

Se funden y se mezclan en un baño de vapor todos los
5 ingredientes a la vez y se vierte la masa fundida en moldes,
que contienen 2,5 g de peso total.

Las características descritas en la descripción prece-
dente o en las reivindicaciones anexas, o en las figuras
anexas, expresadas en sus formas específicas o en términos de
10 un medio para la ejecución de la función o método o proceso
descritos para lograr el resultado apetecido, si fuera
apropiado, pueden, a título individual o bien en forma de
cualquier combinación de dichas características, utilizarse
para la realización de la invención en las diversas formas de
15 la misma.

La invención precedente se ha descrito con algún
detalle a título ilustrativo y ejemplar, con el fin de darle
claridad y hacerla comprensible. Es obvio para el expert en
la materia que se pueden introducir cambios y modificaciones
20 manteniéndose dentro del alcance de las reivindicaciones
anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la descripción
anterior tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El

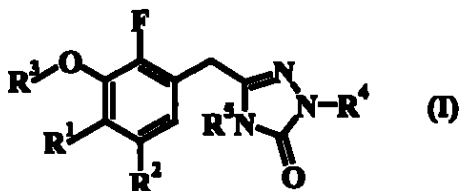
alcance de la invención viene, por tanto, determinado no con referencia a la descripción anterior, sino con referencia a las siguientes reivindicaciones anexas, junto con la totalidad de equivalentes contemplados en dichas reivindicaciones.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan a la misma como referencia en su totalidad para cualquier fin en la misma extensión en la que cualquier patente, solicitud de

10 patente o publicación lo denote individualmente.

Reivindicaciones

1. Un compuesto que se ajusta a la fórmula I



en la que:

- 5 R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
 R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno y ciano;
 10 R^4 es CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ o $CH_2OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y
 los hidratos, solvatos y sales del mismo.

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

- 15 R^1 es halógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es un fenilo sustituido en las posiciones 3,5 por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno y ciano;
 20 R^4 es CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ o $CH_2OC(=O)CH_2C(=O)OH$;
 R^5 es alquilo C_{1-6} .

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

- R^1 es cloro, bromo, metilo o etilo;
 25 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es 3-cloro-5-ciano-fenilo, 3,5-diciano-fenilo o 3-ciano-5-difluormetil-fenilo;
 R^4 es CH_2OH , $CH_2OC(=O)(CH_2)_2C(=O)OH$ o $CH_2OC(=O)CH_2C(=O)OH$;
 R^5 es metilo.

111

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es:

3-cloro-5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo;
5 lo;

mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-isofthalonitrilo;
10 mono-{3-[4-cloro-3-(3,5-díciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}
15 éster del ácido succínico;

3-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo;
20 mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

3-difluormetil-5-[2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-6-metil-fenoxi]-benzonitrilo;
25

mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

3-[6-bromo-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo;
30

179

mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico; o

3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo éster del ácido acético.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

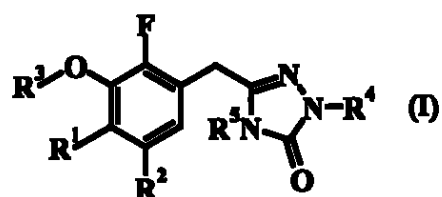
15 mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico;

mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} éster del ácido succínico.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para el uso como medicamento.

7. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y suficiente.

8. Un proceso para la obtención de un heterociclo que se ajusta a la fórmula I



que consta de los pasos siguientes:

(a) poner en contacto una solución del heterociclo I
($R^4 = H$) con formaldehído acuoso; y

(b) poner en contacto el compuesto N-hidroximetilo I
5 ($R^4 = CH_2OH$) resultante, con un agente acilante.

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-10-004
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

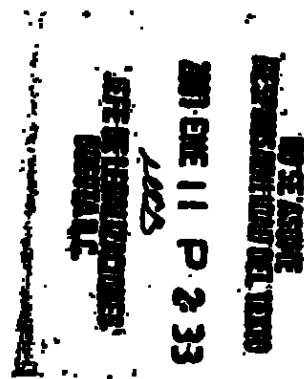
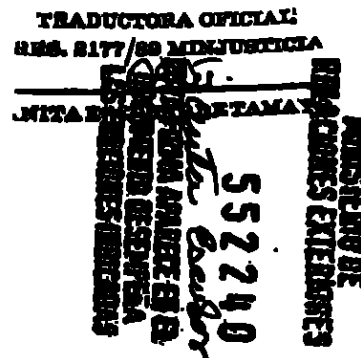
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por N. Williams
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas.

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el 6 de julio de 2005
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 05024431-13
9. Sello/Estampilla
Departamento de Estado
Estados Unidos de América
10. Firma: (ilegible)
Sonya N. Johnson



115

**LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

08 de junio de 2005

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 15 de noviembre de 2004.**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS**

(firma: ilegible)

N. WILLIAMS

Funcionario que Certifica

118

116

Forma PTO-1685	
1-3-92	
CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO	
PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND
3. Naturaleza del traspaso: [x] TRASPASO II	
Fecha de Ejecución del Traspaso: <u>30 de septiembre de 2004</u>	
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente No. R0223A-PRO Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) No. Serial EE.UU. 60/591.311, presentada el 27 de julio de 2004	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green Dirección: ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito y cobrar cualquier derecho adicional que se requiera a la cuenta de depósito No. 18-1700. 8. Número de la cuenta de depósito: 18-1700

119

11.2

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

Brian L. Buckwelter	Reg. No. 46.585	(firma: ilegible)	11 / 12 / 04
Nombre de la Persona que Firma		Firma	Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: [3]

700131085

PATENTE

REEL: 015376 FRAME: 0685

A20

País: _____

Ref de Basilea No. 22706

TRASPASO II

ROCHE PALO ALTO LLC (Cedente), una sociedad del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente cede a

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

todo su derecho, título e Interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial EE.UU. 60/591.311, presentada el 27 de julio de 2004, llamada

COMPUESTOS DE BENCILTRIAZOLONA COMO INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA

Por James Patrick Dunn, Todd Richard Elworthy, Dimitrios Stefanidis, y Zachary Kevin Sweeney

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud subsiguiente que reivindica esta solicitud No. Serial 60/591.311 como prioridad. Respecto a la invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 22 de

119

septiembre de 2004 por James Patrick Dunn, Todd Richard Elworthy y Zachary Kevin Sweeney y el 28 de septiembre de 2004 por Dimitrios Stefanidis.

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho a presentar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los Estados Unidos anteriores cedida por el Cedente en esta Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión adicional y escritos así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar de todos los derechos de esta Cesión.

Palo Alto, California, EU.

Fecha: 9 / 30 / 04

ROCHE PALO ALTO LLC

Por: (firma: ilegible)

Grant D. Green

Director Legal de Propiedad
Intelectual

122

129

RECONOCIMIENTO

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

El 30 de septiembre de 2004, ante mí, Bárbara Nolan, Notario Público, compareció personalmente Grant D. Green, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto, y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

Bárbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)

Caso No R0223A-PRO

USSN 60/591.3118

REGISTRADO: 11/15/2004

PATENTE

REEL: 015376 FRAME: 0687

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de enero de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

123

Si Case 22706
Colombia assign II
121

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by N. Williams

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

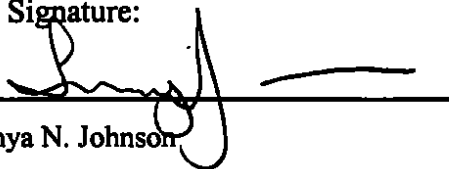
6. the sixth of July, 2005

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

8. No. 05024431-13

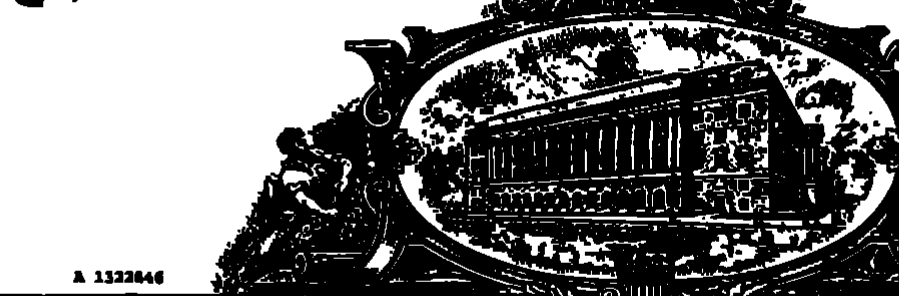
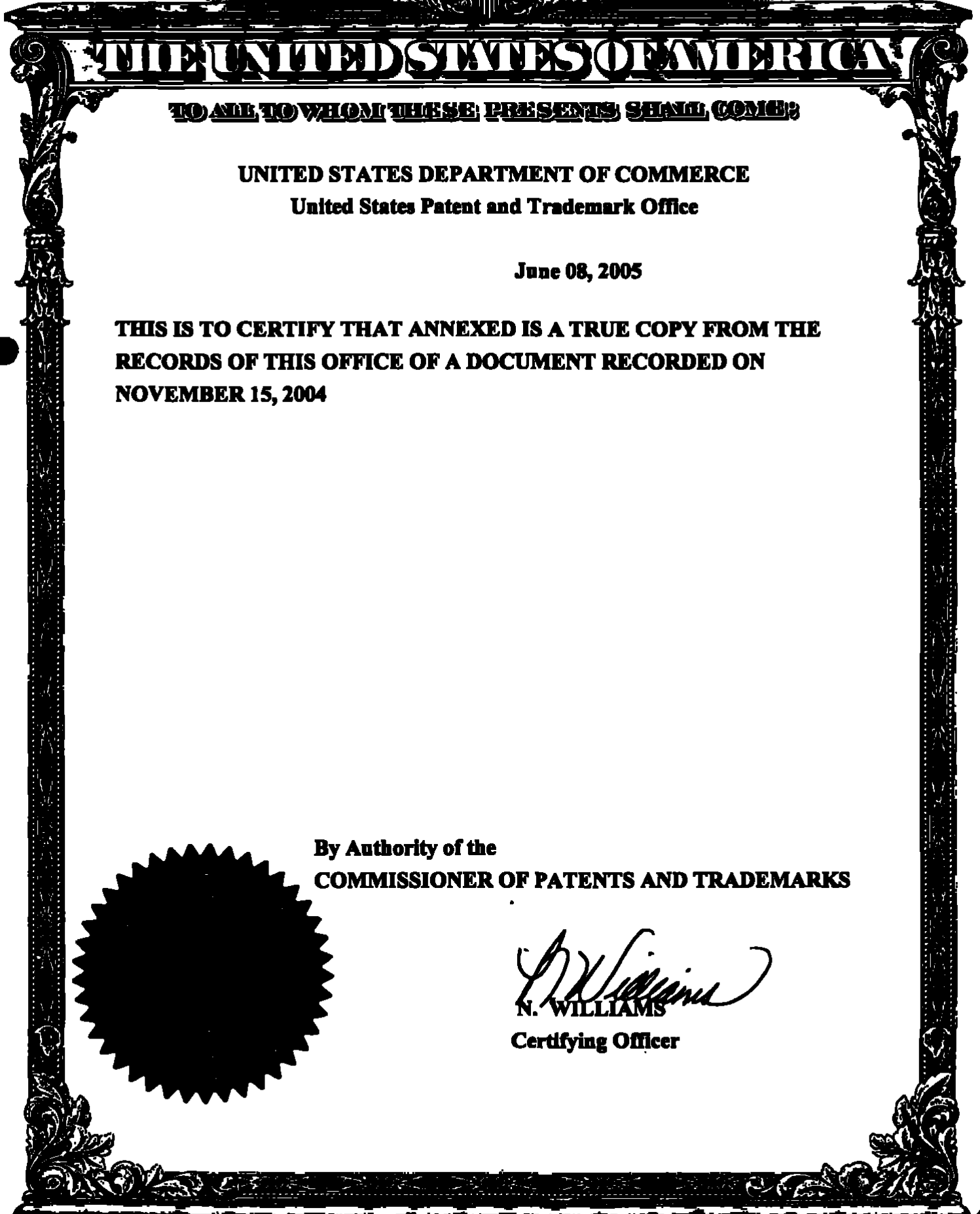
9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

Case 22706
Colombo assign II
122

A 1322846



THE UNITED STATES OF AMERICA

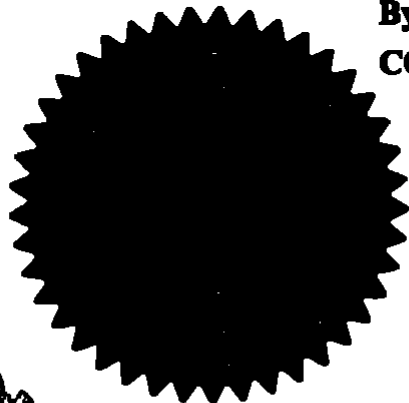
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

June 08, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
NOVEMBER 15, 2004**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**




**N. WILLIAMS
Certifying Officer**

725

123

Form PTO-1588 1-8-02		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		2. Name and address of receiving party(ies): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND	
3. Nature of conveyance: [x] ASSIGNMENT [] Execution Date of Assignment: <u>September 30, 2004</u>			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is A. Patent Application No.(s) B. Patent No.(s) <u>U.S. Serial No. 60/591,311, filed July 27, 2004.</u> Attorney Docket No. R0223A-PRO			
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: <u>Grant D. Green</u> Address: <u>ROCHE PALO ALTO LLC</u> <u>PATENT LAW DEPARTMENT, M/S A2-250</u> <u>3431 HILLVIEW AVENUE</u> <u>PALO ALTO, CALIFORNIA 94304</u>		6. Total number of applications and patents involved: <u>ONE</u>	
		7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ <u>40.00</u> [x] Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.	
		8. Deposit Account Number: <u>18-1700</u>	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.			
<u>Brian L. Buckwalter, Reg. No. 46,585</u> Name of Person Signing		<u>Brian L. Buckwalter</u> a/k/a/c/f Signature Date	
Total number of pages including cover sheet, attachments and document: <u>(3)</u>			

Reel:128004v1

726

124

IOSCIENCE PAT

ID:6508555322

NOV 15 '04

9:54 No.001 P.02

Country: _____
Patent Ref. No. 22706

ASSIGNMENT II

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

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

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/591,311, filed July 27, 2004, entitled

**BENZYLTRIAZOLONE COMPOUNDS AS
NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS**

by James Patrick Dunn, Todd Richard Elworthy, Dimitrios Stefanidis, and Zachary Kevin Sweeney

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/591,311 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on September 22, 2004 by James Patrick Dunn, Todd Richard Elworthy and Zachary Kevin Sweeney, and on September 28, 2004 by Dimitrios Stefanidis.

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

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

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

Case No. R0223A-PRO
Doc#126400v1

Page 1 of 2

USPN 60/591,311

**PATENT
REEL: 016376 FRAME: 0686**

127

125

Assignment II cont'd

Ref. 22706

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

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO IJC

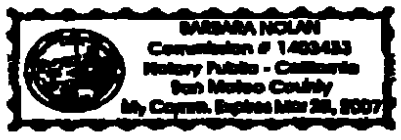
Date: 9/30/04

By: [Signature]
Grant D. Green
Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

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

On September 30, 2004, before me, Barbara Nolan, Notary Public, personally appeared Grant D. Green, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal

Barbara Nolan

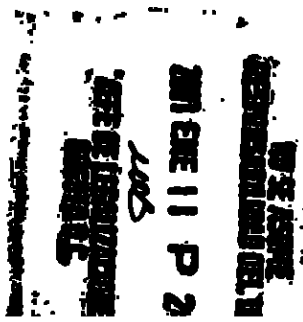
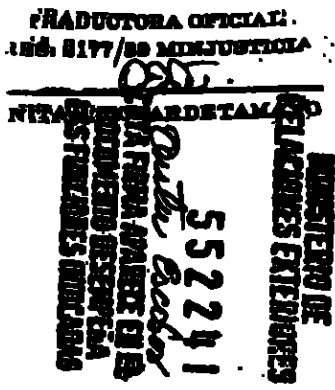
178

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-10-005
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por H. L. Jackson
- 3. actuando como Funcionario que Certifica
- 4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas
- Certificado
- 5. en Washington, D.C.
- 6. el 6 de julio de 2005
- 7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8. No. 05024431-14
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Departamento de Estado
- Sonya N. Johnson
- Estados Unidos de América



127

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

19 de abril de 2005

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 28 de septiembre de 2004.**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS**

(firma: ilegible)

H. L. JACKSON

Funcionario que Certifica

7187

128

Forma PTO-1685	
1-3-02 CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO	
PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: 1. James Patrick DUNN 2. Todd Richard ELWORTHY 3. Dimitrios STAFANIDIS 4. Zachary Kevin SWEENEY	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Naturaleza del traspaso: ☒ TRASPASO Fecha de Ejecución del Traspaso: (1) 22 de septiembre de 2004 (2) 22 de septiembre de 2004; (3) 28 de septiembre de 2004; (4) 22 de septiembre de 2004	
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente No. R0223A-PRO A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) No. Serial EE.UU. 60/591.311, presentada el 27 de julio de 2004	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304	6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 [] Adjunto [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito 8. Número de la cuenta de depósito: 18-1700

7432

129

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

Brian L. Buckwelter Reg. No. 46.585 (firma: ilegible)

Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha
--------------------------------	-------	-------

Número total de páginas Incluyendo carátula, anexos y documento: [5]

700118622

PATENTE

REEL: 015195 FRAME: 0647

133

139

TRASPASO I

POR CUANTO, NOSOTROS, James Patrick Dunn, Todd Richard Elworthy Dimitrios Stafanidis y Zachary Kevin Sweeney ("Cedentes"), con las respectivas direcciones indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto, llamada

"COMPUESTOS DE BENCILTRIAZOLONA COMO INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA"

(la "Invención"), descrita en la solicitud de patente No. Serial de los EE.UU. 60/591.311, presentada el 27 de julio de 2004, para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, ROCHE PALO ALTO LLC, una sociedad de Delaware, que tiene su dirección en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), desea perfeccionar su derecho sobre la invención y en las Patente(s) de Invención que se obtendrán por lo tanto de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, los Cedentes reconocemos el interés de Roche en la Invención y por lo tanto cedemos a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos todos nuestros derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la Invención, según se describe y reivindica en la Solicitud, o en cualquier solicitud de patente subsiguiente bajo 35 U.S.C. § 111(a), que reivindica beneficio de dicha Solicitud bajo 35 U.S.C. § 119(e), o 35 U.S.C.

134

131

§120, o en cualquier continuación, continuación en parte, de prosecución continuada, divisional, sustituto, reexpedición, re-examen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la invención, solicitud, y Patente(s) de Invención será posesión de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención haya podido ser otorgada.

Los Cedentes por el presente convienen que tienen pleno derecho para ceder todo el interés en el presente cedido y no han ejecutado ningún acuerdo en conflicto con el presente.

Los Cedentes además convienen ejecutar y entregar cuando se les solicite y sin demora indebida, a Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar esta cesión y perfeccionar el título a la invención, Solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes que reivindican prioridad sobre ella.

Los Cedentes además convienen cooperar y participar en cualquier administración o procedimiento legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables por Roche, sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener, mantener, y ejecutar la protección de patente en la invención en todos los países, siempre y cuando que Roche reembolse a los Cedentes cualquier gasto incurrido en relación con ellos por los Cedentes.

Esta cesión entra en vigencia desde la primera fecha de ejecución de este documento o la fecha de presentación acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para la Solicitud, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud.

138

132

He leído y entiendo este documento de Cesión para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con él, como se indica por mi firma puesta a continuación.

Firma (ilegible)	Fecha	9 / 122 / 04
James Patrick Dunn		
270 Portola Court, Los Altos, California 94022, USA		
Firma (ilegible)	Fecha	22 de septiembre de 2004
Todd Richard Elworthy		
172 Eleanor Avenue, Los Altos, California 94022, USA		
Firma (ilegible)	Fecha	28 de septiembre de 2004
Dimitrios Stefanidis		
278 Monroe Drive, No. 14, Mountain View, California 94040, USA		
Firma (ilegible)	Fecha	9 / 22 / 04
Zachary Kevin Sweeney		
143 King Street, Redwood City, California 94062, USA		

Documento No. 12623v1	Caso No. R0223A-PRO
	No. Serial 60/591.311

PATENTE
REEL: 015195 FRAME: 0649

136

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

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

El 22 de septiembre de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público, comparecieron personalmente James Patrick Dunn, Todd Richard Elworthy y Zachary Kevin Sweeney

☐ a quien conozco personalmente
☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que ellos firmaron el mismo como personas autorizadas, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actuó, firmó el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

_____ OPCIONAL _____

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto
Título o Tipo de Documento: Traspaso I a Roche Palo Alto LLC (R0223A-PRO)

Fecha del Documento: _____

Número de Páginas: ____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: ninguno

Competencia Relvindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☒ **Persona Natural**
- ☐ **Funcionario Corporativo – Cargo(s):**
- ☐ **Socio –** ☐ **Limitado** ☐ **General**
- ☐ **Apoderado**
- ☐ **Fiduciario**
- ☐ **Guardián o Conservador**
- ☐ **Otro:** _____

El Signatario es Representante de: sí mismo

**HUELLA PULGAR
DERECHO**

Punta del pulgar acá

PATENTE

REEL: 015195 FRAME: 0650

135

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

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

El 28 de septiembre de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público, comparecieron personalmente Dimitrios Stafanidis

☐ a quien conozco personalmente
☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

_____ OPCIONAL _____
Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto
Título o Tipo de Documento: Traspaso l a Roche Palo Alto LLC (R0223A-PRO)
(No. Serial EU 60/591.311)

739

136

Fecha del Documento: _____

Número de Páginas: ____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: ninguno

Competencia Relvindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☒ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardlán o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: sí mismo

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

REGISTRADO

PATENTE

REEL: 015195 FRAME: 0651

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de enero de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
Res. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

140

Colombia assign I

137

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by H. L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

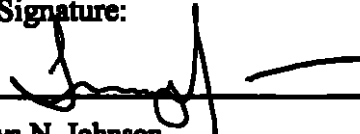
6. the sixth of July, 2005

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

8. No. 05024431-14

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

Base 22706
R0223
Assign I.

Columbia 139

A 1309570

THE UNITED STATES OF AMERICA

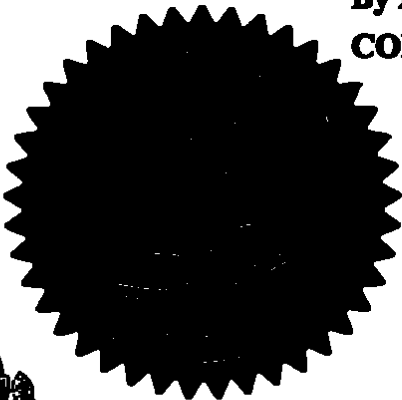
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 19, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
September 28, 2004

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

139

Form PTO-1506 1-3-02		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): 1. James Patrick DUNN 2. Todd Richard ELWORTHY 3. Dimitrios STAFANIDIS 4. Zachary Kevin SWEENEY		2. Name and address of receiving party(ies): ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT Execution Date of Assignment: (1) 22 September 2004 (2) 22 September 2004; (3) 28 September 2004; (4) 22 September 2004			
4. Application number(s) or patent number(s): A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 80/591,311 filed July 27, 2004		Attorney Docket No. R0223A-PRO B. Patent No.(s)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304		6. Total number of applications and patents involved: <u>ONE</u>	
		7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ <u>40.00</u> ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account	
		8. Deposit Account Number: <u>18-1700</u>	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. <u>Brian L. Buckwalter, Reg. No. 46,585</u> Name of Person Signing <u><i>Brian L. Buckwalter</i></u> Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments and document: (5)			

RETURN FAX (650) 855-5322

128361v1

700118622

PATENT
REEL: 016195 FRAME: 0647

143

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, James Patrick Dunn, Todd Richard Elworthy, Dimitrios Stefanidis, and Zachary Kevin Sweeney ("Assignors"), having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,

**BENZYLTRIAZOLONE COMPOUNDS AS
"NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS"**

(the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No. 60/591,311, filed July 27, 2004, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

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

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Roche's interest in the Invention and hereby assign to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in the Application, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(a), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Roche, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

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

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

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

141

ASSIGNMENT I

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

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

Signature James Patrick Dunn Date 9/22/04
James Patrick Dunn
270 Portola Court, Los Altos, California 94022, USA

Signature Todd Richard Elworthy Date 22 Sept 2004
Todd Richard Elworthy
~~300 Oak Ridge Road, Los Gatos, California 95033, USA~~
172 Eleanor Avenue, Los Altos, California 94022, USA

Signature Dimitrios Stefankis Date 28 Sept 2004
Dimitrios Stefankis
278 Monroe Drive, No. 14, Mountain View, California 94040, USA

Signature Zachary Kevin Sweeney Date 9/22/04
Zachary Kevin Sweeney
143 King Street, Redwood City, California 94062, USA

148

142

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara

} ss.

On September 22, 2004 before me, Barbara Nolan, Notary Public

(Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe", Notary Public))

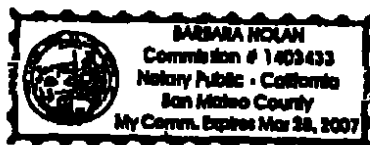
personally appeared James Patrick Dunn, Todd Richard Elworthy and Zachary Kevin Sweeney

(Name(s) of Signer(s))

L personally known to me

XX proved to me on the basis of satisfactory evidence

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



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Barbara Nolan
Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment 1 to Roche Palo Alto LLC (R0223A-PRD)

Document Date: _____

Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☒ Individual

☐ Corporate Officer - Title(s): _____

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

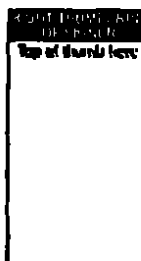
☐ Attorney in Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer is Representing: Self



7/6

143

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara

ss.

On September 28, 2004 before me, Barbara Nolan, Notary Public

Date

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

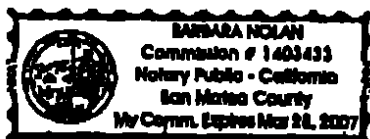
personally appeared Dimitrios Stefanidis

(Name of Signer)

☐ personally known to me

☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

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



Printed Name and Title

WITNESS my hand and official seal.

Barbara Nolan
Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment 1 to Roche Palo Alto LLC
R0223A-PRO (US Serial No. 60/591,311)

Document Date:

Number of Pages:

Signer(s) Other Than Named Above:

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name:

☒ Individual

☐ Corporate Officer — Title(s):

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney in Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other:

Signer is Representing: self



RECORDED: 09/28/2004

PATENT
REEL: 015195 FRAME: 0651

143

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 36
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

06 FEB. 2007

Fecha

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

145

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 150

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	7 11312
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/007893
	Fecha inicio fase nacional	27/02/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2673
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

23 FEB. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

lerazo