

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 828 951**

51 Int. Cl.:

A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2015 PCT/US2015/022868**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15153304**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2015 E 15774282 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2020 EP 3125894**

54 Título: **Profármacos de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH**

30 Prioridad:

01.04.2014 US 201461973689 P

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

28.05.2021

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**BURGEY, CHRISTOPHER, S.;
FRITZEN, JEFFREY, F.;
BALSELLS, JAUME y
PATEL, MEHUL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 828 951 T3

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

DESCRIPCIÓN

Profármacos de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

- 5 El listado de secuencias de la presente solicitud se envía electrónicamente a través de EFS-Web como un Listado de secuencias con formato ASCII con el nombre de archivo "23744-US-PSP-SEQLIST-01APR2014", con fecha de creación del 1 de abril de 2014, y un tamaño de 1,92 kb. Este listado de secuencias enviado a través de EFS-Web forma parte de la memoria descriptiva y se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

10 **Antecedentes de la invención**

El retrovirus denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente las cepas conocidas como VIH tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), se han vinculado desde el punto de vista etiológico a la enfermedad inmunosupresora conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los individuos seropositivos para el VIH son inicialmente asintomáticos, pero normalmente desarrollan el complejo relacionado con el SIDA (CRS), seguido del SIDA. Los individuos afectados presentan inmunosupresión grave, lo que los hace altamente susceptibles a infecciones oportunistas debilitantes y, en última instancia, mortales. La replicación del VIH por parte de la célula huésped requiere la integración del genoma vírico en el ADN de la célula huésped. Dado que el VIH es un retrovirus, el ciclo de replicación del VIH requiere la transcripción del genoma de ARN vírico en ADN a través de una enzima conocida como transcriptasa inversa (RT).

La transcriptasa inversa tiene tres funciones enzimáticas conocidas: La enzima actúa como una ADN polimerasa ARN dependiente, como una ribonucleasa y como una ADN polimerasa ADN dependiente. En su papel como una ADN polimerasa ARN dependiente, la RT transcribe una copia de ADN monocatenario del ARN vírico. Como una ribonucleasa, la RT destruye el ARN vírico original y libera el ADN que se acaba de producir a partir del ARN original. Y como una ADN polimerasa ADN dependiente, la RT produce una segunda cadena de ADN complementaria, utilizando la primera cadena de ADN como molde. Las dos cadenas forman un ADN bicatenario, que se integra en el genoma de la célula huésped mediante la enzima integrasa.

30 Se sabe que los compuestos que inhiben las funciones enzimáticas de la RT del VIH inhibirán la replicación del VIH en las células infectadas. Estos compuestos son útiles en la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH en los seres humanos. Entre los compuestos aprobados para su uso en el tratamiento de la infección por VIH y el SIDA, están los inhibidores de la RT 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxiinosina (ddI), 2',3'-didesoxicitidina (ddC), d4T, 3TC, nevirapina, delavirdina, efavirenz, abacavir, emtricitabina y tenofovir. El estándar de atención actual es emplear terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La terapia TARGA se define como la combinación de 3 agentes de al menos 2 clases mecánicas diferentes. Si bien los regímenes de tratamiento basados en TARGA que emplean inhibidores de la RT son eficaces para tratar la infección por VIH y el SIDA, sigue existiendo la necesidad de desarrollar fármacos antivíricos para el VIH que incluyan inhibidores de la RT adicionales. Un problema particular es el desarrollo de cepas mutantes del VIH que sean resistentes a los inhibidores conocidos. El uso de inhibidores de la RT para tratar el SIDA a menudo conduce a virus que son menos sensibles a los inhibidores. Normalmente, esta resistencia es el resultado de mutaciones que se producen en el segmento de la transcriptasa inversa del gen pol. El uso continuado de compuestos antivíricos para prevenir la infección por VIH inevitablemente dará como resultado la aparición de nuevas cepas resistentes del VIH. Por consiguiente, existe una necesidad particular de nuevos inhibidores de la RT que sean eficaces frente a las cepas mutantes del VIH.

Los documentos WO 2009/067166 y WO 2011/126969 divulgan determinados profármacos inhibidores de la RT. Cleo *et al.*, J. Chem. Soc. 1954, págs. 2693-2702 divulgan determinados derivados del sistema 4-oxo-3-(2-piridil)piridocolina y, en particular, divulgan 6-metil-6'-fenoxi-2,2'-metilendipiridina. Sweeney *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chem. Letters 2008, vol. 18, págs. 4348-4351, divulga una serie de triazolonas que se ha descubierto que son inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH. El documento WO 2001/034578 divulga determinados azoles sustituidos (incluyendo, por ejemplo, determinados imidazoles y bencimidazoles) que tienen actividad anti-*Helicobacter pylori*. En particular, El documento WO '578 divulga 1-[(3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metil]-1H-bencimidazol (véase el Compuesto 91 en la página 40). El documento WO 2004/085406 y el correspondiente documento US 7189718 divulgan determinadas bencilpiridazinonas como inhibidores de la transcriptasa inversa. El documento WO 2005/102989 y el correspondiente documento US 7166738 divulgan determinadas N-fenil 2-fenilacetamidas como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. El documento WO 2006/067587 divulga determinados derivados de biaril éter como moduladores de la enzima transcriptasa inversa. Los documentos WO 2007/045572 y WO 2007/045573 divulgan determinadas 2-(2-fenoxifenil) N-fenil acetamidas como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. El documento WO 2008/076225 divulga determinados indazoles, benzotriazoles y compuestos bicíclicos relacionados como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. El documento WO 2009/067166 divulga determinadas ariloxi-, cicloalquiloxi- y heterocicloalquiloxi-piridinas y compuestos relacionados. Los compuestos son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de la infección por VIH. Entre los compuestos divulgados están determinadas 3-(fenoxi 3,5-disustituido)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-4-(sustituidas)piridin-2(1H)-onas. El documento US 2004/0192704 divulga determinadas triazolonas, oxadiazolonas y tiadiazolonas de 5 miembros 3-(fenoxi)bencilo sustituidas. Los compuestos se divulgan como inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, útiles para el tratamiento o la profilaxis de

las enfermedades mediadas por el VIH. Los documentos US 2007/0021442 y WO 2007/015812 divulgan determinados compuestos aromáticos. Los compuestos son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de la infección por VIH. Los documentos WO 2009/067166 y WO2011/120133 divulgan inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH. El documento WO 2011/126969 divulga profármacos de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos del VIH.

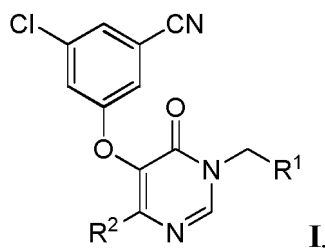
Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a determinados derivados de 4-pirimidinonas. Se cree que los compuestos de Fórmula I son profármacos que pueden metabolizarse *in vivo* en compuestos de Fórmula I' (definidos a continuación) que son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Los compuestos de Fórmula I' inhiben la función polimerasa de la transcriptasa inversa del VIH-1 y, más particularmente, inhiben la actividad de la ADN polimerasa dependiente de ARN de la transcriptasa inversa del VIH-1. Los compuestos de Fórmula I' también exhiben actividad contra formas de VIH resistentes a fármacos (por ejemplo, cepas mutantes de VIH-1 en las que la transcriptasa inversa tiene una mutación en lisina 103 → asparagina (K103N) y/o tirosina 181 → cisteína (Y181C)). Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I, que pueden usarse para facilitar la administración de compuestos de Fórmula I', pueden exhibir una resistencia cruzada disminuida frente a terapias antivíricas aprobadas actualmente. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I (incluidos los hidratos y solvatos de los mismos) son útiles, por ejemplo, en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, la profilaxis de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH y en la profilaxis, el tratamiento y el retraso del inicio o la progresión del SIDA y/o el CRS, ya sea como compuestos *per se*, o como ingredientes de composiciones farmacéuticas, ya sea en combinación o no con otros antivíricos frente al VIH, antiinfecciosos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas.

La Publicación de Solicitud de Patente Internacional número WO 00/03998 (Noviro Pharmaceuticals Limited) divulga determinadas 6-bencil-4-oxopirimidinas sustituidas, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen. La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos número US 2005/0065145 (Syrrix Inc.) divulga determinados inhibidores de dipeptidil peptidasa.

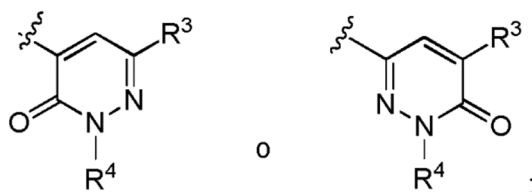
Descripción detallada de la invención

La invención incluye compuestos de Fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que

R¹ es

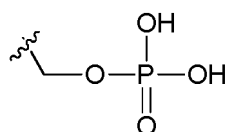


40

R² es halo o -alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 de -F;

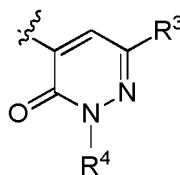
R³ es (a) halo, (b) -alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 de -F, o (3) fenilo sustituido con halo; y

R⁴ es

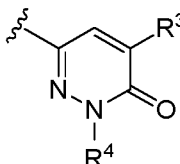


45

En la Realización A de esta invención hay compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹ es



5 En la Realización B de esta invención hay compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que **R¹** es

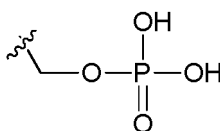


10 En otra realización de esta invención hay compuestos de Fórmula I o la Realización A o la Realización B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que **R²** es metilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; o etilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; y más particularmente, **R²** es -CHF₂, -CF₃, o -CF₂CH₃.

15 En otra realización de esta invención hay compuestos de Fórmula I o la Realización A o la Realización B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que **R³** es -F; -Cl; metilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; etilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; o fenilo sustituido con -F; y más particularmente, **R³** es -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, o fenilo sustituido con -F.

20 En otra realización de esta invención hay compuestos de Fórmula I, la Realización A o la Realización B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

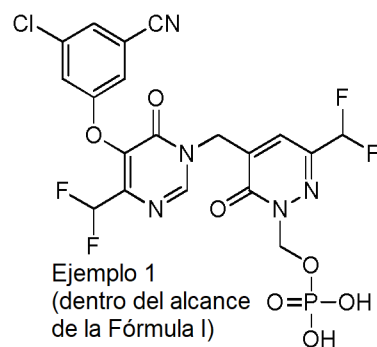
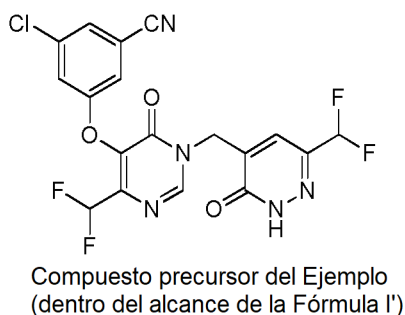
R² es metilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; o etilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; y más particularmente, **R²** es -CHF₂, -CF₃, o -CF₂CH₃;
R³ es -F, -Cl, metilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; etilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; o fenilo sustituido con -F; y más particularmente, **R³** es -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, o fenilo sustituido con -F; y
R⁴ es



30 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que tiene varios átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "-alquilo C₁₋₃" significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono, es decir, *n*- y *i*-propilo (Pr = propilo), etilo (Et) y metilo (Me).

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

40 Se cree que los compuestos de Fórmula I actúan como profármacos que se convierten *in vivo* en sus equivalentes farmacéuticamente activos de Fórmula I', en la que la Fórmula I' es idéntica a la Fórmula I excepto que **R⁴** se reemplaza por -H. Para un compuesto específico de Fórmula I, el correspondiente compuesto de Fórmula I' puede denominarse en el presente documento como el compuesto "Precursor" (ya sea que uno o ambos compuestos correspondientes estén en forma de sal o no, a menos que se especifique de otro modo), por ejemplo,



Los compuestos de Fórmula I' son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Los datos de AUC de rata para los compuestos de los Ejemplos 1-8 se proporcionan en la Tabla 3, *más adelante*.

5

Todas las Fórmulas estructurales, realizaciones y clases de las mismas descritas en el presente documento incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos en el mismo. La referencia a los compuestos de Fórmula I en el presente documento incluye los compuestos de Fórmula I y todas las realizaciones y clases de los mismos. La referencia a los compuestos de esta invención como aquellos de una fórmula o realización específica, por ejemplo, la Fórmula I, o realizaciones de la misma, o cualquier otra fórmula estructural genérica o compuesto específico descrito o reivindicado en el presente documento, pretende incluir el compuesto o compuestos específicos que estén dentro del alcance de la Fórmula o la realización, incluidas las sales de los mismos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos (incluidos los hidratos) de dichos compuestos, y las formas de sales solvatadas de los mismos, cuando dichas formas sean posibles, a menos que se especifique de otro modo.

10

15

La presente invención incluye cada uno de los Ejemplos descritos en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

A menos que se indique expresamente lo contrario, se permite la sustitución por un sustituyente mencionado en cualquier átomo en una cadena o anillo siempre que dicha sustitución esté químicamente permitida y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). Los compuestos de la presente invención se limitan a compuestos estables incluidos por la Fórmula I y sus realizaciones.

25

30

En la medida en que los sustituyentes y patrones de sustituyentes proporcionen la existencia de tautómeros (por ejemplo, tautómeros ceto-enol) en los compuestos de la invención, todas las formas tautoméricas de estos compuestos, tanto presentes individualmente como en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que una referencia a un compuesto apto para tautomería incluye dentro de su alcance una referencia a cada tautómero individual y combinaciones de los mismos, por ejemplo, formas ceto y enol.

35

En los compuestos de Fórmula I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos de Fórmula I enriquecidos isotópicamente se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la técnica, o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos.

40

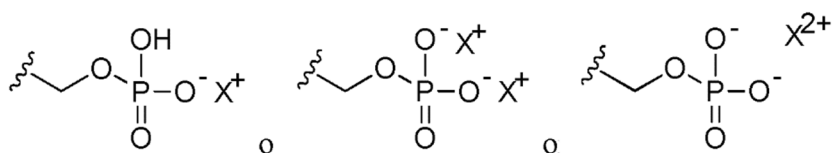
45

Los compuestos pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que no es indeseable desde el punto de vista biológico o de otro modo (por ejemplo, no es tóxica ni perjudicial para el receptor de la misma). Cuando los compuestos de Fórmula I contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también incluye las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I que contienen grupos ácidos pueden usarse de acuerdo con la invención como, por ejemplo, pero sin limitación, sales de metales alcalinos, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, sales de sodio,

50

sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Compuestos de Fórmula I que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, se pueden usar de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos o inorgánicos como, por ejemplo, pero sin limitación, sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido píválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adipico, etc. Si los compuestos de Fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas farmacéuticamente aceptables o betaínas (zwitteriones). Las sales se pueden obtener a partir de los compuestos de Fórmula I mediante métodos habituales que son conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, mediante combinación con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o catiónico de otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de Fórmula I que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

A modo de ejemplo, los compuestos de Fórmula I incluyen, pero sin limitación, dichos compuestos en los que el fosfato de alquilo de R⁴ puede ser una sal básica, que se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable que está representada por la pérdida de al menos un protón del grupo equilibrado por uno o más contraiones positivos (por ejemplo, un catión de metal alcalino). Una sal básica de R⁴ se puede representar como:



en la que X⁺ y X²⁺ son contraiones positivos. La sal básica se puede formar tratando la forma libre del compuesto de Fórmula I con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxido de amonio, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, NaOH o KOH), hidróxidos de metales alcalinotérreos y similares. Las bases orgánicas adecuadas incluyen alquilcarboxilatos de metales alcalinos (por ejemplo, acetato de potasio o acetato de sodio), hidróxidos de alquilamonio y similares.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que el compuesto o su sal está en una forma sustancialmente pura. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente puro" significa adecuadamente al menos aproximadamente el 60 % en peso, normalmente al menos aproximadamente el 70 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente el 80 % en peso, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 90 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso), incluso más preferentemente al menos aproximadamente el 95 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 95 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso, o de aproximadamente el 98 % en peso al 100 % en peso), y mucho más preferentemente al menos aproximadamente el 99 % en peso (por ejemplo, el 100 % en peso) de un producto que contiene un compuesto de Fórmula I o su sal (por ejemplo, el producto aislado de una mezcla de reacción que proporciona el compuesto o sal) consiste en el compuesto o sal. El nivel de pureza de los compuestos y sales puede determinarse usando un método convencional de análisis, tal como cromatografía de capa fina, electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento y/o espectrometría de masas. Si se emplea más de un método de análisis y los métodos proporcionan diferencias experimentalmente significativas en el nivel de determinada pureza, entonces rige el método que proporcione el nivel más alto de pureza. Un compuesto o sal con una pureza del 100 % es uno que está exento de impurezas detectables según se determina por un método de análisis convencional.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma amorfa y/o una o más formas cristalinas, y como tal, todas las formas amorfas y cristalinas y mezclas de las mismas de los compuestos de Fórmula I se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Además, los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos comunes. Los solvatos incluyen solvatos tanto estequiométricos como no estequiométricos. Dichos solvatos e hidratos, particularmente los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los presentes compuestos están igualmente incluidos dentro del alcance de esta invención, junto con las formas anhidras y no solvatadas.

Por consiguiente, los compuestos dentro de las fórmulas estructurales genéricas, realizaciones y compuestos específicos descritos y reivindicados en el presente documento incluyen sales, todos los estereoisómeros y tautómeros posibles, formas físicas (por ejemplo, formas amorfas y cristalinas), formas de solvato e hidrato de los mismos, y cualquier combinación de estas formas, así como las sales de los mismos, cuando dichas formas sean posibles a menos que se especifique de otro modo.

La invención divulga métodos para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también incluye un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite.

La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y que además comprende una cantidad eficaz de un agente anti-VIH seleccionado del grupo que consiste en de agentes antiviricos del VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos. Dentro de esta realización, el agente anti-VIH es un antivirico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidor de la fusión del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, e inhibidores de maduración del VIH.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen los siguientes:

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

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

(c) La composición farmacéutica de (a) o (b), que comprende además una cantidad eficaz de un agente anti-VIH seleccionado del grupo que consiste en agentes antivirales del VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.

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

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

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

(g) Un compuesto de Fórmula I o la Realización A o B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o la Realización A o B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(h) Un compuesto de Fórmula I o la Realización A o B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH (por ejemplo VIH-1) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o la Realización A o B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(i) El compuesto para su uso de (h), en el que el compuesto de Fórmula I o la Realización A o B se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos otro antivirico del VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, e inhibidores de la entrada del VIH.

(j) Un compuesto de Fórmula I o la Realización A o B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis, el tratamiento o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o la Realización A o B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(k) El compuesto para su uso de (j), en el que el compuesto se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos otro antivirico del VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, e inhibidores de la entrada del VIH.

(l) La composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f) para su uso en la inhibición de la

transcriptasa inversa del VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

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

(n) La composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f) para uso en la profilaxis, el tratamiento o el retraso del inicio o la progresión del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

10 La presente invención también incluye un compuesto de Fórmula I o la Realización A o B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (i) para su uso en, (ii) para su uso como medicamento para, o (iii) para su uso en la fabricación/preparación de un medicamento para: (a) terapia (por ejemplo, del cuerpo humano), (b) medicina, (c) inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, (d) el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o (e) el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA. En estos usos, los compuestos de la presente invención se pueden emplear opcionalmente en combinación con uno o más agentes anti-VIH diferentes seleccionados de agentes antivíricos del VIH, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores.

20 Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y usos expuestos en (a)-(n) anteriormente y los usos (i)(a)-(e) a (iii)(a)-(e) expuestos en el párrafo anterior, en los que el compuesto de la presente invención que se emplea en los mismos es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases o características que se han descrito anteriormente. En todas estas realizaciones, etc., el compuesto puede usarse opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

25 Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen cada una de las composiciones farmacéuticas, combinaciones y usos expuestos en los párrafos anteriores, en los que el compuesto de la presente invención o su sal empleada en los mismos está substancialmente puro. Con respecto a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más excipientes, se entiende que el término "sustancialmente puro" se refiere a un compuesto de Fórmula I o su sal *per se*.

30 Otras realizaciones adicionales de la presente invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y usos expuestos en (a)-(n) anteriormente y los usos (i)(a)-(e) a (iii)(a)-(e) expuestos anteriormente, en los que el VIH de interés es VIH-1. Por lo tanto, por ejemplo, en la composición farmacéutica (d), el compuesto de Fórmula I se emplea en una cantidad eficaz contra el VIH-1 y el agente anti-VIH es un antivírico del VIH-1 seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH-1, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1, inhibidores de la integrasa del VIH-1, inhibidores de la fusión del VIH-1 e inhibidores de la entrada del VIH-1.

40 A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. También se entiende que cualquier intervalo citado en el presente documento incluye dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de dicho intervalo. Por ejemplo, un resto descrito como opcionalmente sustituido con "de 1 a 3 sustituyentes" pretende incluir como aspectos del mismo, dicho resto sustituido con 1 a 3 sustituyentes, 2 o 3 sustituyentes, 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, 2 sustituyentes, o 1 sustituyente. Como otro ejemplo, una dosificación en un intervalo de 1 a 500 miligramos significa que la dosificación puede ser de 1 mg o 500 mg o cualquier cantidad entre la misma.

45 Los usos de la presente invención implican el uso de compuestos de la presente invención en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH (por ejemplo, VIH-1 de tipo silvestre y otras cepas), la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH y la profilaxis, el tratamiento o el retraso en el inicio o progresión de afecciones patológicas consecuentes tal como el SIDA. La prevención del SIDA, el tratamiento del SIDA, el retraso del inicio o la progresión del SIDA, o el tratamiento o la prevención de la infección por VIH se definen incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento de una gran variedad de estados de la infección por VIH: SIDA, ARC, tanto sintomáticos como asintomáticos, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, la presente invención se puede emplear para tratar la infección por VIH después de una presunta exposición pasada al VIH por medios tales como transfusión de sangre, intercambio de fluidos corporales, mordiscos, pinchazo accidental con aguja, o exposición a la sangre del paciente durante la cirugía. Como otro ejemplo, la presente invención también se puede emplear para inhibir la transmisión del VIH de una mujer embarazada infectada con el VIH a su feto, o de una mujer infectada con el VIH que está en periodo de lactancia (es decir, amamantando) al niño a través de la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

60 El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de Fórmula I significa proporcionar el compuesto al individuo que necesita tratamiento o profilaxis, e incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona. Cuando se proporciona un compuesto en combinación con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo, agentes antivíricos útiles para el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH o SIDA), se entiende que cada "administración" y sus variantes incluyen la provisión del compuesto y otros agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. Cuando los agentes de una combinación se administran al mismo tiempo, pueden administrarse juntos en una composición única o pueden administrarse por

separado.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprenda los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea el resultado de la combinación de los ingredientes especificados.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

El término "sujeto" o "paciente", como se usan en este documento, se refieren a un animal, preferentemente un mamífero, muy preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, significa una cantidad suficiente para inhibir la transcriptasa inversa del VIH, inhibir la replicación del VIH, ejercer un efecto profiláctico, y/o ejercer un efecto terapéutico después de la administración. Una realización de "cantidad eficaz" es una "cantidad terapéuticamente eficaz" que es una cantidad de un compuesto que es eficaz para inhibir la replicación del VIH (que también puede denominarse en el presente documento "cantidad eficaz de inhibición"), tratar la infección por VIH, tratar el SIDA, retrasar el inicio del SIDA, y/o ralentizar la progresión del SIDA en un paciente. Otra realización de "cantidad eficaz" es una "cantidad profilácticamente eficaz" que es una cantidad del compuesto que es eficaz para la profilaxis de la infección por VIH o la profilaxis del SIDA en un paciente. Se entiende que una cantidad eficaz puede ser simultáneamente tanto una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de la infección por VIH, como una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención o reducción del riesgo de desarrollar SIDA. Cuando el compuesto de Fórmula I se administra como una sal, la referencia a una cantidad del compuesto es la forma libre (es decir, la forma sin sal) del compuesto.

En los usos de la presente invención (por ejemplo, inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, la inhibición de la replicación del VIH, el tratamiento o la profilaxis del SIDA, el retraso del inicio del SIDA, o el retraso o ralentización de la progresión del SIDA), los compuestos de Fórmula I, opcionalmente en forma de sal, pueden administrarse por medios que dan como resultado el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Pueden administrarse por medios convencionales disponibles para su uso junto con productos farmacéuticos, como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar en solitario, pero, normalmente, se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración escogida y en la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión), mediante pulverizador para inhalación, o por vía rectal, en forma de una dosificación unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y soportes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes y vehículos. Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden emplear cualquiera de los medios habituales, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las composiciones parenterales pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y emplean normalmente agua estéril como vehículo y, opcionalmente, otros ingredientes, tales como auxiliares de la solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, en el que el vehículo comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Una descripción adicional de los métodos adecuados para su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención y de ingredientes adecuados para su uso en dichas composiciones, se proporciona en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 y en Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, publicado por Pharmaceutical Press y Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978 0 85711-062-6 y ediciones anteriores.

Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse por vía oral, en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) al día, en una dosis única o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una única dosis o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una única dosis o en dosis divididas. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1 a 500 miligramos de un compuesto de la invención, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, y 500 miligramos para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. El nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a terapia. Los compuestos de la invención pueden administrarse en una dosis única, una vez al día o de forma menos frecuente.

A menos que se indique expresamente lo contrario, las referencias en el párrafo anterior o en otra parte en el presente documento a la administración de una cantidad de un compuesto de la invención son referencias a la cantidad del correspondiente compuesto libre de sal de Fórmula I.

5 Como se ha señalado anteriormente, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I con uno o más agentes anti-VIH. Un "agente anti-VIH" es cualquier agente que sea directa o indirectamente eficaz para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH u otra enzima o proteína requerida para la replicación o la infección por VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, y/o el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA. Se entiende que un agente anti-VIH es eficaz para tratar, prevenir o retrasar el inicio o la progresión de la infección por VIH o el SIDA y/o enfermedades o afecciones que surgen de los mismos o que están asociadas con los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma eficaz, ya sea en periodos de preexposición y/o de posexposición, en combinación con cantidades eficaces de uno o más agentes anti-VIH seleccionados de entre agentes antiviricos frente al VIH, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas útiles para tratar la infección por VIH o el SIDA. Los antiviricos frente al VIH adecuados para su uso junto con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los enumerados en la Tabla 1 de la siguiente manera:

Tabla 1

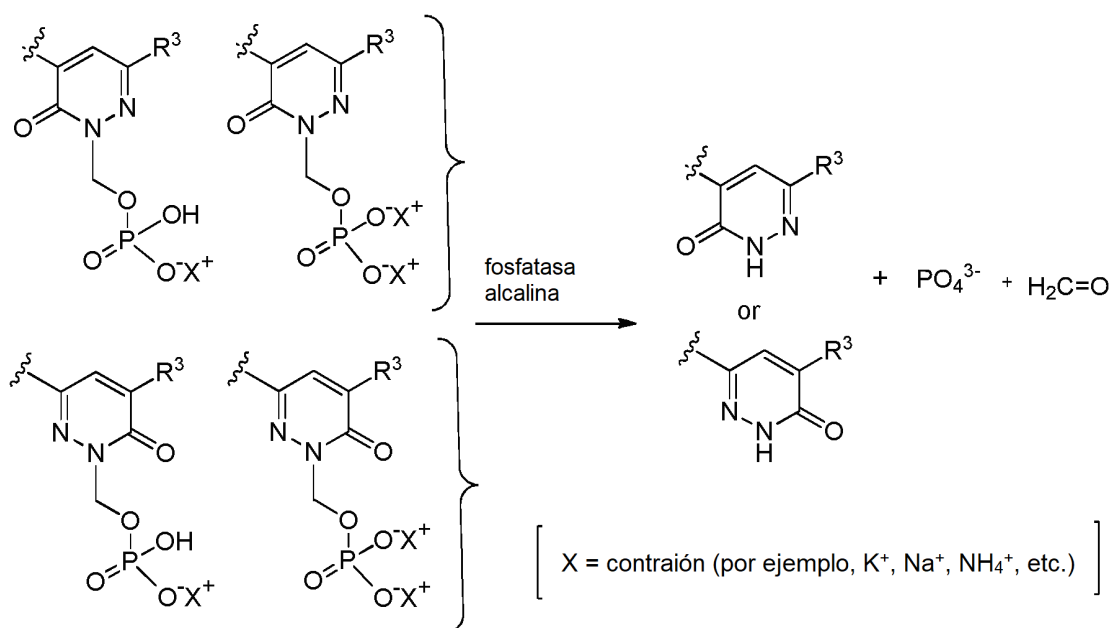
Nombre	Tipo
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudina, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir®	nRTI
capravirina	nnRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabina, dideoxicitidina, Hivid®	nRTI
ddl, didanosina, dideoxiinosina, Videx®	nRTI
ddl (con recubrimiento entérico), Videx EC®	nRTI
delavirdina, DLV, Rescriptor®	nnRTI
dolutegravir, Tivicay®	InI
doravirina, MK-1439	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
EFdA (4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina)	nRTI
Elvitegravir	InI
emtricitabina, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabina + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirina, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtida, Fuzeon®	FI
didanosina con recubrimiento entérico, Videx EC®	nRTI
etravirina, TMC-125, Intelence®	nnRTI
fosamprenavir calcio, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudina, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudina + zidovudina, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapina, NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100 (también conocido como PL-462) (Ambrilia)	PI
raltegravir, MK-0518, Isentress™	InI
rilpivirina	nnRTI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
estavudina, d4T, didehidrodeoxitimidina, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = fumarato de disoproxilo), TDF, Viread®	nRTI
Tenofovir, hexadeciloxipropilo (CMX-157)	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI

(continuación)

Nombre	Tipo
vicriviroc	EI
IE = inhibidor de la entrada; IF = inhibidor de la fusión; IIn = inhibidor de la integrasa; IP = inhibidor de la proteasa; INTI = inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa; INNTI = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. Algunos de los fármacos enumerados en la tabla se usan en forma de sal; por ejemplo, abacavir sulfato, delavirdina mesilato, indinavir sulfato, atazanavir sulfato, nelfinavir mesilato, saquinavir mesilato.	

Se entiende que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-VIH no se limita a los antiviricos frente al VIH enumerados en la Tabla A, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento o la profilaxis del SIDA. Los agentes antiviricos frente al VIH y otros agentes se emplearán normalmente en estas combinaciones en sus intervalos y regímenes de dosificación convencionales según se notifica en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las dosificaciones descritas en Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57ª edición (2003), la 58ª edición (2004), o la 59ª edición (2005) y la Physicians' Desk Reference actual (68ª ed.). (2014), Montvale, NJ: PDR Network. Los intervalos de dosificación para un compuesto de la invención en estas combinaciones pueden ser los mismos que los expuestos anteriormente.

Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que los compuestos de la presente invención actúan como profármacos, en los que el compuesto es relativamente estable a pH bajo (por ejemplo, pH = 1 a 3) pero se convertirá por hidrólisis o ciclación en su base libre a pH fisiológico (por ejemplo, un pH de aproximadamente 7), liberando así la sustancia activa *in vivo*. Se cree que el grupo fosfato de R⁴ se escinde principalmente en los intestinos por las enzimas fosfatasa en el lumen y, en segundo lugar, en el borde cuticular por las fosfatasa que liberan la sustancia activa *in vivo*. La conversión se puede representar de la siguiente manera:



20

Las abreviaturas y acrónimos empleados en el presente documento incluyen los siguientes:

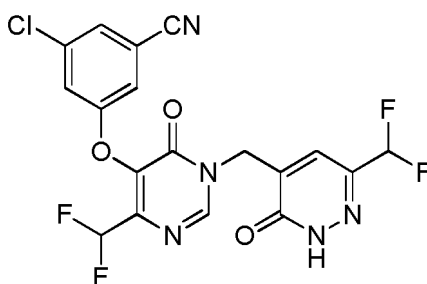
AcOH = ácido acético	mHz = megahertzio
ACN = acetonitrilo	min = minuto
SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida	ml = mililitros
CRS = complejo relacionado con el SIDA;	mmol = milimoles
BSA = albúmina sérica bovina	Ms = SO ₂ CH ₃
CAN = nitrato de amonio cérico	MS (ESI) = espectrometría de masas (ionización por electronebulización)
DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre	NBS = N-bromosuccinimida
DCE = 1,2-dicloroetano	NHS = suero humano normal
DCM = diclorometano	nM = nanomolar

(continuación)

DEAD = azodicarboxilato de dietilo	NMP = <i>N</i> -metil-2-pirrolidiona
Peryodinano de Dess-Martin = 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1 <i>H</i>)-ona	RMN = resonancia magnética nuclear
DHP = 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano	PBS = solución salina tamponada con fosfato
DIPEA - diisopropiletilamina	PEG = polietilenglicol
dppf = 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno	PMB = 4-metiloxibencilo
DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida	PMBCl = cloruro de 4-metoxibencilo
DMSO = dimetilsulfóxido	PPTS = ácido 4-toluenosulfónico
ADN = Ácido desoxirribonucleico	ARN = ácido ribonucleico
EDTA = ácido etilendiaminetetraacético	t.a. = temperatura ambiente
EGTA = ácido etilenglicol tetracético	TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio
Et = etilo	TBDPS = <i>terc</i> -butildifenilsililo
EtOAc = acetato de etilo	TBS = <i>terc</i> -butildimetilsililo
EtOH = etanol	TBS-Cl = Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
FBS = suero bovino fetal	THP = tetrahidropirano
VIH = virus de la inmunodeficiencia humana	<i>t</i> -Bu = <i>terc</i> -butilo
HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento	<i>t</i> -BuOH = <i>terc</i> -butanol
h = hora	TEA = trietilamina
LCAP = área porcentual de cromatografía líquida	TGA = análisis termogravimétrico
LC-MS = cromatografía líquida-espectroscopia de masas	THF = tetrahidrofurano
LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio	TFA = ácido trifluoroacético
<i>m</i> -CPBA = ácido 3-cloroperbenzoico	TFAA = anhídrido trifluoroacético
Me = metilo	TLC = cromatografía en capa fina
MeOH = metanol	TMSCl = cloruro de trimetilsililo
Me-THF = 2-metiltetrahidrofurano	

5 Los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como imitaciones sobre el ámbito de la invención. En estos ejemplos, el término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.

Intermedio A

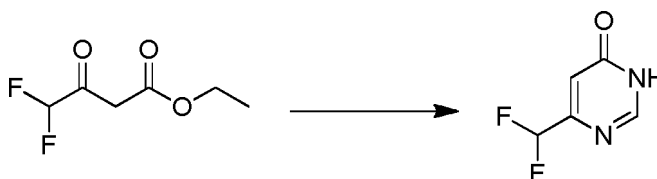


10

3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

15

Etapa 1: 6-(difluorometil)pirimidin-4(3*H*)-ona

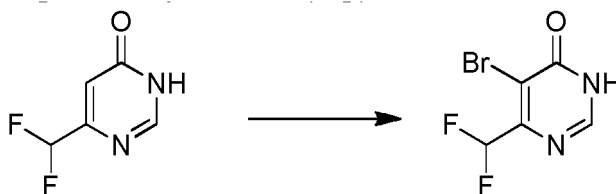


Una mezcla de sodio (2,91 g, 126,5 mmol) en metanol (70 ml) se agitó a t.a. durante 30 minutos y después se añadieron acetato de formamida (6,3 g, 60 mmol) y 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (5,0 g, 30,1 mmol). La

mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con HCl a pH = 6 y se extrajo con acetato de etilo (200 mlx5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona. **MS (ESI):** m/z 147 (**M+H**)⁺

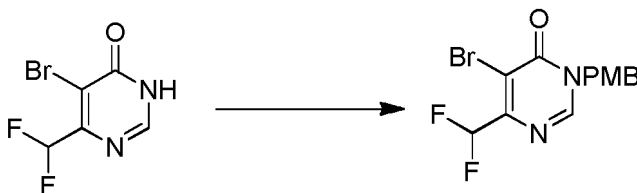
5

Etapa 2: 6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona



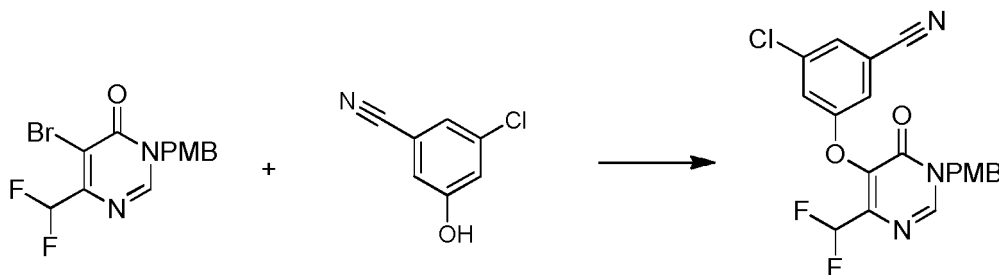
10 A una mezcla del compuesto 6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (2,0 g, 13,7 mmol) y acetato de potasio (4,0 g, 41,4 mmol) en ácido acético (20 ml) se le añadió bromo (3,3 g, 20,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla se vertió en hielo-agua y el precipitado se recogió por filtración para dar 5-bromo-6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona. **MS (ESI):** m/z 225, 227 (**M+H**)⁺

15 **Etapa 3:** 5-bromo-6-(difluorometil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona



20 Una mezcla de 5-bromo-6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (1,01 g, 4,49 mmol), PMBCl (735 mg, 4,71 mmol), carbonato potásico (1,24 g, 8,98 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 15 ml de agua y el precipitado se recogió por filtración para dar 5-bromo-6-(difluorometil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona. **MS (ESI):** m/z 345, 347 (**M+H**)⁺

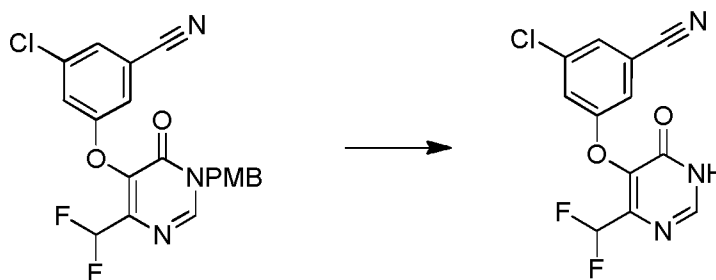
25 **Etapa 4:** 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



30 Una mezcla de 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (1,57 g, 11,6 mmol), 5-bromo-6-(difluorometil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona (2,0 g, 5,81 mmol) y t-BuOK (1,43 g, 12,8 mmol) en NMP (10 ml) se agitó a 120 °C durante una noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. A continuación, se añadió metanol (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **MS (ESI):** m/z 418, 420 (**M+H**)⁺

35

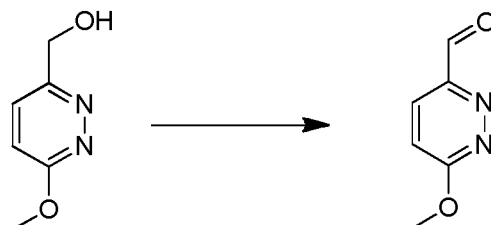
Etapa 5: 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



Una solución del compuesto 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (400 mg, 0,96 mmol) en TFA (5 ml) se agitó en irradiación de microondas a 100 °C durante 10 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. A continuación, se añadió metanol (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo. **MS (ESI):** m/z 298, 300 (**M+H**)⁺

Etapa 6: 6-metoxipiridazin-3-carbaldehído

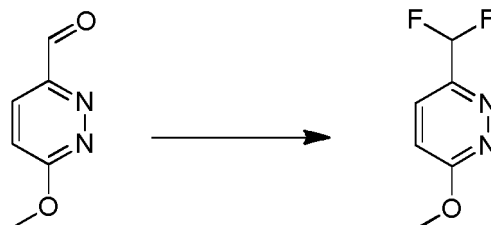
10



A una solución agitada de (6-metoxipiridazin-3-il)metanol (13 g, 93 mmol) en 500 ml de diclorometano anhidro se le añadió peryodinato de Dess-Martin (59 g, 139 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (15:1 a 10:1) como eluyente) para proporcionar 6-metoxipiridazin-3-carbaldehído. **MS (ESI)** m/z 139 (**M+H**)⁺

Etapa 7: 3-(difluorometil)-6-metoxipiridazina

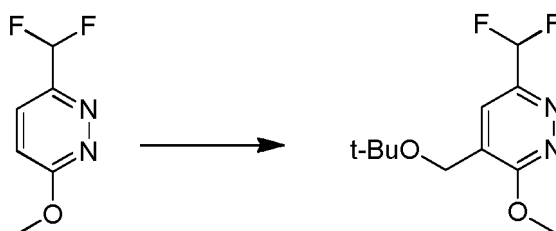
20



A una solución agitada de 6-metoxipiridazin-3-carbaldehído (6,0 g, 43,4 mmol) en 100 ml de diclorometano anhidro se le añadió DAST (22,7 g, 141,3 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso (0,5 N, 100 ml), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (15:1 a 10: 1) como eluyente) para proporcionar 3-(difluorometil)-6-metoxipiridazina. **MS (ESI)** m/z 161 (**M+H**)⁺

Etapa 8: 4-(terc-butoximetil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina

30



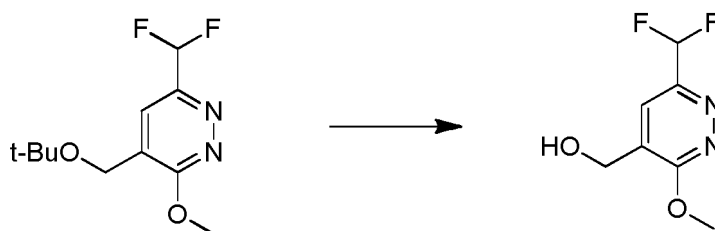
A una solución de ácido *terc*-butoxi-acético (0,92 g, 6,88 mmol) en THF/agua (20 % en moles, 7,76 ml) se le añadieron 3-(difluorometil)-6-metoxipiridazina (0,7 g, 4,3 mmol) y AgNO₃ (74 mg, 0,43 mmol). La mezcla se desgasificó mediante

35

N₂ con agitación a t.a. A continuación, la mezcla se calentó a 70 °C y después se añadió gota a gota (NH₄)₂S₂O₈ (1,7 g, 7,31 mmol) en agua (10 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 70-80 °C durante 40 min. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (15:1 a 10:1) como eluyente) para proporcionar 4-(*tert*-butoximetil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina.

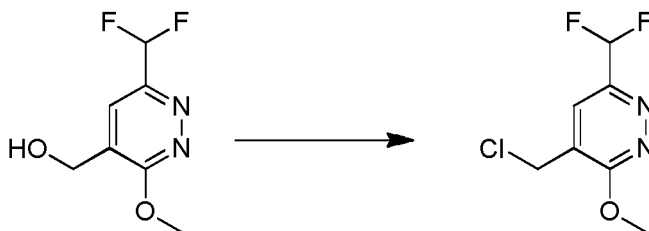
MS (ESI) *m/z* 247 (M+H)⁺

Etapa 9: (6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol



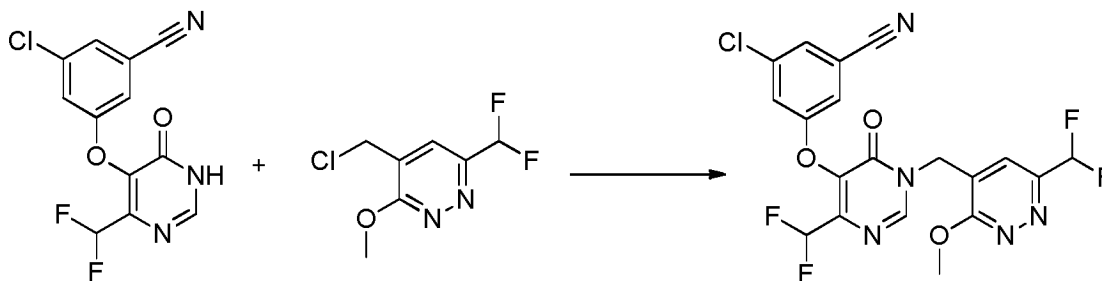
A una solución de 4-(*tert*-butoximetil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina (480 mg, 1,95 mmol) en THF/DCE (1,3 ml/4,5 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para dar (6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol. **MS (ESI) *m/z* 191 (M+H)⁺**

Etapa 10: 4-(clorometil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina



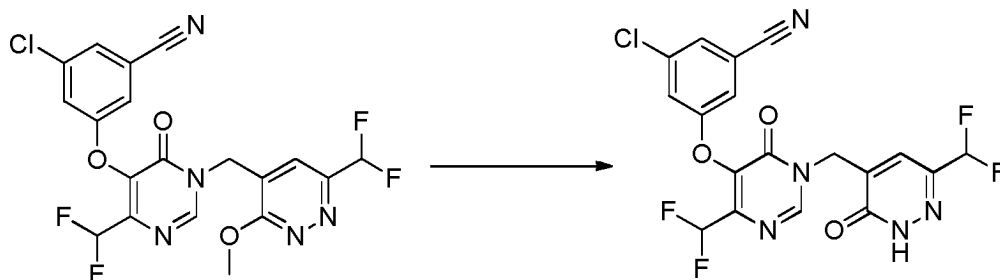
A una solución del compuesto (6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (600 mg, 3,1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se le añadieron gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,08 g, 9,4 mmol) y DIPEA (1,22 g, 9,4 mmol) respectivamente a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(clorometil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina. **MS (ESI) *m/z* 209, 211 (M+H)⁺**

Etapa 11: 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (150 mg, 0,5 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron K₂CO₃ (139 mg, 1,0 mmol), LiBr (88 mg, 1,0 mmol) y 4-(clorometil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina (105 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo sin purificación adicional. **MS (ESI) *m/z* 470, 472 (M+H)⁺**

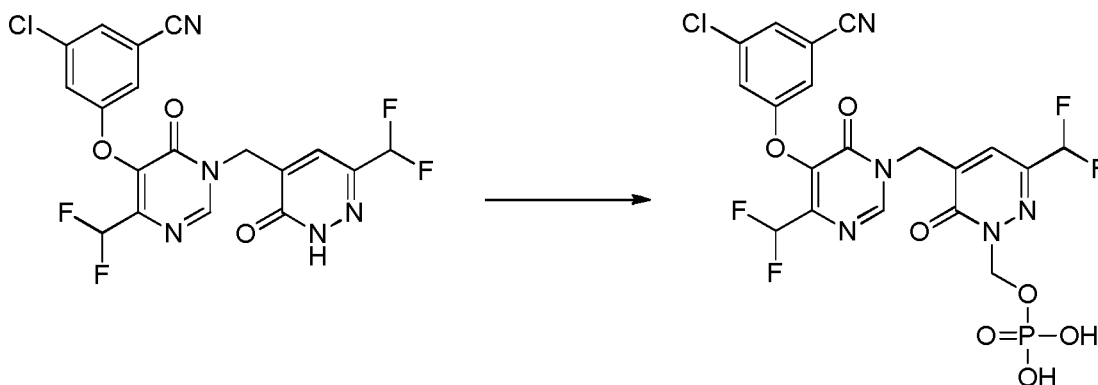
Etapa 12: 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



- 5 A una mezcla del compuesto 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,42 mmol) y KI (142 mg, 0,84 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió TMSCl (93 mg, 0,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₃ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado, 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **¹H RMN:** (Metanol-*d*₄, 400 MHz) δ 13,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (t, *J* = 52,0 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 54,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H). **MS (ESI) *m/z*** 456, 458 (**M+H**)⁺

Ejemplo 1

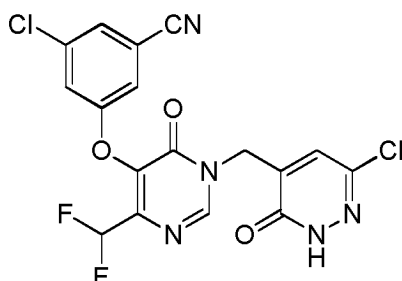
- 15 Dihidrogenofosfato de (5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-4-(difluorometil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-3-(difluorometil)-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metilo



- 20 El compuesto anterior se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, etapas 1-2. **¹H RMN** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 4H), 6,74 - 7,02 (m, 2H), 5,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H). **MS:** 566 (**M+H**)⁺

Intermedio B

25



3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

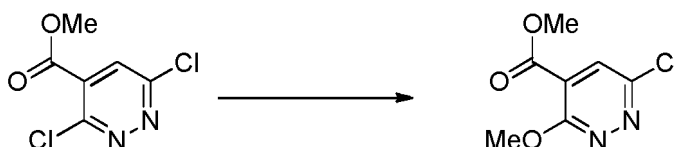
30

Etapas 1: 3,6-Dicloropiridazin-4-carboxilato de metilo



5 A una suspensión de ácido 3,6-dicloropiridazin-4-carboxílico (5,5 g, 28,5 mmol) en DCM (50,0 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió lentamente trimetilsilildiazometano (2 M en hexano, 15 ml, 30,0 mmol) a 0 °C. Se convirtió en una solución transparente después de la adición. Se agitó durante 30 min y se añadieron 15 ml más de trimetilsilildiazometano y se agitó durante 30 min. Se inactivó con 2 ml de ácido acético, se concentró y se purificó por ISCO (80 g, acetato de etilo al 0-40 % en hexano) para dar el compuesto del título. **MS (ESI):** m/z 206 (**M+H**)⁺

10 **Etapa 2:** 6-Cloro-3-metoxipiridazin-4-carboxilato de metilo



15 Se pesó 3,6-dicloropiridazin-4-carboxilato de metilo (2 g, 9,66 mmol) en un matraz seco limpio cargado con una barra de agitación magnética. Se selló y se purgó con nitrógeno dos veces y se disolvió en THF anhidro (40 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió en una porción metóxido de sodio (0,69 g, 12,77 mmol). Se agitó durante 30 min. El análisis por LC-MS mostró la finalización de la reacción. Se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por ISCO (80 g, acetato de etilo al 0-30 % en hexano) para dar el compuesto del título.

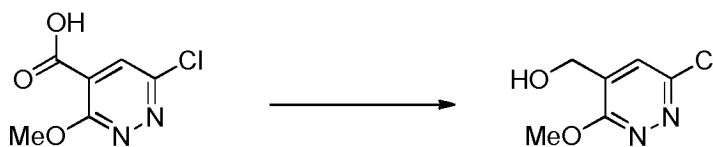
20 **MS (ESI):** m/z 203 (**M+H**)⁺

Etapa 3: Ácido 6-cloro-3-metoxipiridazin-4-carboxílico



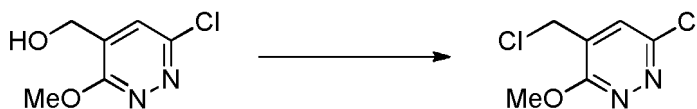
25 Una solución de 6-cloro-3-metoxipiridazin-4-carboxilato de metilo (510 mg, 2,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5,00 ml) se trató con LiOH acuoso 4 M (5 ml, 20,00 mmol) durante 15 min. Se neutralizó con HCl 1 N y se concentró. El residuo se secó al vacío y se usó sin purificación. **MS (ESI):** m/z 189 (**M+H**)⁺

30 **Etapa 4:** (6-Cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metanol



35 Una mezcla de ácido 6-cloro-3-metoxipiridazin-4-carboxílico (270 mg, 1,432 mmol) y carbonildiimidazol (697 mg, 4,30 mmol) en THF (12 ml) se agitó durante 1 h a ta. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (271 mg, 7,16 mmol) seguido de agua (4 ml). Se agitó durante 15 min y se inactivó con 5 ml de cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (4x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por ISCO (40 g, acetato de etilo al 0-50 % en hexano) para dar el compuesto del título. **MS (ESI):** m/z 175 (**M+H**)⁺

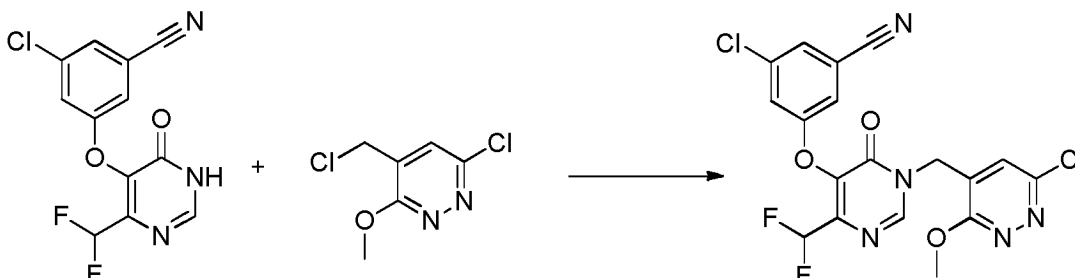
40 **Etapa 5:** 6-Cloro-4-(clorometil)-3-metoxipiridazina



45 A una solución de (6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (100 mg, 0,573 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,134 ml, 1,718 mmol) y base de Hunig (0,300 ml, 1,718 mmol). Se agitó a 0 °C durante

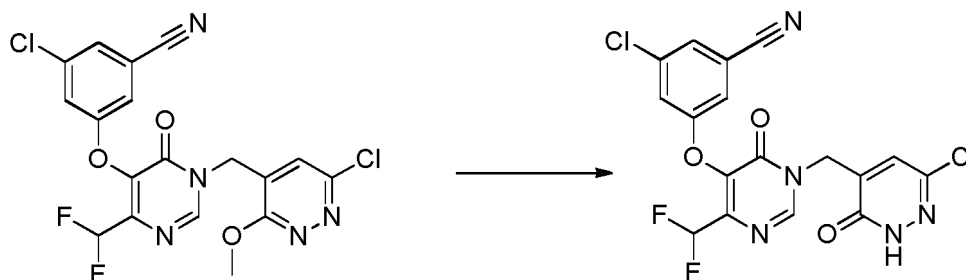
15 min y se dejó calentar a ta durante una noche. Se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO (24 g, gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hexanos) para proporcionar el compuesto del título. **MS (ESI):** m/z 192 (**M+H**)

5 **Etapa 6:** 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



10 El compuesto se preparó de la misma manera que el Intermedio A, etapa 11.

10 **Etapa 7:** 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

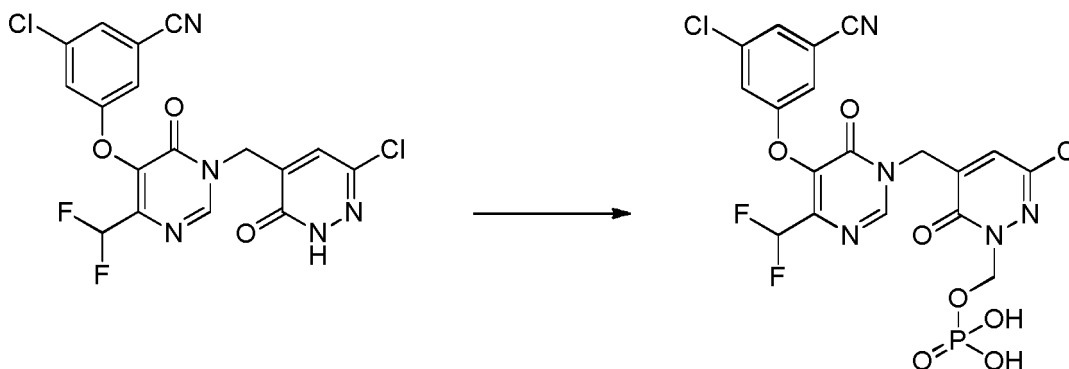


15 El compuesto se preparó de la misma manera que el Intermedio A, etapa 12.

¹H RMN: (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,02 (t, $J = 52,0$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H). **MS (ESI)** m/z 440,1 (**M+H**)⁺

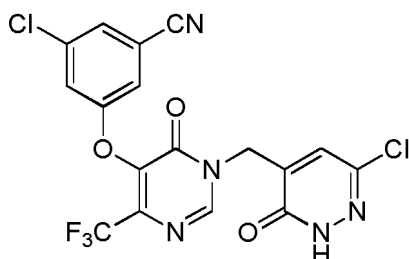
20 Ejemplo 2

Dihidrogenofosfato de (3-cloro-5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-4-(difluorometil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo



25 El compuesto anterior se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, etapas 1-2. **¹H RMN** (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 4H), 7,03 (t, $J = 55$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 8,05$ Hz, 2H), 5,01 (s, 2H). **MS:** 550 (**M+H**)⁺

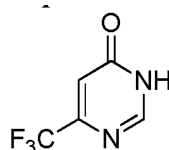
30 **Intermedio C**



3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

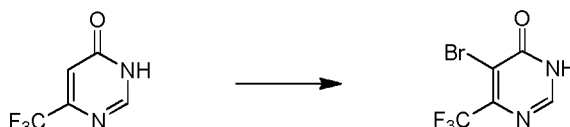
5

Etapa 1:



10 Eur. J. Org. Chem. 2004, 3714-37188.

Etapa 2: 5-bromo-6-(trifluorometil)-4(3H)-pirimidiona

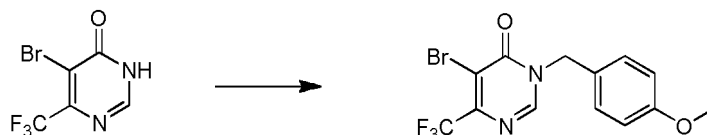


15

A una solución de 6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (0,3 g, 1,8 mmol) en ácido acético (2 ml) se le añadió CH_3COOK (0,54 g, 5,5 mmol). A continuación, a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de Br_2 en ácido acético (1 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante una noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar 5-bromo-6-(trifluorometil)-4(3H)-pirimidiona.

20

Etapa 3: 5-bromo-3-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona



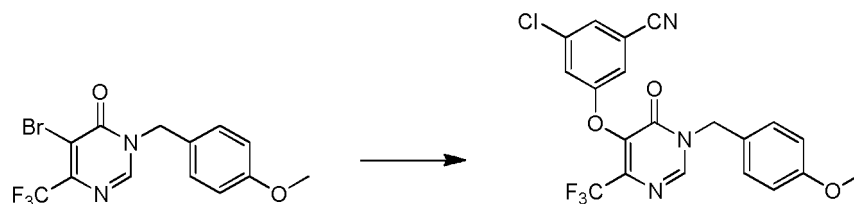
25

A una solución de 5-bromo-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (190 mg, 0,91 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron K_2CO_3 (250 mg, 1,82 mmol) y PMBCl (210 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) como eluyente) para proporcionar 1 5-bromo-3-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona. $^1\text{H RMN}$ J000159069 H11896-016-3 CDCl_3 , 400 MHz δ 7,97 (s, 1H, ArH), 7,27 (d, J = 8,8, 2H, ArH), 6,87 (d, J = 8,8, 2H, ArH), 5,04 (s, 2H, CH), 3,78 (s, 3H, CH).

30

Etapa 4: 3-cloro-5-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo

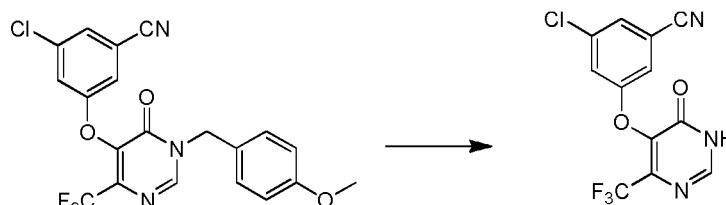
35



A una solución de 5-bromo-3-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (5 g, 13,8 mmol) en NMP (50 ml) se le añadieron K_2CO_3 (5,7 g, 41,3 mmol) y 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (3,2 g, 20,7 mmol). La mezcla se agitó a 120°C

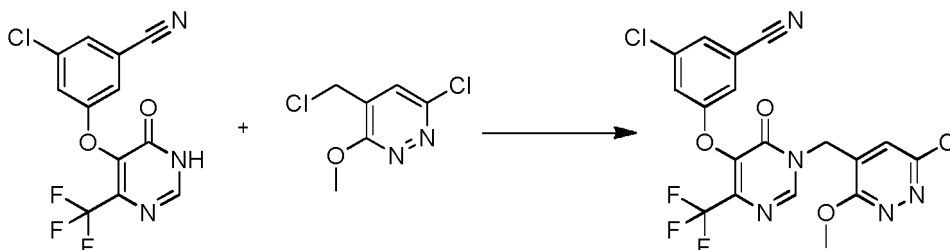
durante 20 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo. ¹H RMN J000169946 H11896-128-3 DMSO, 400 MHz δ 8,86 (s, 1H, ArH), 7,76 (s, 1H, ArH), 7,70 (s, 1H, ArH), 7,68 (s, 1H, ArH), 7,34 (d, J = 8,6, 2H, ArH), 6,90 (d, J = 8,6, 2H, ArH), 5,10 (s, 2H, CH), 3,72 (s, 3H, CH).

Etapa 5: 3-cloro-5-(6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo



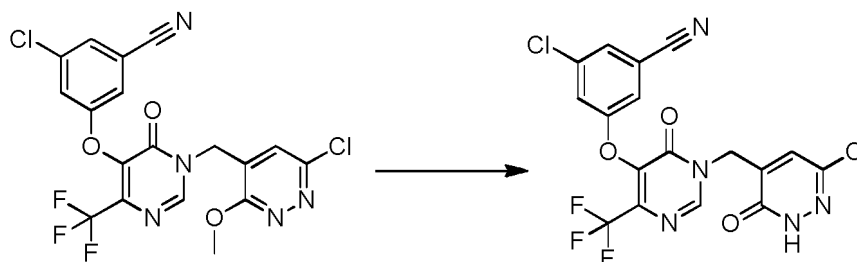
A una solución de 3-cloro-5-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo (2 g, 4,6 mmol) en CH₃CN (20 ml) y H₂O (8 ml) se le añadió en porciones Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ (10 g, 18,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-(6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo. ¹H RMN J000170654 H11896-138-3 DMSO, 400 MHz δ 13,59 (s, 1H, NH), 8,36 (s, 1H, ArH), 7,76 (s, 1H, ArH), 7,73 (s, 1H, ArH), 7,70 (s, 1H, ArH).

Etapa 6: 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 3-cloro-5-(6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0,32 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron 6-cloro-4-(clorometil)-3-metoxipiridazina (55 mg, 0,29 mmol, Ejemplo 2, etapa 5) y K₂CO₃ (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para el producto deseado 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 472, 474, 476 (M+H)⁺

Etapa 7: 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

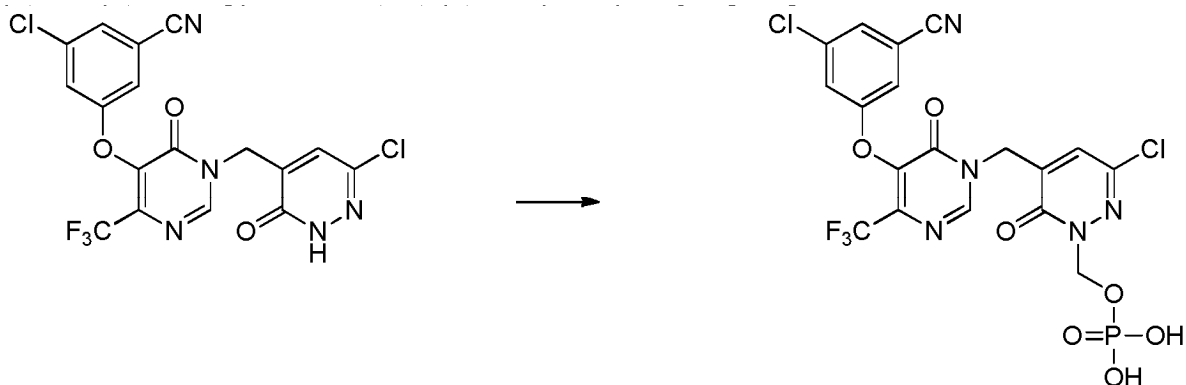


A una mezcla del compuesto 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (110 mg, 0,23 mmol) y KI (77 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió TMSCl (50 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 70 °C. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con Na₂S₂O₃ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (Metanol-d₄,

400 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,92 (t, J = 18,4 Hz, 6H).
MS (ESI) m/z 458, 460, 462 (**M+H**)⁺

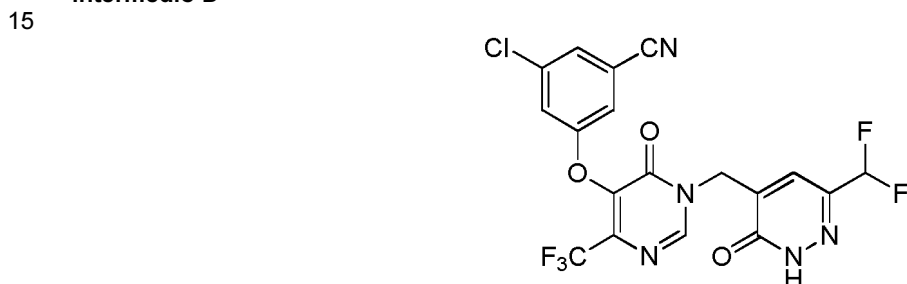
Ejemplo 3

5 Dihidrogenofosfato de (3-cloro-5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo



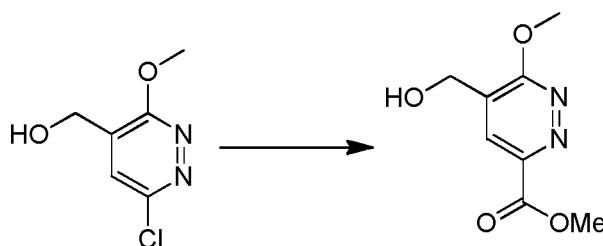
10 El compuesto anterior se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, etapas 1-2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 8,79 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,00 (s, 2H). **MS:** 568 (**M+H**)⁺

Intermedio D



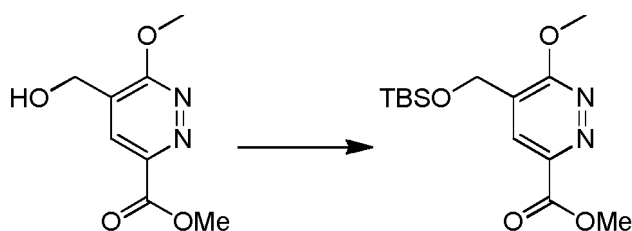
15 **3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

20 **Etapas 1:** 5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo



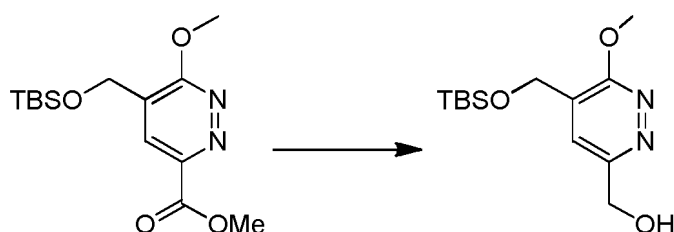
25 Una solución de (6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (4,6 g, 26,4 mmol), trietilamina (7,4 ml) y Pd(dppf)₂Cl₂ (0,5 g, 1 mmol) en 30 ml de metanol y acetato de etilo (10 ml) se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (0,34 MPa (50 psi) a 70 °C durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna (éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1) como eluyente) para dar 5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo. **MS (ESI) m/z** 199 (**M+H**)⁺

30 **Etapas 2:** 5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo



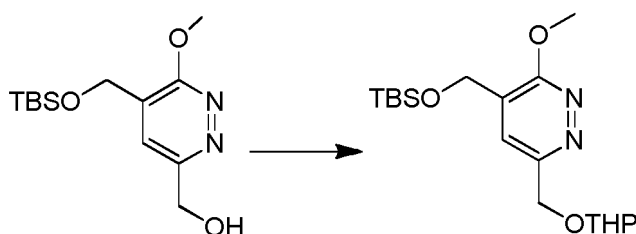
A una solución de 5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (2,1 g, 10,6 mmol) en THF (150 ml) se le añadieron TBSCl (4,55 g, 30,2 mmol) e imidazol (2,05 g, 30,2 mmol) a t.a. A continuación, la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo. **MS (ESI) m/z 313 (M+H)⁺**

Etapa 3: (5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol



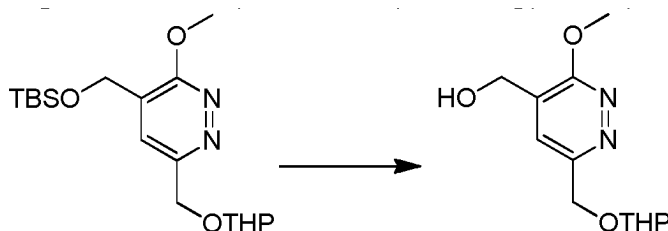
A una solución de 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (2,1 g, 6,7 mmol) en etanol (15 ml) se le añadieron NaBH₄ (0,38 g, 10,0 mmol) y CaCl₂ (0,37 g, 3,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó mediante la adición de agua (20 ml), se acidificó a pH = 8 usando una solución de HCl (2 M) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol. **MS (ESI) m/z 285 (M+H)⁺**

Etapa 4: 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-6-(((*tetra*hidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazina



A una solución de (5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol (1,5 g, 5,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron DHP (0,53 g, 6,3 mmol) y PPTS (126 mg, 0,5 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) como eluyente) para dar 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-6-(((*tetra*hidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazina. **MS (ESI) m/z 369 (M+H)⁺**

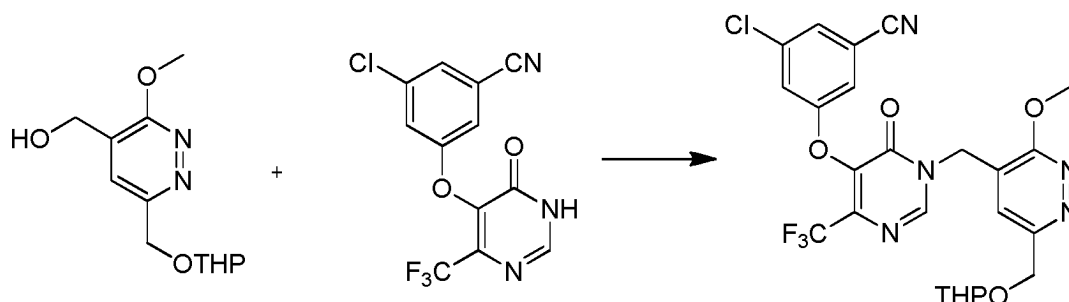
Etapa 5: (3-metoxi-6-(((*tetra*hidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metanol



Una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-6-(((*tetra*hidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazina (0,9 g, 2,4 mmol) y TBAF (3,2 g, 12,2 mmol) en THF (20,0 ml) se agitó durante 1,0 h a t.a. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de

etilo (1:2) como eluyente) para dar el (3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metanol. **MS (ESI)** m/z 255 (**M+H**)⁺

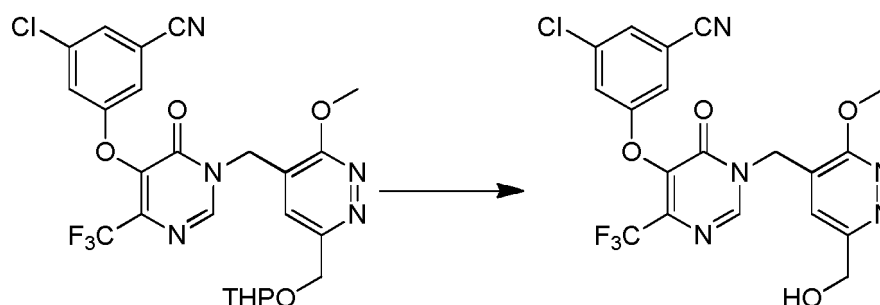
5 **Etapa 6:** 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



10 A una solución de (3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metanol (0,6 g, 2,4 mmol), 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (0,76 g, 2,4 mmol, Ejemplo 3, etapa 5) y trifenilfosfina (1,3 g, 4,8 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se le añadió DEAD (0,84 g, 4,8 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **MS (ESI)** m/z 552, 554 (**M+H**)⁺

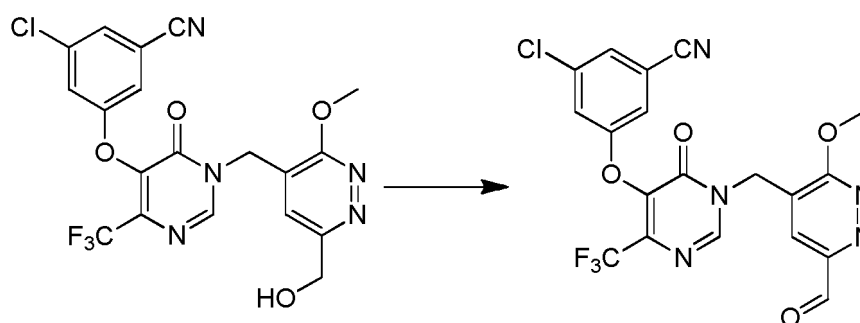
15 **Etapa 7:** 3-cloro-5-((1-((6-(hidroximetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

20



25 A una solución de 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,2 g, 2,2 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl/metanol (1 N, 10 ml) a t.a. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((6-(hidroximetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **MS (ESI)** m/z 468, 470 (**M+H**)⁺

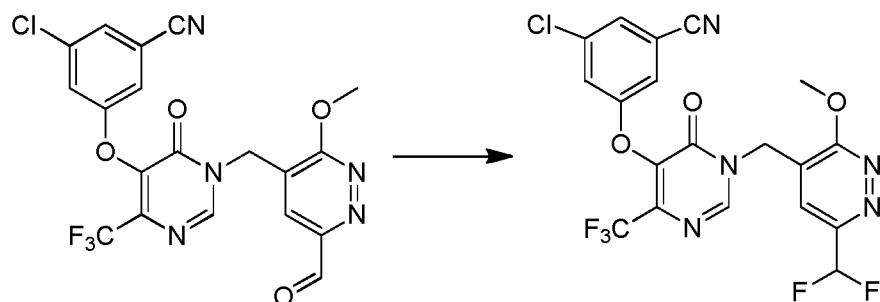
30 **Etapa 8:** 3-cloro-5-((1-((6-formil-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



35 A una solución de 3-cloro-5-((1-((6-(hidroximetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,0 g, 2,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (1,36 g, 3,2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, se inactivó con

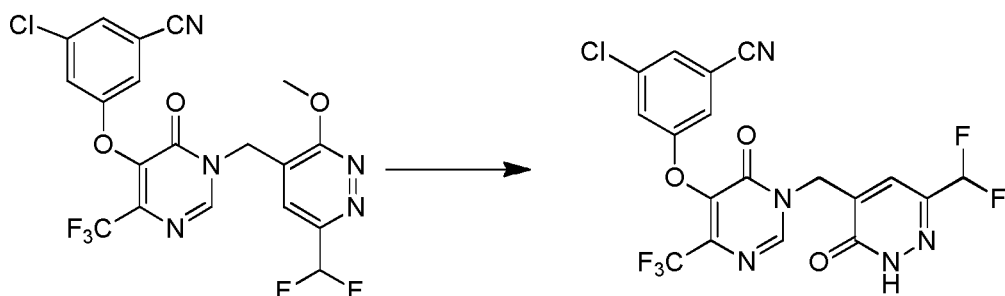
agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((1-((6-formil-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **MS (ESI) m/z 466, 468 (M+H)⁺**

5 **Etapa 9:** 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



10 A una mezcla agitada de 3-cloro-5-((1-((6-formil-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (0,14 g, 0,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió DAST (0,43 g, 1,6 mmol) a t.a. y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se inactivó con H₂O y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **MS (ESI) m/z 488, 490 (M+H)⁺**

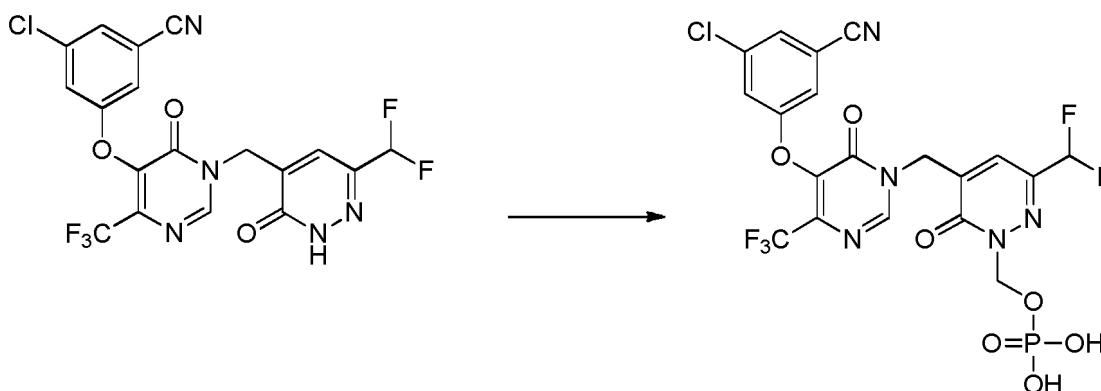
20 **Etapa 10:** 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



25 A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (90 mg, 0,2 mmol) y KI (100 mg, 0,6 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió TMSCl (33 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a t.a durante 1 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **¹H RMN** (Metanol-*d*₄, 400 MHz) δ 13,62 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,78 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H). **MS (ESI) m/z 474, 476 (M+H)⁺**

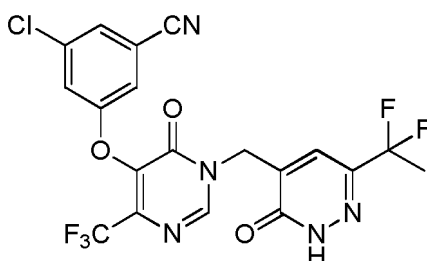
Ejemplo 4

35 Dihidrogenofosfato de (5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-(difluorometil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo



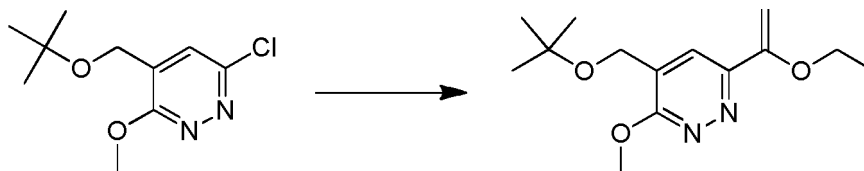
5 El compuesto anterior se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, etapas 1-2. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 4H), 6,85 (t, J = 53 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H). MS: 584 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Intermedio E



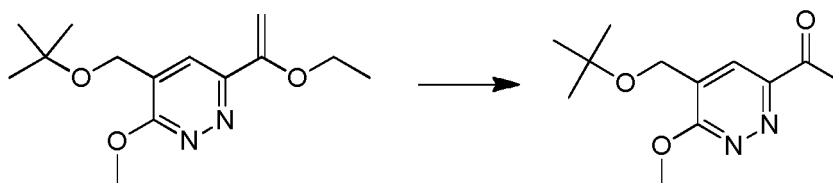
10 **3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

15 *Etapas 1: 4-(terc-butoximetil)-6-(1-etoxivinil)-3-metoxipiridazina*



20 A una mezcla de 4-(terc-butoximetil)-6-cloro-3-metoxipiridazina (1 g, 5,7 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (6,2 g, 17,2 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió Pd(PPh $_3$) $_4$ (0,6 g, 0,57 mmol) en atmósfera de N $_2$. La suspensión resultante se agitó a 120 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se vertió en hielo-agua, se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1) como eluyente) para proporcionar 4-(terc-butoximetil)-6-(1-etoxivinil)-3-metoxipiridazina. MS (ESI): m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

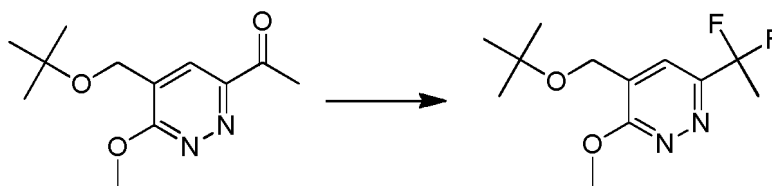
25 *Etapas 2: 1-(5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)etanona*



30 A una solución de 4-(terc-butoximetil)-6-(1-etoxivinil)-3-metoxipiridazina (400 mg, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadió HCl/1,4-dioxano (3 N, 6 ml), la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para dar 1-(5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)etanona. MS (ESI)

m/z 239 ($M+H$)⁺

Etapa 3: 4-(*tert*-butoximetil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina

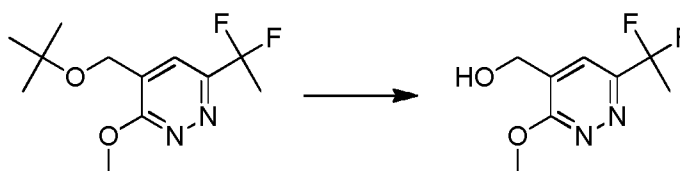


5

A una solución de 1-(5-(*tert*-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)etanona (240 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió DAST (0,8 ml, 6,1 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-(*tert*-butoximetil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina. MS (ESI) m/z 261 ($M+H$)⁺

10

Etapa 4: (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol

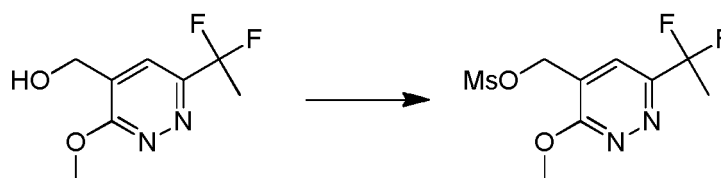


15

A una solución de 4-(*tert*-butoximetil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina (150 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió HCl 4 N/metanol (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1,5) como eluyente) para dar (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol. MS (ESI) m/z 205 ($M+H$)⁺

20

Etapa 5: Metanosulfonato de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metilo



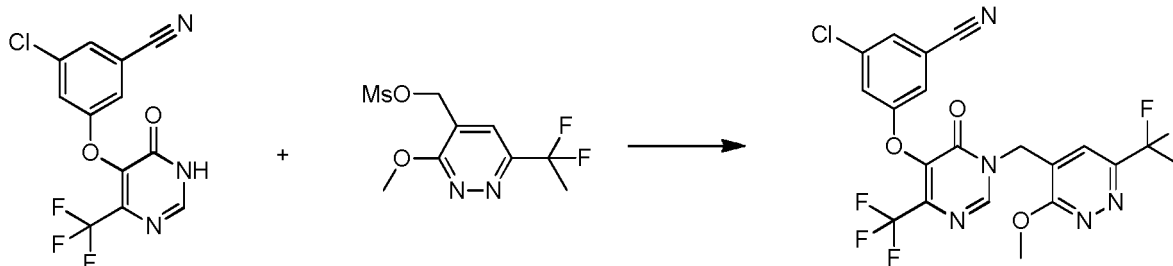
25

A una solución de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (110 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadieron gota a gota DIPEA (209 mg, 1,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (75 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar metanosulfonato de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metilo. MS (ESI) m/z 283 ($M+H$)⁺

30

Etapa 6: 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

35

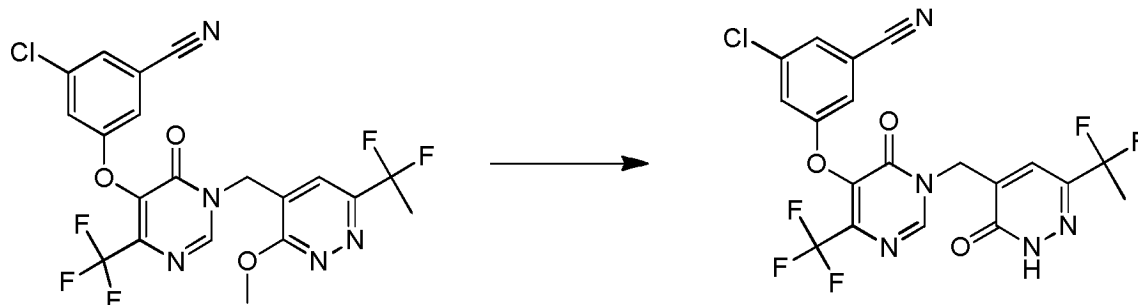


40

A una solución de metanosulfonato de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metilo (120 mg, 0,54 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (187 mg, 0,59 mmol, Ejemplo 3, etapa 5), TEA (0,23 ml, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro,

se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **MS (ESI)** m/z 502, 504 (**M+H**)⁺

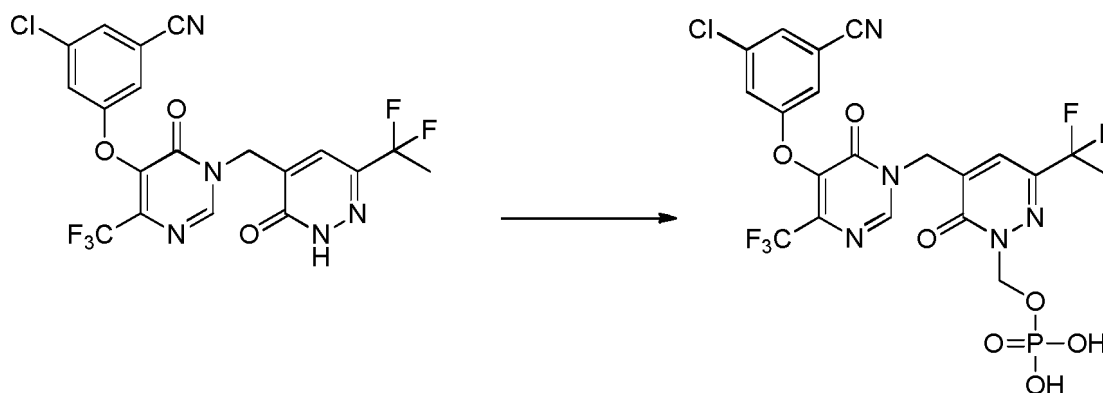
Etapa 7: 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (120 mg, 0,24 mmol) y KI (79,5 mg, 0,48 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió gota a gota TMSCl (51,7 mg, 0,48 mmol) a t.a. Después de la adición, la mezcla se agitó a 30 °C durante 3 h. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,53 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,67-7,72 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 1,85-1,90 (m, 3H). **MS (ESI)**: m/z 488, 490 (**M+H**)⁺

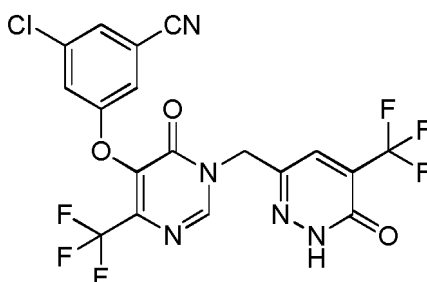
Ejemplo 5

Dihidrogenofosfato de (5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo



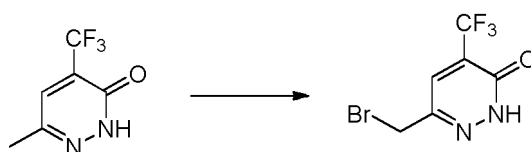
El compuesto anterior se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, etapas 1-2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 8,90 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 4H), 5,70 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,0-1,95 (t, 3H). **MS**: 598 (**M+H**)⁺

Intermedio F



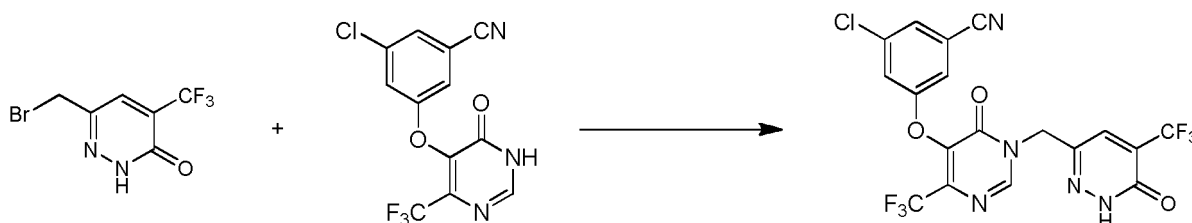
3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

Etapa 1: 6-(bromometil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona



5 A una mezcla de 6-metil-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona (2 g, 11,2 mmol) en 20 ml de CCl_4 se le añadieron NBS (3 g, 17,2 mmol) y peróxido de benzoilo (100 mg) a t.a. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado, la mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (5:1) como eluyente) para proporcionar 6-(bromometil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona.

10 **Etapa 2:** 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

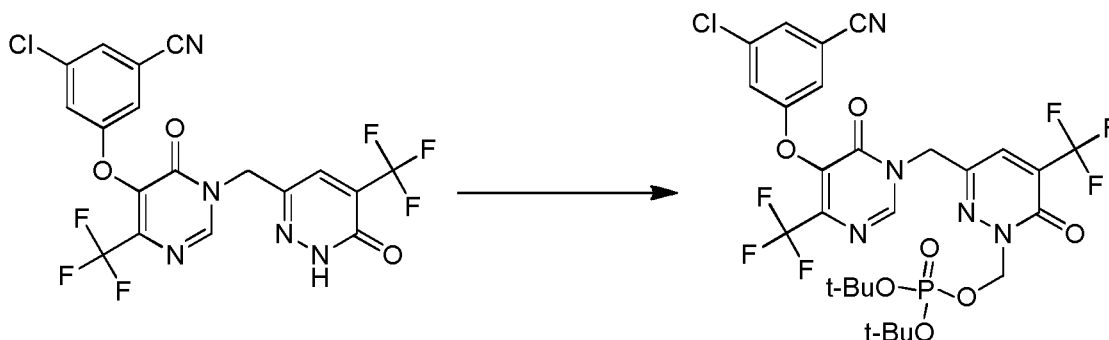


15 Una mezcla de 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (400 mg, 1,27 mmol, Ejemplo 3, etapa 5), 6-(bromometil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona (260 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (170 mg, 1,23 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,72 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,19 (s, 2H). **MS (ESI)** m/z 492, 494 (**M+H**) $^+$

25 Ejemplo 6

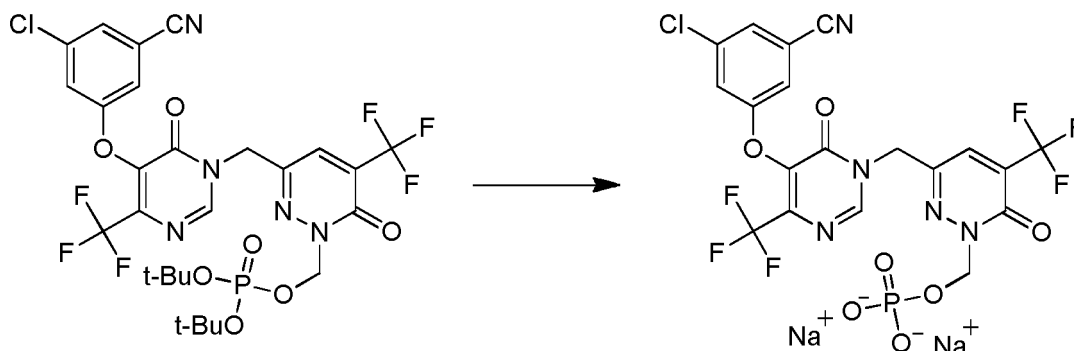
3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il)metil fosfato de sodio

30 **Etapa 1:** ((3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il)metil) fosfato de di-*terc*-butilo



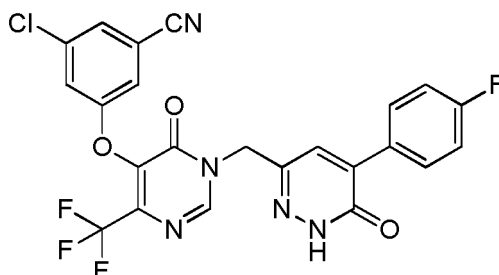
35 A una solución de 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,5 g, 3,05 mmol) en Dioxano:DMF (5:1,25 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,843 g, 6,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió di-*terc*-butil éster clorometil éster del ácido fosfórico (1,19 g, 4,58 mmol) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2,5 h en microondas. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado ((3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il)metil) fosfato de di-*terc*-butilo. **MS (ESI)**: m/z 736 (**M+Na**) $^+$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63-7,74 (m, 3H), 5,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,21 (s, 2H).

Etapa 2: (3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il)metilfosfato de sodio



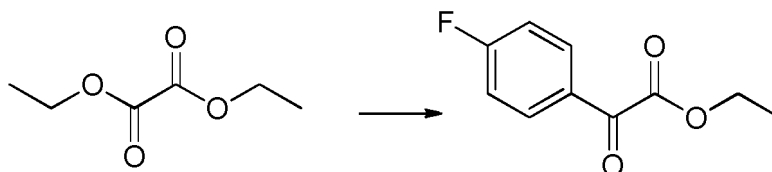
5 A una solución de ((3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il)metil) fosfato de di-*terc*-butilo (260 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añadió una solución de CF₃COOH (0,14 ml) en diclorometano (0,5 ml). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (5 ml), a continuación se añadió acetato de sodio (59,8 mg, 0,73 mmol) en metanol (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se liofilizó y el sólido se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar (3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il)metil fosfato de sodio. ¹H RMN (DMSO&D₂O, 400 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60-7,69 (m, 3H), 5,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H).

15 **Intermedio G**



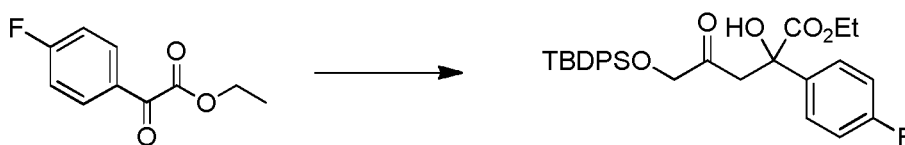
20 **3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

Etapa 1: 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo



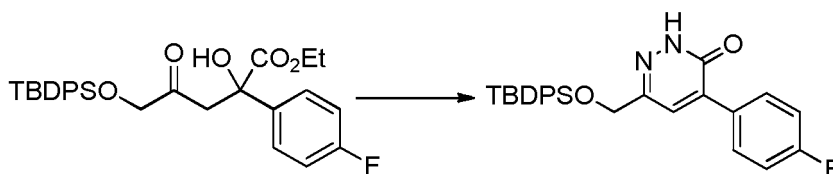
25 En un matraz de fondo redondo de 10 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de oxalato de dietilo (360 g, 2,46 mol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (3000 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en tetrahidrofurano (1,9 l, 1 N, 0,78 equiv.) con agitación a -78 °C en 2,5 h. La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C, después se calentó lentamente a -20 °C. A continuación, la reacción se interrumpió mediante la adición de 500 ml de HCl 2 M. La solución resultante se extrajo con 2 x 500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2 x 200 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por destilación a presión reducida (5 mm Hg) y la fracción se recogió a 106 °C para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo.

Etapa 2: 5-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoato de etilo



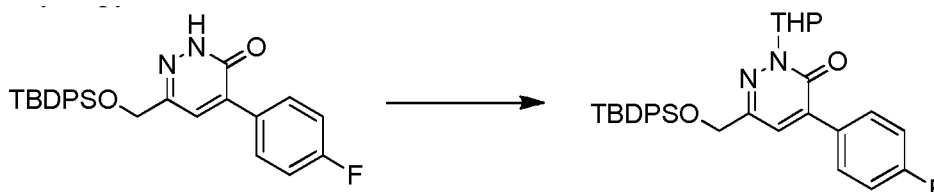
En tubo cerrado herméticamente de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (55 g, 280 mmol, 1,00 equiv.), 1-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]propan-2-ona (110 g, 352 mmol, 1,26 equiv.), ácido acético (33 g, 550 mmol, 1,96 equiv.), pirrolidina (7,8 g, 93 mmol, 0,33 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 85 °C y después se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:60-1:10) para obtener 5-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoato de etilo.

10 **Etapa 3:** 6-[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropiridazin-3-ona



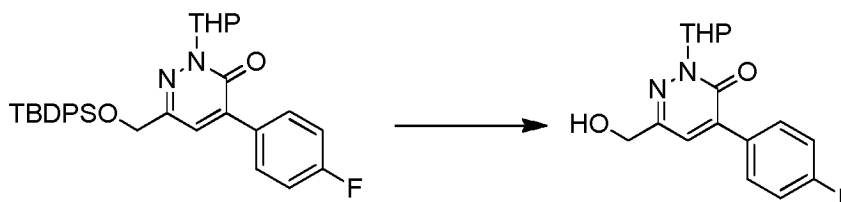
En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 1000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 5-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoato de etilo (292 g, 574 mmol) en ácido acético (520 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de hidrato de hidrazina (115 g, 2,30 mol) con agitación por debajo de 30 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a t.a., a continuación, se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en 2000 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 1000 de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2000 ml de NaHCO₃ al 5 % y 1000 ml de salmuera. La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en *n*-hexano para proporcionar 6-[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropiridazin-3-ona.

25 **Etapa 4:** 6-[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-ona



En un matraz de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 6-[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropiridazin-3-ona (150 g, 327 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (1,2 l), 3,4-dihidro-2H-pirano (80 g, 951 mmol, 2,91 equiv.), PPTS (15 g, 59,8 mmol, 0,18 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a 90 °C. A esto se le añadió más cantidad de DHP (55 g, 654 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en 1000 ml de NaHCO₃ al 5 %. La solución resultante se extrajo con 2x500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 500 ml de salmuera. La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto proporcionó (en bruto) 6-[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-ona.

40 **Etapa 5:** 4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-ona



En un matraz de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 6-[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-ona (220 g, 324 mmol, 1,00 equiv, 80 %) en tetrahidrofurano (1,1 l). Esto se siguió de la adición de TBAF (87 g, 333 mmol, 1,03 equiv.) en

varios lotes a 20 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se vertió en 1000 ml de NaHCO₃ al 5 %. La solución resultante se extrajo con 2x500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1000 ml de salmuera. La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:1) para proporcionar 4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-ona.

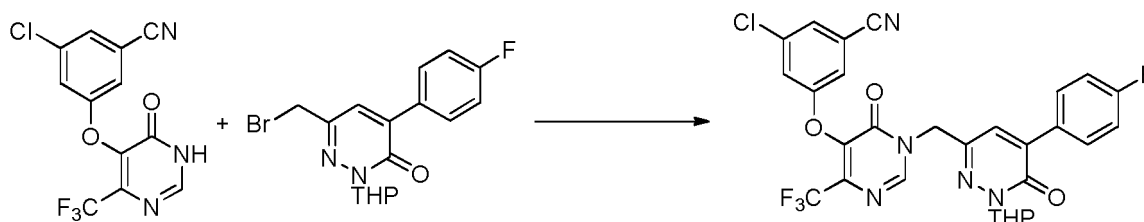
MS (ESI) m/z 305 (M+H)⁺

Etapa 6: 6-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona



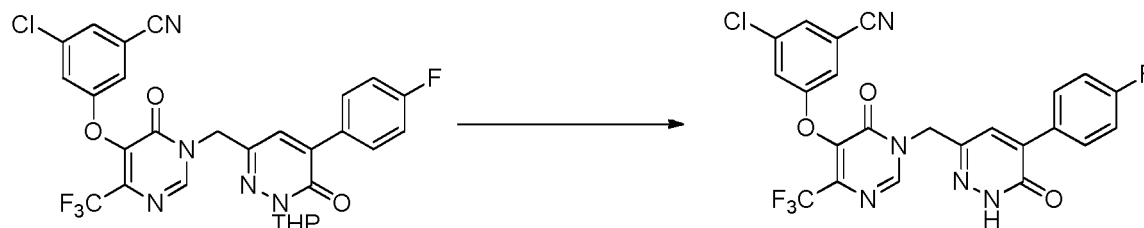
A una solución en agitación de 4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (10 g, 32,9 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se le añadió tetrabromuro de carbono (13,08 g, 39,4 mmol) seguido de adición lenta de una solución de trifetilfosfina (10,34 g, 39,4 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico (500 ml) a la mezcla en bruto y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano (0 % - 60 %) como eluyente) para proporcionar 6-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona. **MS (ESI) m/z 367, 369 (M+H)⁺**

Etapa 7: 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una mezcla de 6-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (10,59 g, 28,8 mmol), y 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (9,10 g, 28,8 mmol, Ejemplo 3, etapa 5) en DMF (35 ml) se le añadió DIPEA (6,55 ml, 37,5 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 1 h más. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua (200 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 50 ml) seguido de éter dietílico (3 x 50 ml) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **MS (ESI) m/z 601, 602 (M+H)⁺**

Etapa 8: 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

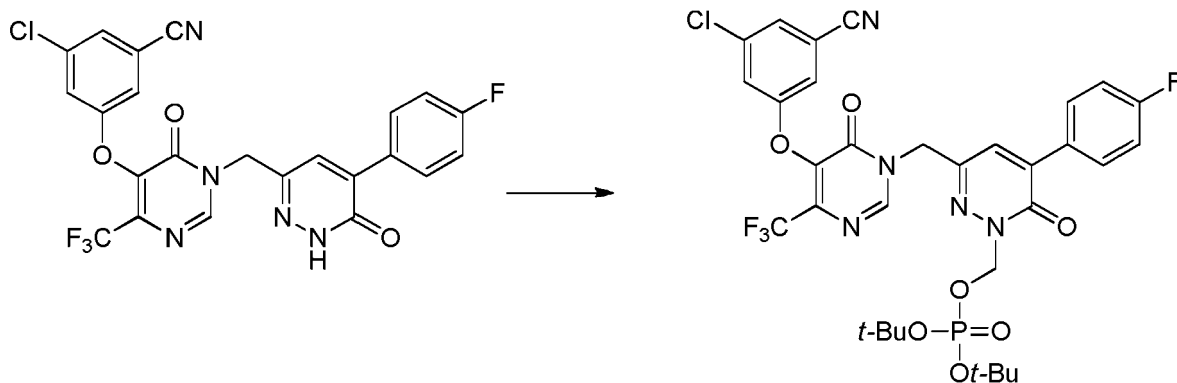


Una solución de 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (15,78 g, 26,2 mmol) en TFA (40,4 ml, 524 mmol) se agitó a t.a. durante 1 h. Se eliminó TFA a presión reducida y se añadió éter dietílico (250 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (2 x 125 ml) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **MS (ESI) m/z 518, 520 (M+H)⁺; ¹H RMN: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,62-7,72 (m, 4H), 7,26 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H).**

Ejemplo 7

Dihidrogenofosfato de (3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-5-(4-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo

5 **Etapa 1:** ((3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-5-(4-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)fosfato de di-*tert*-butilo

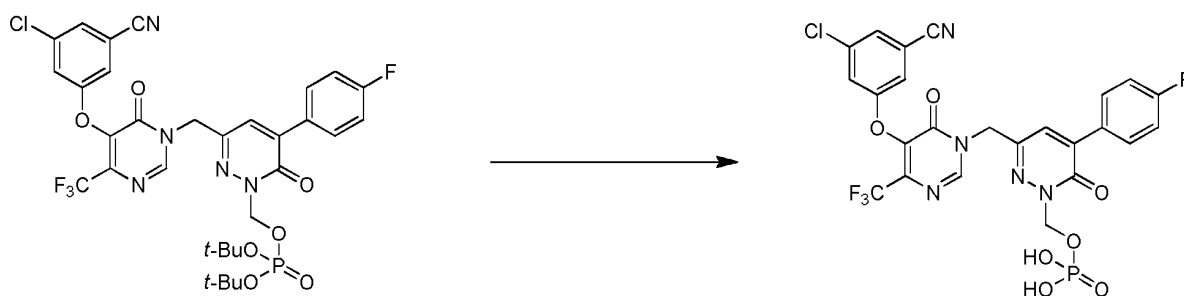


10 A una suspensión de 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (250 mg, 0,48 mmol) y yoduro de sodio (94 mg, 0,63 mmol) en THF (3,8 ml) a 0 °C se le añadió *tert*-butóxido de litio (1 M en THF) (0,56 ml, 0,56 mmol) seguido de clorometilfosfato de di-*tert*-butilo (0,13 ml 0,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más.

15 Tras la finalización de la reacción, se enfrió a 0 °C y se interrumpió con unas pocas gotas de agua. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria manteniendo la temperatura del baño de agua sin exceder 25 °C. El residuo se disolvió en DCM (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (1 x 5 ml), salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria manteniendo la temperatura del baño de agua sin exceder 25 °C para proporcionar

20 ((3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-5-(4-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil) fosfato de di-*tert*-butilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: Dihidrogenofosfato de (3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-5-(4-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo

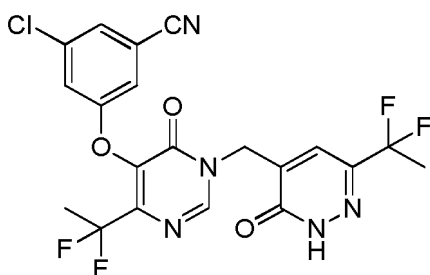


25 A una solución en bruto de ((3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-5-(4-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil) fosfato de di-*tert*-butilo (357 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (5,8 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (149 µl, 1,932 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar dihidrogenofosfato de (3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-5-(4-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo. **MS:** 628 (M+H)⁺

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,71 - 7,86 (m, 6H), 7,33 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,71 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H).

35

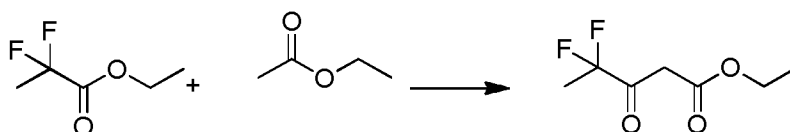
Intermedio H



3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

5

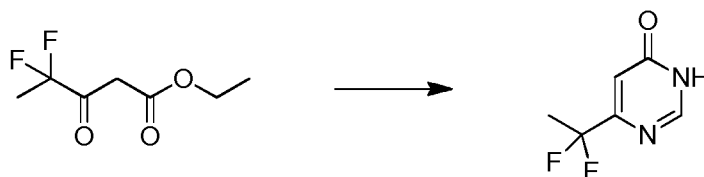
Etapa 1: 4,4-Difluoro-3-oxopentanoato de etilo



10 A una solución del compuesto 2,2-difluoroacetato de etilo (10,6 g, 76,8 mmol) y acetato de etilo (8,11 g, 92,1 mmol, secado sobre $MgSO_4$) en THF (100 ml) se le añadió LiHMDS (92 ml, 92,1 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de protección de N_2 . La mezcla se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. A continuación, la mezcla se agitó a $20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 horas más. La reacción se interrumpió lentamente con una solución de HCl (1 N). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado. El residuo se usó directamente sin purificación adicional.

15

Etapa 2: 6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4(3H)-ona

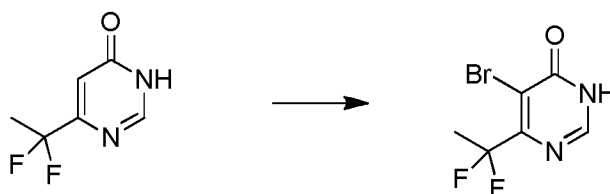


20

Una solución de acetato de formimidamida (16,0 g, 153,6 mmol) y metóxido sódico (16,6 g, 307 mmol) en metanol (140 ml) se agitó a t.a. durante 20 min, a continuación se añadió 4,4-difluoro-3-oxopentanoato de etilo (14 g en bruto, 76,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 14 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado. 1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 1,90 (t, $J = 18,8$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 161,21 ($M+H$)⁺

25

Etapa 3: 5-bromo-6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4(3H)-ona



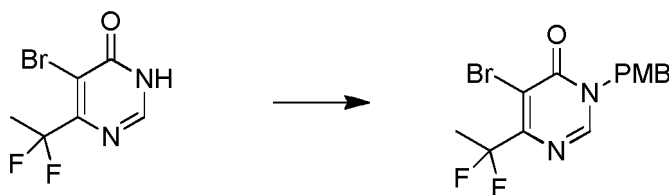
30

Una solución del compuesto 6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4(3H)-ona (9,5 g, 59 mmol) y acetato potásico (11,6 g, 119 mmol) en ácido acético (100 ml) se agitó a t.a. durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota Br_2 (11,2 g, 71 mmol) a t.a. La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se inactivó con Na_2SO_3 (sat.) hasta que el color cambió a amarillo claro, y se extrajo con AE (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado. MS (ESI) m/z 238,8, 240,8 ($M+H$)⁺.

35

Etapa 4: 5-bromo-6-(1,1-difluoroetil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona

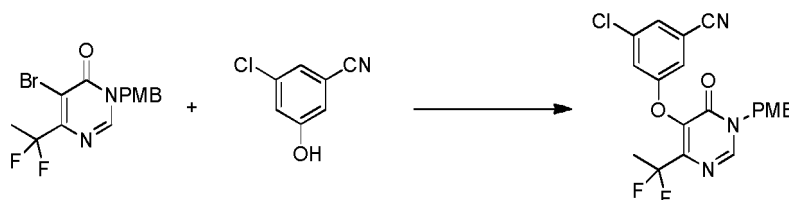
40



5 A una solución del compuesto 5-bromo-6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4(3H)-ona (15,0 g, 59 mmol) en DMF (150 ml) se le añadieron K_2CO_3 (17,4 g, 126 mmol) y PMBCl (108. g, 69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 10/1 a 5/1) para proporcionar el producto deseado. 1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,85 (s, 2H, J = 8,4 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,92 (t, J = 18,4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 359,1, 361,1 ($M+H$)⁺

10

Etapa 5: 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

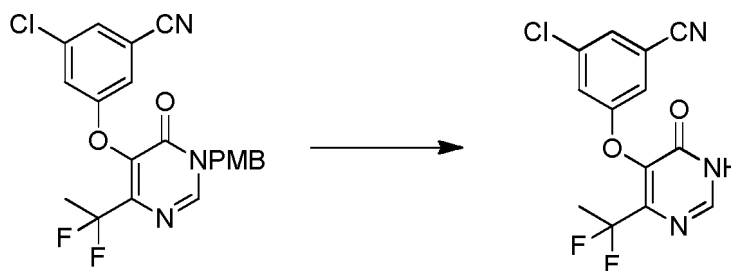


15 A una solución del compuesto 5-bromo-6-(1,1-difluoroetil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona (3,0 g, 8,56 mmol) en NMP (50 ml) se le añadieron carbonato de potasio (2,31 g, 16,70 mmol) y 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (3,86 g, 25,07 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 6 h y después se enfrió a 130 °C durante una noche. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (de 20:1 a 8:1) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo.

20

MS (ESI) m/z 432, 434 ($M+H$)⁺

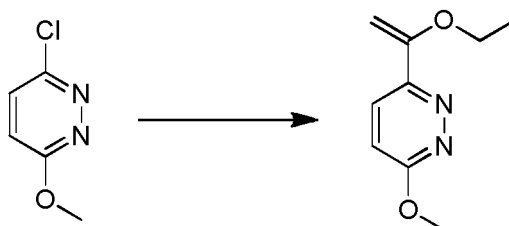
25 **Etapa 6:** 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



30 Una solución de 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (10 g, 23,2 mmol) en un disolvente mixto (TFA/TFAA = 48 ml/24 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo que se usó sin purificación adicional.

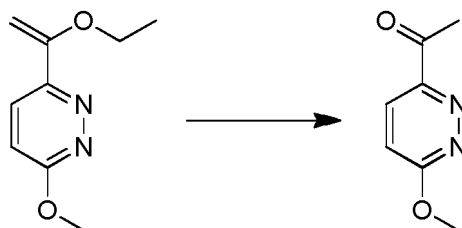
MS (ESI) m/z 312, 314 ($M+H$)⁺

35 **Etapa 7:** 3-(1-etoxivinil)-6-metoxipiridazina



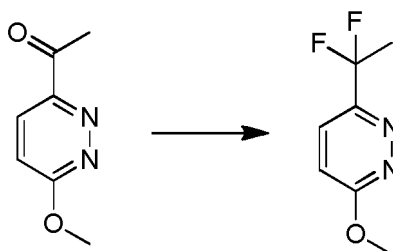
A una mezcla de 3-cloro-6-metoxipiridazina (15 g, 103,8 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (82,44 g, 228,3 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (6 g, 5,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se lavó abundantemente tres veces con nitrógeno y después se agitó a 110 °C durante 36 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo-agua y se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 15:1 a 10:1) como eluyente) para proporcionar el producto deseado, 3-(1-etoxivinil)-6-metoxipiridazina. **MS (ESI) m/z 181 (M+H)⁺**

10 **etapa 8:** 1-(6-metoxipiridazin-3-il)etanona



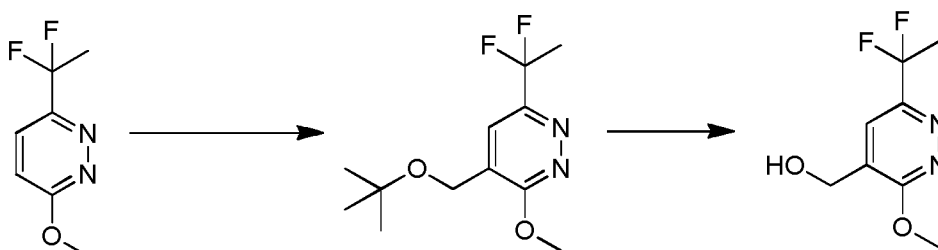
A una solución de 3-(1-etoxivinil)-6-metoxipiridazina (12 g, 66,59 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se le añadió gota a gota HCl/1,4-dioxano (24 ml, 4 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 8:1) como eluyente) para proporcionar 1-(6-metoxipiridazin-3-il)etanona. **MS (ESI) m/z 153 (M+H)⁺**

20 **Etapa 9:** 3-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipiridazina



A una solución de 1-(6-metoxipiridazin-3-il)etanona (4,2 g, 27,6 mmol) en diclorometano (45 ml) se le añadió gota a gota DAST (13,35 mg, 82,81 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 15:1 a 10:1) como eluyente) para proporcionar 3-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipiridazina. **MS (ESI) m/z 175 (M+H)⁺**

Etapa 10: (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol

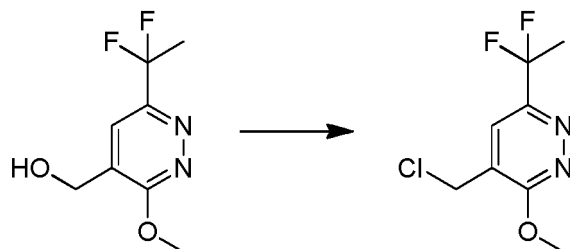


A una mezcla de ácido *tert*-butoxi-acético (4,23 g, 32,04 mmol) en TFA/agua (20 % en moles, 30 ml) se le añadieron 3-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipiridazina (3,1 g, 17,8 mmol) y AgNO₃ (303 mg, 1,78 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno con agitación a temperatura ambiente, a continuación la mezcla se calentó a 70 °C y se añadió gota a gota (NH₄)₂S₂O₈ (8,12 g, 35,6 mmol) en agua (40 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 75 °C durante 40 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. Una solución de 4-(*tert*-butoximetil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina en TFA/DCE (10 ml/40 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después del enfriamiento

a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con carbonato potásico acuoso, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 8:1 a 5:1) como eluyente) para proporcionar (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol. **MS (ESI) m/z 205 (M+H)⁺**

5

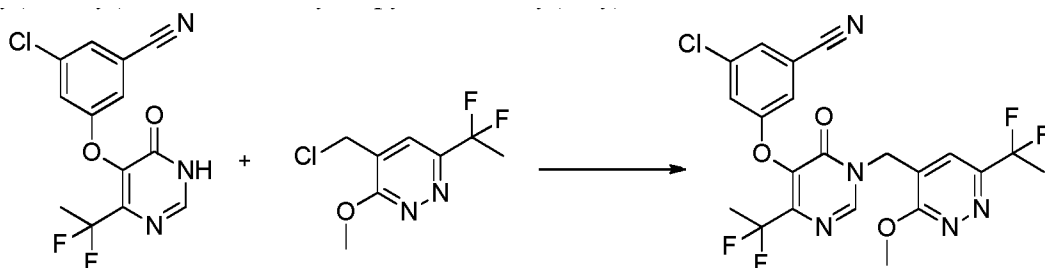
Etapa 11: 4-(clorometil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina



10 A una solución de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (180 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron trietilamina (268 mg, 2,64 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (303 mg, 2,64 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para proporcionar 4-(clorometil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina. **MS (ESI) m/z 223 (M+H)⁺**

15

Etapa 12: 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



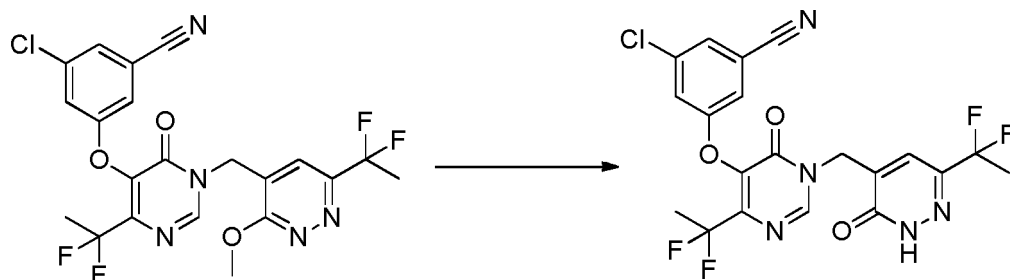
20

A una solución de 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (500 mg, 1,60 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron carbonato potásico (443 mg, 3,21 mmol) y 4-(clorometil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina (como se describe en las Etapas 1-5 del Ejemplo 178) (82 mg, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc =1:1) para proporcionar el producto deseado, 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. **MS (ESI) m/z 498, 500 (M+H)⁺**

25

30

Etapa 13: 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



35

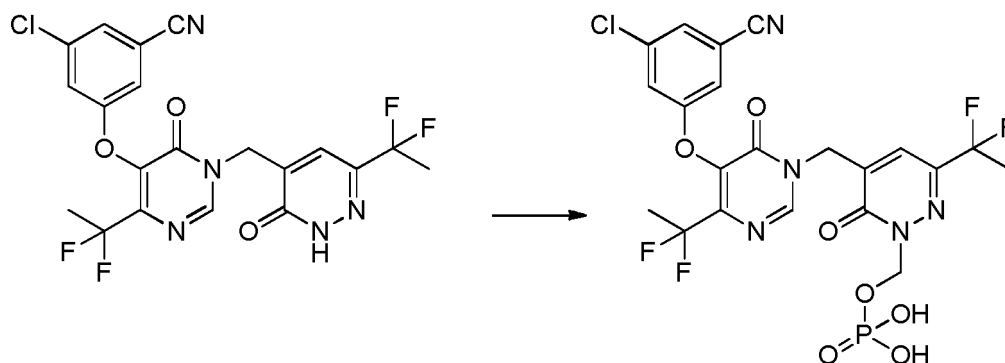
A una mezcla del compuesto 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (250 mg, 0,50 mmol) y KI (166 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió TMSCI (109 mg, 1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó y se agitó a 70 °C durante 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₃ ac. y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC

40

preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo. $^1\text{H RMN}$ (Metanol- d_4 , 400 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,92 (m, 6H). **MS (ESI)** m/z 484, 486 (**M+H**)⁺

5 Ejemplo 8

Dihidrogenofosfato de (5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-4-(1,1-difluoroetil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo



10

El compuesto anterior se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, etapas 1-2. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (s, 1H), 7,61 - 7,75 (m, 4H), 5,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 6H). **MS: 594 (M+H)**⁺

15

Determinación de la actividad inhibidora de la transcriptasa inversa del VIH-1

El sustrato de ácido nucleico heterodimérico utilizado en las reacciones de polimerasa RT del VIH-1 se generó hibridando el cebador de ADN, pD500 biotinilado (Sigma Aldrich, EE.UU., 5'-biotina-ttg aaa tga ctg cgg tac ggc-3'), (SEQ ID NO: 1) al molde de ARN nucleotídico t500 (obtenido de la secuencia del virus de la hepatitis C [VHC], IBA, Alemania, 5' - GAG GUU CAG GUG GUU UCC ACC GCA ACA CAA UCC UUC CUG GCG ACC UGC GUC AAC GGC GUG UGU UGG ACC GUU UAC CAU GGU GCU GGC UCA AAG ACC UUA GCC GGC CCA AAG GGG CCA AUC ACC CAG AUG UAC ACU AAU GUG GAC CAG GAC CUC GUC GGC UGG CAG GCG CCC CCC GGG GCG CGU UCC UUG ACA CCA UGC ACC UGU GGC AGC UCA GAC CUU UAC UUG GUC ACG AGA CAU GCU GAC GUC AUU CCG GUG CGC CGG CGG GGC GAC AGU AGG GGG AGC CUG CUC UCC CCC AGG CCU GUC UCC UAC UUG AAG GGC UCU UCG GGU GGU CCA CUG CUC UGC CCU UCG GGG CAC GCU GUG GGC AUC UUC CGG GCU GCC GUA UGC ACC CGG GGG GUU GCG AAG GCG GUG GAC UUU GUG CCC GUA GAG UCC AUG GAA ACU ACU AUG CGG UCU CCG GUC UUC ACG GAC AAC UCA UCC CCC CCG GCC GUA CCG CAG UCA UUU CAA-3'), (SEQ ID NO: 2). La enzima RT del VIH-1 de tipo silvestre (concentración final de 83 pM) se combinó con un inhibidor o dimetilsulfóxido (DMSO, al 10 % en la mezcla de reacción final) en tampón de ensayo (Tris-HCl 62,5 mM [pH 7,8], ditiotreitilo 1,25 mM, MgCl_2 7,5 mM, KCl 100 mM, CHAPS al 0,03 % y EGTA 125 μM). A continuación, la mezcla se preincubó en un agitador orbital durante 30 min a temperatura ambiente en placas de microtitulación (Costar 3365, Corning, EE.UU.). Se inició una reacción de polimerización mediante la adición de molde de ARN/cebador de ADN pD500 híbrido (16,6 nM final del híbrido ARN/ADN) y dNTPs (dATP 2 μM , dGTP, dCTP y Ru-dUTP 66,6 nM (Meso Scale Discovery, EE.UU.)). La placa se selló y se incubó durante 5-10 min a temperatura ambiente en un agitador orbital. A continuación, la placa se incubó durante 90 min a 37 °C y las reacciones se interrumpieron con 60 μl de tampón de inactivación (EDTA 50 mM, BSA al 0,7 %, Tween-20 al 0,7 %, azida sódica al 0,017 % en PBS). La solución resultante se incubó a temperatura ambiente durante 5 min adicionales y después de transfirieron 50 μl a placas de Avidina prebloqueadas (L15AA, Meso Scale Discovery). Cada pocillo de la placa de Avidina se bloqueó durante 1 h a temperatura ambiente con 100 μl de BSA al 5 % en PBS. La solución de bloqueo se eliminó golpeando vigorosamente sobre un papel de filtro para retirar todo el líquido en exceso. La reacción en la placa de Avidina prebloqueada procedió durante 60 min a temperatura ambiente y después se eliminó el contenido golpeando vigorosamente sobre papel de filtro para eliminar todo el exceso de líquido. Después de lavar la placa 3 veces con 150 μl de PBS 1X y de secar entre ciclos con papel absorbente, se añadieron 150 μl de Tampón de Lectura T 1X (Tampón de Lectura T 4X, Meso Scale Discovery) y se incubaron durante 5 min a temperatura ambiente antes del recuento en un Sector Imager S6000 (Meso Scale Discovery). Las curvas de titulación y los valores de CI_{50} se calcularon utilizando un ajuste logístico de cuatro parámetros, de acuerdo con procedimientos convencionales. Brevemente, % de Inhibición = $100 \times ((\text{valor sin procesar de la muestra}) - (\text{valor medio del control inferior o 0 \% de inhibición})) / ((\text{valor medio de los pocillos que representan una inhibición del 100 \%}) - (\text{valor medio del 0 \% de inhibición}))$. En este ensayo, los pocillos del control inferior contienen DMSO (0 % de inhibición) y los pocillos del 100 % de inhibición contienen efavirenz 1 μM .

50

Los resultados de los compuestos de la invención probados en el ensayo anterior se muestran en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto precursor de:	Cl ₅₀ (nM)
Ejemplo N.º 1	6,0
Ejemplo N.º 2	3,3
Ejemplo N.º 3	2,7
Ejemplo N.º 4	3,2
Ejemplo N.º 5	4,6
Ejemplo N.º 6	7,9
Ejemplo N.º 7	3,7
Ejemplo N.º 8	4,7

Estudios farmacocinéticos

5

Todos los estudios en animales se realizaron bajo las regulaciones de Buenas Prácticas de Laboratorio para estudios de laboratorio no clínicos. Todos los procedimientos de alojamiento y cuidado de los animales cumplieron la Ley Federal de Bienestar Animal y el Institute for Laboratory Animal Resources. Todos los procedimientos realizados en los animales fueron revisados y aprobados por el Institutional Animal Care and Use Committee. La instalación para animales estaba totalmente acreditada por la Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International.

10

Se obtuvieron dos o tres ratas Wistar-Hannover macho que pesaban de 250 a 350 gramos con catéteres de arteria carótida colocados por el proveedor de Charles River (Raleigh, North Carolina, EE.UU.). Los animales se aclimataron a un ciclo de luz:oscuridad de 12 horas durante un mínimo de tres días en jaulas de plástico ventiladas con comida y agua a voluntad. Las muestras de sangre se extrajeron automáticamente usando el muestreador de sangre automatizado Instech (ABS, Plymouth Meeting, PA) a intervalos designados de hasta 24 horas y se extrajeron manualmente después de 24 horas.

15

20

Los animales se mantuvieron en ayunas durante una noche antes de administrar los Compuestos precursores de los Ejemplos 1-8 (Fórmula I') o los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 (Fórmula I) a las ratas a través de una sonda oral a las dosis y en los vehículos especificados en la Tabla 3. Se permitió a los animales acceder al agua a voluntad, mientras que se devolvió la comida 4 horas después de la dosificación.

25

Se extrajo sangre de catéteres colocados en la vena carótida en la predosis, y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 30 y 48 h después de la dosificación de todos los compuestos y adicionalmente en 72 h para los compuestos de los ejemplos 1, 3, 4, 5 y 7. El plasma se separó por centrifugación (2 minutos a 10000 rpm) y se almacenó a -70 °C hasta su posterior análisis.

30

El análisis cuantitativo de los compuestos se realizó utilizando un método de cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Las muestras de plasma se estabilizaron según fue necesario antes de la extracción. Se extrajeron cincuenta microlitros de cada desconocido junto con los estándares y las muestras de control de calidad utilizando un procedimiento automatizado de precipitación de proteínas en una estación de trabajo Hamilton. El extracto se centrifugó y el sobrenadante se transfirió para su análisis. La separación fue posible mediante un sistema de LC Thermo Aria LX-2 en una columna de fase inversa, por ejemplo, Waters XSelect HSS T3 XP (50 x 2,1 mm x 2,5 u) o una columna de prueba Phenomenex Beta (50 x 2,1 mm). Los compuestos se detectaron usando métodos seleccionados de monitorización de reacción (SRM) mediante un espectrómetro de masas AB Sciex API5000 en el modo de ionización positiva o negativa. Además, los picos cromatográficos para los Compuestos precursores de los Ejemplos 1-8 (Fórmula I') y los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 (Fórmula I) se resolvieron por cromatografía con separación de valor inicial a valor inicial.

35

40

Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron usando métodos no compartimentales (Watson®). El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{0-t}) se calculó desde el primer punto de tiempo (0 minutos) hasta el último punto de tiempo con la concentración de fármaco medible (es decir, la concentración del Precursor (compuesto de Fórmula I') resultante después de la administración de cada uno de los Compuestos precursores y de Ejemplo) utilizando la regla trapezoidal lineal o lineal/trapezoidal log-lineal. El área restante bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{t-∞}) se estimó dividiendo la concentración observada en el último punto de tiempo por la constante de velocidad de eliminación. Este valor se agregó al AUC_{0-t} para estimar el AUC_{0-∞}. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el momento en el que se produjo la concentración máxima (T_{máx}) se obtuvieron mediante la inspección de los datos de concentración plasmática-tiempo.

45

50

La Tabla 3 proporciona los valores de AUC obtenidos en estos estudios. En la Tabla 3, el Precursor de cada número de Ejemplo se refiere al compuesto homólogo Precursor de dicho compuesto del número de Ejemplo en el que R⁴ se reemplaza con -H.

55

Tabla 3 - Resultados de los estudios PK

	Dosis	AUC de rata (0-∞)	Vehículo
Ej. 1	PO 6,2 mg/kg	14,3 µM·h	metilcelulosa al 0,5 %
Precursor del Ej. 2	PO 5 mg/kg	15,3 µM·h	PEG400 al 40 %/Tween-80 al 10 %/agua al 50 %
Ej. 2	PO 6,25 mg/kg	16,0 µM·h	metilcelulosa al 0,5 %
Precursor del Ej. 3	PO 5 mg/kg	10,2 µM·h	PEG400 al 40 %/Tween-80 al 10 %/agua al 50 %
Ej. 3	PO 6,2 mg/kg	14,0 µM·h	metilcelulosa al 0,5 %
Precursor del Ej. 4	PO 5 mg/kg	21,0 µM·h	PEG400 al 40 %/Tween-80 al 10 %/agua al 50 %
Ej. 4	PO 6,2 mg/kg	15,0 µM·h	metilcelulosa al 0,5 %
Precursor del Ej. 5	PO 5 mg/kg	29,1 µM·h	PEG400 al 40 %/Tween-80 al 10 %/agua al 50 %
Ej. 5	PO 6,2 mg/kg	28,2 µM·h	metilcelulosa al 0,5 %
Precursor del Ej. 6	PO 5 mg/kg	2,0 µM·h	PEG400 al 40 %/Tween-80 al 10 %/agua al 50 %
Ej. 6	PO 6,6 mg/kg	5,7 µM·h	PEG400 al 40 %/Tween-80 al 10 %/agua al 50 %
Precursor del Ej. 7	PO 5 mg/kg	8,2 µM·h	PEG400 al 40 %/Tween-80 al 10 %/agua al 50 %
Ej. 7	PO 6,2 mg/kg	11,6 µM·h	metilcelulosa al 0,5 %
Precursor del Ej. 8	PO 5 mg/kg	13,9 µM·h	PEG400 al 40 %/Tween-80 al 10 %/agua al 50 %
Ej. 8	PO 5 mg/kg	21,6 µM·h	metilcelulosa al 0,5 %

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Merck Sharp & Dohme Corp.
Burgey, Christopher S.
Fritzen, Jeffrey F., Jr.
Balsells, Jaume
Patel, Mehul
- 10 <120> PROFÁRMACOS DE INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH

<130> 23744

<150> 61/973.689
15 <151> 1 de abril de 2014

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5
20
<210> 1
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
25
<220>
<223> Sintetizado químicamente

<400> 1
30 ttgaaatgac tgcggtacgg c 21

<210> 2
<211> 501
<212> ARN
35 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintetizado químicamente

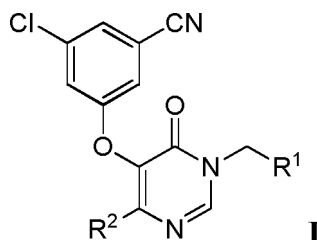
40 <400> 2

ES 2 828 951 T3

gagguucagg	ugguuuccac	cgcaacacaa	uccuuccugg	cgaccugcgu	caacggcgug	60
uguuggaccg	uuuaccaugg	ugcuggcuca	aagaccuuag	ccggcccaaa	ggggccaauc	120
accagaugu	acacuaaugu	ggaccaggac	cucgucggcu	ggcaggcgcc	ccccggggcg	180
cguuccuuga	caccaugcac	cuguggcagc	ucagaccuuu	acuuggucac	gagacaugcu	240
gacgucauuc	cggugcgccg	gcggggcgac	aguaggggga	gccugcucuc	ccccaggccu	300
gucuccuacu	ugaagggcuc	uucggguggu	ccacugcucu	gcccucggg	gcacgcugug	360
ggcaucuucc	gggcugccgu	augcaccggg	gggguugcga	aggcggugga	cuuugugccc	420
guagagucca	uggaaacuac	uauccggucu	ccggucuuca	cggacaacuc	aucggggggg	480
gccguaccgc	agucuuuca	a				501

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Formula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

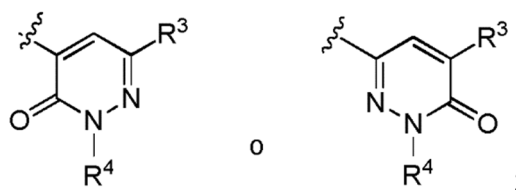


5

en la que

R^1 es

10

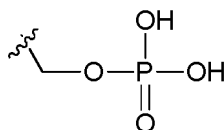


R^2 es halo o -alquilo C_{1-3} sustituido con 1 a 3 de -F;

R^3 es (a) halo, (b) -alquilo C_{1-3} sustituido con 1 a 3 de -F, o (3) fenilo sustituido con halo; y;

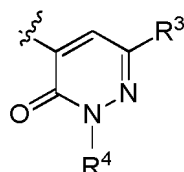
R^4 es

15



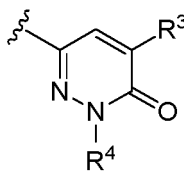
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es

20



3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es

25



4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es metilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; o etilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F.

30

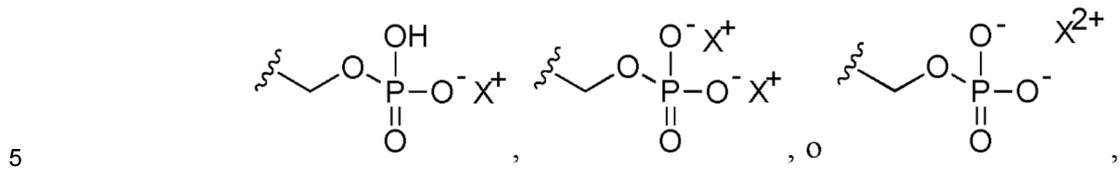
5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es $-CHF_2$, $-CF_3$ o $-CF_2CH_3$.

35

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -F; -Cl; metilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; etilo sustituido con 1, 2 o 3 de -F; o fenilo sustituido con -F.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$ o fenilo sustituido con -F.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es:



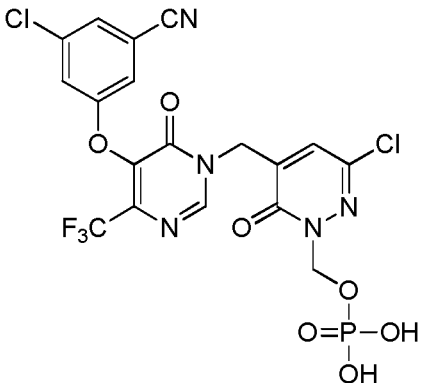
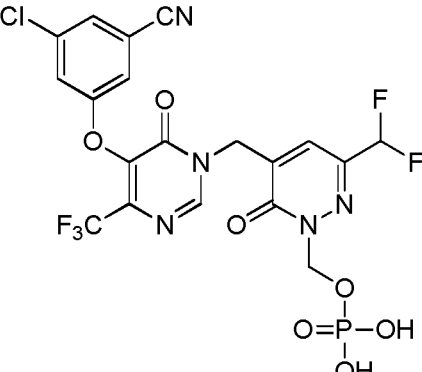
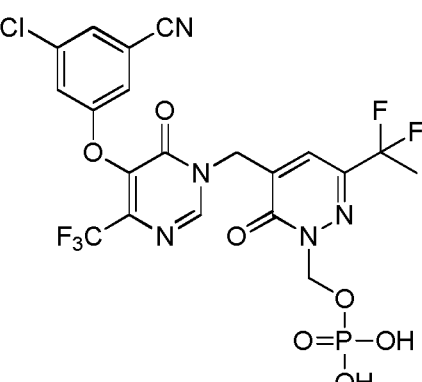
en las que X^+ y X^{2+} son contraiones positivos.

10 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que los contraiones positivos son K^+ , Na^+ o NH_4^+ .

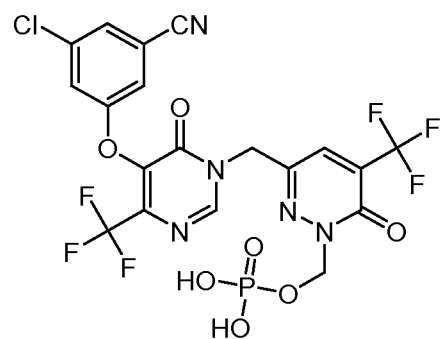
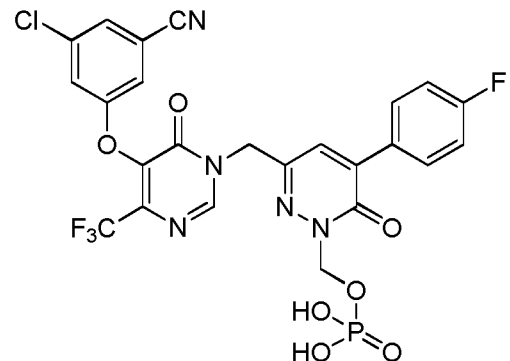
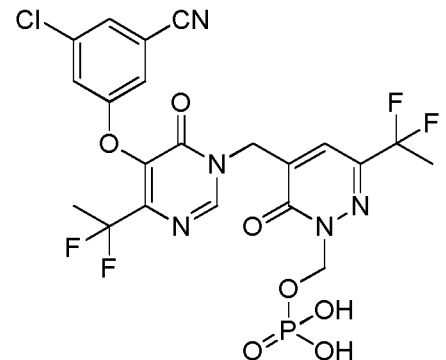
10. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

1)	<p>dihidrogenofosfato de (5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-4-(difluorometil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-3-(difluorometil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo;</p>
2)	<p>dihidrogenofosfato de (3-cloro-5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-4-(difluorometil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo;</p>

(continuación)

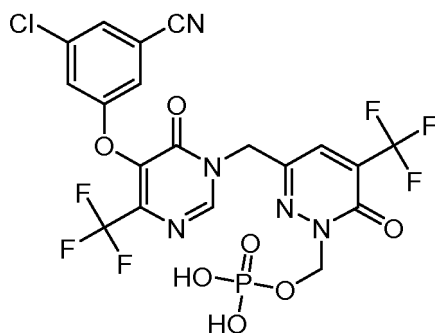
3)	dihidrogenofosfato de 3-cloro-5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo;
	
4)	dihidrogenofosfato de (5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-(difluorometil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo;
	
5)	dihidrogenofosfato de (5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo;
	
6)	fosfato de (3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il)metilo;

(continuación)

	
7)	<p>dihidrogenofosfato de 3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-5-(4-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(1H)-il)metilo;</p> 
	o
8)	<p>dihidrogenofosfato de 5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-4-(1,1-difluoroetil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metilo;</p> 

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que es:
 5 fosfato de 3-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il)metilo



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y que además
- 10 comprende una cantidad eficaz de un agente anti-VIH seleccionado de un agente antivírico anti-VIH, un inmunomodulador o un agente antiinfeccioso.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el agente antivírico anti-VIH es un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de la fusión del VIH, un inhibidor de la entrada del VIH, o un inhibidor de la maduración del VIH.
- 15 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 20 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la replicación del VIH.
17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o para su uso en el tratamiento, la profilaxis o el
- 25 retraso del inicio del SIDA.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende además uno o más agentes anti-VIH seleccionados de la siguiente tabla:

abacavir, ABC
abacavir + lamivudina
abacavir + lamivudina + zidovudina
amprenavir
atazanavir
AZT, zidovudina, azidotimidina
capravirina
darunavir
ddC, zalcitabina, dideoxicitidina
ddl, didanosina, dideoxiinosina
ddl (con recubrimiento entérico)
delavirdina, DLV
dolutegravir
doravirina, MK-1439
efavirenz, EFV
efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF
EFdA (4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina)
Elvitegravir
emtricitabina, FTC
emtricitabina + tenofovir DF
emvirina
enfuvirtida
didanosina con recubrimiento entérico
etravirina, TMC-125

(continuación)

fosamprenavir cálcico
indinavir
lamivudina, 3TC
lamivudina + zidovudina
lopinavir
lopinavir + ritonavir
maraviroc
nelfinavir
nevirapina, NVP
PPL-100 (también conocido como PL-462) (Ambrilia)
raltegravir, MK-0518
rilpivirina
ritonavir
saquinavir
estavudina, d4T, dideshidrodesoxitimidina
tenofovir DF (DF = fumarato de disoproxilo), TDF
Tenofovir, hexadeciloxipropilo (CMX-157)
tipranavir
vicriviroc

19. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes anti-VIH seleccionados de la tabla en la reivindicación

5 18.