

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 923**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05794656 .8**

96 Fecha de presentación: **29.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1797069**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **5-HETEROCICLIL-PIRIMIDINAS QUE INHIBEN EL VIH.**

30 Prioridad:  
**30.09.2004 EP 04104812**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.01.2012**

73 Titular/es:  
**TIBOTEC PHARMACEUTICALS  
EASTGATE VILLAGE EASTGATE LITTLE ISLAND  
CO CORK, IE**

72 Inventor/es:  
**GUILLEMONT, Jérôme, Emile, Georges;  
HEERES, Jan y  
LEWI, Paulus, Joannes**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

**ES 2 371 923 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

## 5-Heterociclil-pirimidinas que inhiben el VIH

5 La presente invención se refiere a derivados de pirimidina que tienen propiedades de inhibición de la replicación del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). La invención se refiere además a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos en la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH.

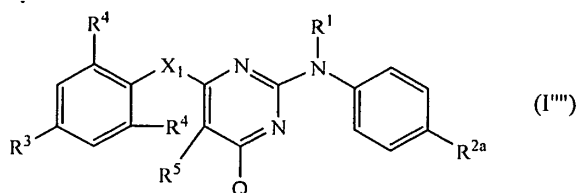
10 La resistencia del VIH a los fármacos anti-VIH disponibles en la actualidad continúa siendo la principal causa del fracaso terapéutico. Esto ha llevado a la introducción de la terapia de combinación de dos o más agentes anti-VIH generalmente con un perfil de actividad diferente. Se han hecho progresos importantes mediante la introducción de la terapia TAAA (Terapia Antirretroviral Altamente Activa), que dio como resultado una importante reducción en la morbimortalidad de las poblaciones de pacientes con VIH tratados con ésta. La TAAA involucra diversas combinaciones de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) e inhibidores de la proteasa (IP). Los lineamientos actuales para la terapia antirretroviral recomiendan ese régimen de tratamiento de combinación triple como tratamiento inicial. Sin embargo, esa polifarmacoterapia no elimina completamente el VIH y el tratamiento a largo plazo generalmente da como resultado la multiresistencia. En particular, la mitad de los pacientes que reciben terapia de combinación anti-VIH no responden totalmente al tratamiento, principalmente debido a la resistencia del virus a uno o más de los fármacos utilizados. También se ha demostrado que el virus resistente se transfiere a los individuos recién infectados, lo que resulta en opciones de tratamiento severamente limitadas para esos pacientes sin tratamiento previo.

25 Por consiguiente existe una continua necesidad de nuevas combinaciones de principios activos que sean eficaces contra el VIH. Nuevos tipos de principios activos anti-VIH eficaces, que difieren en estructura química y perfil de actividad son útiles en los nuevos tipos de terapia de combinación. Hallar dichos principios activos es por consiguiente una meta muy deseable a alcanzar.

30 La presente invención apunta a proveer de nuevas series particulares de derivados de pirimidina que tengan propiedades de inhibición de la replicación del VIH. WO 99/50250 , WO 00/27825 y WO 01/85700 dan a conocer ciertas aminopirimidinas sustituidas y WO 99/50256 y EP-834 507 dan a conocer aminotriazinas que tienen propiedades de inhibición de la replicación del VIH.

35 Los compuestos de la presente invención difieren de los compuestos del estado anterior de la técnica en la estructura, en la actividad farmacológica y/o en la potencia farmacológica. Se encontró que la introducción de grupos heterocíclicos en la posición 5- de pirimidinas específicamente sustituidas, origina compuestos que no sólo actúan favorablemente en términos de su capacidad para inhibir la replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), sino también por su mayor capacidad para inhibir la replicación de las cepas mutantes, en particular cepas que se han tornado resistentes a uno o más de los fármacos INNTI (Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa) conocidos, cepas de VIH que se conocen como resistentes o multiresistentes.

40 Por lo tanto en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula



45 uno de sus *N*-óxidos, una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, una de sus aminas cuaternarias o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

$R^1$  es hidrógeno;

50  $R^{2a}$  es halo, ciano, aminocarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo,  $C_{2-6}$ alqueno opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

$R^3$  es halo, ciano, aminocarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo,  $C_{2-6}$ alqueno opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

55  $R^4$  es halo, hidroxilo,  $C_{1-4}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alquilo o ciano;

Q es hidrógeno, amino, mono- o di-C<sub>1-4</sub>alquilamino;

R<sup>5</sup> es un heterociclo seleccionado entre pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, benzofuranilo, quinolinilo, donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido en sus átomos de carbono con uno, dos o tres sustituyentes cada uno elegido independientemente entre C<sub>1-6</sub>alquilo, amino, aminocarbonilo, arilo o Het; X<sub>1</sub> es -O- o -NH-;

Het es piridilo, tienilo o furanilo;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno elegido independientemente entre halo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, nitro o trifluorometilo.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección por el VIH, donde el compuesto tiene la fórmula (I) que se especifica en este documento.

Según se usa en este documento precedentemente o más adelante C<sub>1-4</sub>alquilo como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; C<sub>1-6</sub>alquilo como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono como el grupo definido por C<sub>1-4</sub>alquilo y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y análogos; C<sub>2-6</sub>alquilo como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados 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 análogos; C<sub>3-7</sub>cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; C<sub>2-6</sub>alqueno define radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un doble enlace como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y análogos; C<sub>2-6</sub>alquino define radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un triple enlace como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y análogos. Los preferidos entre C<sub>2-6</sub>alqueno y C<sub>2-6</sub>alquino son los análogos insaturados que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, es decir, C<sub>2-4</sub>alqueno y C<sub>2-4</sub>alquino, respectivamente.

En varios casos los radicales C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino o C<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>alquilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. Preferentemente, dichos radicales están sustituidos con hasta 2 sustituyentes, más preferentemente con un sustituyente.

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

Cada vez que aparezca en la definición de los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los subgrupos especificados en este documento, cada arilo es independientemente como se definió antes en la definición de los compuestos de fórmula (I) o cada arilo puede tener cualquiera de los significados especificados de aquí en adelante.

Cuando aparezca cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición de dicha variable es independiente.

Se pretende que cualquiera de las restricciones en las definiciones de los radicales de este documento sea aplicable al grupo de compuestos de fórmula (I) así como a cualquier subgrupo definido o mencionado en este documento.

Las líneas trazadas desde los sustituyentes hacia los sistemas de anillo indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuado.

Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las cuales el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también se puede encontrar un uso para las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean o no farmacéuticamente aceptables están incluidas en el ámbito de la presente invención.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente, tienen la intención de incluir las sales de adición de ácido, atóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Estas últimas se pueden obtener de manera conveniente tratando la base con ácidos adecuados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos, p. ej. los ácidos clorhídrico, bromhídrico y análogos; ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi-benzoico, 4-amino-2-hidroxi-benzoico y ácidos análogos. A la inversa la sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus sales de adición de metal o de amina, atóxicas y terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas salinas básicas adecuadas 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 análogos, las sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, las sales de hidrabamina y las sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos. A la inversa, la forma salina se puede convertir mediante tratamiento con ácido en el ácido libre. El término sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de solvente que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Los ejemplos de dichas formas son p. ej. hidratos, alcoholatos y análogos.

El término "amina cuaternaria" como se usó precedentemente define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I), son capaces de formar mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización adecuado, como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, p. ej. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otros reactivos con buenos grupos salientes como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y *p*-toluensulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión elegido se puede introducir utilizando resinas de intercambio iónico.

Los *N*-óxidos de los compuestos de la presente tienen la intención de abarcar los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan para dar el denominado *N*-óxido.

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

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usó precedentemente define todas las formas estereoisoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales puedan poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas; dichas mezclas contienen todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isoméricas de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias que carecen sustancialmente de los otros isómeros, es decir, están asociadas a menos de 10%, preferentemente menos de 5%, en particular menos de 2% y muy preferentemente menos de 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (E), esto significa que el compuesto carece casi totalmente del estereoisómero (Z). En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S-, los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados bivalentes cíclicos pueden tener la configuración *cis*- o *trans*-. Los compuestos que tienen dobles enlaces pueden tener la estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dichos dobles enlaces. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son bien conocidos por los expertos. La expresión formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) pretende estar comprendida en el alcance de esta invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que dichas formas aunque no estén explícitamente indicadas en la fórmula anterior estén comprendidas en el alcance de la presente invención.

Siempre que se use de aquí en adelante, el término "compuestos de fórmula (I)" pretende incluir también sus *N*-óxidos, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas. Son de especial interés los compuestos de fórmula (I), que son estereoquímicamente puros.

Subgrupos particulares de compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento los cuales son las formas no salinas, las sales, los *N*-óxidos y las formas estereoquímicamente isoméricas. Son de interés entre éstos, las formas no salinas, las sales y las formas estereoquímicamente isoméricas. Según se usa en este documento, la expresión "forma no salina" se refiere la forma de un compuesto que no es una sal, que en la mayoría de los casos puede ser la base libre.

Cada vez que se mencione precedentemente o de aquí en adelante que los sustituyentes se pueden elegir cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones, están comprendidas todas las combinaciones posibles que sean químicamente posibles o que produzcan moléculas químicamente estables.

Se debe entender que cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como los definidos en este documento, se pretende que incluyan también todos los profármacos, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de dichos compuestos.

5 Subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que

(a)  $R^{2a}$  es halo, ciano, aminocarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con ciano o aminocarbonilo, o  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con ciano o aminocarbonilo;

10

(b)  $R^{2a}$  es ciano, aminocarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con ciano o  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con ciano;

(c)  $R^{2a}$  es ciano, aminocarbonilo,  $C_{1-4}$ alquilo sustituido con ciano o  $C_{2-4}$ alqueno sustituido con ciano;

15 (d)  $R^{2a}$  es ciano,  $C_{1-4}$ alquilo sustituido con ciano o  $C_{2-4}$ alqueno sustituido con ciano; o (e)  $R^{2a}$  es ciano.

Aún otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que  $X_1$  es -NH-

20 Todavía otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de los compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que

(a)  $R^3$  es ciano,  $C_{1-4}$ alquilo sustituido con ciano o  $C_{2-4}$ alqueno sustituido con ciano;

25

(b)  $R^3$  es  $C_{1-4}$ alquilo sustituido con ciano o  $C_{2-4}$ alqueno sustituido con ciano;

(c)  $R^3$  es  $C_{2-4}$ alquilo sustituido con ciano o  $C_{2-4}$ alqueno sustituido con ciano;

(d)  $R^3$  es  $C_{2-4}$ alqueno sustituido con ciano;

30

(e)  $R^3$  es etenilo sustituido con ciano;

(f)  $R^3$  es (E)-2-cianoetenilo.

35 Aún otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que  $R^4$  es halo,  $C_{1-4}$ alquilo o  $C_{1-4}$ alquiloxi.

Aún otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que Het es piridilo.

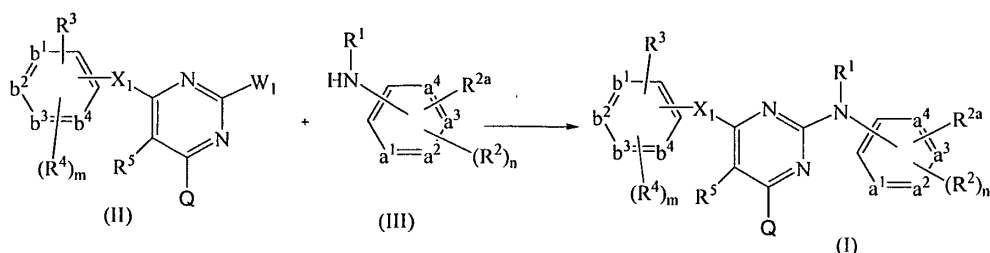
40

Aún otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que Q es hidrógeno.

En los esquemas de reacción siguientes las variables tienen los significados siguientes:

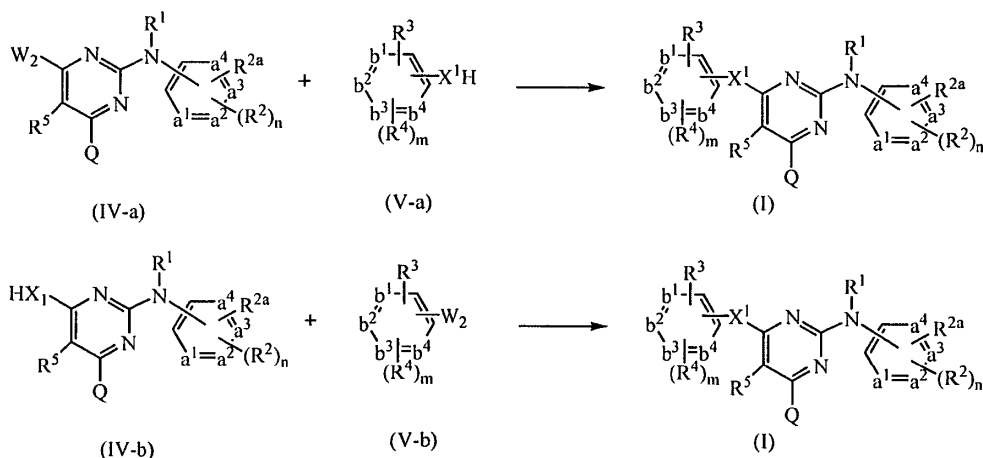
45  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  es  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  $-b^1=b^2-b^3=b^4-$  is  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ; n es 0; m es 2;  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $X_1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y Q son los definidos antes;  $R^3$  está en la posición para y los dos grupos  $R^4$  en la posición orto;  $R^{2a}$  está en la posición para.

50 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) en el que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halógeno, por ej. cloro y análogos, con un producto intermedio de fórmula (III).



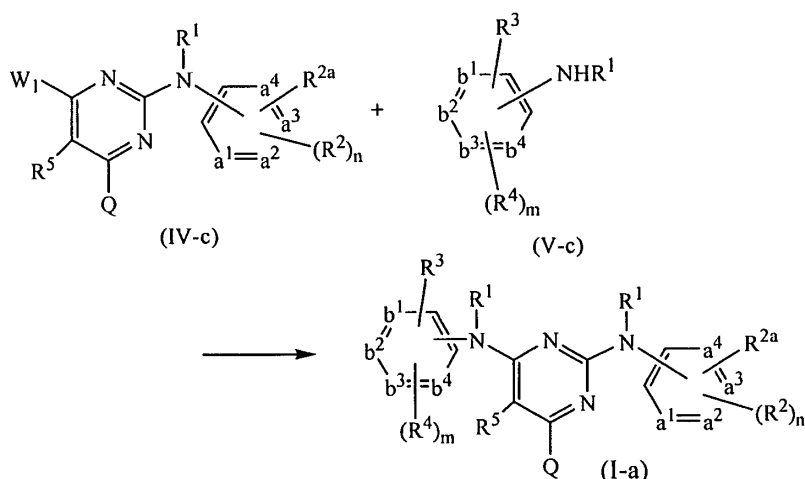
La reacción del derivado de pirimidina (II) con la amina (III) se conduce típicamente en presencia de un solvente adecuado. Los solventes adecuados son por ejemplo un alcohol, como por ejemplo etanol o 2-propanol; un solvente dipolar aprótico como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidiona; un éter como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o éter monometílico de propilenglicol. La reacción se puede llevar a cabo en condiciones ácidas que se pueden obtener agregando cantidades de un ácido adecuado, por ejemplo ácido canfor-sulfónico, y un solvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ej. 2-propanol, o usando solventes acidificados, por ej. ácido clorhídrico disuelto en un alcohol como 1- o 2-propanol.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar formando la unión  $X^1$  haciendo reaccionar (IV-a) con (V-a) o (IV-b) con (V-b) como se ilustra en el esquema siguiente.

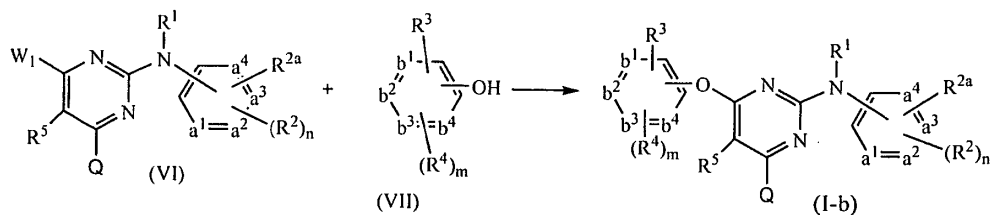


En este esquema de reacción  $W_2$  representa un grupo funcional adecuado, el cual combinado con el grupo  $-X_1H$  se puede transformar en una unión  $X_1$ .

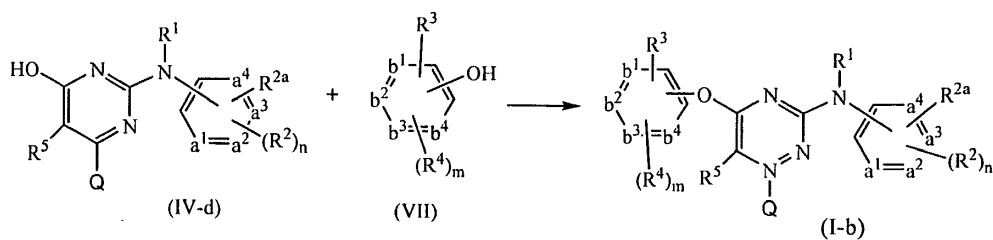
En particular, los compuestos de fórmula (I) en los que  $X_1$  representa  $NR^1$ , donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-c), donde  $W_1$  es un grupo saliente adecuado, por ej. cloro o bromo, con un producto intermedio de fórmula (V-c). El grupo saliente  $W_1$  también se puede introducir in situ, por ej. convirtiendo la función hidroxil correspondiente en un grupo saliente por ejemplo mediante  $POCl_3$ . La reacción de (IV-c) con (V-c) se conduce preferentemente en un solvente adecuado en presencia de una base, por ej. trietilamina. Los solventes adecuados son por ejemplo acetonitrilo, alcoholes, como por ejemplo etanol, 2-propanol, etilenglicol o propilenglicol, solventes polares apróticos como *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidiona o [bmim]PF<sub>5</sub>; éteres como 1,4-dioxano o éter monometílico de propilenglicol.



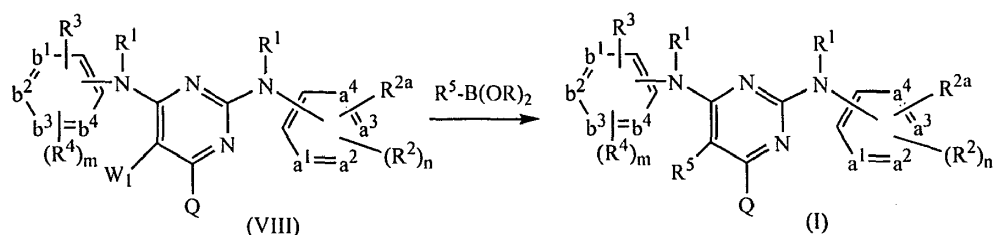
Esta conversión también es conveniente en los casos en que  $X_1$  es  $-O-$ . En particular, los compuestos de fórmula (I) en los que  $X_1$  representa O, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) en el que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halo, por ej. cloro y análogos, con un producto intermedio de fórmula (VII) en presencia de una base adecuada, como por ejemplo  $K_2CO_3$  o *t*-butóxido de potasio (KO *t*-Bu), y un solvente adecuado, como por ejemplo acetona o tetrahidrofurano. En una realización particular, el producto intermedio (VII) se hace reaccionar primero, en agitación a temperatura ambiente, con un hidruro metálico adecuado en un solvente orgánico. A continuación, se agrega un producto intermedio (VI), en el que  $-W_1$  es un grupo saliente adecuado.



Los compuestos de fórmula (I-b) también se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-b) en el que  $-X^1H$  es  $-OH$ , donde dichos productos intermedios están representados por (IV-d), con un producto intermedio de fórmula (VII) en presencia de  $POCl_3$ , una base adecuada, como por ejemplo  $K_2CO_3$  o *t*-butóxido de potasio (KO *t*-Bu), y un solvente adecuado, como por ejemplo acetona o tetrahidrofurano.

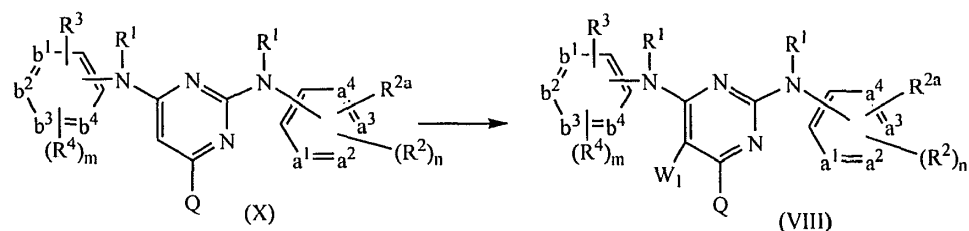


Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio (VIII) en el que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halógeno, por ej. cloro o bromo, con un heterociclo con grupos especiales como ácido borónico (es decir,  $-B(OH)_2$ ) o ésteres de borato (es decir,  $-B(OR)_2$  en los que R es alquilo o alquileno, por ej. R es metilo, etilo o etileno). Este tipo de reacción puede ser conducida típicamente en presencia de una sal de cobre, en particular acetato de cobre (II), y se puede agregar a la mezcla de reacción un enfriador adecuado como piridina. La introducción de un grupo heterocíclico también se puede hacer usando otros derivados de boro como bis(pinacolato)diboro. El éster diboro bis(pinacolato)diboro reacciona con haluros heterocíclicos en presencia de catalizadores de paladio para dar ésteres heterocicilborónicos, los que se convierten fácilmente en ácidos heterocicilborónicos que reaccionan con (VIII). Esta reacción se puede llevar a cabo como un procedimiento en un solo recipiente; se puede conducir en condiciones de reacción suaves, por ej. en un solvente dipolar aprótico como DMF, o en cualquier otro de los solventes mencionados antes.



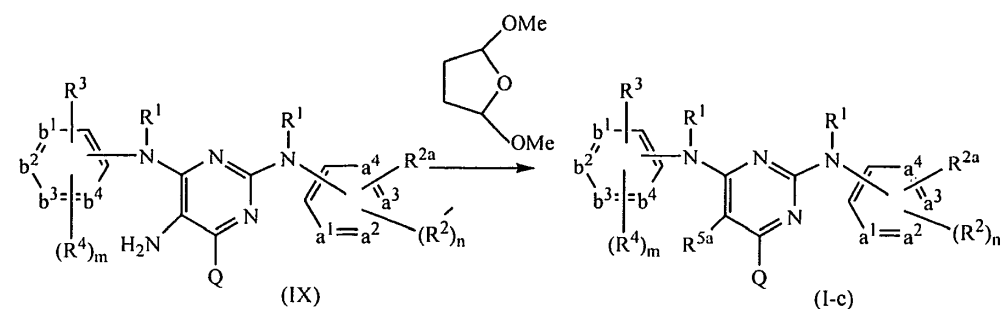
Los productos intermedios (VIII) se pueden preparar halogenando un material de partida (X) por ej. con *N*-cloro o *N*-bromosuccinimida o con otros cloruros de yodo. Se pueden introducir otros grupos salientes por reemplazo del grupo halo usando reactivos adecuados.

5



Los compuestos de fórmula (I) en los que R es pirrolo también se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio (IX) con un derivado de 1,2-etanodial adecuado, por ej. uno de sus derivados acetal como 2,5-dimetoxitetrahidrofurano.

10



Los productos intermedios (IX) se pueden preparar aminando un material de partida correspondiente (VIII).

15 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar convirtiendo compuestos de fórmula (I) entre sí siguiendo reacciones de transformación de grupos conocidas por los expertos.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en los *N*-óxidos correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en el área para convertir un nitrógeno terciario en su forma *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 adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, p. ej. peróxido de sodio y peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético y alquilhidroperóxidos, p. ej. hidroperóxido de *tert*-butilo. Son solventes adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej. etanol y análogos, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

25 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con aminocarbonilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con ciano mediante reacción con POCl<sub>3</sub>.

30 Un material de partida de fórmula (I) en el que R<sup>4</sup> es H, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>4</sup> representa halo, mediante reacción con un agente para introducir un halo adecuado, como por ejemplo *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, o una combinación de éstos, en presencia de un solvente adecuado como por ejemplo ácido acético.

35



Los compuestos de fórmula (I) en los que  $R^3$  representa halo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^3$  representa  $C_{2-6}$ alquenilo opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, mediante reacción con el  $C_{2-6}$ alqueno correspondiente opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, en presencia de una base adecuada, como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, un catalizador adecuado, como por ejemplo acetato de paladio en presencia de trifenilfosfina y un solvente adecuado como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

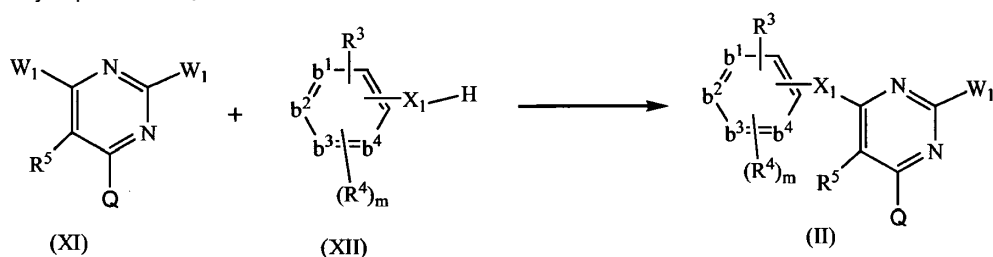
Los compuestos de fórmula (I) en los que  $R^{2a}$  representa halo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^{2a}$  representa  $C_{2-6}$ alquenilo opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, mediante reacción con el  $C_{2-6}$ alqueno correspondiente opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, en presencia de una base adecuada, como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, un catalizador adecuado, como por ejemplo acetato de paladio en presencia de trifenilfosfina y un solvente adecuado como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Se pueden obtener formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y de dichos productos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el área. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos como técnicas de cristalización selectiva o cromatográficas, p. ej. distribución a contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos; después separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos mediante, por ejemplo, técnicas de cristalización selectiva o cromatográficas, p. ej. cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisoméricos separados, en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los productos intermedios y materiales de partida adecuados, siempre que las reacciones intervinientes se produzcan estereoespecíficamente.

Un modo alternativo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y de los productos intermedios implica el uso de cromatografía líquida, en particular de cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los productos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar según procedimientos conocidos en el área.

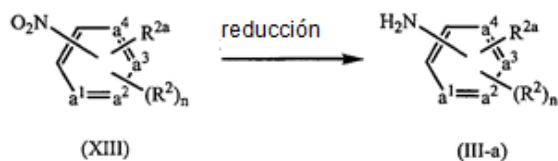
Los productos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XI) en el que  $W_1$  es el definido antes, con un producto intermedio de fórmula (XII) en presencia de un solvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, como por ejemplo  $Na_2CO_3$ .



Los productos intermedios de fórmula (XI) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos en el área.

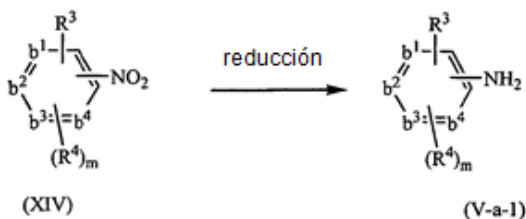
Los productos intermedios de fórmula (III) en los que  $R^1$  es hidrógeno, donde dichos productos intermedios están representados por la fórmula (III-a), o productos intermedios (V-a-1), que son productos intermedios (V-a) en los que  $-X^1H$  es  $-NH_2$ , se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIII) o (XIV) con un reductor adecuado, como Fe, en presencia de  $NH_4Cl$  y un solvente adecuado como por ejemplo tetrahidrofurano,  $H_2O$  y un alcohol, por ej. metanol y análogos.

5



10

15

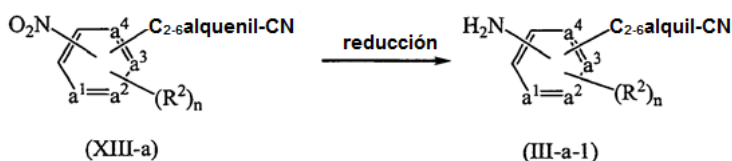


20

25

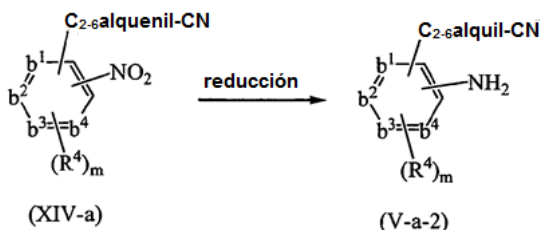
Los productos intermedios de fórmula (III-a) o (V-a-1) en los que  $R^{2a}$ , respectivamente  $R^3$ , representa  $C_{2-6}$ alquilo sustituido con ciano, donde dichos productos intermedios están representados por la fórmula (III-a-1) y (V-a-2), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIII-a), respectivamente (XIV-a), con Pd/C en presencia de un solvente adecuado como por ejemplo un alcohol, por ej. etanol y análogos.

30



35

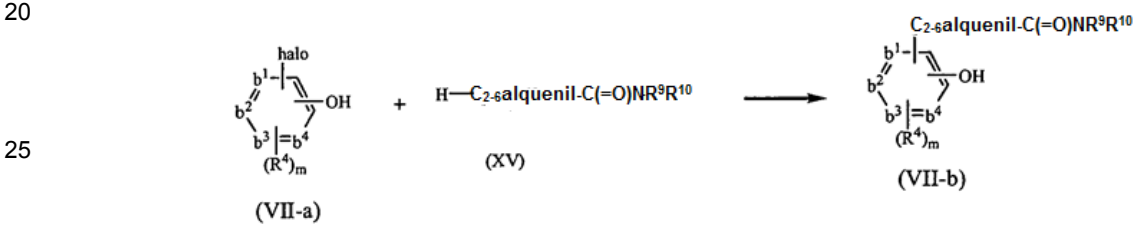
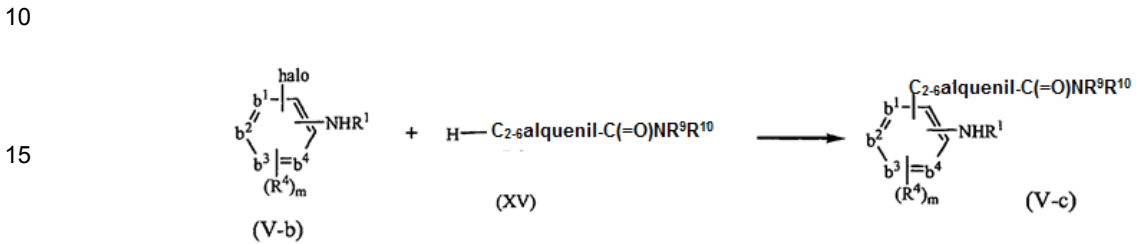
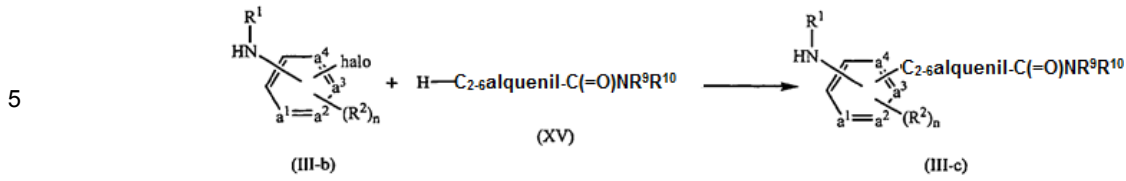
40



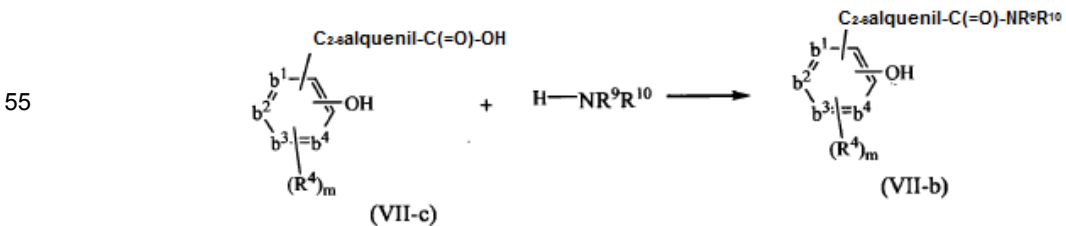
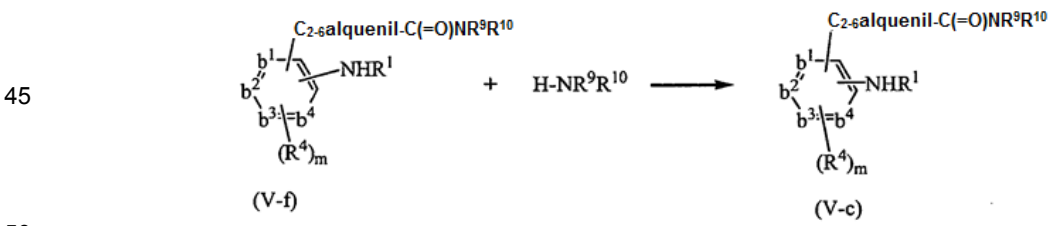
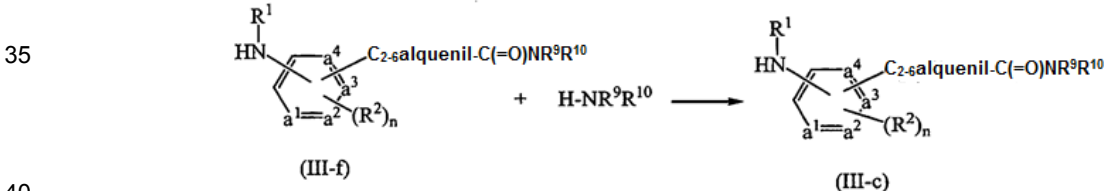
45

Los productos intermedios de fórmula (III), (V-a) o (VII) en los que  $R^{2a}$ , respectivamente  $R^3$ , es halo, donde dichos productos intermedios están representados por las fórmulas (III-b), (V-b) y (VII-a), se pueden convertir en un producto intermedio de fórmula (III), respectivamente (V) o (VII), en el que  $R^{2a}$ , respectivamente  $R^3$ , es  $C_{2-6}$ alquienilo sustituido con  $C(=O)NR^9R^{10}$ , donde dichos productos intermedios están representados por las fórmulas (III-c), (V-c) y (VII-b) mediante reacción con un producto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(o-Tol)<sub>3</sub>, una base adecuada, como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, y un solvente adecuado, como por ejemplo CH<sub>3</sub>-CN.

50

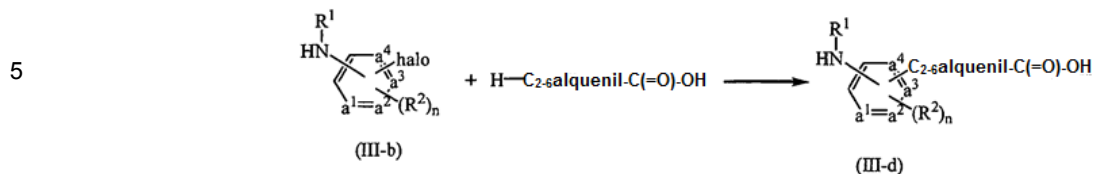


30 Los productos intermedios de fórmulas (III-c), (V-c) y (VII-b) también se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmulas (III-f), (V-f) y (VII-c) con H-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> en presencia de cloruro de oxalilo y en presencia de un solvente adecuado, como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y tetrahidrofurano.

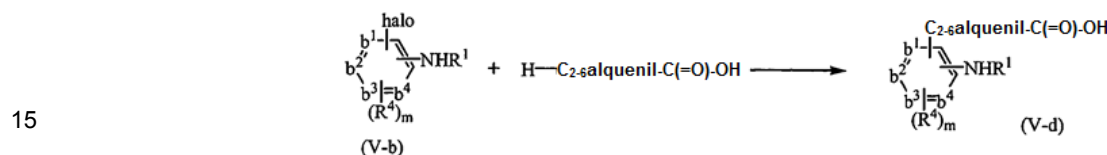


60 Los productos intermedios de fórmulas (III-d), (V-d) y (VII-c) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmulas (III-b), (V-b) y (VII-a), con H-C<sub>2.6</sub>alquenil-C(=O)-OH en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(*o*-Tol)<sub>3</sub>,

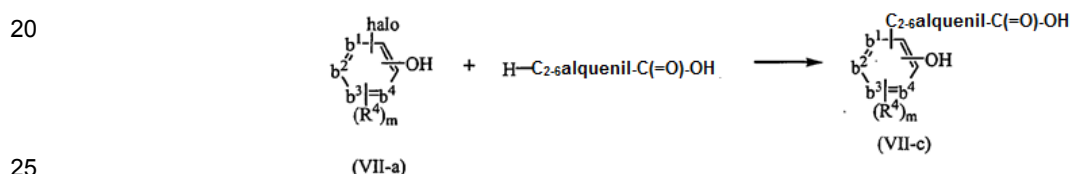
una base adecuada, como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, y un solvente adecuado, como por ejemplo CH<sub>3</sub>-CN.



10

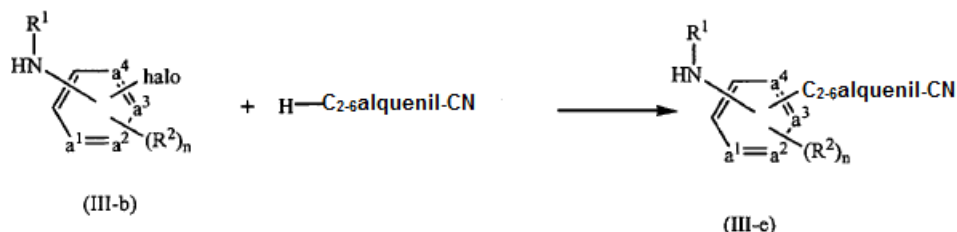


20

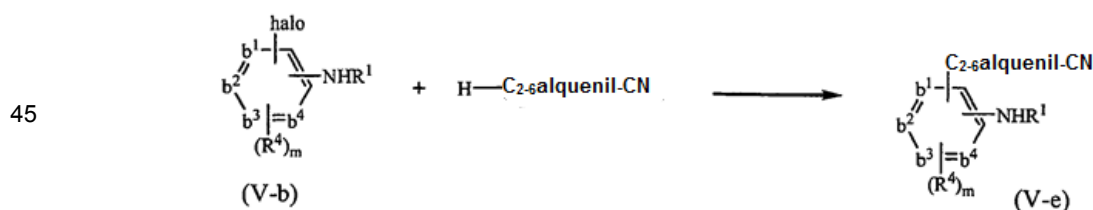


Los productos intermedios de fórmulas (III-b), (V-b) y (VII-a), también se pueden convertir en un producto intermedio de fórmula (III), respectivamente (V) o (VII), en el que R<sup>2a</sup>, respectivamente R<sup>3</sup>, es C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con CN, donde dichos productos intermedios están representados por la fórmulas (III-e), (V-e) y (VII-d) mediante reacción con H-C<sub>2-6</sub>alquenil-CN en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(*o*-Tol)<sub>3</sub>, una base adecuada, como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, y un solvente adecuado, como por ejemplo CH<sub>3</sub>-CN.

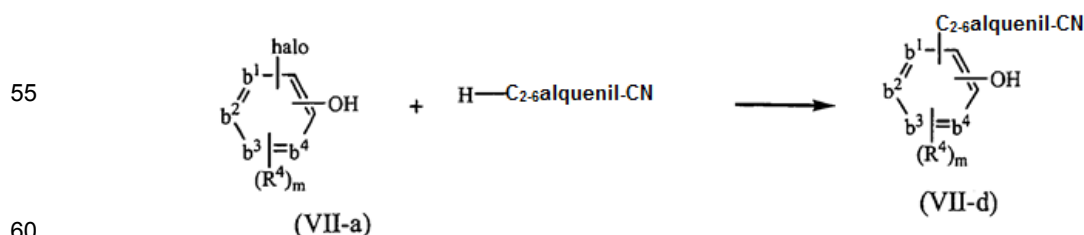
35



40

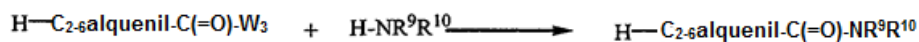


50



60

Los productos intermedios de fórmula (XV) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVI) en el que W<sub>3</sub> representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halógeno, por ej. cloro, con H-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> en presencia de un solvente adecuado, como por ejemplo éter dietílico y tetrahidrofurano.



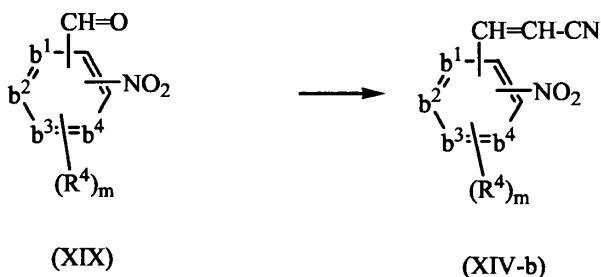
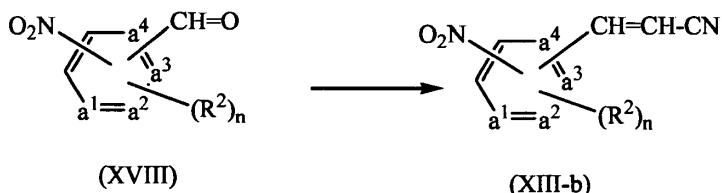
5

(XVI)

(XV)

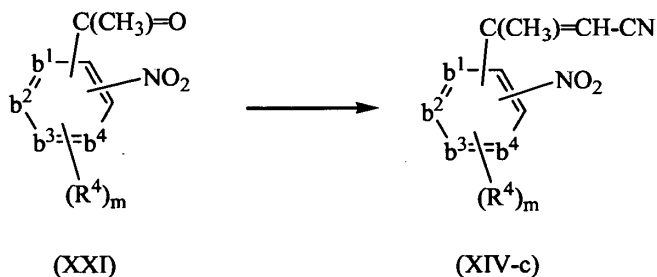
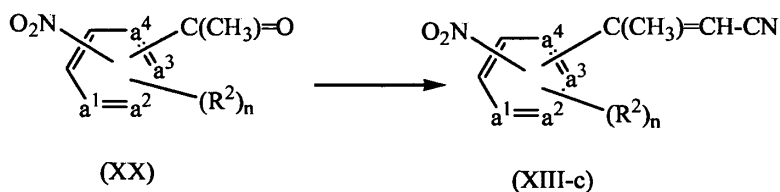
Los productos intermedios de fórmula (XIII) o (XIV) en los que  $\text{R}^{2a}$ , respectivamente  $\text{R}^3$ , representa cianovinilo, donde dichos productos intermedios están representados por las fórmulas (XIII-b) y (XIV-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVIII), respectivamente (XIX), con dietilcianometilfosfonato en presencia de una base adecuada, como por ejemplo  $\text{NaOCH}_3$ , y un solvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano.

10



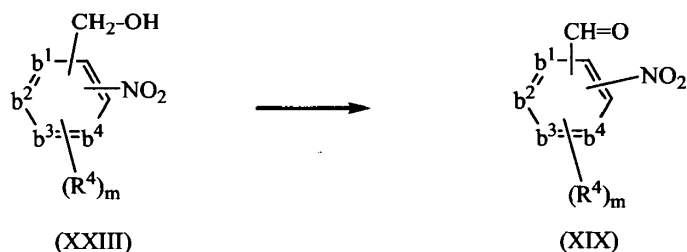
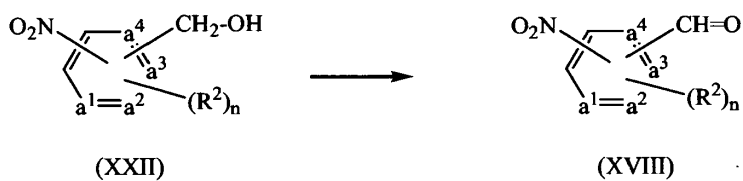
15

Los productos intermedios de fórmula (XIII) o (XIV) en los que  $\text{R}^{2a}$ , respectivamente  $\text{R}^3$ , representa  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$ , donde dichos productos intermedios están representados por las fórmulas (XIII-c) y (XIV-c), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XX), respectivamente (XXI), con dietilcianometilfosfonato en presencia de una base adecuada, como por ejemplo  $\text{NaOCH}_3$ , y un solvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano.

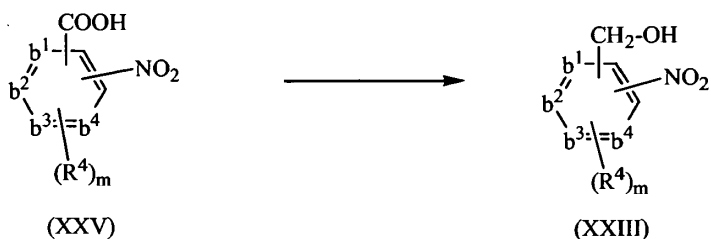
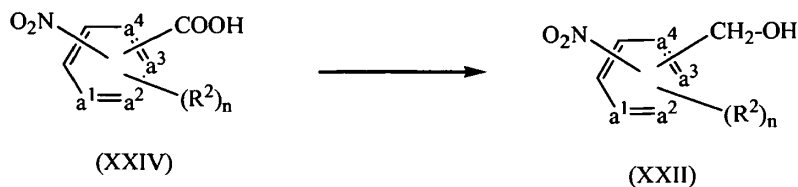


20

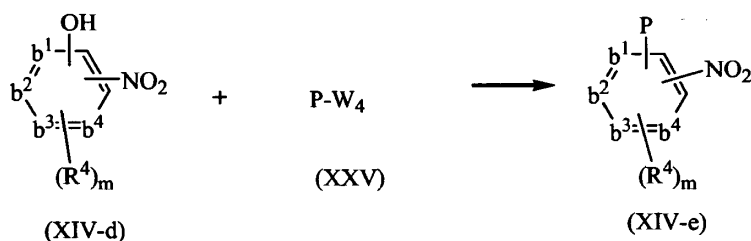
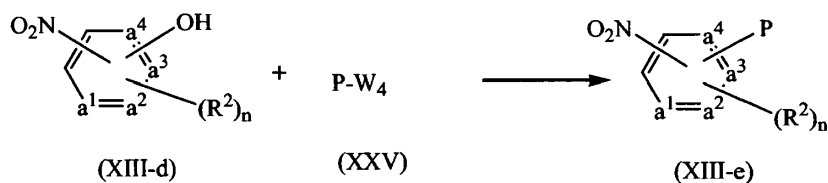
Los productos intermedios de fórmulas (XVIII) y (XIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXII), respectivamente (XXIII), con un oxidante adecuado, como por ejemplo  $\text{MnO}_2$ , en presencia de un solvente adecuado, como por ejemplo acetona.



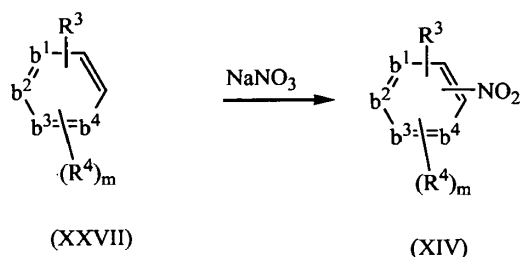
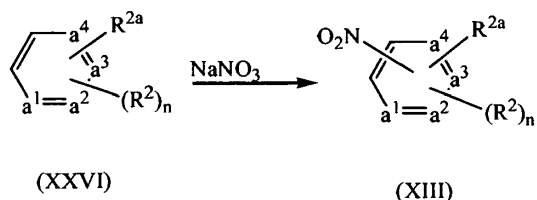
5 Los productos intermedios de fórmulas (XXII) y (XXIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXIV), respectivamente (XXV), con  $\text{NaBH}_4$  en presencia de cloroformiato de etilo, una base adecuada, como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina y un solvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano.



10 Los productos intermedios de fórmulas (XIII) y (XIV) en los que  $\text{R}^{2a}$ , respectivamente  $\text{R}^3$ , representa hidroxilo, donde dichos productos intermedios están representados por la fórmula (XIII-d), respectivamente (XIV-d), se pueden convertir en un producto intermedio de fórmula (XIII), respectivamente (XIV), en el que  $\text{R}^{2a}$ , respectivamente  $\text{R}^3$ , representa  $\text{C}_{1-6}$ alquiloxi donde el  $\text{C}_{1-6}$ alquilo puede estar opcionalmente sustituido con ciano, donde dicho  $\text{R}^{2a}$ , respectivamente  $\text{R}^3$ , está representado por P y dichos productos intermedios están representados por la fórmula (XIII-e), respectivamente (XIV-e), mediante reacción con un producto intermedio de fórmula (XXV) en el que  $\text{W}_4$  representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halógeno, por ej. cloro y análogos, en presencia de  $\text{NaI}$ ,  
 15 una base adecuada, como por ejemplo  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , y un solvente adecuado, como por ejemplo acetona.

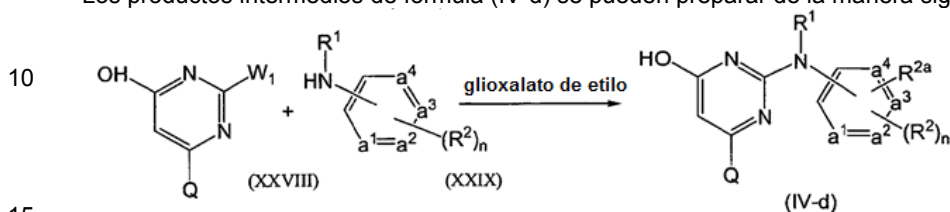


Los productos intermedios de fórmulas (XIII) y (XIV) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXVI), respectivamente (XXVII), con  $\text{NaNO}_3$  en presencia de  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ .



5

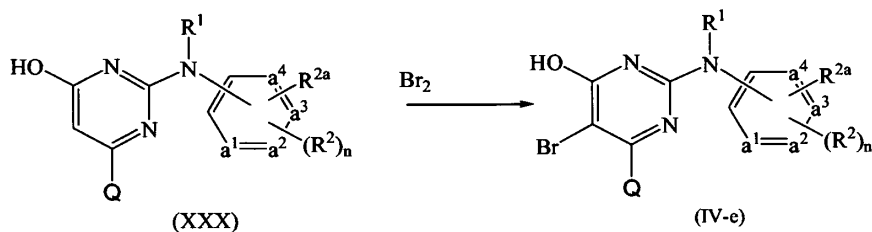
Los productos intermedios de fórmula (IV-d) se pueden preparar de la manera siguiente:



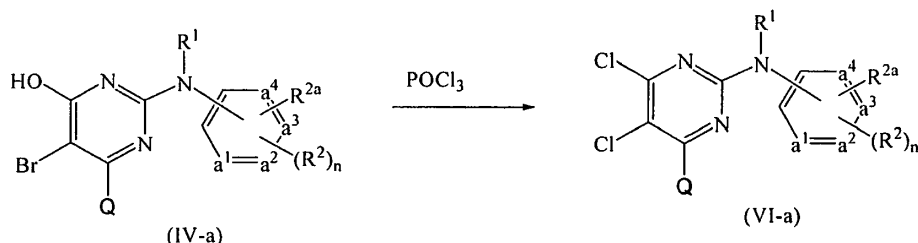
15

Los productos intermedios de fórmula (XXX) se pueden convertir en productos intermedios de fórmula (IV-e) que son productos intermedios de fórmula (IV-d) en los que  $\text{R}^5$  representa bromo, mediante reacción con  $\text{Br}_2$  en presencia de una base adecuada, como por ejemplo *N,N*-dietilalanamina, y un solvente adecuado, como por ejemplo dimetilsulfóxido.

20



Los productos intermedios de fórmula (IV-e) se pueden convertir en productos intermedios de fórmula (VI) en los que  $R^5$  y  $W_2$  representan cloro, donde dichos productos intermedios están representados por la fórmula (VI-a), mediante reacción con  $POCl_3$ .



5

Los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades antirretrovirales (propiedades de inhibición de la transcriptasa inversa), en particular contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), que es el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en los humanos. El VIH infecta preferencialmente los linfocitos T-4 humanos y los destruye o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunitario. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menor de linfocitos T-4, los cuales además se comportan anormalmente. Por consiguiente, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir las infecciones y los neoplasmas y el sujeto infectado por el VIH generalmente muere por infecciones oportunistas como neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas a la infección por el VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por la desmielinización progresiva, que produce demencia y síntomas como, disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por el VIH además también se ha asociado con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (LGP) y complejo relacionado con el SIDA (CRS).

Los compuestos de la presente también tienen actividad contra cepas del VIH resistentes y multirresistentes, en particular cepas del VIH-1 resistentes y multirresistentes, más en particular los compuestos de la presente tienen actividad contra cepas del VIH, especialmente cepas del VIH-1, que han adquirido resistencia a uno o más de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa conocidos. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa conocidos son los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa distintos de los compuestos de la presente invención y conocidos por los expertos en el área, en particular los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa comerciales. Los compuestos de la presente también tienen poca afinidad o no tienen afinidad de unión a la  $\alpha$ -1 glucoproteína ácida humana; la  $\alpha$ -1 glucoproteína ácida humana no es afectada o es sólo débilmente afectada por la actividad anti-VIH de los compuestos de la presente.

Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-VIH, especialmente su actividad anti-VIH-1, los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos; sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y para la profilaxis de esas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia es mediada por, o depende de, la enzima transcriptasa inversa. Las afecciones que pueden ser prevenidas o tratadas con los compuestos de la presente invención, especialmente afecciones asociadas al VIH y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo relacionado con el SIDA (CRS), linfadenopatía generalizada progresiva (LGP), así como enfermedades crónicas del sistema nervioso central causadas por retrovirus, como por ejemplo, la demencia y la esclerosis múltiple mediadas por el VIH.

Los compuestos de la presente invención o de cualquiera de sus subgrupos pueden por consiguiente ser utilizados como medicamentos contra las afecciones mencionadas antes. Dicho uso como un medicamento o método de tratamiento comprende la administración a los sujetos infectados por el VIH de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas al VIH y a otros retrovirus patógenos, especialmente el VIH-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones por el VIH.

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

Los compuestos de la presente invención o de cualquier subgrupo de éstos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas a efectos de su administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones que se emplean habitualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, se combina en mezcla íntima con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede adoptar una amplia gama de formas dependiendo del modo de preparación deseado para la administración. Es aconsejable que estas composiciones farmacéuticas estén en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, particularmente, para



administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o excipientes sólidos como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y análogos en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente excipientes sólidos. Para las composiciones parenterales, el excipiente incluirá generalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables cuyo excipiente incluya solución salina, solución de glucosa o una mezcla de soluciones salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear excipientes líquidos, suspendentes y análogos, adecuados. También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco antes de su utilización en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el excipiente comprende opcionalmente un agente para mejorar la penetración y/o un humectante adecuados, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza que no causen un efecto perjudicial importante en la piel, en menores proporciones. Dichos aditivos pueden facilitar la administración cutánea y/o ser de ayuda en la preparación de las composiciones deseadas. Esas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un tratamiento cutáneo localizado o como una pomada. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en el área para la administración por esta vía. Por lo tanto, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Todos los sistemas desarrollados para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por vía oral, por inhalación o insuflación nasal, son adecuados para la administración de los compuestos de la presente.

Para facilitar la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), se pueden incluir ingredientes adecuados, por ej. ciclodextrinas, en las composiciones. Son ciclodextrinas adecuadas las  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus éteres y éteres mixtos donde uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades anhidroglucosa de la ciclodextrina son sustituidos con  $C_{1-6}$ alquilo, en particular metilo, etilo o isopropilo, p. ej.  $\beta$ -CD aleatoriamente metilada; hidroxil- $C_{1-6}$ alquilo, en particular hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxil- $C_{1-6}$ alquilo, en particular carboximetilo o carboxietilo;  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo, en particular acetilo. Especialmente dignas de mención como complejantes y/o solubilizantes son  $\beta$ -CD,  $\beta$ -CD aleatoriamente metilada, 2,6-dimetil- $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\beta$ -CD, 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD y (2-carboximetoxi)propil- $\beta$ -CD, y en particular 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD (2-HP- $\beta$ -CD).

La expresión éter mixto indica derivados de ciclodextrina donde al menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con distintos grupos como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

La sustitución molar promedio (M.S.) se usa como una medida del número promedio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución promedio (D.S.) hace referencia al número promedio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Los valores de M.S. y de D.S. se pueden determinar por diversas técnicas analíticas como resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de masas (MS) y espectroscopia infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica utilizada, se pueden obtener valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina determinado. Preferentemente, según se midió por espectrometría de masas, los valores de M.S. varían de 0.125 a 10 y de D.S. varían de 0.125 a 3.

Otras composiciones adecuadas para administración oral o rectal comprenden partículas que consisten en una dispersión sólida que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, adecuados.

La expresión "una dispersión sólida" utilizada de aquí en adelante define un sistema en un estado sólido (por oposición al estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, in casu el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, donde un componente se dispersa más o menos uniformemente en todo el otro u otros componentes (en caso de que se incluyan otros agentes de formulación farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos en el área, como plastificantes, conservantes y análogos). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente totalmente uniforme u homogéneo o consiste en una fase según se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que los componentes que contienen generalmente están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se les administra. Esta ventaja se puede explicar probablemente por la facilidad con que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando se las pone en contacto con un medio líquido como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes desde una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes desde una fase sólida cristalina o microcristalina.

La expresión "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas en todas partes que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química ni físicamente totalmente uniformes o comprenden más de una fase. Por ejemplo, la expresión "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema que tiene dominios o regiones pequeñas donde un compuesto amorfo, microcristalino o cristalino de fórmula (I), o un polímero soluble en agua, amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, están dispersos más o menos uniformemente en otra fase que comprende el polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I), o una solución sólida que comprende el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida distintivamente marcadas por alguna característica física, de tamaño pequeño, y distribuidas uniformemente y al azar en toda la dispersión sólida.

Existen diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas incluidas la extrusión de masas fundidas, la deshidratación por aspersion y la evaporación de soluciones.

El proceso de evaporación de la solución comprende los pasos siguientes:

- a) disolver el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua en un solvente adecuado, opcionalmente a temperaturas elevadas;
- b) calentar la solución resultante del punto a), opcionalmente al vacío, hasta que se evapore el solvente. La solución también se puede verter sobre una superficie larga para formar una película delgada y evaporar el solvente desde allí.

En la técnica de deshidratación por aspersion, los dos componentes también se disuelven en un solvente adecuado y después la solución resultante se asperja a través de la boquilla de un deshidratador de aspersion seguido de evaporación del solvente de las gotas resultantes, a temperaturas elevadas

La técnica preferida para preparar dispersiones sólidas es el proceso de extrusión de masas fundidas que comprende los pasos siguientes:

- a) mezclar un compuesto de fórmula (I) y un polímero soluble en agua adecuado,
- b) mezclar opcionalmente aditivos con la mezcla así obtenida,
- c) calentar y combinar la mezcla así obtenida hasta que se obtenga una masa fundida homogénea,
- d) forzar la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas; y
- e) enfriar la masa fundida hasta que solidifique.

Los términos "masa fundida" y "fundir" se deben interpretar en sentido amplio. Esos términos no sólo significan la alteración desde un estado sólido a un estado líquido, sino que también se refieren a una transición a un estado vítreo o un estado gomoso, y en el cual es posible que un componente de la mezcla se incorpore más o menos homogéneamente en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el otro u otros componentes se disolverán en la masa fundida formando así una solución, la cual una vez enfriada puede formar una solución sólida con propiedades de disolución ventajosas.

Después de preparar las dispersiones sólidas como se describió antes, opcionalmente, los productos obtenidos se pueden moler y tamizar.

El producto de la dispersión sólida se puede moler o triturar en partículas que tengan un tamaño de partícula menor de 600 µm, preferentemente menor de 400 µm y muy preferentemente menor de 125 µm.

Las partículas preparadas según se describe precedentemente se pueden formular después mediante técnicas convencionales en formas farmacéuticas como comprimidos y cápsulas.

Se entenderá que un experto en el área será capaz de optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de la dispersión sólida descritas antes, como el solvente más adecuado, la temperatura de trabajo, el tipo de aparato que se va a usar, la velocidad de deshidratación por aspersion y la tasa de rendimiento en la extrusora de masa fundida.

Los polímeros solubles en agua de las partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20 °C en una solución acuosa al 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa.s, más preferentemente de 1 a 700 mPa.s, y muy preferentemente de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos

de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y polisacáridos como trehalosa, ácido alginico o sus sales de metales alcalinos y amonio, carrageninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma xantano, ácidos poliacrílicos y sus sales, ácidos polimetacrílicos y sus sales, copolímeros de metacrilato, polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de polivinilalcohol y polivinilpirrolidona, óxidos de polialquileo y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros solubles en agua preferidos son hidroxipropilmetilcelulosas.

También se pueden usar una o más ciclodextrinas como el polímero soluble en agua en la preparación de las partículas mencionadas antes, según se da a conocer en WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas sustituidas o sin sustituir farmacéuticamente aceptables conocidas en el área, más particularmente  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados farmacéuticamente aceptables

Las ciclodextrinas sustituidas que se pueden usar para preparar las partículas descritas antes incluyen los poliéteres descritos en la patente U.S. 3,459,731. Otras ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina es reemplazado por  $C_{1-6}$ alquilo, hidroxio- $C_{1-6}$ alquilo, carboxio- $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{1-6}$ alquilo-oxycarbonil- $C_{1-6}$ alquilo o sus éteres mixtos. En particular dichas ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina es reemplazado por  $C_{1-3}$ alquilo, hidroxio- $C_{2,4}$ alquilo o carboxio- $C_{1,2}$ alquilo, o más en particular por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

Son de particular utilidad los éteres de  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo dimetil- $\beta$ -ciclodextrina, como los descritos en Drugs of the Future, Vol. 9, No. 8, p. 577-578 por M. Nogradi (1984) y los poliéteres, siendo ejemplos hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina. Dicho éter alquílico puede ser un éter metílico con un grado de sustitución entre aproximadamente 0.125 y 3, por ejemplo entre aproximadamente 0.3 y 2. Dicha hidroxipropil-ciclodextrina se puede formar por ejemplo a partir de la reacción entre  $\beta$ -ciclodextrina y un óxido de propileno y puede tener un valor de MS de aproximadamente 0.125 a 10, por ejemplo de aproximadamente 0.3 a 3.

Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas son las sulfobutilciclodextrinas.

La relación entre el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua puede variar mucho. Por ejemplo se pueden aplicar relaciones de 1/100 a 100/1. Las relaciones interesantes entre el compuesto de fórmula (I) y la ciclodextrina varían entre aproximadamente 1/10 y 10/1. Relaciones más interesantes varían entre aproximadamente 1/5 y 5/1.

Puede ser conveniente además formular los compuestos de fórmula (I) en forma de nanopartículas que tengan un modificador de superficie adsorbido en la superficie de éstas, en una cantidad suficiente para mantener un tamaño promedio de partícula eficaz inferior a 1000 nm. Se cree que los modificadores de superficie útiles incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I) pero que no se enlazan químicamente a dicho compuesto.

Los modificadores de superficie adecuados se pueden seleccionar preferentemente entre los excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Entre los modificadores de superficie preferidos se encuentran los tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Aún otra manera interesante de formular los compuestos de fórmula (I) involucra una composición farmacéutica por medio de la cual los compuestos de fórmula (I) se incorporan a polímeros hidrófilos y la aplicación de esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas perlas pequeñas, produciéndose así una composición que puede ser elaborada convenientemente y que es adecuada para preparar formas farmacéuticas adecuadas para administración oral.

Dichas perlas comprenden un núcleo central, redondeado o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I), y opcionalmente una capa de revestimiento sellante. Los materiales adecuados para usar como núcleos de las perlas son numerosos, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y firmeza adecuadas. Son ejemplos de tales materiales los polímeros, las sustancias inorgánicas, las sustancias orgánicas y los sacáridos y sus derivados.

Es especialmente ventajoso formular las preparaciones farmacéuticas mencionadas precedentemente en formas farmacéuticas unitarias que faciliten la administración y la uniformidad de dosis. La expresión formas farmacéuticas unitarias como se usa aquí se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como unidades de dosificación, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente farmacéutico necesario. Son ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias los comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados y recubiertos), las cápsulas, las

pastillas, las bolsitas de polvo, las obleas, los supositorios, las soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y sus múltiplos separados.

Los expertos en el tratamiento de la infección por el VIH podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentadas en este documento. En general se considera 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 adecuado administrar la dosis necesaria como dos, tres, cuatro o más subdosis, a intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de principio activo por unidad de forma farmacéutica.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular que se está tratando, de la gravedad de dicha afección, de la edad, del peso y del estado físico general del paciente particular así como de otros medicamentos que el individuo pueda estar recibiendo, como es bien sabido por los expertos. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención. Los rangos de dosis diaria eficaz mencionados precedentemente son por consiguiente sólo pautas y no pretenden limitar el alcance ni el uso de la invención en ninguna medida.

Los compuestos de la presente de fórmula (I) se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, como antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales. También se pueden usar solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de las infecciones virales. Los compuestos de la presente se pueden usar en vacunas y métodos para proteger a los individuos contra las infecciones virales durante un período prolongado. Los compuestos se pueden emplear en dichas vacunas ya sea solos o junto con otros compuestos de esta invención o junto con otros antivirales de manera compatible con la utilización convencional de los inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. Por consiguiente, los compuestos de la presente se pueden combinar con adyudantes farmacéuticamente aceptables, empleados convencionalmente en las vacunas, y administrar en cantidades profilácticamente eficaces para proteger individuos durante un período prolongado contra la infección por el VIH.

Asimismo, la combinación de uno o más compuestos antirretrovirales adicionales y un compuesto de fórmula (I) se puede usar como un medicamento. De este modo, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales, como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o consecutivo en el tratamiento anti-VIH. Los distintos fármacos se pueden combinar en una preparación única junto con excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos como suramina, pentamidina, timopentina, castanoespermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfonoformiato trisódico); inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, por ej. zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxiinosina; ddi), zalcitabina (didesoxicidina, ddC) o lamivudina (2'-3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir y análogos; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa 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 análogos; inhibidores fosfonato de la transcriptasa inversa, por ej. tenofovir y análogos; compuestos del tipo TIBO (tetrahidroimidazo-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-ona y tiona) por ej. (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tiona; compuestos de tipo  $\alpha$ -APA ( $\alpha$ -anilinoifenilacetamida) por ej.  $\alpha$ -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y análogos; inhibidores de las proteínas transactivantes, como inhibidores de TAT, por ej. RO-5-3335, o inhibidores de REV y análogos; inhibidores de la proteasa por ej. indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 y análogos; inhibidores de la fusión, por ej. T-20, T-1249 y análogos; antagonistas del receptor CXCR4, por ej. AMD-3100 y análogos; inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos, por ej. tenofovir y análogos; inhibidores de la ribonucleótido reductasa, por ej. hidroxiurea y análogos.

Administrando los compuestos de la presente invención con otros antivirales que atacan diferentes sucesos en el ciclo de vida viral, el efecto terapéutico de esos compuestos se puede potenciar. Las terapias de combinación como las descritas antes ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación del VIH porque cada componente de la combinación actúa en un sitio diferente de la replicación del VIH. El uso de dichas combinaciones puede reducir la dosis de un determinado antirretroviral convencional que sería necesaria para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con ese agente cuando se administra como monoterapia. Esas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos colaterales de la terapia antirretroviral convencional con un solo agente sin interferir con la actividad antiviral de los agentes. Esas combinaciones reducen el potencial de resistencia a las terapias con un solo agente minimizando simultáneamente cualquier toxicidad asociada. Esas combinaciones también pueden aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con inmunomoduladores, por ej. levamisol, bropirimina, anticuerpo antiinterferón alfa humano, interferón alfa, interleucina 2, metionina

encefalina, dietiltiocardamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y análogos; antibióticos, por ej. isetionato de pentamidina y análogos; agentes colinérgicos, por ej. tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y análogos; bloqueadores del canal de NMDA, por ej. memantina para prevenir o combatir la infección y las enfermedades o los síntomas de enfermedades asociadas a infecciones por el VIH, como SIDA y CRA, por ej. demencia. Un compuesto de fórmula (I) también se puede combinar con otro compuesto de fórmula (I).

Aunque la presente invención se enfoca en el uso de los compuestos de la presente para prevenir o tratar infecciones por el VIH, dichos compuestos también se pueden usar como inhibidores de otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para sucesos obligatorios en su ciclo de vida.

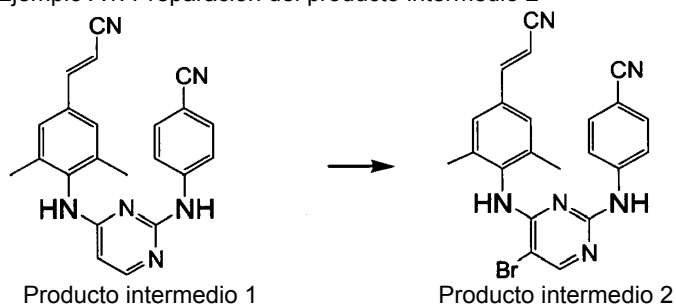
Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar la presente invención.

### Ejemplos

De aquí en adelante, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "TFA" se define como ácido trifluoroacético, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida y "THF" se define como tetrahidrofurano.

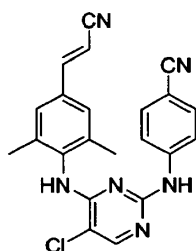
#### A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1: Preparación del producto intermedio 2



Se agregó en porciones *N*-bromosuccinimida (0.0393 mol) a temperatura ambiente al producto intermedio 1 (0.0327 mol), cuya preparación fue descrita en WO-03/016306 en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se secó para obtener 10.08 g del producto final deseado. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100; 35-70  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras, se evaporó el solvente y el residuo se cristalizó de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Rendimiento: 2.4 g del producto intermedio 2. Se recogieron las dos fracciones. Rendimiento total: 12.48 g del producto intermedio 2 (86%, punto de fusión: > 250 °C).

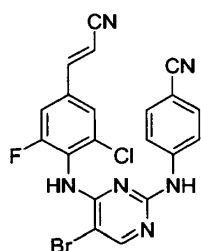
#### Ejemplo A2: Preparación del producto intermedio 3



Product intermedio 3

Se agregó en porciones *N*-clorosuccinimida (0.000327 mol) a temperatura ambiente al producto intermedio 1 (0.000273 mol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se filtró, se lavó con  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se secó. Rendimiento: 0.065 g del producto intermedio 3 (59%, punto de fusión: > 250 °C).

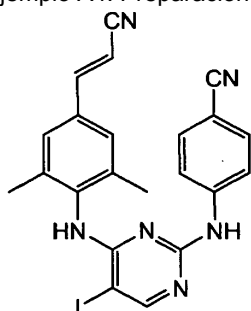
Ejemplo A3: Preparación del producto intermedio 4



Producto intermedio 4

- 5 Se usó el mismo procedimiento que en el ejemplo A1, partiendo del análogo 2-fluoro-6-cloro del producto intermedio 1 (0.000128 mol) y N-bromosuccinimida (0.000154 mol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml), rendimiento: 0.037 g del producto intermedio 4 (62%, punto de fusión: 236 °C).

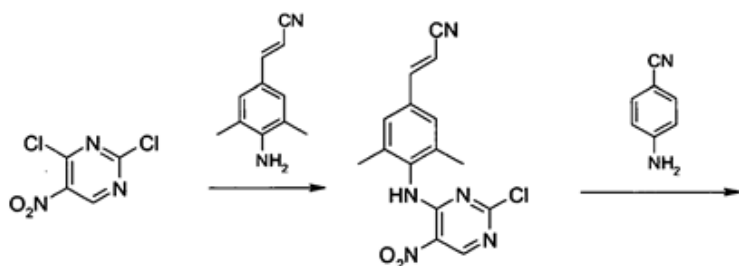
Ejemplo A4: Preparación del producto intermedio 5



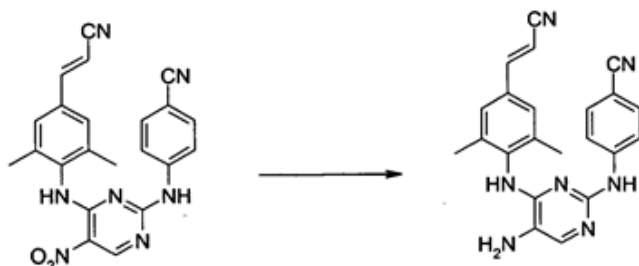
Producto intermedio 5

- 10 Una suspensión de  $\text{CaCO}_3$  (1.64 g) en agua (30 ml) se agregó a una suspensión de producto intermedio 1 (0.0273 mol) en EtOH (180 ml). Se agregó gota a gota cloruro de yodo ( $\text{ICl}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 N) (22.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se enfrió hasta 0 °C y se filtró. El filtrado se secó al vacío, después se tomó en EtOH (180 ml), se filtró, se lavó con EtOH y  $\text{CH}_3\text{CN}$ , y se secó. Rendimiento: 8.5 g. Parte del filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó de  $\text{CH}_3\text{CN}$  caliente. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 1.54 g de producto intermedio 5 (rendimiento total 78%).

Ejemplo A5: Preparación de los productos intermedios 6, 7 y 8



Producto intermedio 6



Producto intermedio 7

Producto intermedio 8

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0.0516 mol) y 4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (0.0516 mol) se agitó a 140 °C en un baño de aceite durante 45 minutos, después se vertió en una mezcla de agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%. El precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100; 35-70 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciéndose 6.0 g de producto intermedio 6 (35%, punto de fusión: >250 °C).

#### Preparación del producto intermedio 7

Una mezcla de producto intermedio 6 (0.0182 mol) y 4-cianoanilina (0.0182 mol) se calentó a fusión durante 5 minutos y después se vertió en una mezcla de agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%. Se agregaron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una pequeña cantidad de MeOH y el precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 7.4 g del producto intermedio 7 (95%, punto de fusión: > 250 °C).

#### Preparación del producto intermedio 8

Una mezcla de producto intermedio 7 (0.0180 mol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0.125 mol) en etanol (100 ml) se agitó a 70 °C durante toda la noche, después se vertió en una mezcla de agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%. El precipitado se filtró a través de celite. El filtrado se eliminó y el precipitado se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y THF. Se evaporó el solvente. Rendimiento: 6.0 g del producto intermedio 8 (87%, punto de fusión: > 250 °C).

#### Ejemplo A6

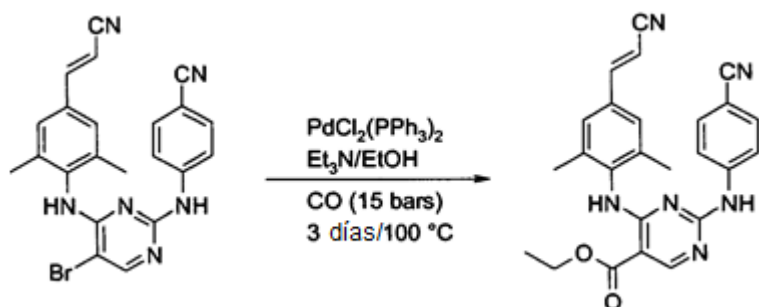
Preparación de los análogos 2-fluoro-6-clorofenil de los productos intermedios 6, 7 y 8.

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (0.0153 mol) y 4-(2-cianoetenil)-2-fluoro-6-cloro-fenilamina (0.0153 mol) se calentó a fusión durante 5 minutos, después se vertió en una mezcla de agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100; 35-70 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente. Rendimiento: 1.9 g de 2-cloro-4-[4-(2-cianoetenil)-2-fluoro-6-clorofenilamino]-5-nitropirimidina, producto intermedio 9 (35%, punto de fusión: 217 °C).

Una mezcla de producto intermedio 9 (0.000424 mol) y 4-cianoanilina (0.000424 mol) se calentó a fusión durante 5 minutos y después se vertió en una mezcla de agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%. Se agregaron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una pequeña cantidad de MeOH y el precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 1.34 g de 4-[4-[4-(2-cianoetenil)-2-fluoro-6-cloro-fenilamino]-5-nitro-pirimidina]amino]benzonitrilo, producto intermedio 10 (73%, punto de fusión: > 250 °C).

Una mezcla de producto intermedio 10 (0.00306 mol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0.0214 mol) en etanol (20 ml) se agitó a 70 °C durante toda la noche, después se vertió en una mezcla de agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%. El precipitado se filtró a través de celite. El filtrado se eliminó y el precipitado se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y THF. Se evaporó el solvente. Rendimiento: 1.1 g de 4-[4-[4-(2-cianoetenil)-2-fluoro-6-cloro-fenilamino]-5-aminopirimidina]amino]benzonitrilo, producto intermedio 11 (89%, punto de fusión: > 250 °C).

Ejemplo A7: preparación del producto intermedio 12

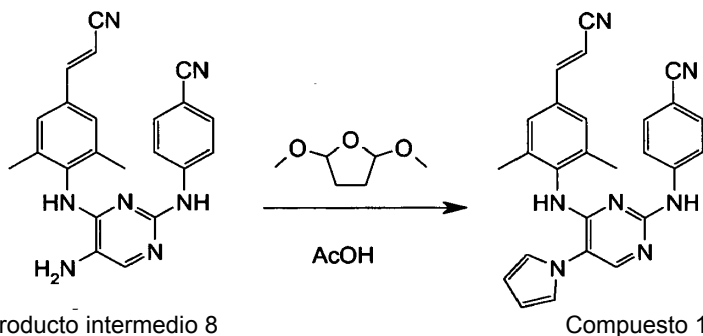


Producto intermedio 2

Producto intermedio 12

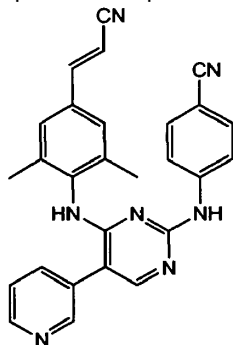
Una mezcla de producto intermedio 2 (0.0247 mol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0.00494 mol) y trietilamina (0.107 mol) en etanol (100 ml) se agitó a 100 °C durante 72 horas a 15 bar de presión de monóxido de carbono. La mezcla se vertió en agua. El precipitado se filtró, produciendo 6 g del producto intermedio 12. El filtrado se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99.5/0.5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciéndose 1.9 g de producto intermedio 12. La dos porciones del producto intermedio 12 se combinaron para dar un rendimiento total de 7.9 g (73%, punto de fusión: > 250 °C).

## Ejemplo B1: Preparación del compuesto 1



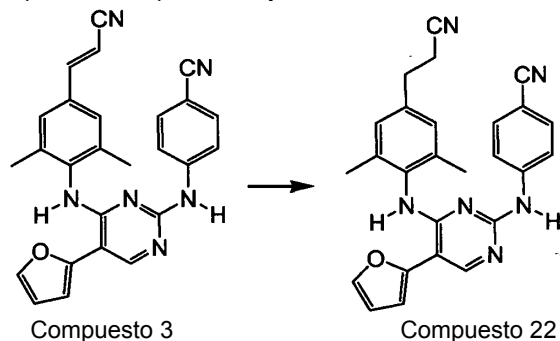
- 5 Se agregó 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0.00157 mol) a temperatura ambiente al producto intermedio 8 (0.00524 mol) en ácido acético (5 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 50 minutos. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua, se le agregó  $K_2CO_3$  al 10% y la mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2$  100; 35-70  $\mu m$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciéndose 0.145 g (64%, punto de fusión: 163 °C) de compuesto 1.
- 10

## Ejemplo B2: Compuesto 2



- 15 Se agregó producto intermedio 2 (0.449 mmol) a una solución de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0.0449 mmol) en 1,2-dimetoxietano a temperatura ambiente. Una solución de éster cíclico 1,3-propanodiol del ácido piridina-3-borónico (0.135 mmol) en metanol (3 ml) se agregó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 95 °C durante 20 h, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/MeOH$  98/2; 10  $\mu m$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciéndose 0.130 g (65%, punto de fusión: 238 °C) de compuesto 2.
- 20

## Ejemplo B3: Compuestos 3 y 22

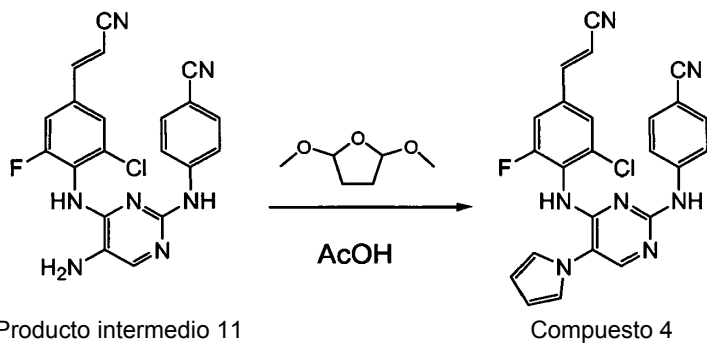


- 25
- 30 Se agregó paladio al 10% sobre carbón (0.069 mmol) en atmósfera de argón a una solución de compuesto 3 (0.347 mmol) en THF (50 ml) y metanol (30 ml). El compuesto 3 se preparó siguiendo los procedimientos del ejemplo B2 partiendo de éster cíclico 1,3-propanodiol del ácido furan-2-ilborónico. Esta mezcla se introdujo en un aparato de hidrogenación a una presión de hidrógeno (3 bar) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Después la mezcla se filtró a través de celite, se enjuagó con THF y se evaporó el solvente. El residuo se tomó en acetato de



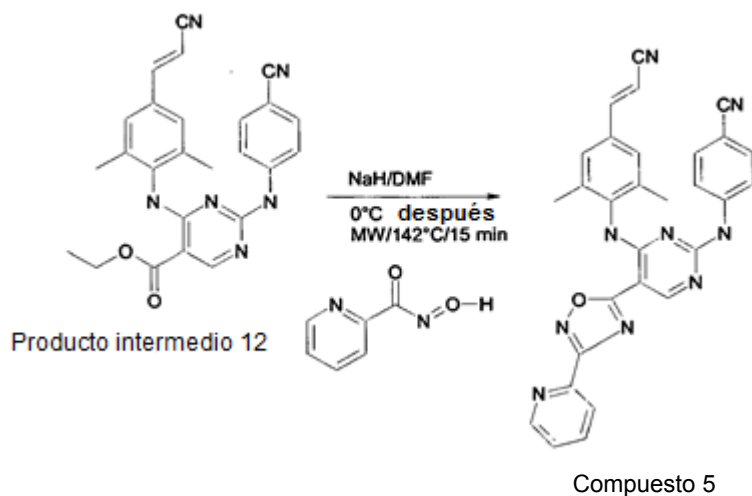
etilo y se lavó con agua y con solución saturada de cloruro de sodio. Después se secó en sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  90/10; 35-70  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente. Rendimiento: 0.149 g (98%, punto de fusión: 211-212  $^\circ\text{C}$ ) de compuesto 22.

## Ejemplo B4



Se agregó 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0.000739 mol) a temperatura ambiente al producto intermedio 11 (0.000246 mol) en ácido acético (3 ml). La mezcla se agitó a 90  $^\circ\text{C}$  durante 50 minutos. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua, se le agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10% y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1; 35-70  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente. Rendimiento: 0.050 g (45%, punto de fusión: 211  $^\circ\text{C}$ ) de compuesto 4.

## Ejemplo B5



Una mezcla de producto intermedio 12 (0.00057 mol), 2-piridilamidoxima (0.00171 mol) hidruro de sodio al 60% (0.00285 mol) en DMF (15 ml) se agitó a 0  $^\circ\text{C}$  durante 15 min. Después la mezcla se introdujo en un aparato de microondas (MW) y se irradió a 300 W durante 15 min ( $T = 142^\circ\text{C}$ ). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, después se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1; 10  $\mu\text{m}$ , después eluyente:  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$  0,5%/THF: 45/35/20; Hyperprep HS-C18 8  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente. Rendimiento: 0.021 g (7%, punto de fusión:  $>250^\circ\text{C}$ ) de compuesto 5.





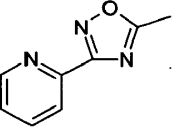
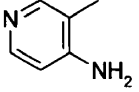

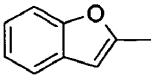

## Ejemplo B6

Una mezcla de producto intermedio 5 (0.002 mol),  $\text{PdCl}_2$  (dppf) (0.0004 mol), Bis(pinacolato)-diboro (0.0024 mol) y AcOK (0.006 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 85  $^\circ\text{C}$  durante 18 horas bajo flujo de  $\text{N}_2$ . Se le agregó una mezcla de 4-amino-3-bromopiridina (0.004 mol),  $\text{PdCl}_2$  (dppf) (0.0004 mol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  2 N (0.01 mol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 85  $^\circ\text{C}$  durante 3 días. Se le agregó  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se extrajo dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ . La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por


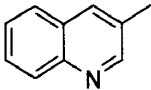
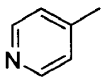
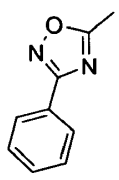
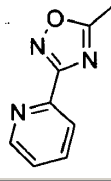
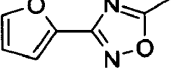
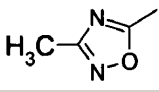
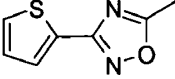

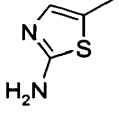
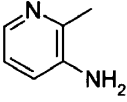
cromatografía en columna en kromasil (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/ NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.2 a 90/10/0.1; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente. Rendimiento: 0.075 g (8%) (punto de fusión: 188 °C) de compuesto 6 (estructura: véase la tabla)

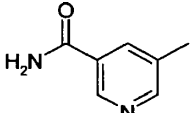
5

La tabla 1 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores (Ej. N°).

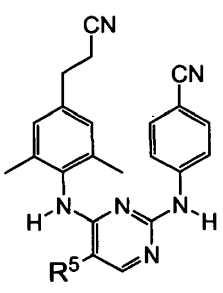
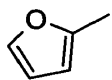
Comp. N°	Ejemplo	R <sup>4</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos y esteoquímica
1	B1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) 163 °C
2	B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) 238 °C
3	B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) > 250 °C
4	B4	F	Cl		211 °C
5	B5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		> 250 °C
6	B6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) 188 °C
7	B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) 226 °C
8	B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) > 250 °C
9	B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) 250 °C

## ES 2 371 923 T3

10	B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) 245 °C
11	B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) 235 °C
12	B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) > 250 °C
13	B5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E/Z:40/60) > 250 °C
14	B5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) > 250 °C
15	B5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) > 250 °C
16	B5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) > 250 °C
17	B5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) > 250 °C
18	B6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) > 250 °C
19	B6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) 156 °C
20	B6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		(E) > 250 °C

21	B6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		> 250 °C
----	----	-----------------	-----------------	---	----------

La tabla 2 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores (Ej. N°).

					
Comp. N°	Ejemplo	R <sup>4</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos y estereoquímica
22	B3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		211-212 °C

## 5 Ejemplos de formulación

### Cápsulas

Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un solvente orgánico como etanol, metanol o cloruro de metileno, preferentemente, una mezcla de etanol y cloruro de metileno. Se disuelven polímeros como copolímero de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo (PVP-VA) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), típicamente 5 mPa.s, en solventes orgánicos como etanol, metanol o cloruro de metileno. El polímero adecuado se disuelve en etanol. El polímero y las soluciones de compuestos se mezclan y a continuación se deshidratan por aspersion. La relación compuesto/polímero se selecciona entre 1/1 y 1/6. Los rangos del producto intermedio pueden ser 1/1.5 y 1/3. Una relación adecuada puede ser 1/6. El polvo deshidratado por aspersion, una dispersión sólida, se distribuye en cápsulas para la administración. La carga de fármaco en una cápsula varía entre 50 y 100 mg dependiendo del tamaño de cápsula utilizado.

### Comprimidos recubiertos con película

#### Preparación del núcleo del comprimido

Una mezcla de 100 g de un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezcla bien y después se humedece con una solución de 5 g de dodecilsulfato de sodio y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca y se vuelve a tamizar. Después se le agregan 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien todo y se comprime en forma de comprimidos, obteniéndose 10 000 comprimidos con 10 mg de principio activo cada uno.

#### Recubrimiento

A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le agrega una solución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. A continuación se le agregan 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. La última solución se agrega a la anterior y después se le agregan 2.5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y se homogeneiza todo. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la mezcla obtenida de ese modo en un equipo para recubrimiento.

### Espectro antiviral:

Debido al creciente surgimiento de cepas de VIH resistentes a los fármacos, los compuestos de la presente se analizaron para determinar su potencia contra cepas de VIH aisladas clínicamente que albergan varias mutaciones.

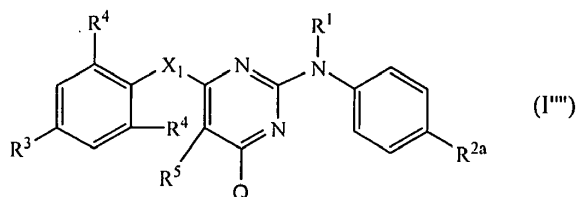
Esas mutaciones se asocian con la resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa y originan virus que tienen varios grados de resistencia cruzada fenotípica a los fármacos comerciales actuales como por ejemplo AZT y delavirdina.

- 5 La actividad antiviral del compuesto de la presente invención se evaluó en presencia de VIH tipo silvestre y mutantes de VIH que tienen mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa. La actividad de los compuestos se evalúa usando un ensayo celular y la actividad residual se expresa en valores de pCE<sub>50</sub>. Las columnas IIIB y A-G de la tabla presentan una lista de los valores de pCE<sub>50</sub> contra diversas cepas IIIB y A a G.  
La cepa IIIB es una cepa VIH-LAI de tipo silvestre
- 10 La cepa A contiene la mutación Y181C en la transcriptasa inversa del VIH,  
La cepa B contiene la mutación K103N en la transcriptasa inversa del VIH,  
La cepa C contiene la mutación L100I en la transcriptasa inversa del VIH,
- 15 La cepa D contiene la mutación Y188L en la transcriptasa inversa del VIH,  
La cepa E contiene las mutaciones L 100I y K103N en la transcriptasa inversa del VIH,
- 20 La cepa F contienen las mutaciones K103N e Y181C en la transcriptasa inversa del VIH, y la cepa G contiene las mutaciones L100I, K103N, Y181C, V179I, Y181C, E138G, V179I, L2214F, V278V/I y A327A/V en la transcriptasa inversa del VIH.

Número de compuesto	IIIB	A	B	C	D	E	F	G
1	9	8	9.1	9	8.2	8.4	8.1	5.8
2	9.2	8.3	9.2	8.7	8.4	7.9	7.5	5.1
3	9.2	8.5	9.1	9.2	8.6	8.5	8.4	6.2
4	9	8.3	9	9.1	7.9	8.5	8.5	5.6
6	8.0	6.9	-	-	-	6.3	6.3	5.3
7	8.9	8.1	8.6	8.7	8.1	8.1	8	5.6
8	7.8	7.2	8	8.1	7.1	7.3	7.3	4.6
9	9.2	8.5	9.1	9.2	8.5	8.8	8.6	5.9
10	8.5	7.7	8.5	8.4	7.7	7.7	7.7	4.6
11	8.1	6.7	7.5	6.5	6.1	-	6.5	4.6
12	8.9	7.9	8.6	8.1	7.7	7.6	7.8	4.6
13	7.8	7.1	7.7	7.8	7	7	7	4.6
14	8.3	7.1	7.8	7.3	6.7	7	6.9	5.3
15	7.6	6.9	-	6.7	6.2	4.6	6.6	4.6
16	8.3	7.8	-	8.4	7.8	7.7	8.0	5.5
17	7.0	6.3	-	6.0	5.7	5.0	5.9	4.6
18	8.0	7.7	-	-	-	7.7	7.3	6.1
19	8.4	8.1	-	-	-	8.3	7.8	6.2
20	8.7	7.9	-	-	-	7.1	7.0	4.9
21	7.5	6.9	-	-	-	6.2	6.3	5.6

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



- 5 uno de sus *N*-óxidos, una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, una de sus aminas cuaternarias o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde  $R^1$  es hidrógeno;
- 10  $R^{2a}$  es halo, ciano, aminocarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo,  $C_{2-6}$ alqueno opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;
- $R^3$  es halo, ciano, aminocarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo,  $C_{2-6}$ alqueno opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;
- 15  $R^4$  es halo, hidroxilo,  $C_{1-4}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alquiloxi o ciano;
- Q es hidrógeno, amino, mono- o di- $C_{1-4}$ alquilamino;
- 20  $R^5$  es un heterociclo seleccionado entre pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, benzofuranilo, quinolinilo, donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido en sus átomos de carbono con uno, dos o tres sustituyentes cada uno elegido independientemente entre  $C_{1-6}$ alquilo, amino, aminocarbonilo, arilo o Het;
- $X_1$  es -O- o -NH-;
- 25 Het es piridilo, tienilo o furanilo;
- arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno elegido independientemente entre halo, hidroxilo,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-6}$ alquiloxi, ciano, nitro o trifluorometilo.
- 30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R^{2a}$  es ciano.
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde  $R^3$  es  $C_{1-4}$ alquilo sustituido con ciano o  $C_{2-4}$ alqueno sustituido con ciano.
- 35 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 donde  $R^3$  es (E)-2-cianoetenilo.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde  $R^4$  es halo,  $C_{1-4}$ alquilo o  $C_{1-4}$ alquiloxi.
- 40 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde Q es hidrógeno.
7. Una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 45 8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para usar como un medicamento.
9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para usar como un inhibidor del VIH.