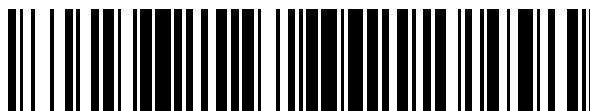


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 996**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 239/48** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07C 211/00** (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 233/96 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02764839 .3**
96 Fecha de presentación: **09.08.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1419152**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2004**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRIMIDINAS INHIBIDORES DEL HIV**

30 Prioridad:
13.08.2001 EP 01203090
10.06.2002 EP 02077748

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2011

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
GUILLEMONT, Jérôme Emile Georges;
PALANDJIAN, Patrice;
DE JONGE, Marc René;
KOYMANS, Lucien Maria Henricus;
VINKERS, Hendrik Maarten;
DAEYAERT, Frederik Frans Desiré;
HEERES, Jan;
VAN AKEN, Koen Jeanne Alfons;
LEWI, Paulus Joannes y
JANSSEN, Paul Adriaan Jan

74 Agente: **de Justo Bailey, Mario**

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).

ES 2 368 996 T3

DESCRIPCIÓN

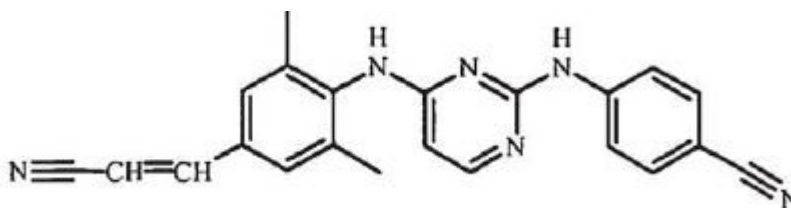
Derivados de pirimidinas inhibidores del HIV

- 5 La presente invención se refiere a derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibitorias de la replicación del HIV (virus de inmunodeficiencia humana). La invención se refiere adicionalmente a métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención se refiere también al uso de dichos compuestos para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección de HIV.
- 10 Están descritos en la técnica compuestos estructuralmente relacionados con los presentes compuestos. Los documentos WO 99/50250 y WO 00/27825 describen aminopirimidinas sustituidas que tienen propiedades inhibitorias de la replicación del HIV. El documento WO 97/19065 describe 2-anilino pirimidinas sustituidas útiles como inhibidores de proteínas quinasas. El documento WO 00/62778 se refiere a inhibidores de proteínas tirosinas quinasas cíclicas. El documento WO 98/41512 describe 2-anilino pirimidinas sustituidas útiles como inhibidores de proteínas quinasas. El documento US 5.691.364 describe derivados de benzamida y su uso como anticoagulantes. El documento WO 00/78731 describe derivados de 5-ciano-2-aminopirimidina como inhibidores de KDR quinasa o FGFR quinasa útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogénesis.

20 Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en estructura, actividad farmacológica y/o potencia farmacológica.

Inesperadamente, se ha encontrado que los compuestos de la invención tienen una capacidad mejorada para inhibir la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (HIV), en particular tienen una capacidad mejorada para inhibir la replicación de cepas mutantes, es decir, cepas que se han hecho resistentes a fármaco(s) de la técnica anterior (cepas de HIV resistentes a fármacos o multi-fármacos).

25 La presente invención se refiere al siguiente compuesto de fórmula (I): compuesto 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo que tiene la siguiente estructura:



30 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o forma estereoquímicamente isómera del mismo.

35 Como se usa con anterioridad o con posterioridad, un grupo alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo C₂₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono como etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

40 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono.

45 El término halo es genérico para flúor, cloro, cromo y yodo.

50 Para un uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en la que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas también, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

55 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionadas, está previsto que comprendan las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas y terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Estas últimas pueden ser convenientemente obtenidas tratando la base con estos ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico,

maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Inversamente, la forma de sal puede ser convertida mediante tratamiento con un álcali en la forma de base libre.

5 Los compuestos de fórmula (I) que contienen protónicos ácidos pueden ser convertidos en sus formas de sales de adición de metales no tóxicos terapéuticamente activas o de aminas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias como metilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hibrapamina, y sales como, por ejemplo, arginina, lisina, y similares. Inversamente, la forma de sal puede ser convertida mediante tratamiento con un ácido en la forma de ácido libre. La expresión "sal de adición" comprende también los hidratos y formas de adición de disolventes que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de estas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

20 La expresión "amina cuaternaria", como se usa con anterioridad, define las sales de amonio cuaternario que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado como, por ejemplo un haluro de alquilo opcionalmente sustituido, haluro de arilo o haluro de arilalquilo, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Pueden ser usados también otros reactivos con buenos grupos lábiles como trifluorometano-sulfonatos, alquil-metanosulfonatos y alquil-p-toluenosulfonatos. Una amina cuaternaria tiene un átomo de nitrógeno con carga positiva. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede ser introducido usando resinas de intercambio iónico.

30 Las formas de N-óxidos de los presentes compuestos, está previsto que comprendan los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios son oxidados hasta el denominado N-óxido.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isómeras.

35 La expresión "formas estereoquímicamente isómeras" como se usa con anterioridad define todas las posibles formas estereoisómeras que pueden poseer los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. Salvo que se mencione o se indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica, así como cada una de las formas isómeras individuales de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir, asociadas con menos de 10%, preferentemente menos de 5%, en particular menos de 2% y, lo más preferentemente, menos de 1% de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) es especificado, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (Z).

50 En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis o trans. Los compuestos que incluyen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho enlace doble. Los términos cis, trans, R, S, E y Z son bien conocidos por un experto en la técnica.

Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) están destinadas obviamente a estar incluidas en el alcance de esta invención.

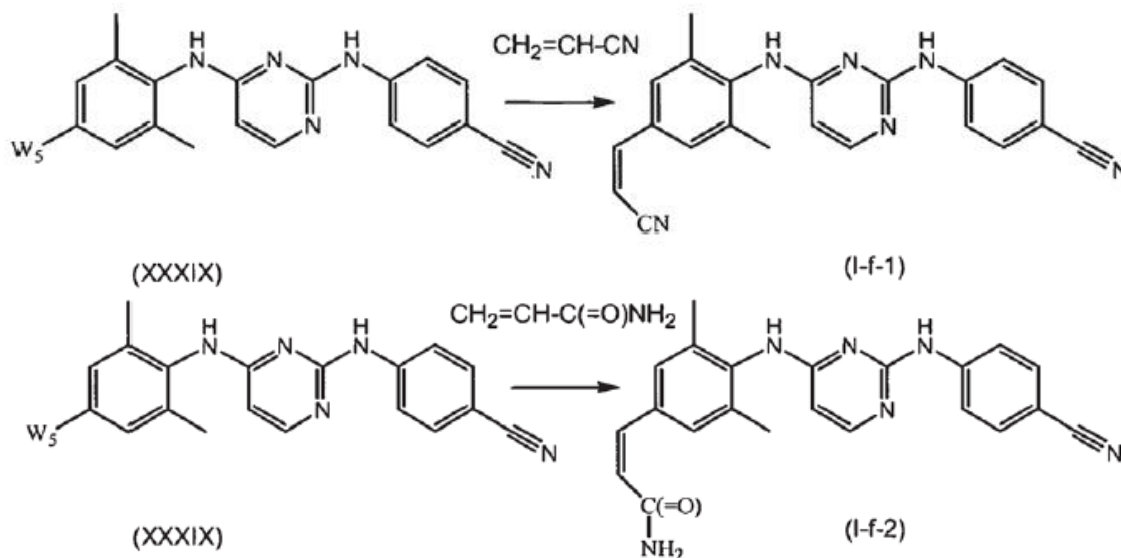
55 Para alguno de los compuestos de fórmula (I), sus profármacos, N-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias o complejos metálicos y los intermedios usados en su preparación, la configuración estereoquímica absoluta no fue experimentalmente determinada. En estos casos, la forma estereoisómera que se aisló en primer lugar, está indicada como "A" y la segunda como "B", sin una referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas estereoisómeras "A" y "B" pueden ser caracterizadas inequívocamente, por ejemplo, por su rotación óptica en el caso de que "A" y "B" tengan una relación enantiómera. Un experto en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de estos compuestos usando métodos conocidos en la técnica como, por ejemplo, difracción de rayos X. En el caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisómeras, pueden ser adicionalmente separados con lo que las primeras fracciones respectivas aisladas están indicadas con "A1" y "B1" y la segunda como "A2" y "B2", sin referencia adicional a la verdadera configuración estereoquímica.

65 Siempre que se use en lo sucesivo, la expresión "compuestos de fórmula (I)" está previsto que incluye también sus

formas de N-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isómeras. Son de especial interés los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

5 El compuesto preferido de fórmula (I) es el compuesto 1 (véase la tabla 3), sus N-óxidos, sales de adición, farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras.

10 Los compuestos de fórmula (I-f-1) y (I-f-2) como se exponen a continuación, pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXXIX) o una sal de adición apropiada de los mismos, en que W_5 representa un grupo lábil adecuado, con acrilonitrilo o acrilamida en presencia de un catalizador de palacio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado.



15 Los grupos lábiles adecuados en la reacción anterior son, por ejemplo, halo, triflato, tosilato, mesilato y similares. Preferentemente, W_5 es halo, más particularmente yodo o bromo.

20 El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, bis(dibencilideno-acetona)paladio, tiometilfenilglutaramida-metalaciclo de paladio y similares o un catalizador de Pd heterogéneo como por ejemplo, paladio sobre carbón, paladio sobre óxidos metálicos o paladio sobre zeolitas.

25 Preferentemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, más preferentemente paladio sobre carbón (Pd/C). El Pd/C es un catalizador recuperable, es estable y relativamente económico. Puede ser fácilmente separado (filtración) de la mezcla de reacción, reduciendo así el riesgo de residuos de Pd en el producto final. El uso de Pd/C proporciona también la necesidad de ligandos, por ejemplo ligandos de fosfinas, que son costosos, tóxicos y contaminantes de los productos sintéticos.

30 Las bases adecuadas en la reacción anterior son, por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, N,N-dietilguanina, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares. Los disolventes adecuados en la reacción anterior son, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida, un líquido iónico, por ejemplo, $[bmim]PF_6$, N,N-dimetilformamida, agua, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidina y similares.

35 En estas y en las siguientes preparaciones, los productos de reacción pueden ser aislados del medio de reacción y, si es necesario, ser adicionalmente purificados según metodologías generalmente conocidas en la técnica como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser adicionalmente preparados convirtiendo compuestos de fórmula (I) unos en otros según reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas de N-óxidos siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un átomo de nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxi-ácidos como, por ejemplo, ácido bencenocarboxoico o ácido bencenocarboxoico, halo-sustituido, por ejemplo, ácido 3-

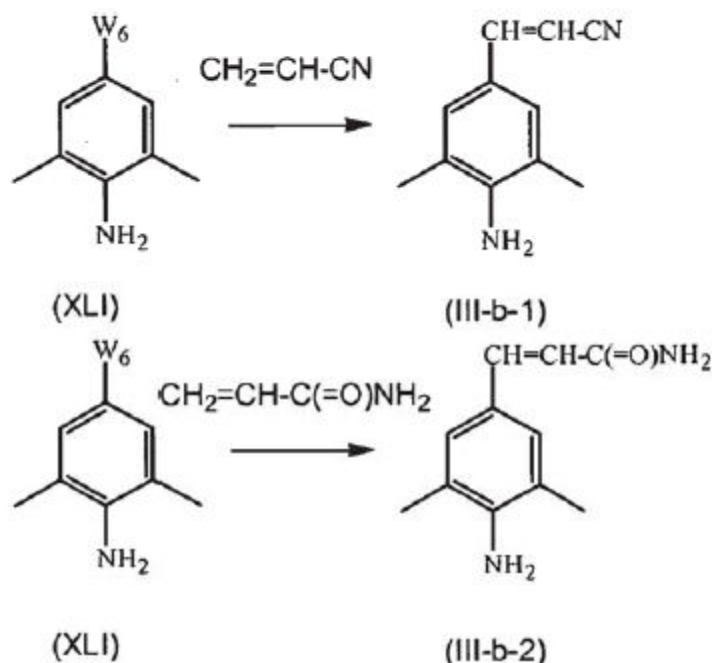
clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroalcanoicos, por ejemplo, ácido peroacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano y mezclas de estos disolventes.

5 Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y dichos intermedios pueden ser obtenidas mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros pueden ser separados mediante métodos físicos como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución de corrientes contrarias, cromatografía líquida y métodos similares. Los enantiómeros pueden ser obtenidos a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados, como por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereómeros; separando físicamente a continuación dichas mezclas sales o compuestos diastereómeros, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y métodos similares y convirtiendo finalmente dichas sales o compuestos diastereómeros separados en los correspondientes enantiómeros. Las formas estereoquímicamente isómeras puras pueden ser obtenidas también a partir de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los intermedios apropiados y compuestos de partida, con la condición de que las reacciones que intervienen se produzcan de forma estereoespecífica.

20 Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) y los intermedios incluye una cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

25 Algunos de los intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles en el comercio o pueden ser preparados según procedimientos conocidos en la técnica o algunos de los compuestos de fórmula (I) o los intermedios descritos pueden ser preparados según los procedimientos descritos en los documentos WO 99/50250 y WO 00/27825.

30 Los intermedios de fórmula (III-b-1) y (III-b-II) como se expone a continuación pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XLI) o una sal de adición de ácidos apropiada del mismo, en que W_6 representa un grupo lábil adecuado, con acrilonitrilo o acrilamida en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado.



35 Los grupos lábiles adecuados en la reacción anterior son, por ejemplo, halo, triflato, tosilato, mesilato y similares. Preferentemente, W_6 es halo, más preferentemente yodo o bromo.

40 El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo como, por ejemplo, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, bis(dibencilieno-acetona)paladio, tiometilfenilglutaramida-metalacido de paladio y similares, como un catalizador de Pd heterogéneo como, por ejemplo, paladio sobre carbón, paladio sobre óxidos metálicos o paladio sobre zeolitas.

Preferentemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, más preferentemente paladio sobre carbón (Pd/C). El Pd/C es un catalizador recuperable, es estable y relativamente económico. Puede ser fácilmente separado (filtración) de la mezcla de reacción, reduciendo así el riesgo de residuos de Pd en el producto final. El uso de Pd/C evita también la necesidad de ligandos, por ejemplo, ligandos de fosfina, que son costosos, tóxicos y contaminantes de los productos sintetizados.

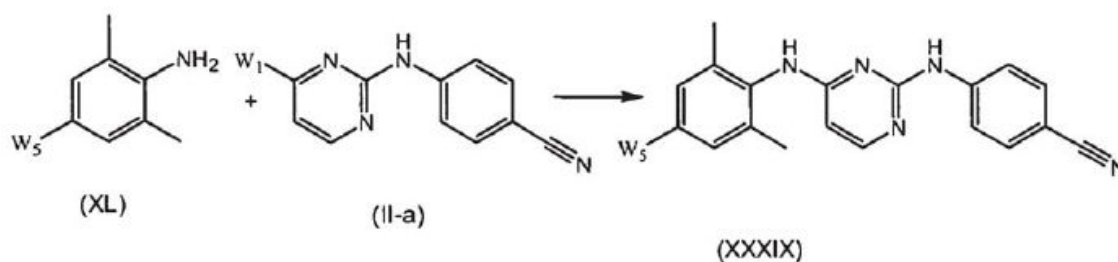
Las bases adecuadas en la reacción anterior son, por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, N,N-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

Los disolventes adecuados en la reacción anterior son, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida, un líquido iónico, por ejemplo [bmim]PF₆, N,N-dimetilformamida, agua, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidiona y similares.

Los intermedios de fórmula (III-b-2) se pueden convertir en un intermedio de fórmula (III-b-1) en presencia de un agente deshidratante adecuado. La deshidratación se puede realizar según metodologías bien conocidos por un experto en la técnica, como las descritas en la publicación "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" por Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, pág. 1983-1985, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva. Se enumeran en dicha referencia diferentes reactivos adecuados como, por ejemplo, SOCl₂, HOSO₂NH₂, ClSO₂NCO, MeO₂CNSO₂NEt₃, PhSO₂Cl, TsCl, P₂O₅, (Ph₃PO₃SCF₃)O₃SCF₃, éster de polifosfato, (EtO)₂POP(OEt)₂, (EtO)₃PI₂, 2-cloror-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano, POCl₃, PPh₃, P(NEt₂)₃, P(NEt₂)₃, COCl₂, NaCl·AlCl₃, ClCOCOCl, ClCO₂Me, Cl₃CCOCl, (CF₃CO)₂O, Cl₃CN=CCl₂, 2,4,6-tricloro-1,3,4-triazina, NaCl·AlCl₃·HN(SiMe₂)₃, N(SiMe₂)₄, LiAlH₄ y similares. Todos los reactivos recogidos en dicha publicación se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Los intermedios de fórmula (XXXIX) pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XL) con un intermedio de fórmula (II-a) en la que W₅ es como se definió con anterioridad y W₁ es un grupo lábil adecuado como, por ejemplo halo, triflato, tosilato, metilsulfonilo y similares.

30



Los compuestos de fórmula (I), como se preparan en los procesos descritos con anterioridad, pueden ser sintetizados como una de formas estereoisómeras, en particular en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden ser separados unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas de sales diastereómeras mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereómeras son posteriormente separadas, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados a partir de la misma por medio de un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) incluye una cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras pueden ser también derivadas de las correspondientes formas isómeras estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sintetizado mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantiómeramente puros.

Se apreciará por los expertos en la técnica que en los procesos anteriormente descritos los grupos funcionales de compuestos intermedios puede ser necesario que sean bloqueados mediante grupos protectores.

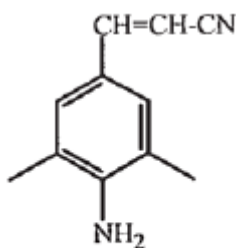
Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo (por ejemplo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiraniilo. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen terc-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para un ácido carboxílico incluyen alquilo C₁₋₆ o ésteres bencílicos.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una etapa de la reacción.

El uso de grupos protectores está descrito en detalle en la publicación "Protective Groups in Organic Chemistry", editada por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis" 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

- 5 Los compuestos de fórmula (III-b-1), como se expone a continuación, intervienen en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

Por lo tanto, la presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (III-b-1)



(III-b-1)

10

un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isómera del mismo.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades anti-retrovirales (propiedades inhibitoras de transcriptasa inversa), en particular contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) que es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en seres humanos. El virus HIV infecta preferentemente células T-4 humanas y las destruye o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmune. Como consecuencia, el paciente infectado tiene un número siempre decreciente de células T-4 que además se comportan de forma
- 20 anormal. Por tanto, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir infecciones y neoplasmas y el sujeto infectado con HIV habitualmente muere por infecciones oportunistas como neumonía o por cánceres. Otros estados asociados con una infección de HIV incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por una desmielinación progresiva, que da lugar a demencia y síntomas como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección de HIV ha estado asociada también adicionalmente con neuropatía
- 25 periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y complejo relacionado con el SIDA (ARC).

Los presentes compuestos muestran también actividad contra cepas de HIV resistentes a (multi)fármacos, en particular cepas de HIV-1 resistentes (multi)fármacos, más en particular los presentes compuestos muestran actividad contra cepas de HIV, especialmente cepas de HIV-1 que han adquirido resistencia a uno o más inhibidores

30 de transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica. Los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica son los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos distinto de los presentes compuestos y, en particular, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos comerciales. Los presentes compuestos tienen también poca o ninguna afinidad de unión a glicoproteína ácida α -1 humana; la glicoproteína ácida α -1 humana no acepta o lo hace débilmente a la actividad anti-HIV de los presentes compuestos.

35 Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-HIV, especialmente su actividad anti-HIV-1, los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por HIV y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles

40 en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia puede estar mediada o ser dependiente de la transcriptasa inversa enzimática. Los estados que pueden ser prevenidos o tratados con los compuestos de la presente invención, especialmente estados asociados con el HIV y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) así como enfermedades crónicas del sistema nervioso central provocadas por retrovirus como, por ejemplo, demencia

45 mediada por HIV y esclerosis múltiples.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, por lo tanto pueden ser usados como

50 medicinas contra los estados anteriormente mencionados. Dicho uso como una medicina o método de tratamiento comprende la administración a sujetos infectados por HIV de una cantidad eficaz para combatir los estados asociados con el HIV y otros retrovirus patógenos, especialmente HIV-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones de HIV.

Considerando la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos seres humanos, o un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluidos seres

humanos, que sufran infecciones virales, especialmente infecciones de HIV. Dicho método comprende la administración, preferentemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una posible forma estereoisómera de los mismos, a animales de sangre caliente, incluidos seres humanos.

5 La presente invención proporciona también composiciones para tratar infecciones virales que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden ser citadas todas las composiciones habitualmente empleadas para fármacos de administración por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para una administración por vía oral, rectal, percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, pueden ser empleados cualesquiera medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo agua, glicoles, aceite, alcohólos y similares en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque pueden ser incluidos otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden ser preparadas soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden ser preparadas también suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear también vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. También están incluidas preparaciones en forma sólida que está previsto que se conviertan, poco después de ser usadas, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para una administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen ningún efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser administradas de diversas formas, por ejemplo, en forma de un parche transdermal, de aplicación local o como un ungüento.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados también a través de inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para una administración por estas vías. Por tanto, en general, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a los pulmones en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos a través de una inhalación nasal o insuflación son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

45 Para ayudar a la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), se pueden incluir ingredientes adecuados, por ejemplo ciclodextrinas, en las composiciones. Las ciclodextrinas apropiadas son α -, β - o γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de ellas en los que uno o más grupos hidroxilo de las unidades de glucosa anhidra de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo β -CD metilada al azar; hidroxialquilo C_{1-6} , particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C_{1-6} , particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquil C_{1-6} -carbonilo, particularmente acetilo. Son especialmente apreciables como complejantes y/o solubilizantes β CD, β -CD metilada al azar, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD y, en particular, 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

55 La expresión "éter mixto" indica derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de ciclodextrina están eterificados con grupos diferentes tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

La sustitución molar media (M.S.) se usa como una medida del número medio de moles de unidades alcoxi por mol de glucosa anhidra. El grado de sustitución medio (D.S.) se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de glucosa anhidra. El valor de M.S. y D.S. puede ser determinado mediante diversas técnicas analíticas como resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (MS) y espectroscopía infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica usada, se pueden obtener valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferentemente, según se mide mediante espectrometría de masas, el M.S. varía en el intervalo de 0,125 a 10 y el D.S. varía en el intervalo de 0,125 a 3.

65 Otras composiciones adecuadas para una administración oral o rectal comprenden partículas que consisten en una

dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables apropiados.

5 La expresión “una dispersión sólida” usada en lo sucesivo definen un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en sus caso el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, en que un componente es dispersado de forma más o menos uniforme a través del otro componente o componentes (en su caso son incluidos agentes de formulación farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos en la técnica, como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase según se define en termodinámica, esta dispersión sólida se denominará “una solución sólida”. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes en las misas habitualmente están fácilmente biodisponibles para los organismos en los que son administradas. Esta ventaja puede ser explicada probablemente por la facilidad con que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede ser atribuida, al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes a partir de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de componentes a partir de una fase sólida cristalina o microcristalina.

20 La expresión “una dispersión sólida” comprende también dispersiones que son menos homogéneas en su totalidad que las soluciones sólidas. Estas dispersiones no son química ni físicamente uniformes en su totalidad ni comprenden más de una fase. Por ejemplo, la expresión “una dispersión sólida” se refiere también a un sistema que tiene dominios o regiones pequeñas en las que el compuesto amorfo, microcristalino o cristalino de fórmula (I), o el polímero soluble en agua amorfo, microcristalino o cristalino son dispersados de forma mas o menos uniforme en otra fase que comprende polímero soluble en agua o compuesto de fórmula (I), o una solución sólida que comprende compuesto de fórmula (I) y polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones en la dispersión sólida distintivamente marcados por alguna característica física, pequeños de tamaño y distribuidos uniformemente y al azar en toda la dispersión sólida.

30 Existen diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas que incluyen extrusión estado fundido, secado por aspersion y evaporación en solución.

El proceso de evaporación en solución comprenden las siguientes etapas:

35 a) disolver el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua en un disolvente apropiado, opcionalmente a temperaturas elevadas;

40 b) calentar la solución resultante en el apartado a), opcionalmente bajo vacío, hasta que se evapora el disolvente. La solución puede ser también vertida en una superficie grande con el fin de formar una película fina y evaporar el disolvente a partir de la misma.

En la técnica de secado por aspersion los dos componentes son disueltos también en un disolvente apropiado y la solución resultante es seguidamente pulverizada a través de la boquilla de un secador por aspersion, seguido de la evaporación del disolvente de las gotitas resultantes a temperaturas elevadas.

45 La técnica preferida para preparar dispersiones sólidas es el proceso de extrusión en estado fundido que comprende las siguientes etapas:

a) mezclar un compuesto de fórmula (I) y un polímero soluble en agua apropiado,

50 b) opcionalmente, combinar aditivos con la mezcla así obtenida,

c) calentar y remover la combinación así obtenida hasta que se obtiene una masa fundida homogénea,

55 d) forzar la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas, y

e) enfriar la masa fundida hasta que solidifique.

60 Los términos “fundido” y “fusión” deben ser interpretados ampliamente. Estos términos no solo significan la alteración desde un estado sólido hasta un estado líquido, sino que se pueden referir también a una transición a un estado vítreo o un estado cauchero, y en el que es posible que un componente de la mezcla quede incluido de forma más o menos homogénea en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el otro(s) componente(s) se disolverá en la masa fundida, formando así una solución, que tras enfriar, puede formar una solución sólida que tenga propiedades ventajosas de disolución.

65 Después de preparar las dispersiones sólidas como se describió con anterioridad, los productos obtenidos pueden ser opcionalmente triturados y tamizados.

El producto de dispersión sólido puede ser triturado o desmenuzado en partículas que tengan un tamaño de partículas de menos de 600 μm , preferentemente menos de 400 μm y lo más preferentemente menos de 125 μm .

- 5 Las partículas preparadas como se describió con anterioridad pueden ser seguidamente formuladas mediante técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéutica como comprimidos y cápsulas.

Se apreciará que un experto en la técnica será capaz de optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de dispersiones sólidas descritas con anterioridad de forma que se usen el disolvente, la temperatura de trabajo, y el tipo de aparato más apropiados, así como la velocidad de secado por aspersión, y la tasa de producción en el extrusor de la materia fundida.

15 Los polímeros solubles en agua en la partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando son disueltos a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v) de 1 a 5.000 mPa.s, más preferentemente de 1 a 700 mPa.s y, lo más preferentemente, de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y poli-sacáridos como trehalosa ácido alginico o sus sales de metales alcalinos y amonio, carragenanos, galactomananos, goma de algarrobo, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma de xantano, poli(ácidos acrílicos) y sus sales, poli(ácidos metacrílicos) y sus sales, copolímeros de metacrilatos, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, poli(óxidos de alquileo) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros solubles en agua preferidos son hidroxipropil-metilcelulosas.

25 También pueden ser usadas una o más ciclodextrinas como polímeros soluble en agua en la preparación de las partículas anteriormente mencionadas, como se describe en el documento WO 97/18839. Estas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas sin sustituir y sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, más particularmente α -, β -, o γ -ciclodextrinas o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

30 Las ciclodextrinas sustituidas que pueden ser usadas para preparar las partículas anteriormente descritas incluyen poliéteres descritos en la patente de EE.UU. 3.459.731. Otras ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el átomo de hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina está sustituido con alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxialquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} -oxicarbonil-alquilo C_{1-6} , o sus éteres mixtos. En particular, estas ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el átomo de hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina está sustituido con alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-4} o hidroxialquilo C_{1-2} , o, más en particular, por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

40 Son particular utilidad los éteres de β -ciclodextrina, por ejemplo dimetil- β -ciclodextrina, como se describe en la publicación "Drugs of the Future", vol. 9, nº 8, pág. 577-578 de M. Nogradi (1984), y poliéteres, por ejemplo hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxietil- β -ciclodextrina, que son ejemplos. Este alquiléter puede ser un metiléter con un grado de sustitución de aproximadamente 0,125 a 3, por ejemplo de aproximadamente 0,3 a 2. Esta hidroxipropil-ciclodextrina puede formarse, por ejemplo, a partir de la reacción entre β -ciclodextrina y óxido de propileno y puede tener un valor de MS de aproximadamente 0,125 a 10, por ejemplo de aproximadamente 0,3 a 3.

45 Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas son las sulfobutilciclodextrinas.

La relación del compuesto de fórmula (I) sobre el polímero soluble en agua puede variar ampliamente. Por ejemplo, pueden ser aplicadas relaciones de 1/100 a 100/1. Las relaciones interesantes del compuesto de fórmula (I) sobre la ciclodextrina varían en el intervalo de aproximadamente 1/10 a 10/1. Las relaciones más interesantes varían en el intervalo de aproximadamente 1/5 a 5/1.

55 Puede ser adicionalmente conveniente formular los compuestos de fórmula (I) en la forma de nanopartículas que tienen un modificador superficial adsorbido en su superficie en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partículas medio eficaz de menos de 100 nm. Los modificadores superficiales útiles se cree que incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I), pero no se unen químicamente a dicho compuesto.

60 Los modificadores superficiales adecuados se pueden seleccionar preferentemente a partir de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Estos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores superficiales preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

65 Todavía otra forma interesante de formular los compuestos de fórmula (I) incluye una composición farmacéutica en la que los compuestos de fórmula (I) son incorporados en polímeros hidrófilos y aplicar esta mezcla como una película de revestimiento sobre muchos gránulos pequeños, produciendo así una composición que puede ser convenientemente elaborada y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéutica para una

administración oral.

Estos gránulos comprenden un núcleo central redondeado o esférico, una película de revestimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, una capa de revestimiento de sellado.

5 Los materiales adecuados para ser usados como núcleos en los gránulos son modificados, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y firmeza apropiadas. Ejemplos de estos materiales con polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos y sus derivados.

10 Es especialmente ventajosa formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosificación unitaria para una facilidad de la administración y una uniformidad de la dosificación. Una forma de dosificación unitaria como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario.

15 Ejemplos de estas formas de dosificaciones unitarias son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o revestidos) cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregadas de las mismas.

20 Los expertos en el tratamiento de una infección de HIV podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de los ensayos presentados en la presente memoria descriptiva. En general, está contemplado que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis necesaria en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden ser formuladas en formas de dosificación unitaria, que contengan, por ejemplo, uno a 1.000 mg y, en particular, 5 a 200 mg de ingrediente activo

25 por forma de dosificación unitaria.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) usado, del estado particular que esté siendo tratado, de la gravedad del estado que esté siendo tratado, de la edad, peso y estado físico general del paciente particular así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser rebajada o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del facultativo que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidades diarias eficaces anteriormente mencionados, por lo tanto, son solamente indicaciones generales y no está previsto que limiten el alcance o uso de la invención en ninguna medida.

35 Los presentes compuestos de fórmula (I) pueden ser usados solos o en combinación con otros agentes terapéuticos como antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales. Pueden ser usados también solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones virales. Los presentes compuestos pueden ser usados en vacunas y métodos para proteger individuos contra infecciones

40 virales durante un período de tiempo prolongado. Los compuestos pueden ser empleados en estas vacunas solos o junto con otros compuestos de esta invención o junto con otros agentes antivirales de una manera congruente con la utilización convencional de inhibidores de transcriptasa inversa en vacunas. Por tanto, los presentes compuestos pueden ser combinados con adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionalmente empleados en vacunas y ser administrados en cantidades profilácticamente eficaces para proteger individuos durante un período de tiempo

45 prolongado contra una infección de HIV.

También, puede ser usada la combinación de un compuesto anti-retroviral y un compuesto de fórmula (I) como una medicina. Por tanto, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) otro compuesto anti-retroviral, como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en un tratamiento anti-HIV. Los diferentes fármacos pueden ser combinados en una preparación única junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos otros compuesto anti-retrovirales pueden ser compuestos anti-retrovirales conocidos como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono-formiato de trisodio); inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos, por ejemplo, zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxiinosina; ddI), zalcitabina (didesoxitidina, ddC) o lamibudina (2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC) estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir y similares; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125 y similares; inhibidores de transcriptasa inversa de fosfonato, por ejemplo, tenofovir y similares; compuestos de tipo TIBO (tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepina-2(1H)-one y tiona), por ejemplo, (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahydro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1H)-tiona; compuestos del tipo α -APA (α -anilino-fenil-acetamida), por ejemplo, α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y similares; inhibidores de proteínas trans-activadoras como inhibidores de TAT, por ejemplo, RO-5-3335 o inhibidores de REV y similares; inhibidores de proteasas, por ejemplo, indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 y similares; inhibidores de fusión, por ejemplo, T-20, T-1249 y similares; antagonistas de receptores CXCR4, por ejemplo, AMD-3100 y similares; inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de transcriptasa inversa de tito nucleótido, por ejemplo, tenofovir y similares; inhibidores de reductasa de

ribonucleótidos, por ejemplo hidroxurea y similares.

Administrando los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales que dirigen a diana acontecimientos diferentes en el ciclo de vida viral, puede ser potenciado el efecto terapéutico de estos compuestos.

5 Las terapias de combinación como las anteriormente descritas ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación de HIV, porque cada compuesto de la combinación actúa en un sitio diferente de replicación del HIV. El uso de estas combinaciones puede reducir la dosificación de un agente anti-retroviral convencional dado, lo que requeriría un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con el caso en que el agente se administrara como una monoterapia. Las combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la terapia anti-retroviral única convencional al mismo tiempo que no interfieren con la actividad antiviral de los agentes. Estas combinaciones reducen la capacidad potencial de resistencia a terapias de agentes únicos, al mismo tiempo que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones pueden aumentar también la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados también en combinación con agentes inmunomoduladores, por ejemplo, levamisol, bropirimina, anticuerpo alfa-interferon anti-humano, interferón alfa, interleucina 2, metionina encefalina, dietiltiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y similares; antibióticos, por ejemplo, isetionato de pentamidina y similares; agentes colinérgicos, por ejemplo, tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y similares; bloqueadores de canales NMDA, por ejemplo, memantina para prevenir o combatir infecciones y enfermedades o síntomas de enfermedades asociados con infecciones de HIV, como SIDA y ARC, por ejemplo, demencia. Un compuesto de fórmula (I) puede ser combinado también con otro compuesto de fórmula (I).

Aunque la presente invención se centra en el uso de los presentes compuestos para prevenir o tratar infecciones de HIV, los presentes compuestos pueden ser usados también como agentes inhibidores para otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para acontecimientos obligatorios en su ciclo de vida.

25

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención.

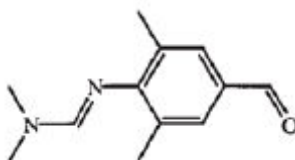
Parte experimental

30 En lo sucesivo, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "DIPE" se define como diisopropil-éter y "DHF" se define como tetrahidrofurano.

A. Preparación de los compuestos intermedios

35 Ejemplo A1

a) La preparación de intermedios 1

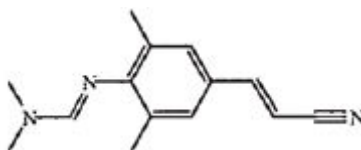


40

Se añadió gota a gota nBuLi (0,012 moles) a -70°C a una mezcla de N'-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetilmetamidinamida (0,0078 moles) en THF (20 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a -30°C durante 30 minutos, seguidamente se enfrió a -70°C . Se añadió gota a gota una mezcla de DMF (0,078 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, seguidamente se llevó a 0°C , se vertió en H_2O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,8 g de intermedio 1.

45

b) La preparación de intermedio 2



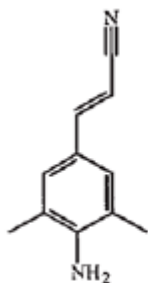
50

Una mezcla de (cianometil) fosfonato de dietilo (0,0037 moles) en THF (10 ml) se calentó a 5°C bajo flujo de N_2 . Se añadió por partes terc-butóxido de potasio (0,037 moles). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos, seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una mezcla de intermedio 1 (0,0024 moles) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguidamente se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) se filtró y el disolvente se evaporó.

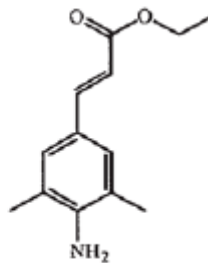
55

Rendimiento: 0,82 g (100%) de intermedio 2.

c) La preparación de intermedio 3, de intermedio 22



Intermedio 3



Intermedio 22

5

Una mezcla de intermedio 2 (0,059 moles) y $ZnCl_2$ (0,299 moles) en etanol (150 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 24 horas, seguidamente se vertió en una solución de K_2CO_3 (10% en agua) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (9 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,8 g (6%) de intermedio 22. El filtrado se concentró y se recristalizó en DIPE para obtener 6 g de intermedio 3.

10

Alternativamente, el intermedio 3 se preparó también como sigue:

15 A una solución de 159 g de 4-yodo-2,6-dimetil-bencenammina se añadieron 63,8 g de acetato de sodio. La mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 7 g de paladio humedecido en carbón (Pd/C, 10%) y 64,4 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a $130^\circ C$ y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 0,5 l de tolueno y 0,5 l de N,N-dimetilacetamida. La mezcla de reacción se filtró sobre Dicalite y el filtro se lavó con 0,5 l de tolueno. Se añadió agua (6 l) a la mezcla que se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron. A la capa acuosa se añadió 1 l de tolueno y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron nuevamente. Las capas orgánicas separadas se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 123 g de intermedio 3.

20

El intermedio 3 se convirtió en su sal de ácido clorhídrico como sigue:

25

A una mezcla de 123 g de intermedio 3 en 630 ml de etanol se añadieron 1,25 l de diisopropil-éter. La mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se extrajo a $60^\circ C$ y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 120 ml de una solución 6 N de ácido clorhídrico en 2-propanol y la mezcla se agitó durante 30 minutos.

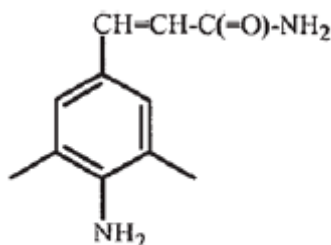
30

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con 100 ml de 2-propanol. En residuo resultante se secó bajo presión reducida a $50^\circ C$. Rendimiento 103 g (77%) de la sal de ácido clorhídrico (1:1) de intermedio 3.

El intermedio 3 (E) se preparó como sigue:

35

x) preparación de intermedio 3a (E)



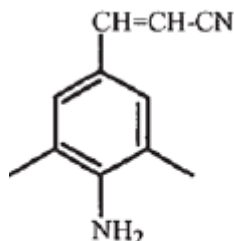
Intermedio 3a (E)

40 En 10 ml de acetonitrilo seco se disolvieron 2,00 g (10,0 moles) de 4-bromo-2,6-dimetilanilina, 1,07 g (1,5 eq) de acrilamida, 224 mg (0,1 eq) de $Pd(OAc)_2$, 609 mg (0,2 eq) de tris(2-metilfenil)fosfina y 1,52 g de N,N-dietil-etanamina. La mezcla se purgó con N_2 durante 20 minutos y se agitó durante una noche a $70^\circ C$. La mezcla se diluyó con 150 ml de cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó ($NaCl$ sat., Na_2SO_4) y se filtró. El

disolvente se evaporó y el residuo se agitó en diisopropil-éter seguido de filtración. Rendimiento: 1,51 g (79,5%) de intermedio 3a (I).

y) Preparación de intermedio 3 (E)

5



Intermedio 3 (E)

10 Se enfrió POCl_3 (3 ml) a 0°C y se añadieron 500 mg (2,63 mmol) de intermedio 3a (E). Después de 30 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante una noche a 20°C . La mezcla se añadió gota a gota a 150 ml de diisopropil-éter mientras se agitaba vigorosamente. El precipitado se filtró y se lavó con diisopropil-éter. El residuo se añadió a 100 ml de acetato de etilo/100 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se filtró. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (NaCl sat., NaSO_4) y se filtró. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 380 mg (84%) de intermedio 3 (E).

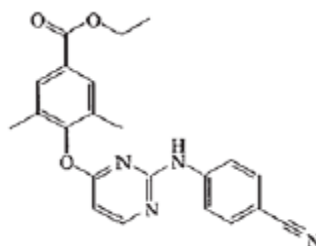
15 Ejemplo A2

Una mezcla de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (0,12 moles) en POCl_3 (90 ml) se agitó y se llevó a reflujo bajo carbón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó lentamente en 750 ml de hielo/agua y el sólido se separó por filtración. El sólido se puso en suspensión en 500 ml de agua y el pH de la suspensión se ajustó a un valor neutro añadiendo una solución de NaOH al 20%. El sólido se separó nuevamente por filtración, se puso en suspensión en 250 ml de 2-propanona y se añadieron 1000 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla se calentó hasta que se hubo disuelto todo el sólido. Después de enfriar a temperatura ambiente, la capa acuosa se separó y la capa orgánica se secó. Durante la separación del agente secante por filtración, se formó un sólido blanco en el filtrado. Un enfriamiento adicional del filtrado en el congelador, seguido de filtración, produjo 21,38 (77%) de [4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (intermedio 5).

Ejemplo A4

a) la preparación de intermedio 10

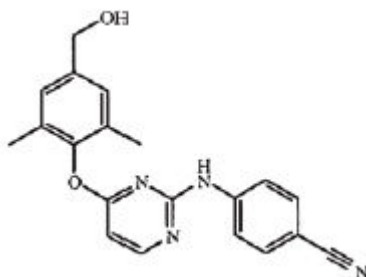
30



35 Una mezcla de 3,5 dimetil-4-hidroxi-benzoato de etilo (0,0025 moles), en 1,4 dioxano (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2 . Se añadió hidruro de sodio (0,0033 moles). La mezcla se agitó durante 2 minutos. Se añadió intermedio 2 (0,0028 moles). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 12 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,7 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 92/8; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento 0,7 g de intermedio 10 (70%).

40

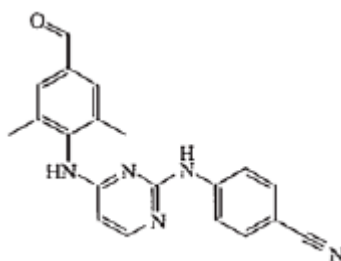
b-1) La preparación de intermedio 11



Una solución de intermedio 10 (0,0005 moles) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de LiAlH₄ (0,001 moles) en THF (5 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se vertió en H₂O (0,5 ml). Se añadió CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂ 100 a CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,1 g) se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,043 g de intermedio 11 (24%).

10 Ejemplo A5

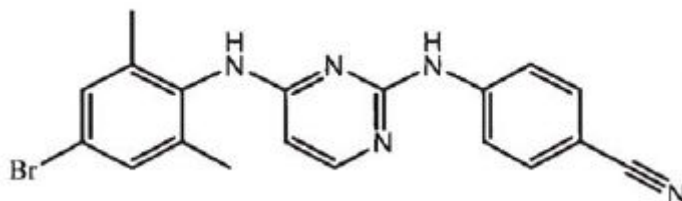
a) La preparación de intermedio 13



Una mezcla de intermedio 19 (véase la tabla 1) (preparado según el apartado A4.b-1) (0,0037 moles) y MnO₂ (0,0185 moles) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y seguidamente se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 1,3 g de intermedio 13.

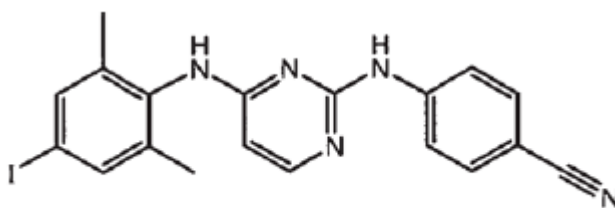
20 Ejemplo A11

La preparación de intermedio 58



Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilbencenmina (0,013 moles) e intermedio 5 (0,013 moles) se agitó a 150°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K₂CO₃ se extrajo con CH₂Cl₂/MeOH (95/5). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,3 g (45%). El líquido madre se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH-NH₄OH 98,5/1,5; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,90g (17%). El rendimiento global de intermedio 5 fue de 3,2 g (62%).

El intermedio 59 se preparó análogamente.

**Intermedio 59**

La tabla 1 recoge intermedios que intervienen en la preparación de compuestos de la presente invención.

5

Tabla 1

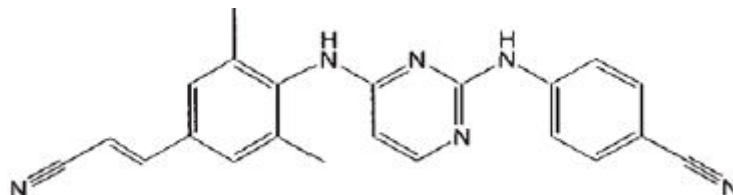
Interm. nº	Ej. nº	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Datos físicos
11	A4b-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

10

La preparación de compuesto 1



15 Una mezcla de intermedio 3 (0,034 moles) e intermedio 5 (0,0174 moles) se agitó a 150°C durante 1 hora y se recogió en K₂CO₃ 10%/CH₂Cl/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (10 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo 80/20; 15-40 μm). La fracción 1 se cristalizó en iPrOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento 1,3 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto 1) (20%).

20

Ejemplo B1A

El compuesto 1 se preparó también como sigue:

25

Se preparó una mezcla de 93,9 g (0,45 moles) de la sal de ácido clorhídrico del intermedio 3, preparado según el ejemplo A1c y 109 g (0,4725 moles) de intermedio 5 en 1,8 l de acetonitrilo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 69 horas y seguidamente se dejó enfriar a 55°C. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con 200 ml de acetonitrilo seguido de un secado bajo presión reducida a 50°C durante una noche.

30

144,6 g (0,3666 moles) del sólido obtenido se llevaron a 1 l de solución acuosa al 10% de K₂CO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y seguidamente se filtró. El residuo obtenido se lavó dos veces con agua y seguidamente se secó a 50°C bajo presión reducida. El residuo se llevó a 6,55 l de isopropanol y la mezcla se llevó a reflujo, seguidamente se agitó durante una noche y se filtró a temperatura ambiente.

35

El residuo se secó a 50°C bajo presión reducida. Rendimiento: 113,2 g (68,6%) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto 1).

Ejemplo B1B

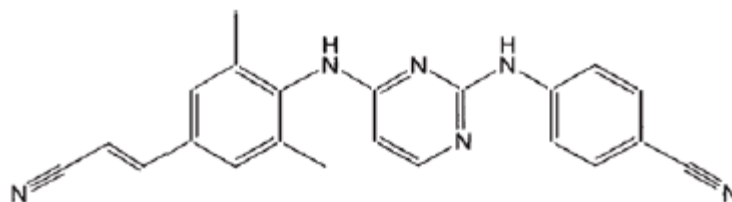
Alternativamente, el compuesto 1 se preparó también como sigue:

5 a) Una mezcla de intermedio 58 (0,00021 moles) preparado según el ejemplo A11, acrilonitrilo ($\text{CH}_2=\text{CH-CN}$) (0,00213 moles), Pd (OAc)₂ (0,000043 moles), N,N-dietiletanamina (0,000043 moles) y tris(2-metilfenil)fosfina (0,00021 mol) en CH_3CN (7 ml) se agitó en un recipiente sellado a 150°C durante una noche. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,15 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /acetato de etilo 80/20; 15-40 μm). Se recogió la fracción 1 y el disolvente se evaporó, produciendo 0,045 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E/Z = 80/20). El sólido se cristalizó en dietil-éter.
10 Rendimiento: 0,035 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto 1) (55%).

15 b) Se llevaron 4,41 g (10 mmol) de intermedio 59 y 15 ml de N,N-dimetilacetamida a un matraz de 100 ml bajo nitrógeno. A esta mezcla se añadieron 0,98 g de acetato de sodio (12 mmol), 107 mg (0,1 mmol de Pd) de Pd/C al 10% (en húmedo) y 1 ml (15 mmol) de acrilonitrilo. La mezcla se calentó a 140°C y la evolución de la reacción se siguió mediante cromatografía líquida. La reacción produjo 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E/Z =80/20) que puede ser convertido en 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) como se describió anteriormente en el ejemplo B1Ba).

20 Ejemplo B6

a) La preparación de compuesto 1 y 10

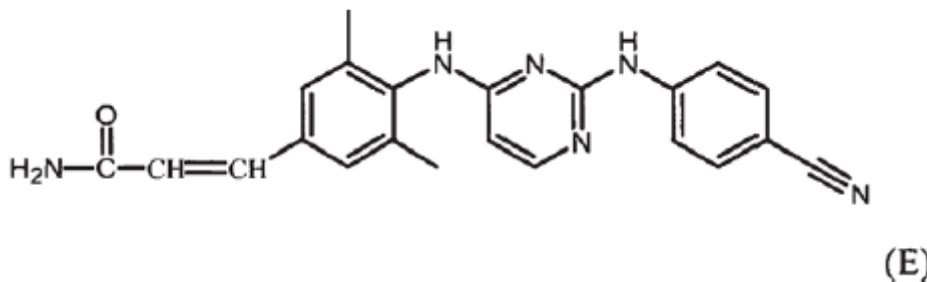


Compuesto 1 = (E); compuesto 10 = (Z)

25 Una mezcla de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio(0,0022 moles) y terc-butóxido de potasio (0,0022 moles) en THF (7 ml) se agitó a 5°C durante 30 minutos bajo flujo de N_2 y seguidamente se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se añadió una mezcla de intermedio 13 (0,0015 moles) en THF (7 ml). La mezcla se agitó durante 8 horas en oscuridad, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,4 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/iPrOH/ NH_4OH 96/4/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,165 g de F1 E/Z= 32/68) (30%) y 0,225 g de F2 (E/Z = 90/10) (41%). F2 se cristalizó en CH_3CN /dietil-éter. Rendimiento: 0,036 g de compuesto 1 (7%). F1 se purificó mediante cromatografía de columna sobre Kromasyl (eluyente: tolueno/iPrOH 98/2; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó.
30 Rendimiento: 0,029 g de compuesto 10 (5%).
35

Ejemplo B17

Preparación de compuesto 253



45 a) Se llevaron 2,53 ml de acetonitrilo 0,056 g(0,253 mmol) de Pd (Oac)₂ y 0,154 g (506 μmol) de tris(2-metilfenil)fosfina a un matraz de 100 ml bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se añadió 1 g (2,53 mmol) de intermedio 58, 0,51 ml (3,8 mmol) de N,N-dietiletanamina y 0,36 g (5,06 mmol) de acrilamida. La mezcla se calentó a reflujo (80°C) durante 5 días produciendo 28% de compuesto 253.

b) en un matraz de 100 ml bajo N_2 se introdujeron 0,8 g (4,33 mmol; 1 eq) de intermedio 3a(E), 1 g (4,33 mmol; 1 eq)

de intermedio 5 y 16 ml de 2-propanol. A esta mezcla se añadieron 0,72 ml de HCl 6 N en 2-propanol. La mezcla se agitó bajo reflujo durante 72 horas y seguidamente se enfrió produciendo la sal de ácido clorhídrico de compuesto 253, es decir el compuesto 254.

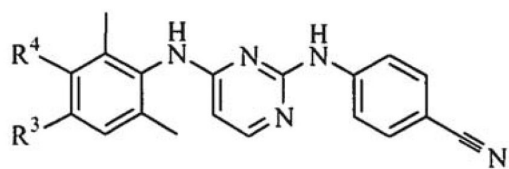
- 5 El compuesto 254 puede ser convertido en la base libre según metodologías conocidas en la técnica (véase también el ejemplo B1a).

El compuesto 253 puede ser convertido en compuesto 1 según el método anteriormente descrito en el ejemplo Alc)y).

10

La siguiente tabla 3 recoge los compuestos de fórmula (I) preparados según uno de los ejemplos anteriores (Ej. nº).

Tabla 3

				
Comp nº.	Ej. nº	R ³	R ⁴	Datos físicos p.f. °C
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	p.f. 245, (E)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	p.f. 258 °C (Z)
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH	H	(E) HCl

15 C. Ejemplo farmacológico

La actividad farmacológica de los presentes compuestos se examinó usando el siguiente ensayo.

- 20 Se usó un procedimiento de ensayo rápido, sensible y automatizado para la evaluación *in vitro* de agentes anti-HIV. Una línea celular E4 transformada con HIV-1, MT-4, que se había mostrado previamente (Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) que era altamente susceptible y permisiva a una infección de HIV, sirvió como la línea celular diana. Se usó la inhibición del efecto citopático inducido por HIV como el punto final. La viabilidad de las células infectadas con HIV y falsamente fueron por valoradas por vía espectrofotométrica a través de la reducción *in situ* de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). La concentración citotóxica al 50% (CC₅₀ en M) se definió como la concentración de compuesto que redujo la absorbancia de la muestra testigo falsamente infectada en un 50%. El porcentaje de protección conseguido por el compuesto en células infectadas con HIV se calculó por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{(ODT)_{HIV} - (ODC)_{HIV}}{(ODC)_{MOCK} - (ODC)_{HIV}} \text{ expresado en \%},$$

30

en la que (OD_T)_{HIV} es la densidad óptica medida con una concentración dada del compuesto del ensayo en células infectadas con HIV; (OD_c)_{HIV} es la densidad óptica medida para las células infectadas con HIV testigos sin tratar; (OD_c)_{MOCK} es la densidad óptica medida para las células testigos sin tratar, falsamente infectadas; todos los valores de las densidades ópticas se determinaron a 540 nm. La dosis que consiguió un 50% de protección según la fórmula anterior se definió como la concentración inhibidora de 50% (IC₅₀ en M). La relación de CC₅₀ respecto a IC₅₀ se definió como el índice de selectividad (SI).

35

La tabla 6 recoge los valores de pIC₅₀ (-logIC₅₀), pCC₅₀ (-logCC₅₀) y pSI (pCC₅₀-pIC₅₀) para los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto con un valor de IC₅₀ de 10⁻⁹ N, es decir, pIC₅₀ =9 y un valor de CC₅₀ de 10⁻⁵ M, es decir, pCC₅₀ = 5 tiene un SI de 10⁻⁵ M/10⁻⁹ N= 10.000, es decir, un pSI de 5-9 = -4.

40

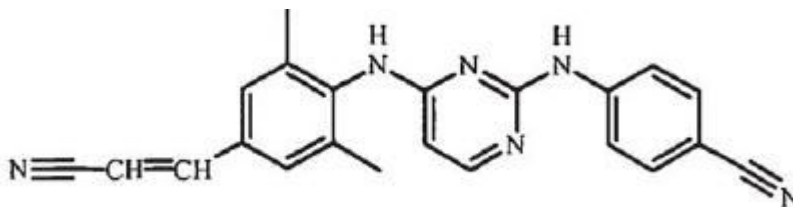
Tabla 6

Comp. nº	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
1	9,4	5,0	-4,4
10	9,2	6,3	-2,9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo que tiene la siguiente estructura

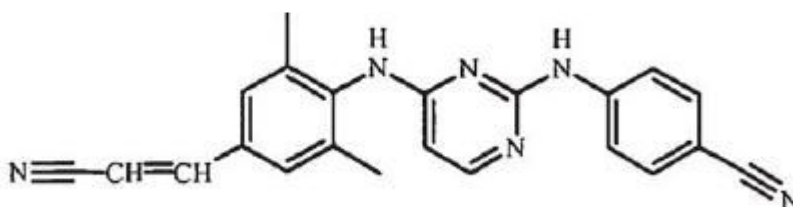
5



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera del mismo.

10

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en que el compuesto es una forma estereoquímicamente isómera de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo que tiene la siguiente estructura

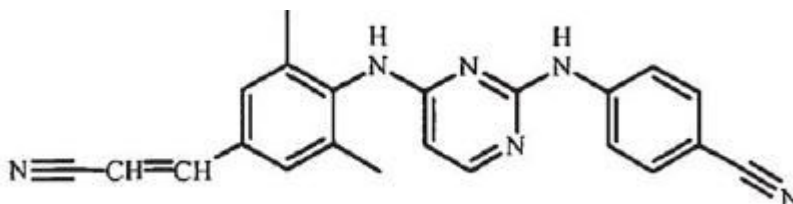


15

un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una amina cuaternaria del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en que el compuesto es 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) que tiene la siguiente estructura

20



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una amina cuaternaria del mismo.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en que el compuesto es 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E).

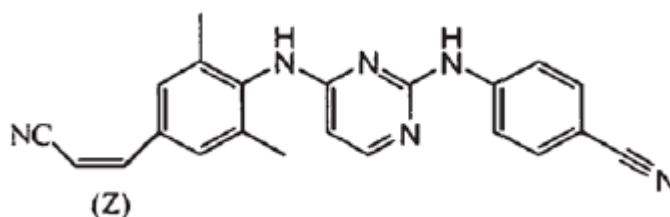
5. Un compuesto según la reivindicación 3, en que el compuesto es una sal de adición farmacéuticamente aceptable de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E).

30

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en que el compuesto es la sal de ácido clorhídrico de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E).

7. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en que el compuesto es 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (Z) que tiene la siguiente estructura

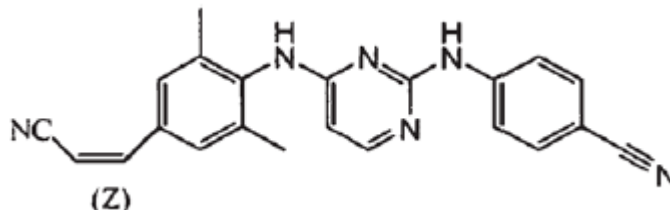
35



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una amina cuaternaria del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en que el compuesto es 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (Z) que tiene la siguiente estructura

5



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una amina cuaternaria del mismo.

10 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para ser usado como una medicina.

10. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección de HIV (virus de inmunodeficiencia humana).

15 11. El uso de un compuesto según la reivindicación 10, para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección de HIV resistente a fármacos.

12. El uso según la reivindicación 10 o 11, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección de HIV.

20

13. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

25 14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 está en la forma de nanopartículas que tienen un modificador superficial adsorbido sobre su superficie en una cantidad suficiente para mantener un tamaño medio de partículas eficaz de menos de 1.000 nm.

15. Una composición según la reivindicación 14, en la que el modificador superficial es un tensioactivo no iónico o aniónico.

30

16. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 13, caracterizado porque una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 17. Un producto, que contiene (a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y (b) otro compuesto anti-retroviral, en forma de una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección de HIV.

40 18. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos (a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y (b) otro compuesto anti-retroviral.

19. Una combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y otro compuesto anti-retroviral.

45 20. Un producto, composición o combinación farmacéutica según las reivindicaciones 17, 18 ó 19, en que el otro compuesto anti-retroviral es un inhibidor de transcriptasa inversa de nucleósidos.

21. Un producto, composición o combinación farmacéutica según la reivindicación 20, en que el inhibidor de transcriptasa inversa de nucleósidos se selecciona entre zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamibudina, estavudina o abacavir.

50

22. Un producto, composición o combinación farmacéutica según las reivindicaciones 17, 18 ó 19, en que el otro compuesto anti-retroviral es un inhibidor de transcriptasa inversa de tipo nucleótido.

55 23. Un producto, composición o combinación farmacéutica según la reivindicación 22, en que el inhibidor de transcriptasa inversa de tipo nucleótido es tenofovir.

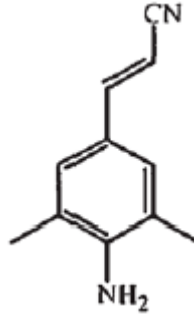
24. Un producto, composición o combinación farmacéutica según las reivindicaciones 17, 18 ó 19, en que el otro

compuesto anti-retroviral es un inhibidor de proteasa.

25. Un producto, composición o combinación farmacéutica según la reivindicación 24, en que el inhibidor de proteasa se selecciona entre indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, nelfinavir, amprenavir, BMS-232632 o VX-175.

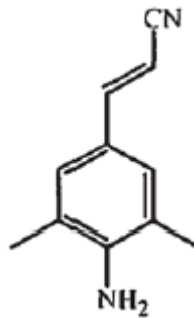
5

26. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula



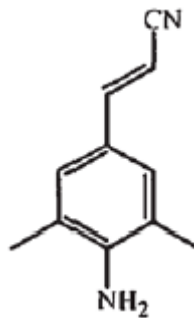
10 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera del mismo.

27. Un compuesto según la reivindicación 26, en que el compuesto es



15

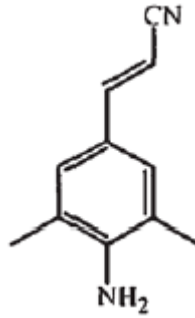
28. Un compuesto según la reivindicación 26, en que el compuesto es una forma estereoquímicamente isómera de



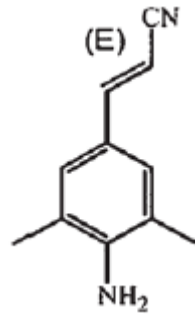
20

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Un compuesto según la reivindicación 26, en que el compuesto es una forma estereoquímicamente isómera de

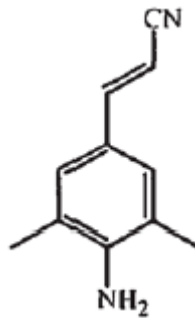


30. Un compuesto según la reivindicación 29, en que el compuesto es



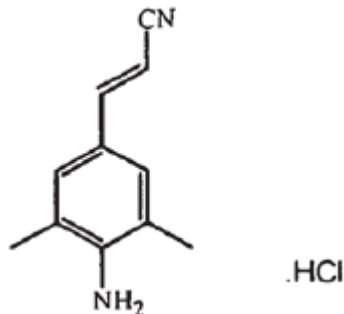
5

31. Un compuesto según la reivindicación 26, en que el compuesto es una sal de adición farmacéuticamente aceptable de



10

32. Un compuesto según la reivindicación 31, en que el compuesto es



15

33. Una dispersión sólida, que comprende:

(a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y

20 (b) uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables.

34. Una dispersión sólida según la reivindicación 33, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6.

35. Una dispersión sólida según la reivindicación 34, que comprende un compuesto según la reivindicación 4.
- 5 36. Una dispersión sólida según la reivindicación 33 a 35, en la que el polímero soluble en agua es un polímero que tiene una viscosidad aparente de 1 a 5.000 mPa.s cuando se disuelve a 20°C en una solución acuosa a 2% (p/v).
37. Una dispersión sólida según la reivindicación 36, en la que el polímero soluble en agua es un polímero que tiene una viscosidad aparente de 1 a 700 mPa.s cuando se disuelve a 20°C en una solución acuosa a 2% (p/v).
- 10 38. Una dispersión sólida según la reivindicación 37, en la que el polímero soluble en agua es un polímero que tiene una viscosidad aparente de 1 a 100 mPa.s cuando se disuelve a 20°C en una solución acuosa a 2% (p/v).
- 15 39. Una dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en la que el polímero soluble en agua se selecciona entre alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquil-alquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, carboxialquialquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y poli-sacáridos, ácido algínico o sus sales de metales alcalinos y amonio, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma de xantano, poli(ácidos acrílicos) y sus sales, poli(ácidos metacrílicos) y sus sales, copolímeros de metacrilatos, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, poli(óxidos de alquileo), copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno y ciclodextrinas.
- 20 40. Una dispersión sólida según la reivindicación 39, en la que el polímero soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 25 41. Una dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 40, que está en la forma de una solución sólida que comprende (a) y (b).
- 30 42. Una dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 40, en la que la dispersión sólida es un sistema que tiene dominios o regiones pequeñas en los que una fase amorfa, microcristalina o cristalina (a) o amorfa, microcristalina o cristalina (b) o ambas, están dispersadas más o menos uniformemente en otra fase que comprende (b) o (a) o una solución sólida que comprende (a) y (b).
- 35 43. una partícula, que consiste en una dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42.
44. Una partícula según la reivindicación 43 en que la partícula tiene un tamaño de partículas de menos de 600 µm.
45. Una partícula según la reivindicación 44, en que la partícula tiene un tamaño de partículas de menos de 400 µm.
- 40 46. Una partícula según la reivindicación 45, en que la partícula tiene un tamaño de partículas de menos de 125 µm.
- 45 47. Un proceso para preparar una dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 46, que comprende las etapas de disolver los dos componentes (a) y (b) en un disolvente apropiado y pulverizar la solución resultante a través de la boquilla de un secador por aspersion seguido de la evaporación del disolvente de las gotitas resultantes a temperaturas elevadas.