

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 820**

51 Int. Cl.:
C07D 239/50 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06707872 .5**
96 Fecha de presentación: **27.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1853568**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE 2-(4-CIANOFENILAMINO)PIRIMIDINA QUE INHIBEN EL VIH.**

30 Prioridad:
27.01.2005 EP 05100521

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.02.2012

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

72 Inventor/es:
**HEERES, Jan;
LEWI, Paulus Joannes;
LEEMANS, Rudolf;
MOENS, Luc Jozef Raphael y
JANSSEN, Paul Adriaan Jan**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 373 820 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

Derivados de 2-(4-cianofenilamino)pirimidina que inhiben el VIH

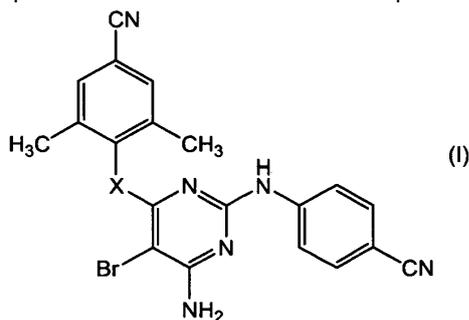
5 La presente invención se refiere a derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibición de la replicación del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), a su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos. La invención también se refiere al uso de dichos derivados de pirimidina 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 una de las causas principales 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 morbilidad de las poblaciones de pacientes con VIH tratados con ésta. La TAAA involucra
15 diversas combinaciones de inhibidores del VIH seleccionados entre diferentes clases como inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) e inhibidores de la proteasa (IP). La TAAA se ha aplicado con éxito aunque los problemas persisten. 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. Además, se ha demostrado que el virus
20 resistente se transfiere a los individuos recién infectados, lo que resulta en opciones de tratamiento severamente limitadas para esos pacientes sin tratamiento previo. Los lineamientos actuales para la terapia antirretroviral recomiendan por consiguiente ese régimen de tratamiento de combinación triple incluso como tratamiento inicial. Finalmente, ninguna de esas polifarmacoterapias elimina completamente el VIH y el tratamiento a largo plazo generalmente produce multirresistencia.

25 Por consiguiente existe una continua necesidad de nuevas combinaciones de principios activos que sean eficaces contra el VIH. Son necesarios nuevos tipos de principios activos anti-VIH eficaces, que difieran en estructura química y perfil de actividad para diseñar esas nuevas terapias de combinación. Hallar dichos principios activos es por consiguiente una meta muy deseable a alcanzar.

30 La presente invención se refiere a nuevas aminopirimidinas sustituidas con bisarilo. Se describió una nueva clase de pirimidinas sustituidas con bisarilo en WO-00/27825 como inhibidores del VIH. Las aminopirimidinas sustituidas con bisarilo de la invención, no obstante, son estructuralmente diferentes de las conocidas en el estado anterior de la técnica y 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 cepas
35 mutantes, en particular cepas que se han tornado resistentes a uno o más de los fármacos INNTI conocidos, cepas de VIH que se conocen como resistentes o multirresistentes.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



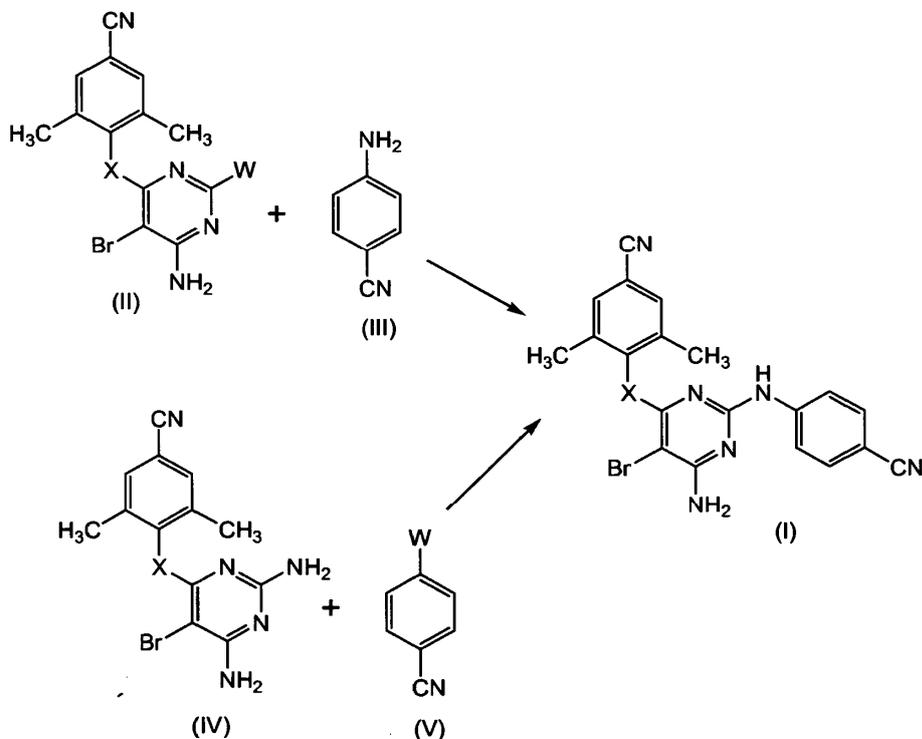
40 y a sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, donde X es NH

45 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), como los especificados en este documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección por el VIH.

50 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 como las mencionadas antes, tienen la intención de incluir las

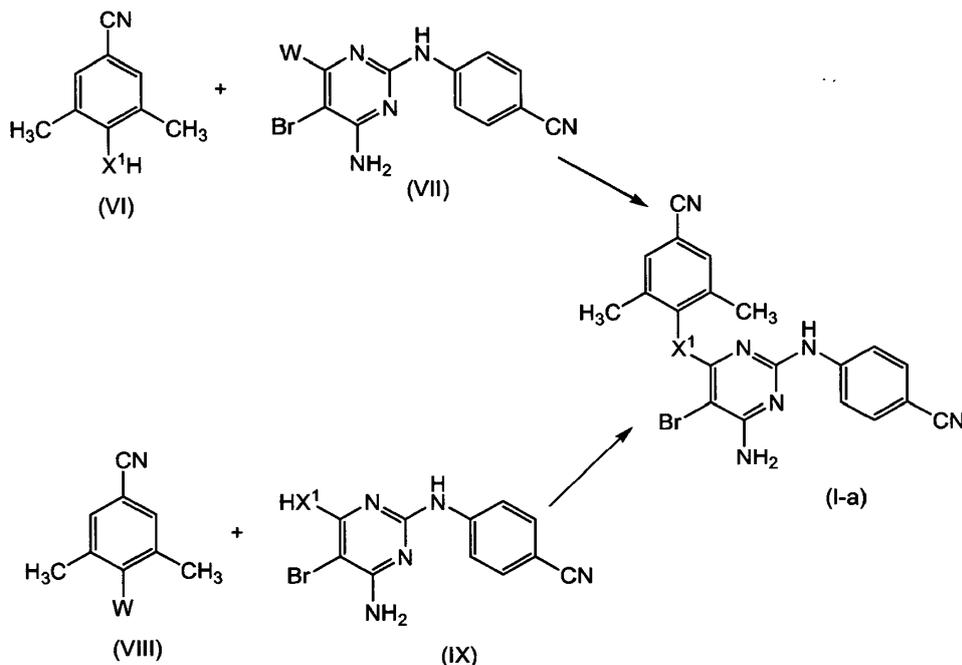
- sales de adición de ácido, atóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Estas últimas se pueden obtener de manera conveniente tratando la forma básica con ácidos adecuados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos, p. ej. los ácidos clorhídrico, bromhídrico y análogos; ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaético, 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-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos análogos. A la inversa la sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la base libre.
- 5 Son de particular interés las formas básicas de los compuestos de fórmula (I). Según se usa en este documento, la expresión "forma básica" se refiere a los compuestos de fórmula (I) que existen en su forma de base 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.
- 10 La expresión "compuestos de fórmula (I)", o cualquier expresión análoga como "compuestos de la invención" y similar, pretende abarcar todas las aminas cuaternarias de los compuestos de fórmula (I). La expresión "amina cuaternaria" define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) sean 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-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.
- 15 La expresión "compuestos de fórmula (I)", o cualquier expresión análoga como "compuestos de la invención" y similar, también pretende abarcar todos los *N*-óxidos de los compuestos de fórmula (I), que son compuesto de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan para dar el *N*-óxido.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) o (IV) con un producto intermedio de fórmula (III) o (V), como se ilustra en el esquema de reacción siguiente, donde W representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halógeno, por ej. cloro, bromo y análogos.



- 35 La reacción del derivado de pirimidina (II), respectivamente (IV), con la cianoanilina (III) respectivamente el derivado cianofenilo (V), se lleva a cabo preferentemente en un solvente adecuado, como por ejemplo un alcohol, por ej. etanol, 2-propanol; un solvente polar aprótico como *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-

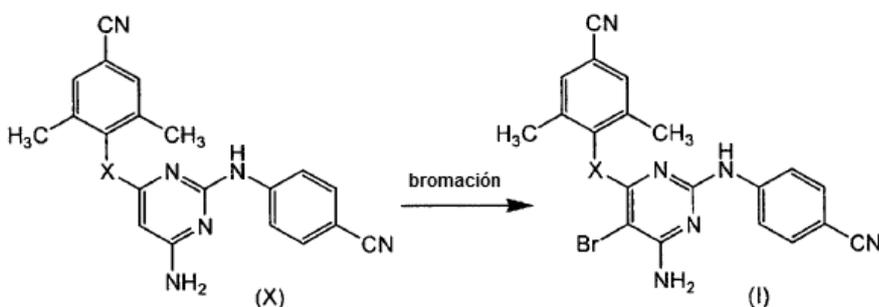
pirrolidinona y acetonitrilo; un éter como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano o éter monometílico de propilenglicol. Esas reacciones se pueden llevar a cabo en condiciones ácidas que se pueden obtener agregando cantidades de un ácido adecuado, por ejemplo ácido canforsulfónico, y un solvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ej. etanol, 1- o 2-propanol, o usando solventes acidificados, por ej. ácido clorhídrico disuelto en un alcohol como etanol o 1- o 2-propanol.

Los compuestos de fórmula (I-a), que son compuestos de fórmula (I) en los que X es NH, también se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de cianofenilo (VI) con un derivado de pirimidina (VII) o haciendo reaccionar un derivado de cianofenilo (VIII) con un derivado de pirimidina (IX) como se ilustra en los esquemas de reacción siguientes.



En esos esquemas de reacción X¹ es NH, y W representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo un halógeno, por ej. cloro y bromo. Esas reacciones se llevan a cabo preferentemente en un solvente adecuado, en particular cualquiera de los solventes mencionados antes en relación con la reacción de (II) con (III).

Aún otra manera de preparar compuestos de fórmula (I) es por bromación de un material de partida (X) con bromo libre, o con un dador de bromo como *N*-bromosuccinimida. Esta reacción de bromación se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte adecuado como un éter, en particular THF. La *N*-bromosuccinimida se puede usar en presencia de ácido acético.



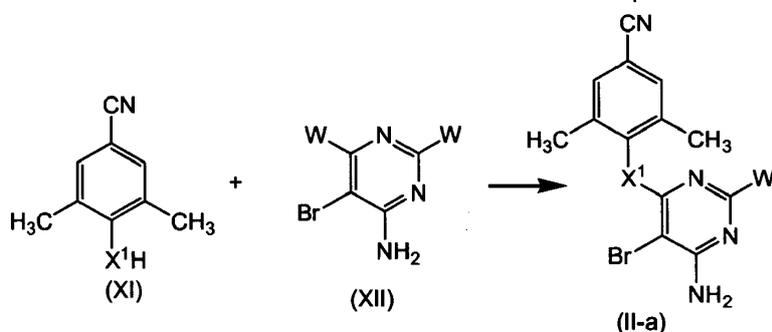
Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar convirtiendo compuestos de fórmula (I) uno en otro, de acuerdo con reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en el área.

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 *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,

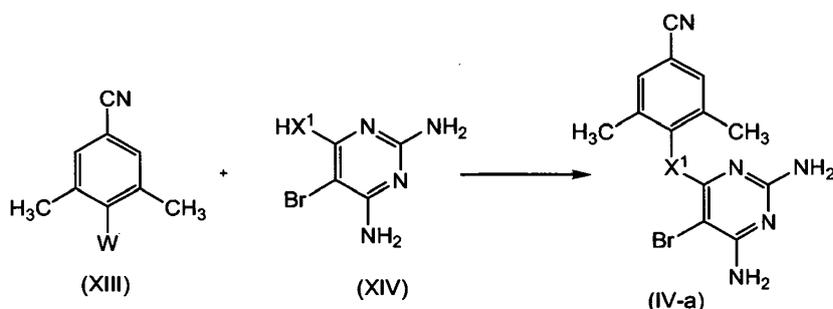
peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, p. ej. peróxido de sodio y peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético y alquilhidroperóxidos, p. ej. hidroperóxido de *tert*-butilo. Son solventes adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, como etanol y análogos, hidrocarburos, p. ej. tolueno, o cetonas como 2-butanona, hidrocarburos halogenados como diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

Algunos de los productos intermedios y de los materiales de partida utilizados para preparar los compuestos de fórmula (I) son compuestos conocidos y se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en el área. La síntesis de algunos de los productos intermedios se describe más detalladamente, más adelante, donde en los esquemas de reacción para los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de sus subgrupos, X¹ es NH, y W representa un grupo saliente adecuado, en particular cloro o bromo. El grupo bromo en esos productos intermedios puede ser reemplazado por un precursor de un grupo bromo como un hidroxilo o un hidroxilo protegido (por ej. benciloxi) que se puede convertir en un grupo bromo con un halogenante como POBr₃. Esto se puede hacer para evitar reacciones secundarias indeseadas.

Los productos intermedios de fórmula (II-a), que son productos intermedios de fórmula (I) en los que X es X¹, se pueden preparar como se ilustra en el esquema de reacción siguiente.

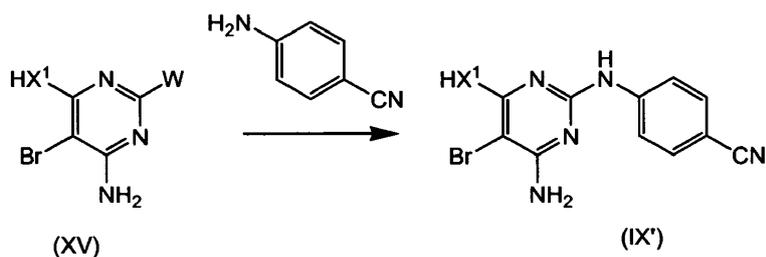


De manera similar, los productos intermedios (IV-a), que son productos intermedios de fórmula (IV) en los que X es X¹, se pueden preparar partiendo de la pirimidina (XIV) como se ilustra en el esquema siguiente:

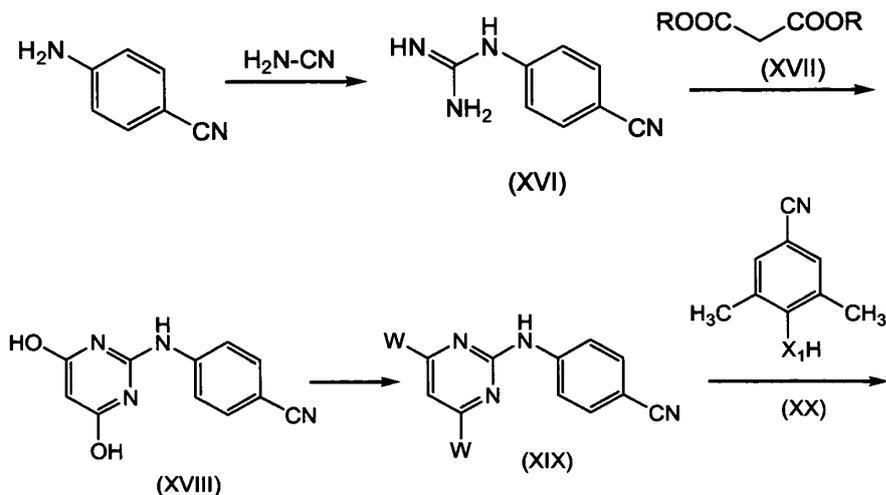


En la reacción anterior el grupo amino puede, o no, estar protegido con un grupo protector adecuado. El último comprende bencilo, benciloxicarbonilo, *tert*-butiloxicarbonilo y análogos.

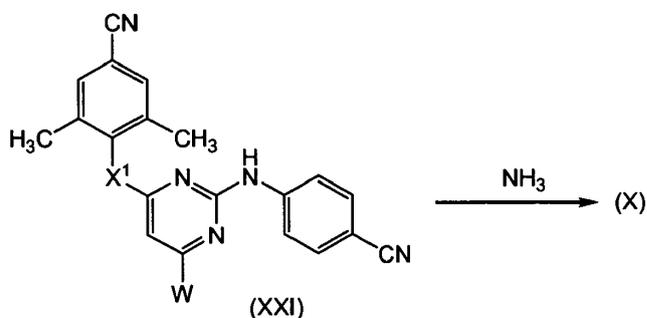
Los productos intermedios (IX) se pueden preparar condensando un derivado de pirimidina (XV) con 4-aminobenzonitrilo como se ilustra en el esquema siguiente. Si se desea para evitar reacciones secundarias, el grupo -X¹H y/o el grupo amino se pueden proteger y el bromo se puede reemplazar por un precursor de bromo como los indicados antes, donde los productos intermedios (IX') resultantes abarcan los productos intermedios (IX) o los precursores de los productos intermedios (IX).



Los productos intermedios de fórmula (X) se pueden preparar como se ilustra en el esquema de reacción siguiente.



5



10

Primero se hace reaccionar 4-aminobenzonitrilo con cianamida para dar 4-cianofenil guanidina (XVI). Esta reacción se puede llevar a cabo en agua en presencia de un ácido fuerte, por ej. ácido clorhídrico, y a temperatura elevada, por ej. entre aproximadamente 50 °C y 70 °C, por ej. a aproximadamente 60 °C. El último se hace reaccionar con un éster diC₁₋₆alquil malónico de fórmula (XVII), donde cada R es independientemente C₁₋₆alquilo, preferentemente cada R es metilo. Esta reacción se puede realizar en un solvente adecuado, por ej. un alcohol como metanol, en presencia de una base fuerte como un alcóxido de un metal alcalino, por ej. metóxido de sodio, y a temperatura elevada como a temperatura de reflujo.

15

20

La 4,6-dihidroxipirimidina (XVIII) obtenida de ese modo, se convierte en el derivado de pirimidina (XIX) donde cada W es un grupo saliente y en particular es halo, preferentemente cloro o bromo. Esta conversión se puede realizar usando un halogenante adecuado como POCl₃ o POBr₃. Esta reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, en particular un solvente polar aprótico, por ej. en DMF, DMA, HMPT, N-metilpirrolidona, DMSO y análogos, preferentemente en acetonitrilo. La reacción se puede realizar a temperatura elevada preferentemente a temperatura de reflujo. Se pueden introducir otros grupos salientes siguiendo reacciones conocidas de conversión de alcohol en grupo saliente.

El derivado de pirimidina (XIX) se hace reaccionar con un benzonitrilo sustituido en la posición 4 (XX) en el que X¹ es

el especificado antes para obtener los productos intermedios deseados (XXI). La reacción de (XIX) con (XX) se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como un éter, por ej. THF, un hidrocarburo halogenado, por ej. CH₂Cl₂, CHCl₃ y en particular en un solvente polar aprótico, por ej. en DMF, DMA, HMPT, acetonitrilo, DMSO y análogos, y preferentemente en *N*-metilpirrolidona. Se puede agregar una base para recoger el ácido que se libera en el transcurso de la reacción, por ej. un carbonato de un metal alcalino como carbonato de potasio. La reacción de (XIX) con (XX) se puede llevar a cabo a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo entre aproximadamente 30 °C y 50 °C, por ej. a aproximadamente 40 °C.

Los productos intermedios de fórmula (X), o sus sales de adición de ácido, se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio (XXI) como el especificado antes con un grupo de introducción de amino. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente adecuado como un alcohol, por ej. metanol o etanol, un éter, por ej. THF o un éter de etilen o propilenglicol como éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de propilenglicol (PGMME), un solvente polar aprótico, por ej. DMF, DMA, HMPT, acetonitrilo, DMSO y análogos, y en particular en *N*-metilpirrolidona. Los agentes de introducción de grupo amino adecuados comprenden amoníaco en forma líquida o gaseosa, amoníaco disuelto en agua o disuelto en un solvente orgánico como un alcohol, por ej. metanol o etanol, o en un solvente polar aprótico como DMF, DMA, HMPT, acetonitrilo, DMSO y análogos. Alternativamente el agente de introducción de grupo amino puede ser una bencilamina, mediante la cual la reacción origina un grupo bencilamino. El último se puede convertir en un grupo amino mediante una reacción de bencilación adecuada, por ej. sometiendo el grupo bencilamino a una reacción de hidrogenación catalítica, por ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador de un metal noble como Pd.

Un agente de introducción de grupo amino preferido es amoníaco. Se agrega a la mezcla del material de partida y el solvente preferentemente a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura entre 100 °C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, en particular entre 120 °C y 160 °C, por ej. entre aproximadamente 140 °C y 150 °C, y a presión elevada, por ejemplo a una presión elevada como una presión entre 2 y 10 bar, en particular entre aproximadamente 3 y 8 bar, por ej. entre aproximadamente 4 y 5 bar. La mezcla de reacción se puede mantener a esa temperatura durante varias horas, por ejemplo durante un período entre aproximadamente 5 y 24 horas, o entre aproximadamente 8 y 10 horas. En algunos casos cuando la reactividad del grupo W es menor, la mezcla de reacción se mantiene a esa temperatura durante uno o varios días, por ej. entre 1 y 10 días, en particular entre 2 y 8 días.

La reacción se puede terminar vertiendo la mezcla de reacción en agua caliente, por ej. a aproximadamente 100 °C. El producto deseado se deja cristalizar, por ejemplo agregando otra cantidad de agua y dejando que la mezcla se enfríe. Si se dispone del producto, la mezcla se puede sembrar con una pequeña cantidad de producto final, que puede haber sido obtenido de un procedimiento de reacción anterior, para facilitar el proceso de cristalización.

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 α -1 glucoproteína ácida humana; la α -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) son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y en la profilaxis de la infección por el VIH. 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.

5 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.

10 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se da a conocer un método de tratamiento de animales de sangre caliente, inclusive humanos, que sufren de infecciones virales o un método de prevenir que animales de sangre caliente, inclusive humanos, sufran infecciones virales, especialmente infecciones por el VIH. Dicho método comprende la administración, preferentemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), uno de sus *N*-óxidos, una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, una de sus aminas cuaternarias o una de sus posibles formas estereoisoméricas, a animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos.

15 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.

20 Los compuestos de la presente invención o de cualquiera de sus subgrupos 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 farmacéuticos 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 uso, 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, o por inhalación o insuflación nasal, son adecuados para la administración de los compuestos de la presente.

55 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 α -, β - y γ -ciclodextrinas o sus éteres y éteres mixtos donde uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con C_{1-6} alquilo, en particular metilo, etilo o isopropilo, p. ej. β -CD aleatoriamente metilada; hidroxil- C_{1-6} alquilo, en particular hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxi- 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 β -CD, β -CD aleatoriamente metilada, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

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 cuales 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. Después de preparar las dispersiones sólidas, 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.

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 arábiga, 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 polialquileno 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 polímero soluble en agua en la preparación de las partículas mencionadas antes, según se da a conocer en WO 97/18839. Esas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas sustituidas, o no, farmacéuticamente aceptables conocidas en el área, más particularmente α , β o γ -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 C₁₋₆alquilo, hidroxil-C₁₋₆alquilo, carboxi-C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alquiloxycarbonil-C₁₋₆alquilo 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 C₁₋₃alquilo, hidroxil-C₂₋₄alquilo o carboxil-C₁₋₂alquilo, o más en particular por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

Son de particular utilidad los éteres de β-ciclodextrinas, por ej. dimetil-β-ciclodextrina, y poliéteres, por ej. hidroxipropil-β-ciclodextrina e hidroxietil-β-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 β-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.

Otras clase de ciclodextrinas sustituidas que se puede usar 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. Las 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 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 fórmula los compuestos de fórmula (I) implica incorporar compuestos de fórmula (I) en polímeros hidrófilos y aplicar esta mezcla como una película de recubrimiento sobre perlas pequeñas, que luego se pueden procesar como una composición 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 las 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 composiciones 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, calculada 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 múltiples 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 reducida 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 a los 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. Por lo tanto, 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 cualquier compuesto antirretroviral conocido como suramina, pentamidina, timopentina, castanoespermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfonoformiato trisódico); inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), por ej. zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), D-D4FC (Reverset™), alovedina (MIV-310), amdoxovir (DAPD), elvicitabina (ACH-126,443), y análogos; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) como delarvidina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), capravirina (CPV), calanolida A, TMC120, etravirina (TMC125), TMC278, BMS-561390, DPC-083 y análogos; inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI), por ej. tenofovir (TDF) y tenofovir disoproxil fumarato, y análogos; compuestos del tipo TIBO (tetrahidroimidazo-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepina-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]benzodiazepina-2(1H)-tiona; compuestos del tipo α -APA (α -anilino fenilacetamida por ej. α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y análogos; inhibidores de las proteínas transactivadoras, como inhibidores de TAT, por ej. RO-5-3335; inhibidores de REV; inhibidores de la proteasa por ej. ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 o LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC-126, BMS-232632, VX-175, DMP-323, DMP-450 (Mozenavir), nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), palinavir, TMC-114, R0033-4649, fosamprenavir (GW433908 o VX-175), P-1946, BMS 186,318, SC-55389a, L-756,423, tipranavir (PNU-140690), BILA 1096 BS, U-140690, y análogos; inhibidores de la entrada que comprenden los inhibidores de la fusión (e.g. T-20, T-1249), inhibidores de la unión e inhibidores del co-receptor; los últimos comprenden los antagonistas de CCR5 y los antagonistas de CXR4 (por ej. AMD-3100); ejemplos de inhibidores de la entrada son enfuvirtida (ENF), GSK-873,140, PRO-542, SCH-417,690, TNX-355, maraviroc (UK-427,857); un inhibidor de la maduración por ejemplo es PA-457 (Panacos Pharmaceuticals); inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de la ribonucleótido reductasa (inhibidores celulares), por ej. hidroxiurea y análogos.

Administrar los compuestos de la presente invención con otros antivirales que atacan diferentes sucesos en el ciclo de vida viral, puede potenciar el efecto terapéutico de esos compuestos. 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.

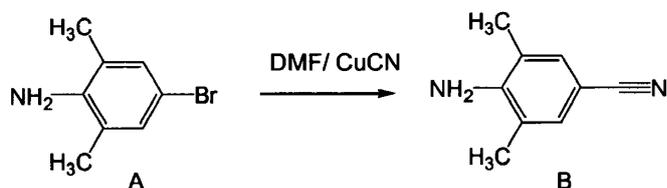
Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con inmunomoduladores, por ej. levamisol, bropirimina, anticuerpo antiinterferón alfa humano, interferón alfa, interleucina 2, metionina encefalina, dietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y análogos; 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 enfermedades o 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 tienen la intención de ilustrar la presente invención y no de limitar su alcance.

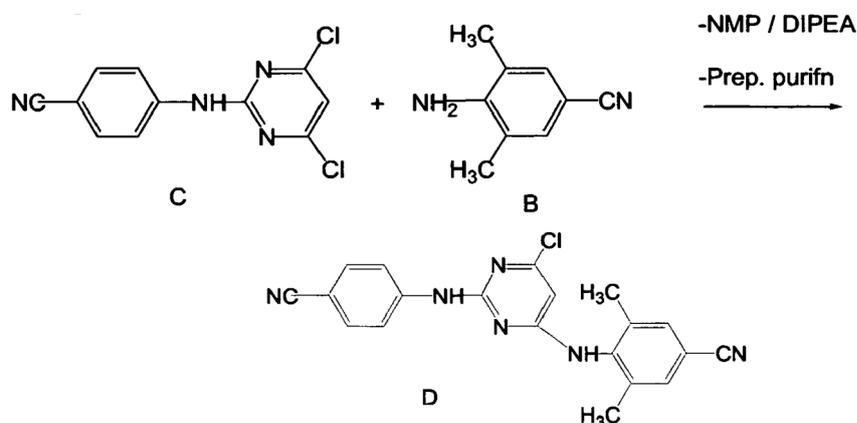
Ejemplos

Ejemplo 1: preparación de 4-amino-3,5-dimetilbenzonitrilo



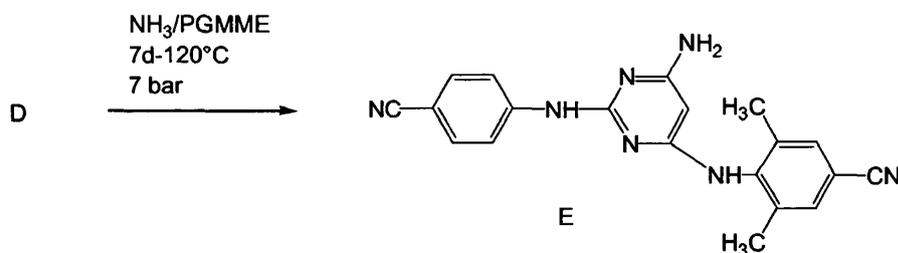
- 5 Se mezclaron 75 g de producto intermedio A, 180 ml de DMF y 40.2 g de CuCN y se calentaron durante 4 horas a 150 °C. A continuación se enfrió toda la mezcla hasta 90 °C y se agregaron 500 ml de 1,2-diaminopropano y la mezcla se agitó durante 30 min después de lo cual se enfrió hasta 20 °C. El precipitado que se formó se separó por filtración y el producto filtrado se disolvió en 3.0l de diclorometano. Se agregaron 200 g de gel de sílice a esta solución y se agitó todo durante 30 min. El gel de sílice se separó por filtración y el solvente se evaporó a 50 °C, para dar 43 g de 4-amino-3,5-dimetilbenzonitrilo (producto intermedio B).
 10 Calidad: Lc % de área: >95%.

Ejemplo 2



- 15 Se mezclaron 77.98 g de producto intermedio C, que es un producto conocido, 43 g de producto intermedio B, 300 ml de NMP y 43.7 g de diisopropiletilamina y se agitaron durante 48 h a 155 °C. La mezcla se enfrió hasta 90 °C y se le agregaron 90 ml de agua. El producto final se dejó cristalizar por enfriamiento lento hasta 25 °C. A continuación, el producto final se aisló por filtración y se secó a 50 °C. El producto aislado de ese modo, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice. Rendimiento: 2.8 g de producto intermedio D.
 20 Calidad: Lc % de área: >98%.

Ejemplo 3

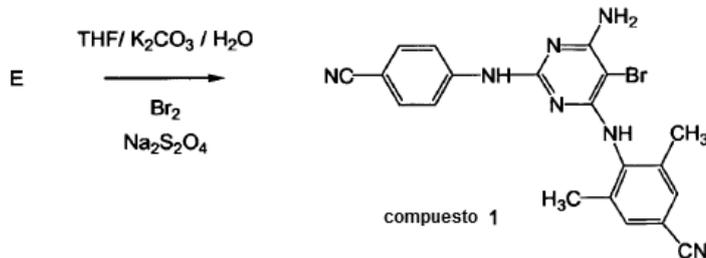


- 25 Se mezclaron 2.16 g de producto intermedio D y 200 ml de éter monometílico de propilenglicol (PGMME) y a continuación se le agregó NH₃ gaseoso a 1 bar. La mezcla se calentó hasta 145 °C y después se le agregó más NH₃ hasta que se alcanzó una presión de 4.5 bar. Se agitó todo durante 20 h a 145 °C manteniendo en una atmósfera de NH₃ de 4.5 bar. A continuación, la mezcla se agitó durante otros 6 días a 120 °C y 7 bar de atmósfera de NH₃. Después la mezcla se enfrió hasta 20 °C y el solvente se eliminó por evaporación, produciendo: 3.2 g de producto
 30

intermedio E.

Calidad: Lc % de área: 95.3%.

Ejemplo 4: preparación del compuesto 1



20

3.2 g del producto intermedio E se mezclaron con 150 ml de THF, 50 ml de agua y 1.6 g de K_2CO_3 a 25 °C. Después se enfrió hasta 0 °C, se agregaron 1.03 g de Br_2 a la mezcla durante 10 min mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. A continuación, el exceso de bromo Br_2 se descomponió con $Na_2S_2O_4$ acuoso. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para dar 1.3 g de compuesto 1.

Calidad: Lc % en peso: 98.8%.

Ejemplo 13: formulaciones

Cápsulas

25

30

Un compuesto 1 se disuelve en un solvente orgánico como etanol, metanol o cloruro de metileno, preferentemente, en 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. Preferentemente el polímero se disuelve en etanol. El polímero y las soluciones del compuesto 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.

35

Comprimidos recubiertos con película

Preparación del núcleo del comprimido

40

Una mezcla de 1000 g de un compuesto 1, 2850 g de lactosa y 1000 g de almidón se mezcla bien y después se humedece con una solución de 25 g de dodecilsulfato de sodio y 50 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 1000 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca y se vuelve a tamizar. Después se le agregan 500 g de celulosa microcristalina y 75 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien todo y se comprime en forma de comprimidos, obteniéndose 10 000 comprimidos con 100 mg de principio activo cada uno.

45

Recubrimiento

50

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.

Ejemplo 14: Espectro antiviral:

55

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.

60

La actividad antiviral del compuesto de la presente invención se evaluó en presencia de VIH tipo silvestre y mutantes del 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_{50} . Las columnas IIIB y A-G de la tabla presentan una lista de los valores de pCE_{50} contra diversas cepas IIIB y A a G.

ES 2 373 820 T3

La cepa IIB es una cepa VIH-LAI de tipo silvestre

La cepa A contiene la mutación Y181C en la transcriptasa inversa del VIH,

La cepa B contiene la mutación V106A en la transcriptasa inversa del VIH,

La cepa C contiene la mutación L100I en la transcriptasa inversa del VIH,

5 La cepa D contiene la mutación Y188L en la transcriptasa inversa del VIH,

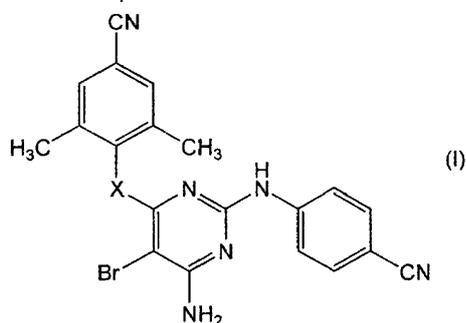
La cepa E contiene las mutaciones L 100I y K103N en la transcriptasa inversa del VIH,

La cepa F contiene las mutaciones K103N e Y181C en la transcriptasa inversa del VIH.

Número de comp.	IIB	A	B	C	D	E	F
1	9.2	8.4	9.4	9.1	9.1	8.4	8.4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



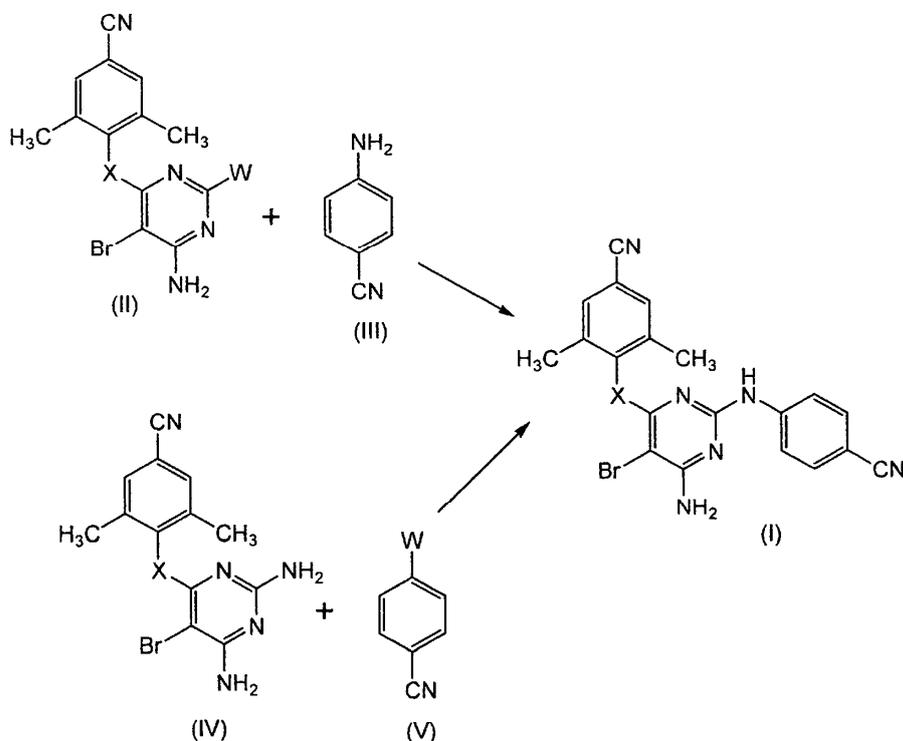
5 o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, donde X es NH.

2. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 1 para usar como un medicamento.

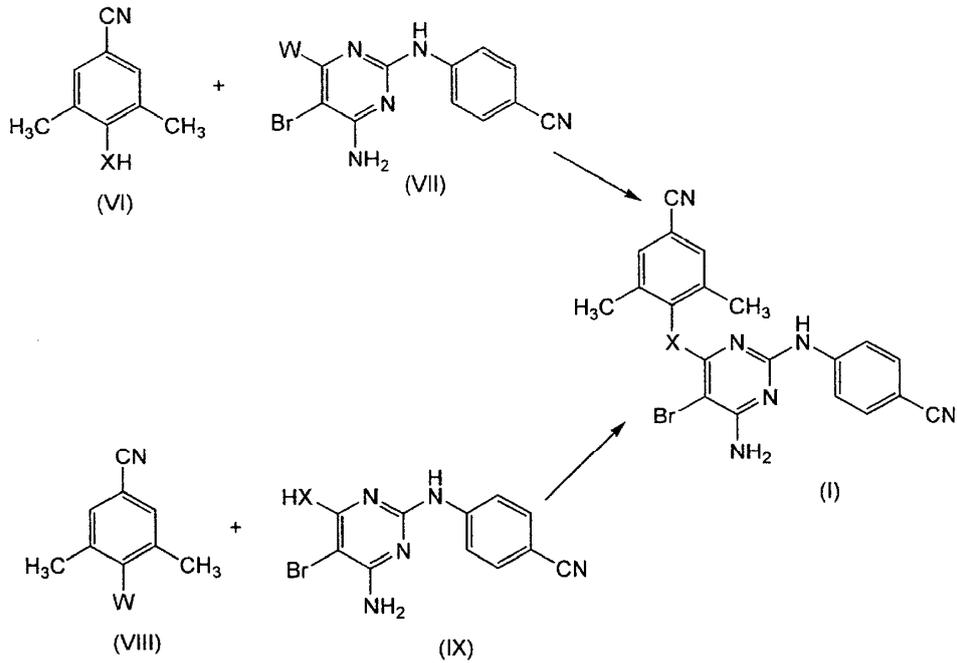
10 3. Una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 1.

4. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicho proceso comprende mezclar íntimamente el principio activo y el excipiente.

15 5. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), como el definido en la reivindicación 1, donde:
 (a) un producto intermedio de fórmula (II) o (IV) se hace reaccionar con un producto intermedio de fórmula (III) o (V), como se ilustra en el esquema de reacción siguiente, donde X es como el definido en la reivindicación 1 y W representa un grupo saliente adecuado:



20 (b) un derivado de cianofenilo (VI) se hace reaccionar con un derivado de pirimidina (VII), o un derivado de cianofenilo (VIII) se hace reaccionar con un derivado de pirimidina (IX), para preparar un compuesto de fórmula (I), como se ilustra en el esquema de reacción siguiente donde X y W son los definidos antes:

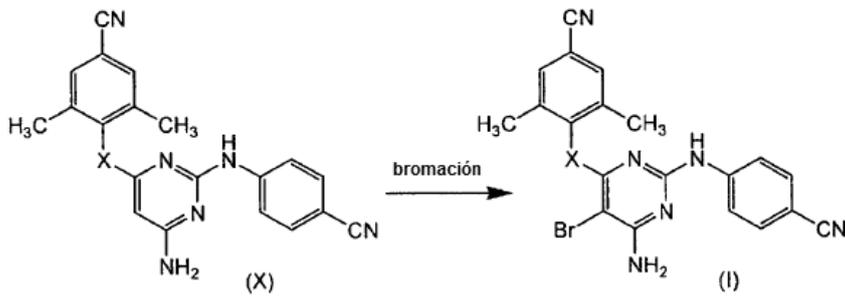


(c) un material de partida (X) se broma con bromo libre, o con un dador de bromo como *N*-bromosuccinimida, como se ilustra en el esquema siguiente donde X es el definido antes:

5

10

15



20

(d) un compuesto de fórmula (I) se convierte en su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable mediante tratamiento con un ácido adecuado y vice versa una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se convierte en la base libre mediante tratamiento de la sal con una base adecuada.