

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 631**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05789686 .2**
96 Fecha de presentación: **29.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1797047**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Pirimidinas sustituidas en posición 5 inhibidoras de VIH**

30 Prioridad:
30.09.2004 EP 04104805

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2012

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/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 380 631 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

Pirimidinas sustituidas en posición 5 inhibidoras de VIH

La presente invención se refiere a derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibidoras 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.

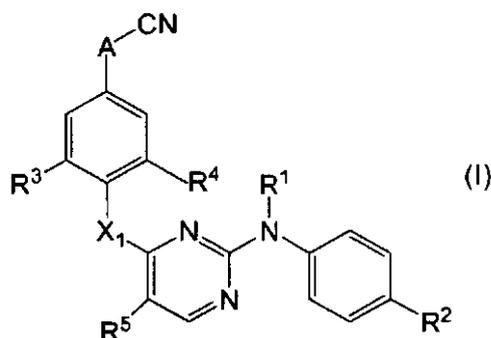
La resistencia del virus del VIH a los fármacos anti-VIH disponibles en la actualidad continúa siendo la principal causa del fracaso terapéutico. Esto ha llevado a la introducción de la terapia de combinación de dos o más agentes anti-VIH generalmente con un perfil de actividad diferente. Se han hecho progresos importantes mediante la introducción de la terapia TAAA (Terapia Antirretroviral Altamente Activa), que dio como resultado una importante reducción en la morbilidad 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). Las directrices actuales para la terapia antirretroviral recomiendan ese régimen de terapia de combinación triple como tratamiento inicial. Sin embargo, estas polifarmacoterapias no eliminan 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 da como resultado opciones de terapia muy limitadas para esos pacientes sin tratamiento previo.

Por lo tanto, existe una necesidad continua 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 lo tanto una meta muy deseable a alcanzar.

La presente invención está dirigida a proporcionar nuevas series particulares de derivados de pirimidina que tengan propiedades inhibidoras de la replicación del VIH. Los documentos WO 99/50250, WO 00/27825 y WO 01/85700 dan a conocer ciertas aminopirimidinas sustituidas, y los documentos WO 99/50256 y EP-834 507 dan a conocer aminotriazinas que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del VIH.

Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en estructura, en actividad farmacológica y/o en potencia farmacológica. Se encontró que la introducción de ciertos sustituyentes en la posición 5 de pirimidinas específicamente sustituidas da como resultado 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 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 las cuales se denominan cepas de VIH resistentes o multiresistentes.

De este modo, en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula



N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias o formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en la que

A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, arilo, formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxicarbonilo;

R^2 es hidroxilo, halo, alquilo de C_{1-6} , carboxilo, ciano, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo;

X_1 es $-\text{NR}^1-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$;

R³ es H, alquilo de C₁₋₆, halo;

R⁴ es H, alquilo de C₁₋₆, halo;

R⁵ es nitro, amino, mono- y di-alquil C₁₋₄-amino, arilo, halo, -CO-H, -CO-R⁶, -COOR⁷, -NH-C(=O)H, -NH-C(=O)R⁶, -CH=N-O-R⁸;

5 R⁶ es alquilo de C₁₋₄, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, o polihalo-alquilo de C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo de C₁₋₆;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, arilo;

cada p es 1 ó 2;

10 cada arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxí, mercapto, alquilo de C₁₋₆, hidroxí-alquilo de C₁₋₆, amino-alquilo de C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquil C₁₋₆-tio, ciano, nitro, polihalo-alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquil C₁₋₆-oxi, aminocarbonilo.

15 Como se usa aquí anteriormente o en lo sucesivo, alquilo de C₁₋₄, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo de C₁₋₆, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como el grupo definido para alquilo de C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo, y similares; alquilo de C₁₋₂ define metilo o etilo; cicloalquilo de C₃₋₇ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los preferidos entre alquilo de C₁₋₆ son alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₂.

20 Como se usa antes en este documento, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre, y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre.

Los términos carboxilo, carboxi o hidroxicarbonilo se refieren a un grupo -COOH.

25 El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Como se usa en lo anterior y en lo sucesivo, polihalometilo, como grupo o parte de un grupo, se define como metilo mono- o polihalosustituido, en particular metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo; polihaloalquilo de C₁₋₄ o polihaloalquilo de C₁₋₆, como grupo o parte de un grupo, se define como alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₆ mono- o polihalosustituido, por ejemplo los grupos definidos en halometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, y similares. En caso de que haya más de un átomo de halógeno unido a un grupo alquilo en la definición de polihalometilo, polihaloalquilo de C₁₋₄ o polihaloalquilo de C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

30 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 especificó anteriormente en la definición de los compuestos de fórmula (I) o en las definiciones más restringidas de arilo como se especifican en lo sucesivo.

35 Cuando aparezca cualquier variable más de una vez en cualquier radical, cada definición de tal 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.

40 Las líneas trazadas desde los sustituyentes hacia los sistemas anulares indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos anulares adecuados.

45 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las cuales el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso 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.

50 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente están destinadas a comprender las formas de sales de adición de ácidos, no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las últimas se pueden obtener de manera conveniente tratando la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácidos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 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 similares. A la inversa, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus sales de adición de metal o de amina, no tóxicas y terapéuticamente activas, mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, las sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias, tales 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, la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, las sales de hidrabamina, y las sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma salina se puede convertir mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre. La expresión sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de disolventes que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Los ejemplos de tales formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

El término "amina cuaternaria", como se usó aquí anteriormente, 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 apropiado, tal 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, tales 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 usando resinas de intercambio iónico.

Las formas de *N*-óxidos de los presentes compuestos pretenden 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 isómeras pueden contener uno o más centros quirales y existir como formas estereoquímicamente isómeras.

La expresión "formas estereoquímicamente isómeras", como se usó aquí anteriormente, define todas las formas estereoisómeras 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 de otro modo, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica, así como cada una de las formas isómeras individuales de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias que carecen sustancialmente libres, es decir, asociadas con menos de 10%, preferentemente menos de 5%, en particular menos de 2% y muy preferentemente menos de 1% de los otros isómeros. De este modo, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (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 en la técnica.

Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) pretenden estar comprendidas en el alcance de esta invención.

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

Siempre que se use en lo sucesivo, la expresión "compuestos de fórmula (I)" pretende incluir también sus formas de *N*-óxidos, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isómeras. 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 son las formas no salinas, las sales, las formas de *N*-óxidos y las formas estereoquímicamente isómeras. Son de interés entre estos, las formas no salinas, las sales y las formas estereoquímicamente isómeras. Como 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 forma de base libre.

Cada vez que se mencione aquí anteriormente o en lo sucesivo que los sustituyentes se pueden seleccionar cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones, tales como por ejemplo para R⁹ y R¹⁰, están

comprendidas todas las posibles combinaciones que sean químicamente posibles o que conduzcan a moléculas químicamente estables.

5 Se debe entender que cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se definen en este documento están destinados a comprender también cualesquiera profármacos, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras de tales compuestos.

Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que (a) A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$; o en los que (b) A es $-\text{CH}=\text{CH}-$.

10 Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que

- (a) R^1 es hidrógeno, formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxicarbonilo;
- (b) R^1 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} ;
- (c) R^1 es hidrógeno, metilo;
- (d) R^1 es hidrógeno.

15 Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que (a) R^2 es ciano, aminocarbonilo; o en los que (b) R^2 es ciano.

Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que

- 20
- (a) X_1 es $-\text{NR}^1-$, $-\text{O}-$;
 - (b) X_1 es $-\text{NR}^1-$,
 - (c) X_1 es $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-4})-$, $-\text{O}-$;
 - (d) X_1 es $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{O}-$;
 - (e) X_1 es $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-4})-$;
- 25
- (f) X_1 es $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$; o
 - (g) X_1 es $-\text{NH}-$.

Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que (a) R^3 es H, alquilo de C_{1-6} , halo; (b) R^3 es H, alquilo de C_{1-4} , halo; (c) R^3 es H, fluoro, cloro, bromo, metilo; (d) R^3 es H, metilo; o en los que (e) R^3 es metilo.

30 Todavía otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que (a) R^4 es H, alquilo de C_{1-6} , halo; (b) R^4 es H, alquilo de C_{1-4} , halo; (c) R^4 es H, fluoro, cloro, bromo, metilo; (d) R^4 es H, metilo; (e) R^4 es metilo.

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

- 35
- (a) R^5 es nitro;
 - (b) R^5 es amino, mono- y di-alquil C_{1-4} -amino, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$;
 - (c) R^5 es amino, mono- y di-alquil C_{1-4} -amino;
 - (d) R^5 es arilo;
 - (e) R^5 es halo;
- 40
- (f) R^5 es $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$;
 - (g) R^5 es $-\text{CO}-\text{H}$;
 - (h) R^5 es $-\text{CO}-\text{R}^6$;
 - (i) R^5 es $-\text{COOR}^7$;

(j) R^5 es $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-R^8$.

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

(a) R^6 es alquilo de C_{1-4} , amino, mono- o di-(alquil C_{1-4})amino;

5 (b) R^6 es alquilo de C_{1-4} , amino o dimetilamino;

(c) R^6 es metilo, amino, mono- o dimetilamino;

(d) R^6 es amino o dimetilamino;

(e) R^6 es metilo, amino o mono- o dimetilamino, polihalometilo.

10 Todavía otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que (a) R^7 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} ; o en los que (b) R^7 es hidrógeno o alquilo de C_{1-2} .

Todavía otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que (a) R^8 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} ; o en los que (b) R^8 es hidrógeno o alquilo de C_{1-2} .

15 Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en este documento, en los que

20 (a) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo de C_{1-6} , hidroxil-alquilo de C_{1-6} , amino-alquilo de C_{1-6} , mono- o di(alquil C_{1-6})amino-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, cicloalquilo de C_{3-7} , alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, alquil C_{1-6} -tio, ciano, nitro, polihalo-alquilo de C_{1-6} , polihalo-alquil C_{1-6} -oxi, aminocarbonilo.

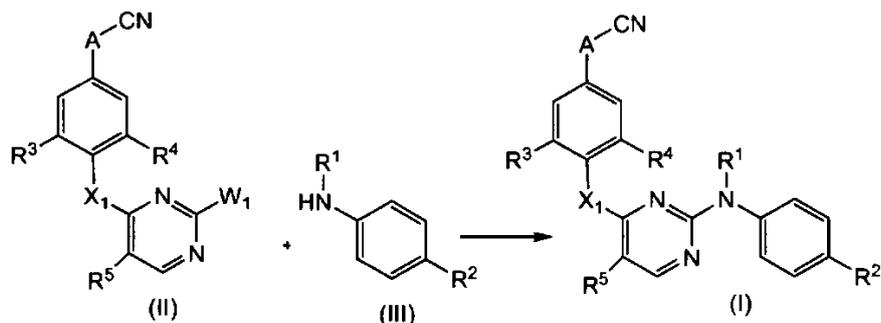
(b) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo de C_{1-6} , hidroxil-alquilo de C_{1-6} , amino-alquilo de C_{1-6} , mono- o di(alquil C_{1-6})amino-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, alquil C_{1-6} -tio, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo.

25 (c) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , hidroxil-alquilo de C_{1-6} , amino-alquilo de C_{1-6} , mono- o di(alquil C_{1-6})amino-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo.

30 (d) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi, ciano, nitro, trifluorometilo.

De particular interés son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que A es $-\text{CH}=\text{CH}-$ y en los que los sustituyentes en A están en una configuración E (es decir, los isómeros denominados "E").

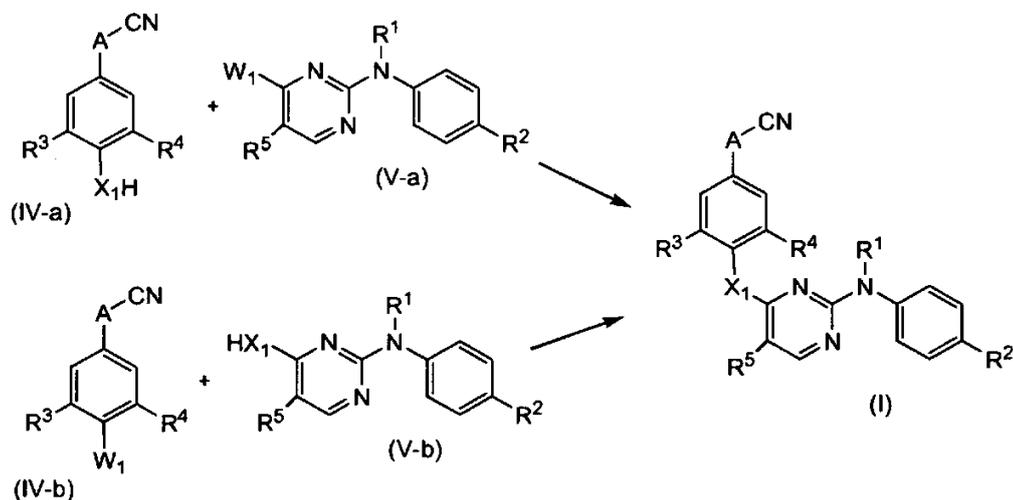
35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) en el que W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, por ej. cloro, bromo, un tosilo, mesilo y grupos similares, con un producto intermedio de fórmula (III).



40 La reacción del derivado de pirimidina (II) con la amina (III) se lleva a cabo típicamente en presencia de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados son por ejemplo un alcohol, tal como por ejemplo etanol, 2-propanol; un disolvente dipolar aprótico, tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida o 1-metil-

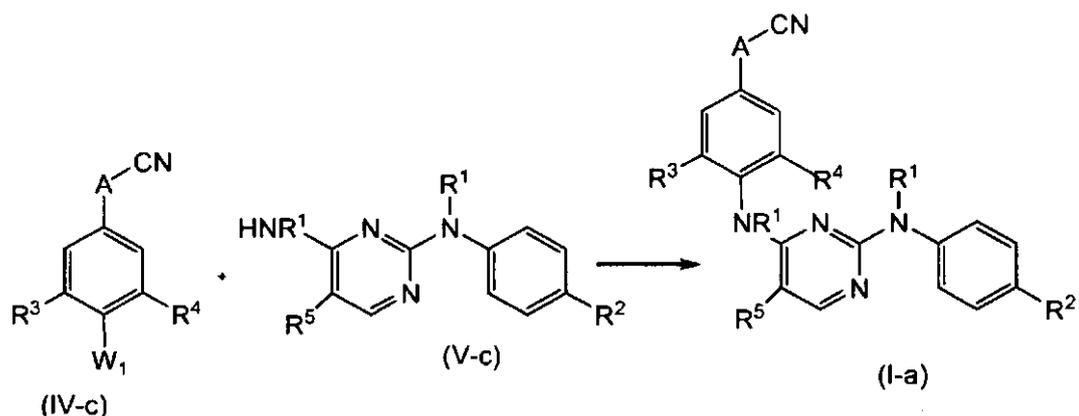
2-pirrolidinona; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o éter monometílico de propilenglicol. La reacción se puede llevar a cabo en condiciones ácidas, obtenidas añadiendo cantidades de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido canfosulfónico, y usando disolventes adecuados, por ej. ácido clorhídrico disuelto en un alcohol tal como 1- o 2-propanol.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar formando el enlace X_1 haciendo reaccionar (IV-a) con (V-a) o (IV-b) con (V-b) como se ilustra en el esquema siguiente.

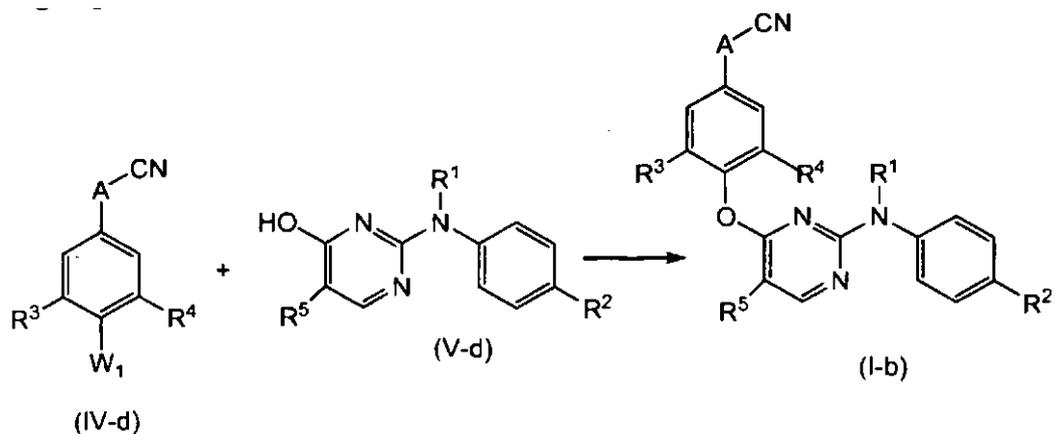


En este esquema de reacción, W_1 representa un grupo saliente apropiado, que es en particular como se especifica anteriormente.

- 10 En particular, los compuestos de fórmula (I) en los que X_1 representa NR^1 , representándose dichos compuestos por la fórmula (I-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-c), en el que 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 lleva a cabo preferentemente en un disolvente adecuado en presencia de una base, por ej. trietilamina. Los disolventes adecuados son por ejemplo acetonitrilo, alcoholes, tales como por ejemplo etanol, 2-propanol, etilenglicol, propilenglicol, disolventes polares apróticos tales como *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona o $[bmim]PF_6$; éteres tales como 1,4-dioxano, éter monometílico de propilenglicol.

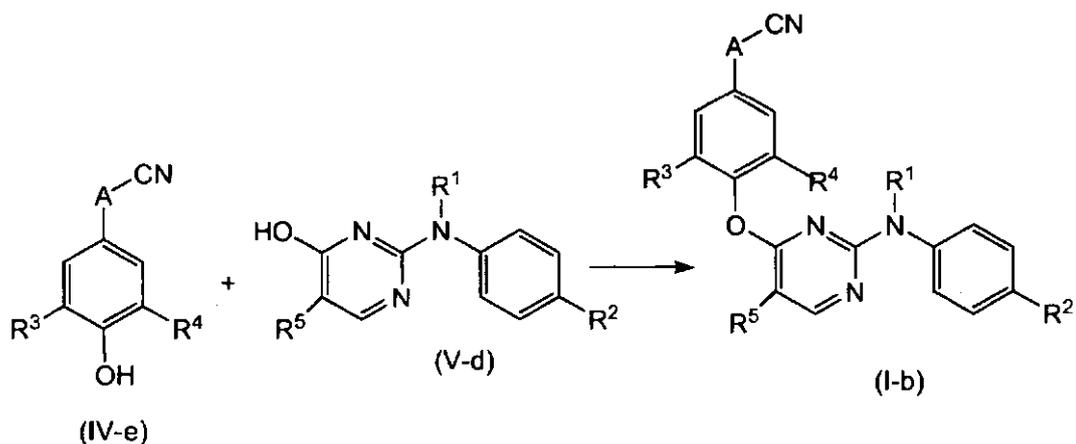


- 20 La reacción de (IV-a) o (IV-b) con (V-a) o (V-b) también es adecuada en los casos en los que X_1 es $-O-$ o $-S-$. En particular, los compuestos de fórmula (I) en los que X_1 representa O , representándose dichos compuestos por la fórmula (I-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) en el que W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ej. cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (VII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 o *t*-butóxido de potasio (KO *t*-Bu), y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o tetrahidrofurano. En una realización particular, el producto intermedio (VII) se hace reaccionar primero, con agitación a temperatura ambiente, con un hidruro metálico adecuado en un disolvente orgánico. A continuación, se añade un producto intermedio (VI), en el que $-W_1$ es un grupo saliente adecuado o un precursor de un grupo saliente.



Los compuestos de fórmula (I-b) también se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-e) con un producto intermedio de fórmula (V-d) en presencia de POCl_3 , una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 o *t*-butóxido de potasio ($\text{KO } t\text{-Bu}$), y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o tetrahidrofurano.

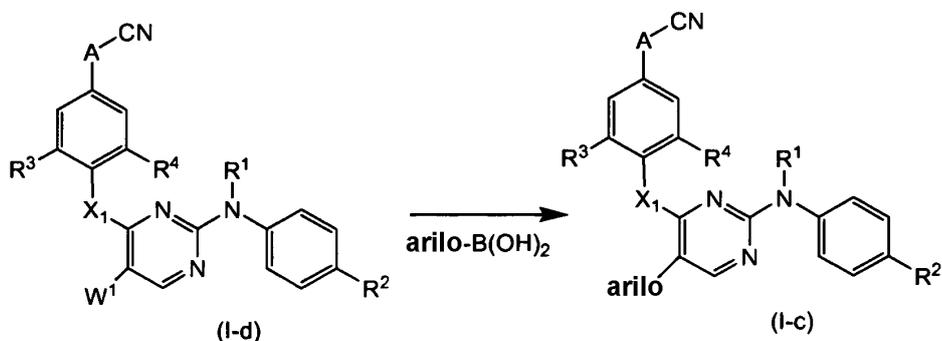
5



Los tiocompuestos (X_1 es -S-) se pueden obtener de manera similar, y se pueden transferir convenientemente al sulfóxido o sulfona correspondiente usando procedimientos de oxidación conocidos en la técnica.

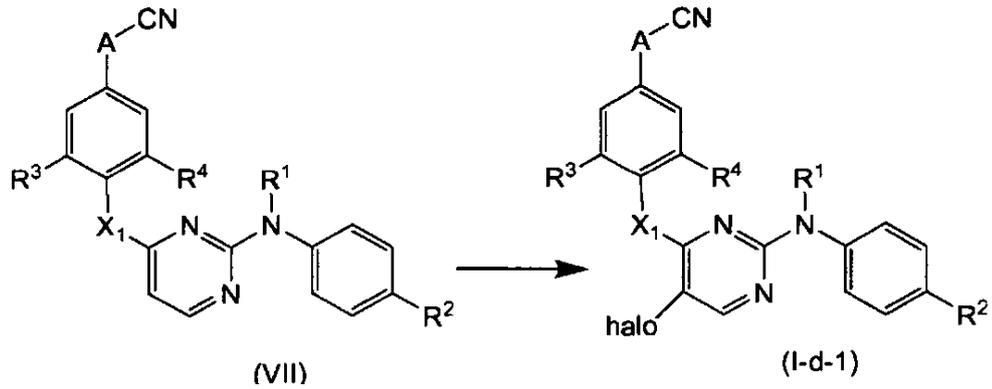
10

Los compuestos de fórmula (I-c), que son compuestos de fórmula (I) en los que R^5 es arilo, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto (I-d) en el que W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, por ej. cloro, bromo, con un radical arílico con grupos especiales, tales como ácido borónico (es decir, $-\text{B}(\text{OH})_2$) o ésteres de borato (es decir, $-\text{B}(\text{OR})_2$), en los que R es alquilo o alquileno, por ej. R es metilo, etilo o etileno). Este tipo de reacción puede ser llevada a cabo típicamente en presencia de una sal de cobre, en particular acetato de cobre (II), y se puede añadir a la mezcla de reacción un paralizador adecuado como piridina.

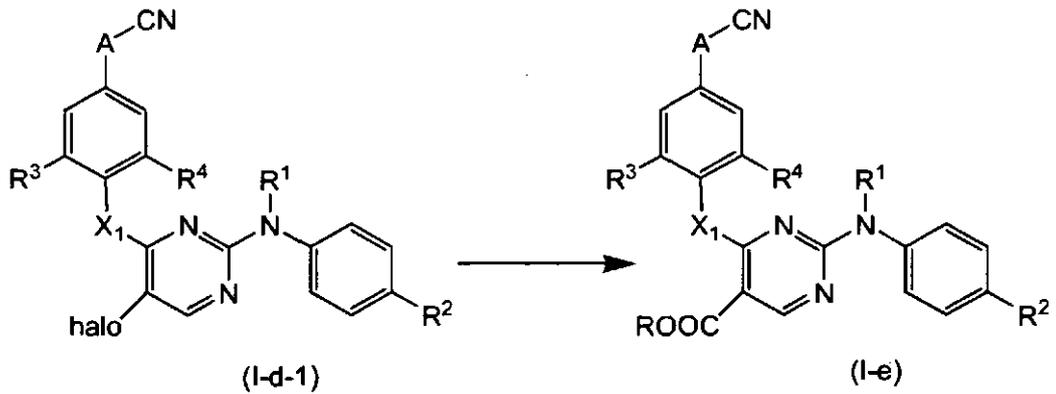


15

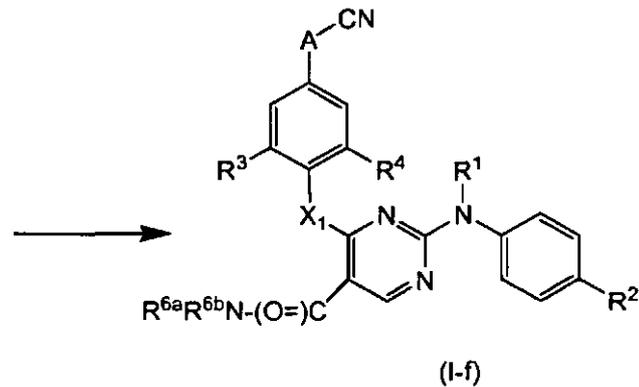
Los compuestos (I-d-1), que son compuestos de fórmula (I-d) en los que W_1 es halo, se preparan por ejemplo halogenando un material de partida correspondiente de fórmula (VI) que se puede preparar como se describe en el documento WO 03/016306. Se pueden introducir otros grupos salientes sustituyendo el grupo halo usando reactivos adecuados.



Los compuestos (I-d-1) se pueden convertir en los compuestos (I-e) correspondientes, que tienen un grupo -COOR en la posición 5 del resto de pirimidina. Los compuestos (I-e) se pueden convertir a su vez en las amidas correspondientes (I-f).

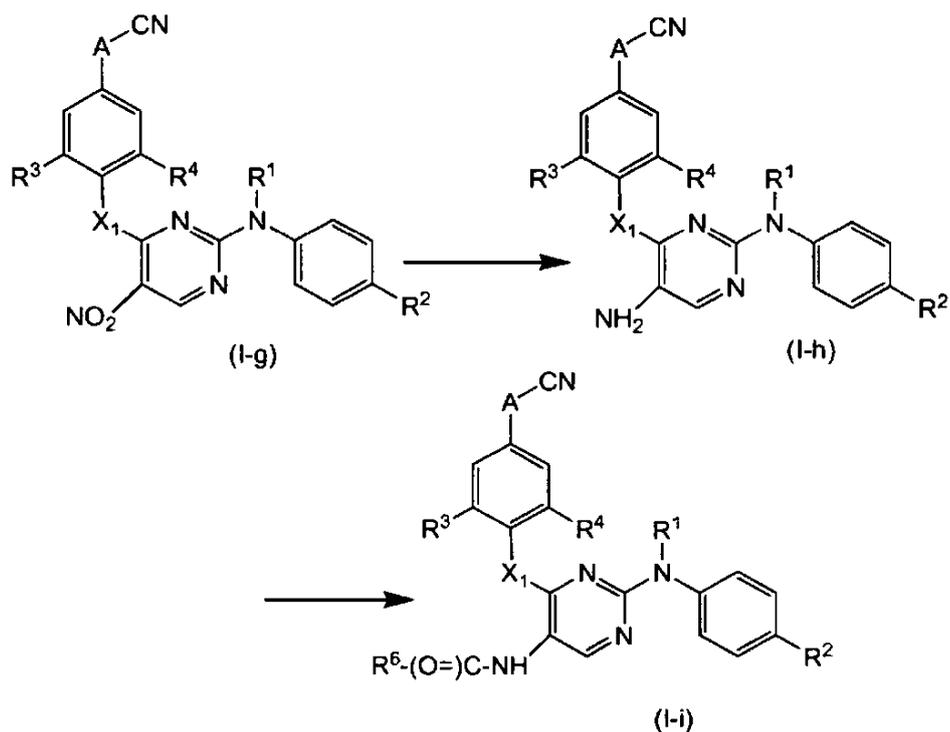


5

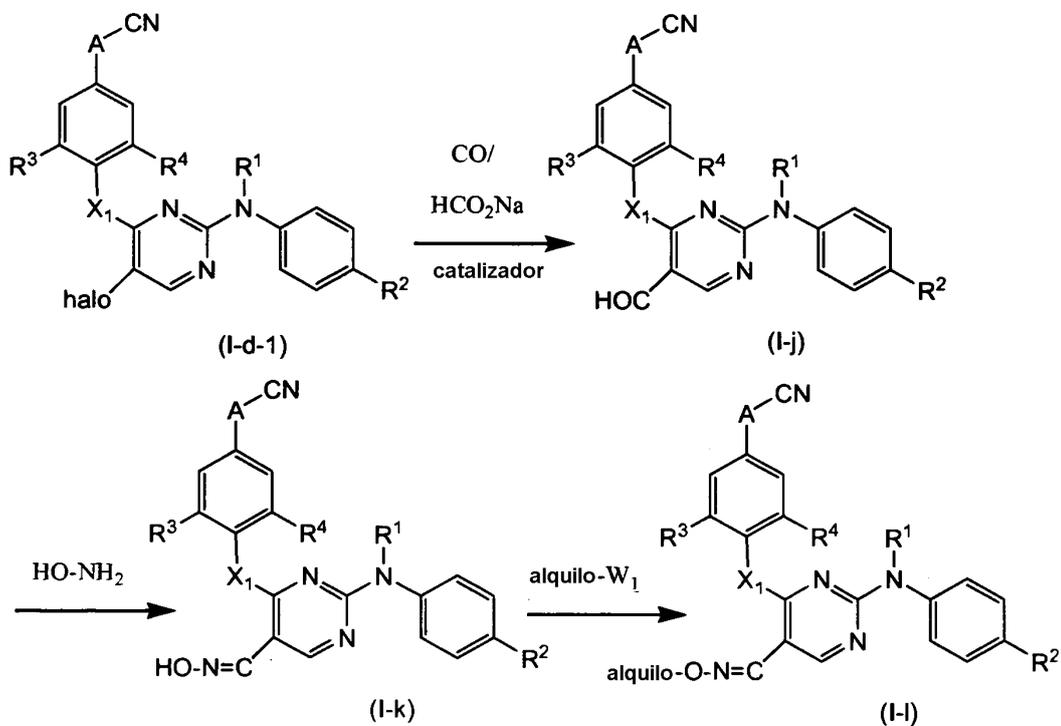


Los compuestos (I-g), que son compuestos de fórmula (I) en los que R⁵ es un grupo nitro, se pueden convertir, mediante una reducción de nitro a amino, en los compuestos (I-h) correspondientes, que tienen un grupo amino en la posición 5 del resto de pirimidina. Los compuestos (I-h) se pueden convertir a su vez en las amidas correspondientes (I-i) usando una reacción de acilación apropiada.

10



Los compuestos de fórmula (I-j), que son compuestos de fórmula (I) en los que R^5 es $-\text{CHO}$, se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos (I-d-1) con CO gaseoso a presión en presencia de formiato de sodio y un catalizador adecuado, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II).



5

Los compuestos (I-j) se pueden hacer reaccionar con hidroxilamina a compuestos (I-k), que a su vez se pueden alquilar para producir compuestos (I-l), en los que R^5 es una oxima alquilada. Los compuestos (I-j) también se pueden convertir directamente a compuestos (I-l) haciendo reaccionar los compuestos de partida (I-j) con una hidroxilamina alquilada.

10

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar adicionalmente convirtiendo compuestos de fórmula (I) entre sí siguiendo reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en los *N*-óxidos correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno terciario en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, p. ej. peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej. hidroperóxido de *tert*-butilo. Son disolventes adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej. etanol y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 o R^4 es hidrógeno se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 o R^4 representa halo mediante reacción con un agente adecuado que introduce un halo, tal como por ejemplo *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, o una combinación de los mismos, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo ácido acético.

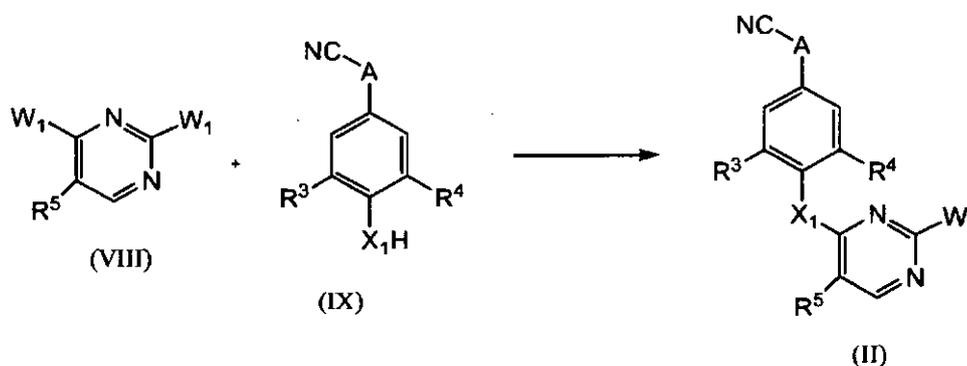
Los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 representa alquil C_{1-6} -oxicarbonilo se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en el que R^1 representa hidrógeno mediante reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido o metóxido de sodio. Cuando R^1 es *t*-butiloxicarbonilo, los compuestos correspondientes en los que R^1 es hidrógeno se pueden obtener mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y de dichos productos intermedios se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como técnicas de cristalización selectiva o cromatográficas, p. ej. distribución a contracorriente, cromatografía de líquidos y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros; después separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros mediante, por ejemplo, técnicas de cristalización selectiva o cromatográficas, p. ej. cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisómeros separados, en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isómeras 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 de líquidos, en particular de cromatografía de líquidos que usa una fase estacionaria quiral.

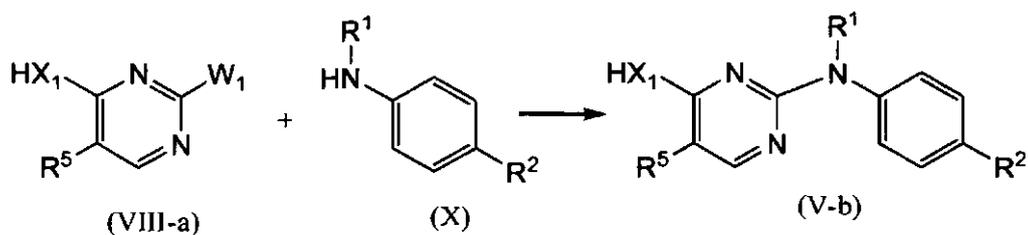
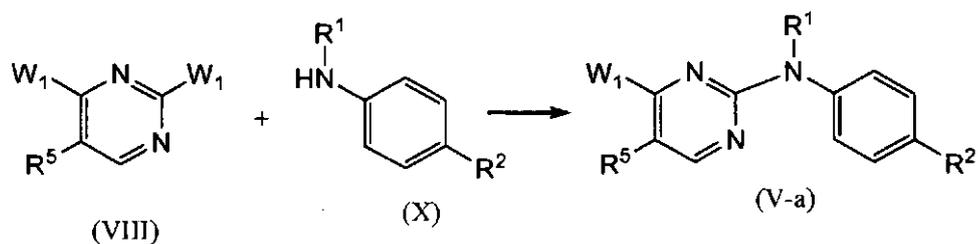
Algunos de los productos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y se pueden adquirir en el comercio, o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica.

Los productos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII) en el que W_1 es como se define anteriormente, con un producto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 .

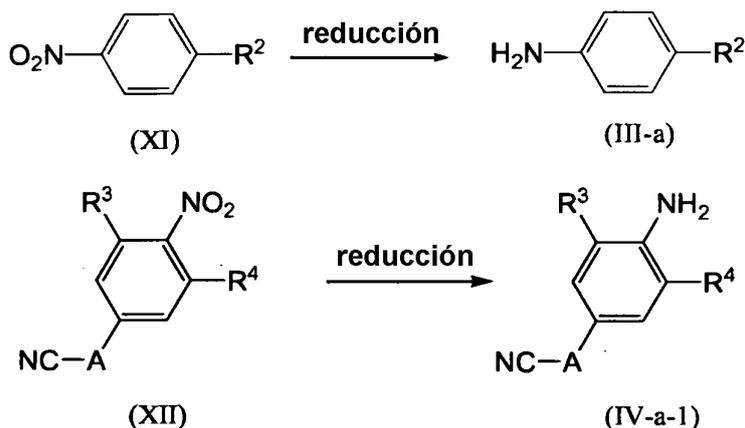


Los productos intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos en la técnica.

Los productos intermedios (V-a) y (V-b) se pueden preparar según lo siguiente:



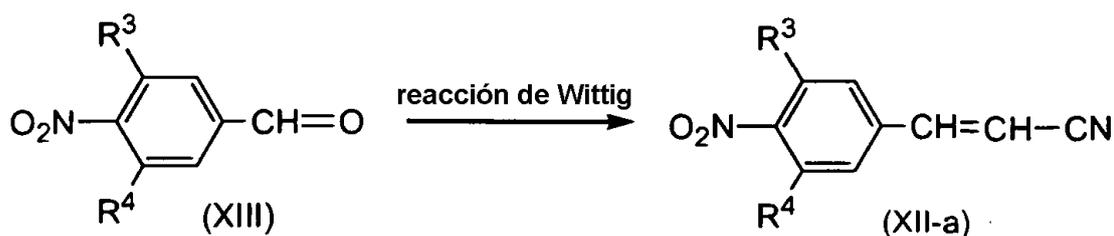
5 Los productos intermedios de fórmula (III) o (IV-a) en los que R¹ es hidrógeno o X₁ es NH, representándose dichos productos intermedios por la fórmula (III-a) o (IV-a-1), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XI) o (XII) con un reductor adecuado, tal como Fe, en presencia de NH₄Cl y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, H₂O y un alcohol, por ej. metanol y similar.



10 Los productos intermedios de fórmula (III-a) en los que A representa -CH₂-CH₂-, representándose dichos productos intermedios por la fórmula (III-a-1), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XII-a) con Pd/C en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ej. etanol y similar.



Los productos intermedios de fórmula (XII-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIII) con cianometilfosfonato de dietilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaOCH₃, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

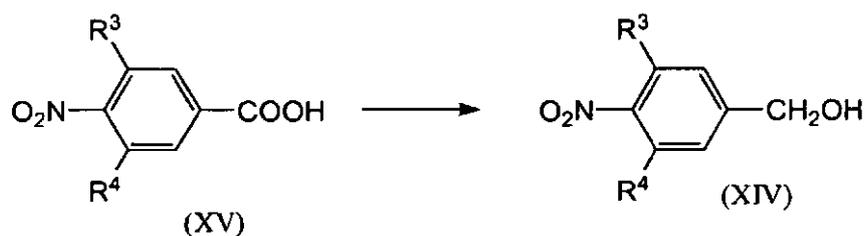


Los productos intermedios de fórmulas (XIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIV) con un agente oxidante adecuado, tal como por ejemplo MnO_2 , en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona.



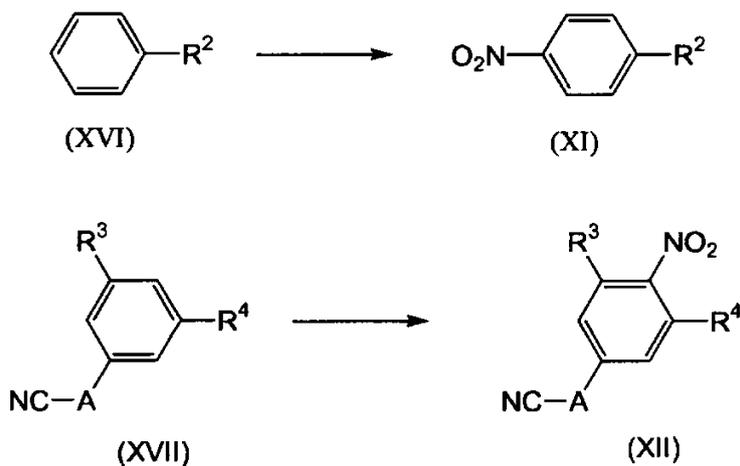
5

Los productos intermedios de fórmulas (XIV) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XV) con NaBH_4 en presencia de clorofornato de etilo, una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



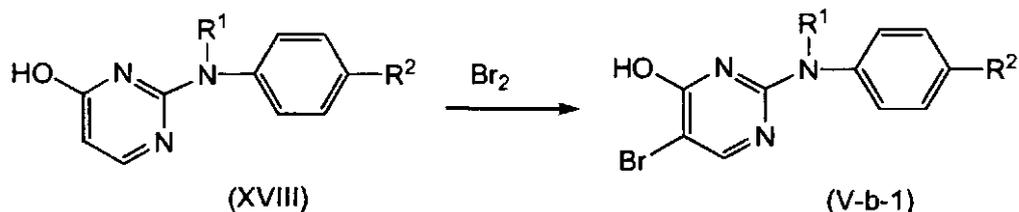
10

Los productos intermedios de fórmulas (XI) y (XII) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVI), respectivamente (XVII), con HNO_3 , NaNO_3 o KNO_3 en presencia de H_2SO_4 , AcOH o $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$.

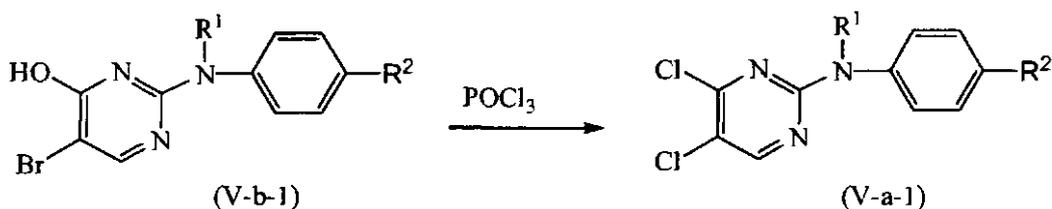


15

Los productos intermedios de fórmula (V-b), en los que X_1 es O y R^5 es bromo, representándose dicho producto intermedio por la fórmula (V-b-1), se pueden preparar a partir de productos intermedios (XVIII) mediante reacción con Br_2 en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido.



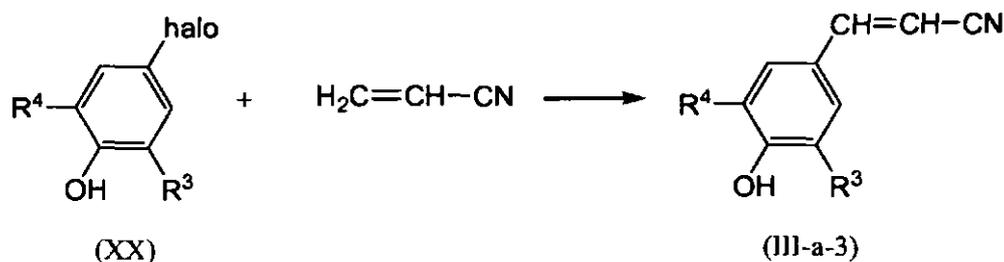
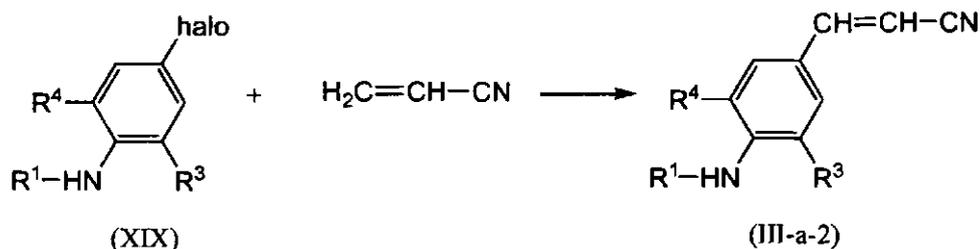
Los productos intermedios de fórmula (V-b-1) se pueden convertir en un producto intermedio de fórmula (V-a) en el que R⁵ y W₁ representan cloro, representándose dicho producto intermedio por la fórmula (V-a-1), mediante reacción con POCl₃.



5

Los productos intermedios de fórmula (III-a), en los que A es -CH=CH- y X₁ es NH u O, representándose dichos productos intermedios por la fórmula (III-a-2), respectivamente (III-a-3), también se pueden preparar a partir de un producto intermedio de fórmula (XIX), respectivamente (XX), mediante reacción con H₂C=CH-CN en presencia de Pd(OAc)₂, P(o-Tol)₃, una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH₃-CN.

10



15

20

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antirretrovirales (propiedades inhibitoras de la transcriptasa inversa), en particular frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), que es el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en seres humanos. El virus 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 habitualmente muere por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas con la infección por el VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por la desmielinización progresiva, que da como resultado demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por el VIH también se ha asociado además con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (LGP) y complejo relacionado con el SIDA (CRS).

25

Los presentes compuestos también muestran actividad contra cepas del VIH resistentes y multirresistentes, en particular cepas del VIH-1 resistentes y multirresistentes, más en particular los presentes compuestos muestran 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

5 inversa conocidos en la técnica son los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa distintos de los presentes compuestos y conocidos por los expertos en la técnica, en particular los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa comerciales. Los presentes compuestos también tienen poca afinidad o no tienen afinidad de unión a la glucoproteína ácida α -1 humana; la glucoproteína ácida α -1 humana no afecta o afecta sólo débilmente a la actividad anti-VIH de los presentes compuestos.

10 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 isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH, y para la profilaxis de estas 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 está 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 con el 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, tales como por ejemplo, la demencia y la esclerosis múltiple mediadas por el VIH.

15 Los compuestos de la presente invención o cualquiera de sus subgrupos se pueden usar por lo tanto como medicamentos contra las afecciones mencionadas anteriormente. 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 con el VIH y otros retrovirus patógenos, especialmente VIH-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de infecciones por el VIH.

20 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que sufren de infecciones víricas, o un método para prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, sufran infecciones víricas, especialmente infecciones por el VIH. Dicho método comprende la administración, preferentemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido, 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, incluyendo los seres humanos.

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

30 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas a efectos de su administración. Como composiciones apropiadas, 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 vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo el cual puede adoptar una amplia gama de formas, dependiendo del modo de preparación deseado para 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, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo 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, disoluciones inyectables en las cuales el vehículo incluye disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disoluciones salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. 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 vehículo comprende opcionalmente un agente para mejorar la penetración y/o un humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, que no causen un efecto perjudicial importante en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración cutánea y/o pueden ser de ayuda en la preparación de las composiciones deseadas. Estas 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 insuflamientos por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración por esta vía. De este modo, 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 disoluciones, suspensiones o polvos secos por vía oral, por inhalación o insuflamientos nasal, son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

5 Para facilitar la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), se pueden incluir ingredientes adecuados, por ej. ciclodextrinas, en las composiciones. Son ciclodextrinas adecuadas son las α -, β - y γ -ciclodextrinas, o sus éteres y éteres mixtos, en los que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo de C₁₋₆, en particular metilo, etilo o isopropilo, p. ej. β -CD aleatoriamente metilada; hidroxialquilo de C₁₋₆, en particular hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo de C₁₋₆, en particular carboximetilo o carboxietilo; alquil C₁₋₆-carbonilo, 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 en los que al menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con distintos grupos, tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

15 La sustitución molar media (M.S.) se usa como una medida del número medio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución medio (D.S.) hace referencia al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Los valores de M.S. y D.S. se pueden determinar por diversas técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (RMN), 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 el D.S. varía de 0,125 a 3.

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

25 La expresión "una dispersión sólida", utilizada de aquí en lo sucesivo, 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, en el que 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 la técnica, tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente totalmente uniforme u homogéneo, o consiste en una fase como se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará "una disolución sólida". Las disoluciones 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 la que dichas disoluciones sólidas pueden formar disoluciones líquidas cuando se las pone en contacto con un medio líquido tal 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 disolución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes desde una fase sólida cristalina o microcristalina.

40 La expresión "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas en todas partes que las disoluciones 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 en las que 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 polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I), o una disolución sólida que comprende compuesto de fórmula (I) y 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, incluyendo la extrusión de masas fundidas, el secado por pulverización y la evaporación de disoluciones.

El proceso de evaporación de la disolución comprende las siguientes etapas:

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

55 En la técnica de secado por pulverización, los dos componentes también se disuelven en un disolvente apropiado, y después la disolución resultante se pulveriza a través de la boquilla de un secador por pulverización, seguido de la evaporación del disolvente de las gotas resultantes, a temperaturas elevadas.

La técnica preferida para preparar dispersiones sólidas es el proceso de extrusión de masas fundidas, que comprende las siguientes etapas:

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

10 Las expresiones "masa fundida" y "fundir" se deben interpretar en sentido amplio. Estas expresiones 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 disolución, la cual, una vez enfriada, puede formar una disolución sólida con propiedades de disolución ventajosas.

15 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 partículas menor que 600 μm , preferentemente menor de 400 μm y muy preferentemente menor de 125 μm .

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

20 Se entenderá que un experto en la técnica será capaz de optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de la dispersión sólida descritas antes, tales como el disolvente más apropiado, la temperatura de trabajo, el tipo de aparato que se va a usar, la velocidad de secado por pulverización, y la tasa de rendimiento en la extrusora de masa fundida.

25 Los polímeros solubles en agua en 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 tales como trehalosa, ácido algínico o sus sales de metales alcalinos y amonio, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma de xantana, poliacrílicos y sus sales, poliácidos metacrílicos y sus sales, copolímeros de metacrilato, polialcohol vinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de polialcohol vinílico y polivinilpirrolidona, polióxidos de alquileo y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros solubles en agua preferidos son hidroxipropilmetilcelulosas.

35 También se pueden usar una o más ciclodextrinas como el polímero soluble en agua en la preparación de las partículas mencionadas antes, como se da a conocer en el documento WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas sustituidas o sin sustituir farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, más particularmente α , β o γ -ciclodextrinas o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

40 Las ciclodextrinas sustituidas que se pueden usar para preparar las partículas descritas anteriormente 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 está sustituido por alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , carboxialquilo de C_{1-6} o alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquilo C_{1-6} , 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 está sustituido por alquilo de C_{1-3} , hidroxialquilo de C_{2-4} o carboxialquilo de C_{1-2} , o más en particular por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

45 Son de particular utilidad los éteres de β -ciclodextrina, por ejemplo dimetil- β -ciclodextrina como se describe en Drugs of the Future, Vol. 9, No. 8, p. 577-578 por M. Nogradi (1984), y los poliéteres, siendo los ejemplos la hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxietil- β -ciclodextrina. Dicho éter alquílico puede ser un éter metílico con un grado de sustitución de alrededor de 0,125 y 3, por ejemplo alrededor de 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 alrededor de 0,125 a 10, por ejemplo de alrededor de 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 desde alrededor de 1/10 y 10/1. Relaciones más interesantes varían desde alrededor de 1/5 y 5/1.

5 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 medio de partículas 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.

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

15 Aún otra manera interesante de formular los compuestos de fórmula (I) implica 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 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.

20 Los materiales adecuados para uso como núcleos en 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.

25 Es especialmente ventajoso formular las preparaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente 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 discretas, adecuadas como unidades de dosificación, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo 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 disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y sus múltiplos separados.

30 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 contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis necesaria como dos, tres, cuatro o más subdosis, a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo que contienen de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de principio activo por unidad de forma farmacéutica.

35 La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) usado, 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 actual invención. Los intervalos de dosis diaria eficaz mencionados anteriormente son por lo tanto sólo pautas, y no pretenden limitar el alcance ni el uso de la invención en ninguna medida.

40 Los presentes compuestos de fórmula (I) se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones víricas. También se pueden usar solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de las infecciones víricas. Los presentes compuestos se pueden usar en vacunas y métodos para proteger a los individuos contra las infecciones víricas durante un período de tiempo 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. De este modo, los presentes compuestos se pueden combinar con adyudantes farmacéuticamente aceptables, empleados convencionalmente en vacunas, y se pueden administrar en cantidades profilácticamente eficaces para proteger individuos durante un período de tiempo prolongado contra la infección por el VIH.

45 50 55 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 vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos

5 otros compuestos antirretrovirales pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos tales 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; ddl), zalcitabina (didesoxicidina, ddC) o lamivudina (2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir y similares; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa tales como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125 y similares; inhibidores fosfonato de la transcriptasa inversa, por ej. tenofovir y similares; compuestos del tipo TIBO (tetrahydroimidazo-[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 α -APA (α -anilinoacetamida) por ej. α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y similares; inhibidores de las proteínas transactivantes, tales como inhibidores de TAT, por ej. RO-5-3335, o inhibidores de REV y similares; inhibidores de la proteasa, por ej. indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 y similares; inhibidores de la fusión, por ej. T-20, T-1249 y similares; antagonistas del receptor CXCR4, por ej. AMD-3100 y similares; inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos, por ej. tenofovir y similares; inhibidores de la ribonucleótido reductasa, por ej. hidroxiurea y similares.

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

25 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con agentes inmunomoduladores, por ej. levamisol, bropirimina, anticuerpo antiinterferón alfa humano, interferón alfa, interleucina 2, metionina encefalina, dietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y similares; antibióticos, por ej. isetionato de pentamidina y similares; agentes colinérgicos, por ej. tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y similares; bloqueadores del canal de NMDA, por ej. memantina, para prevenir o combatir la infección y las enfermedades o los síntomas de enfermedades asociadas con 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).

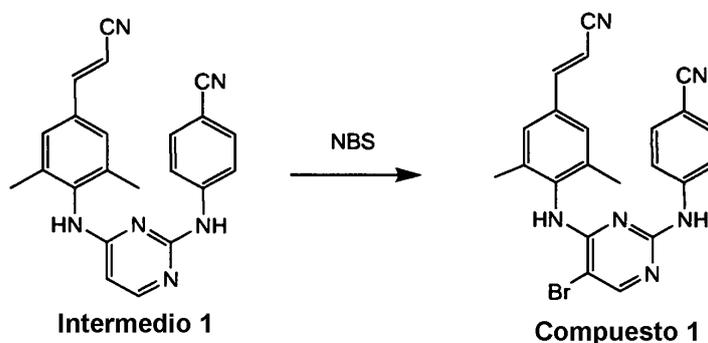
35 Aunque la presente invención se centra en el uso de los presentes compuestos para prevenir o tratar infecciones por el VIH, los presentes compuestos también se pueden usar como inhibidores de otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para sucesos obligatorios en su ciclo de vida.

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar la presente invención.

Ejemplos

40 En lo sucesivo, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "TFA" se define como ácido trifluoroacético, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida y "THF" se define como tetrahidrofurano.

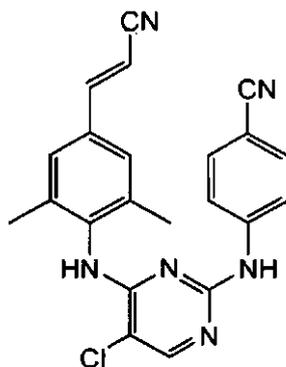
Ejemplo 1: Preparación del compuesto 1



45 Se añadió N-bromosuccinimida (0,0393 moles) en porciones a temperatura ambiente al Intermedio 1 (0,0327 moles), cuya preparación se describe en el documento WO-03/016306, en CH₃CN (100 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH₃CN, y se secó, produciendo 10,08 g del producto final deseado. El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía en

columna (eluyente: CH₂Cl₂ 100; 35-70 μm). Las fracciones puras se recogieron, el disolvente se evaporó, y el residuo se cristalizó en CH₃CN. Rendimiento: 2,4 g del Compuesto 1. Las dos fracciones se recogieron. Rendimiento: 12,48 g del Compuesto 1 (86%, punto de fusión: > 250°C).

Ejemplo 2: Preparación del compuesto 2

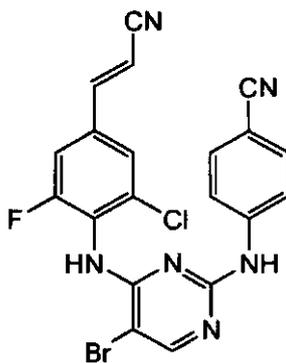


Compuesto 2

5

Se añadió N-clorosuccinimida (0,000327 moles) en porciones a temperatura ambiente al Compuesto 1 (0,000273 moles) en CH₃CN (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se filtró, se lavó con CH₃CN, y se secó. Rendimiento: 0,065 g (59%, punto de fusión: > 250°C).

10 Ejemplo 3: Preparación del compuesto 3

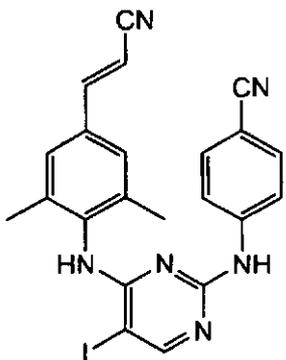


Compuesto 3

Se usó el mismo procedimiento como en el ejemplo 1, partiendo de 2-fluoro-6-cloro, análogo del Intermedio 1 (0,000128 moles), y N-bromosuccinimida (0,000154 moles) en CH₃CN (5 ml), produciendo: 0,037 g del Compuesto 3 (62%, punto de fusión: 236°C)

15

Ejemplo 4: Preparación del compuesto 4

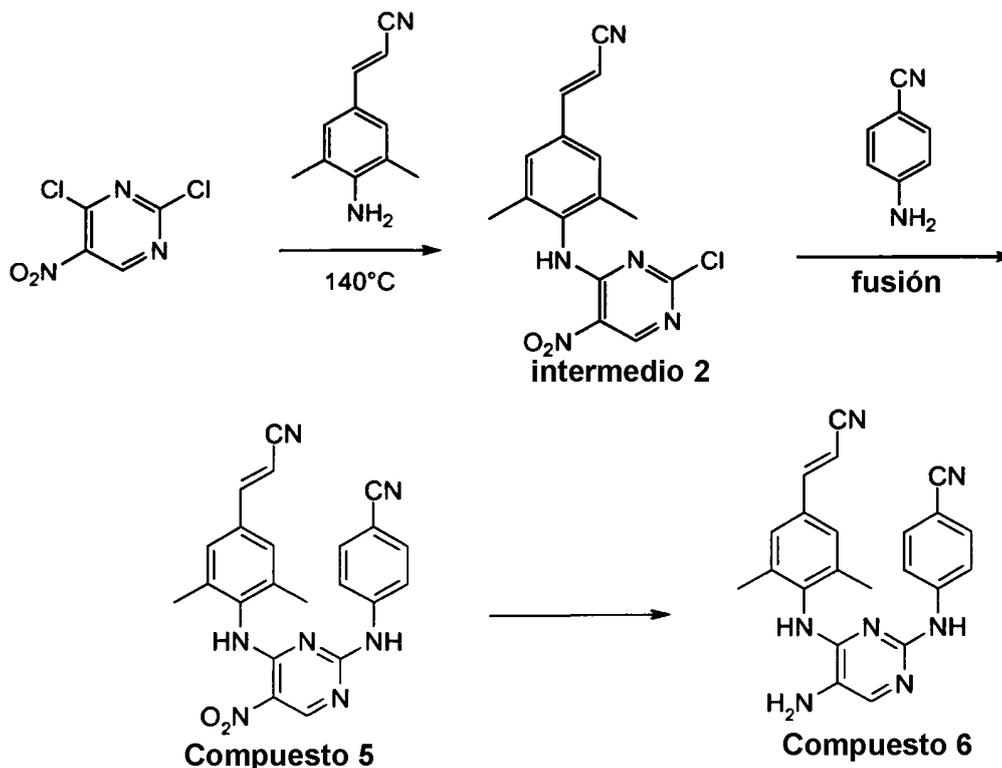


Compuesto 4

Una suspensión de CaCO_3 (1,64 g) en agua (30 ml) se añadió a una suspensión del intermedio 1 (0,0273 moles) en EtOH (180 ml). Se añadió gota a gota cloruro de yodo (I_2) en CH_2Cl_2 (1N) (22,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas, después se enfrió hasta 0°C , y se filtró. El filtrado se secó a vacío, después se recogió en EtOH (180 ml), se filtró, se lavó con EtOH y CH_3CN , y se secó. Rendimiento: 8,5 g. Parte del filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó en CH_3CN caliente. El precipitado se separó por filtración, y se secó. Rendimiento: 1,54 g (rendimiento total 78%).

5

Ejemplo 5: Preparación de los compuestos 5 y 6



10

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (0,0516 moles) y 4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (0,0516 moles) se agitó a 140°C en un baño de aceite durante 45 minutos, y después se vertió en una mezcla de agua y K_2CO_3 al 10%. El precipitado se filtró, y el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 100; 35-70 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, rendimiento: 6,0 g del intermedio 2 (35%, punto de fusión: $>250^\circ\text{C}$)

15

Preparación del compuesto 5

Una mezcla del intermedio 2 (0,0182 moles) y 4-cianoanilina (0,0182 moles) se calentó a fusión durante 5 minutos, y después se vertió en una mezcla de agua y K_2CO_3 al 10%. Se añadieron CH_2Cl_2 y una pequeña cantidad de MeOH, y el precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 7,4 g del Compuesto 5 (95%, punto de fusión: $> 250^\circ\text{C}$)

Preparación del compuesto 6

20

Una mezcla del Compuesto 5 (0,0180 moles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0,125 moles) en etanol (100 ml) se agitó a 70°C toda la noche, y después se vertió en una mezcla de agua y K_2CO_3 al 10%. El precipitado se filtró sobre celite. El filtrado se eliminó, y el precipitado se lavó con CH_2Cl_2 y THF. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 6,0 g del compuesto 6 (87%, punto de fusión: $> 250^\circ\text{C}$).

25

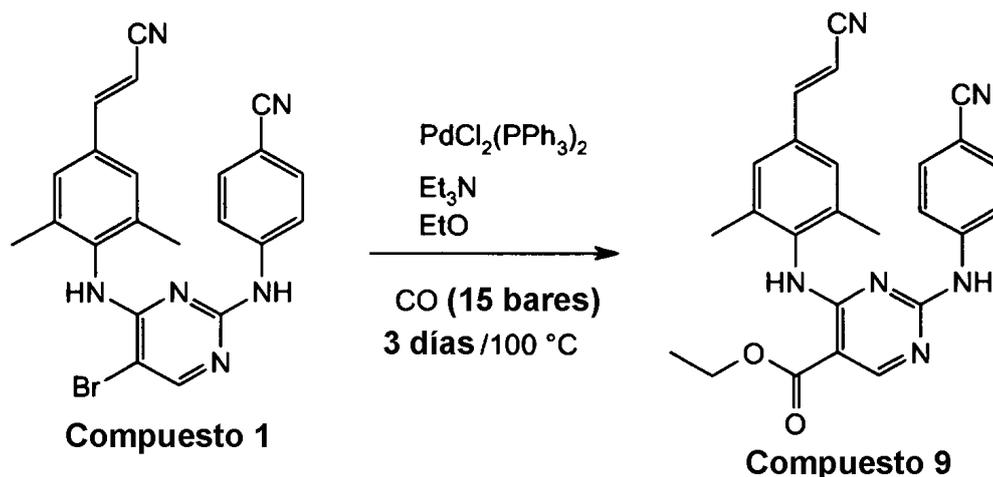
Ejemplo 6: Preparación de análogos 2-fluoro-6-clorofenílicos de los Compuestos 5 y 6. Una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (0,0153 moles) y 4-(2-cianoetenil)-2-fluoro-6-cloro-fenilamina (0,0153 moles) se calentó a fusión durante 5 minutos, después se vertió en una mezcla de agua y K_2CO_3 al 10%, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 100; 35-70 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,9 g de 2-cloro-4-[4-(2-cianoetenil)-2-fluoro-6-cloro-fenilamino]-5-nitro-pirimidina, intermedio 3 (35%, punto de fusión: 217°C).

30

Una mezcla del intermedio 3 (0,000424 moles) y 4-cianoanilina (0,000424 moles) se calentó a fusión durante 5 minutos, y después se vertió en una mezcla de agua y K_2CO_3 al 10%. Se añadieron CH_2Cl_2 y una pequeña cantidad de MeOH, y el precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 1,34 g de 4-[4-(2-cianoetenil)-2-fluoro-6-cloro-fenilamino]-5-nitro-pirimidina]amino]benzonitrilo, Compuesto 7 (73%, punto de fusión: $> 250^\circ C$)

5 Una mezcla del Compuesto 7 (0,00306 moles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0,0214 moles) en etanol (20 ml) se agitó a $70^\circ C$ toda la noche, y después se vertió en una mezcla de agua y K_2CO_3 al 10%. El precipitado se filtró sobre celite. El filtrado se eliminó, y el precipitado se lavó con CH_2Cl_2 y THF. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,1 g de 4-[4-(2-cianoetenil)-2-fluoro-6-cloro-fenilamino]-5-amino-pirimidina]amino]benzonitrilo, Compuesto 8 (89%, punto de fusión: $> 250^\circ C$).

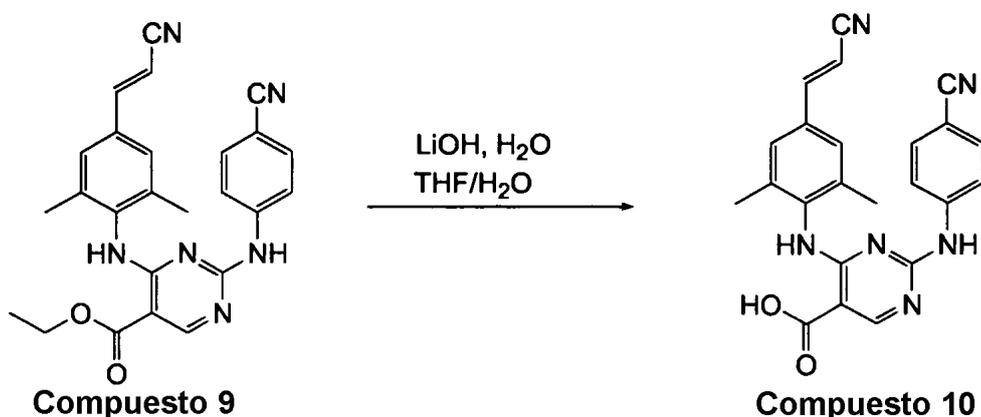
10 Ejemplo 7: preparación del compuesto 9



15 Una mezcla del compuesto 1 (0,0247 moles), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,00494 moles) y trietilamina (0,107 moles) en etanol (100 ml) se agitó a $100^\circ C$ durante 72 horas a 15 bares de presión de monóxido de carbono. La mezcla se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración. Rendimiento: 6 g. El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/MeOH$ 99,5/0,5; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,9 g. Las dos fracciones se recogieron. Rendimiento total: 7,9 g del Compuesto 9 (73%, punto de fusión: $> 250^\circ C$).

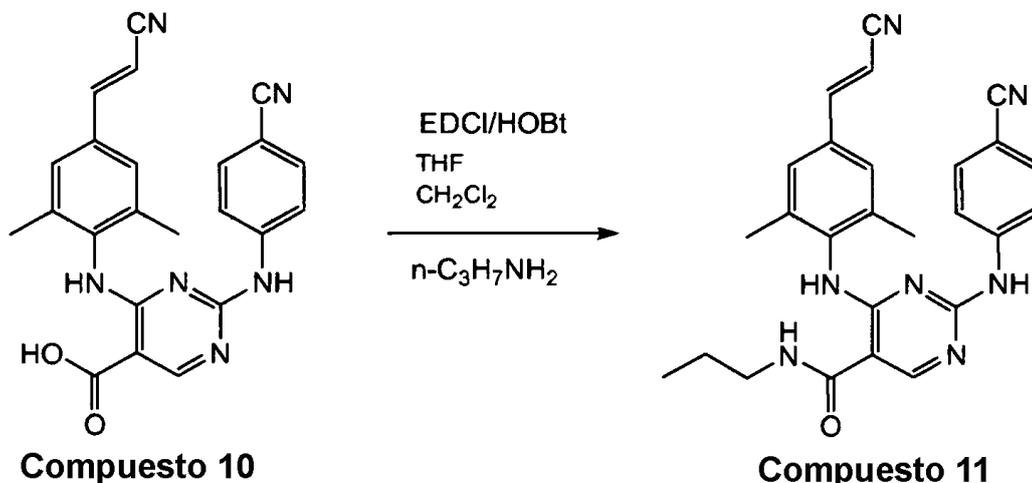
Usando los mismos procedimientos, se preparó el compuesto 26 a partir del compuesto 3.

20 Ejemplo 8: preparación del compuesto 10



25 Una mezcla del Compuesto 9 (0,00456 moles), hidróxido de litio monohidratado (0,0137 moles) en THF (20 ml) y agua (7 ml) se agitó a $50^\circ C$ toda la noche. El THF se evaporó. El residuo se diluyó en agua, y se añadió HCl 3N hasta pH 2-3. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó. Rendimiento: 1,78 g de compuesto 10 (95%, punto de fusión: $> 250^\circ C$).

Ejemplo 9: preparación del compuesto 11



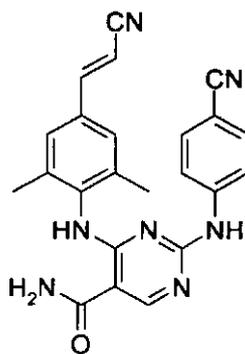
5

Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,548 mmoles) a una mezcla del compuesto 10 (0,365 mmoles) en THF (3 ml). Se añadieron sucesivamente a la mezcla diclorometano (3 ml) e hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,548 mmoles). A esta disolución se añadió 1-propilamina (0,548 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h, y después se vertió en agua y K_2CO_3 al 10%, y se extrajo con una mezcla 90/10 de CH_2Cl_2 y metanol. La capa orgánica se lavó con una disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 100 hasta $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5; Kromasil 5 μm). Rendimiento: 0,116 g del Compuesto 11 (70%, punto de fusión: $>250^\circ\text{C}$).

10

Usando los mismos procedimientos, se preparó el compuesto 30 a partir del compuesto 3.

Ejemplo 10: preparación del compuesto 12

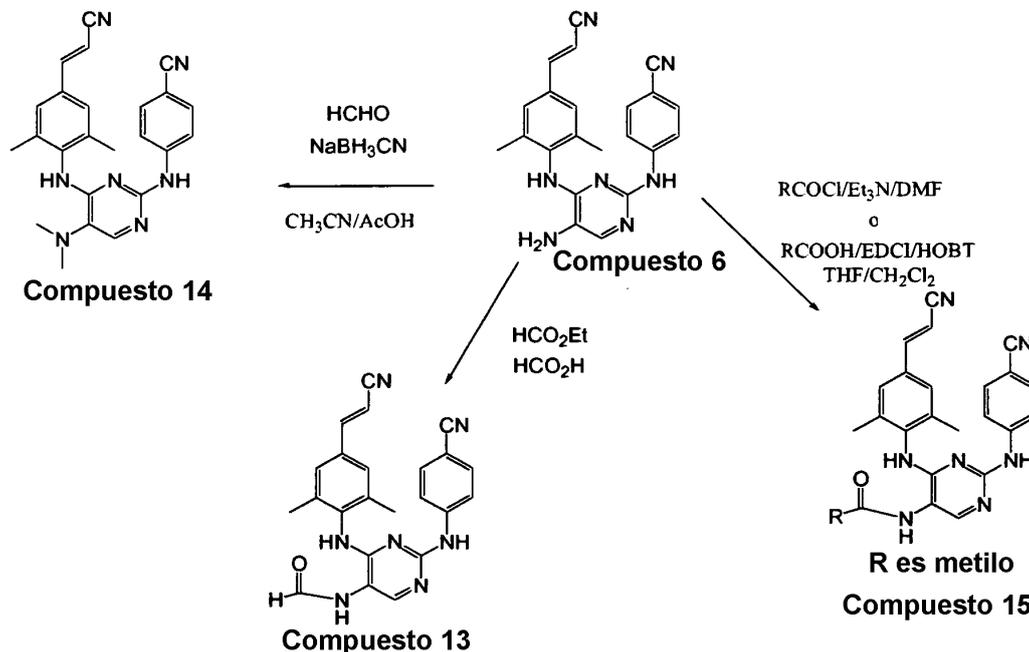


15

Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) al Compuesto 10 (0,000365 moles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se eliminó el cloruro de tionilo *a vacío*, y el residuo se diluyó en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla se enfrió a 0°C , y se añadió gota a gota amoníaco al 30% (2 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante al menos 1 hora, y el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y diisopropil-etil éter, y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 35-70 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,071 g del Compuesto 12 (47%, punto de fusión: $> 250^\circ\text{C}$).

20

Ejemplo 11: preparación de los compuestos 13, 14 y 15

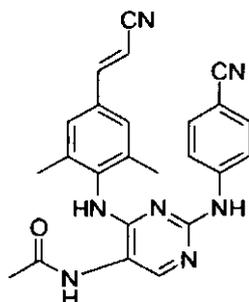


5 Se añadió ácido fórmico (10 ml) a temperatura ambiente al Compuesto 6 (0,00215 moles) en formiato de etilo (30 ml). La mezcla se agitó a reflujo 4 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, después se vertió en agua y K_2CO_3 al 10%, y se extrajo con CH_2Cl_2 y MeOH. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH_2Cl_2 y MeOH. Rendimiento: 0,48 g del Compuesto 13 (55%, punto de fusión: $> 250^\circ\text{C}$).

Preparación del compuesto 14

10 Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,00262 moles) a temperatura ambiente a una mezcla del Compuesto 6 (0,000524 moles) y paraformaldehído (0,00524 moles) en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron unas pocas gotas de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y K_2CO_3 al 10%, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 100 hasta $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,070 g. Esta fracción se cristalizó en diisopropil-etil éter. El precipitado se separó por filtración, y se secó. Rendimiento: 0,059 g del Compuesto 14 (27%, punto de fusión: $> 250^\circ\text{C}$).

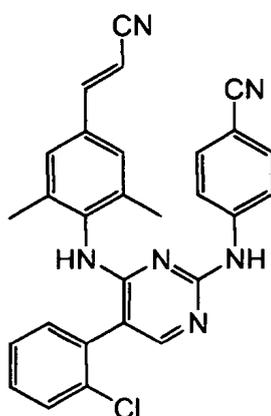
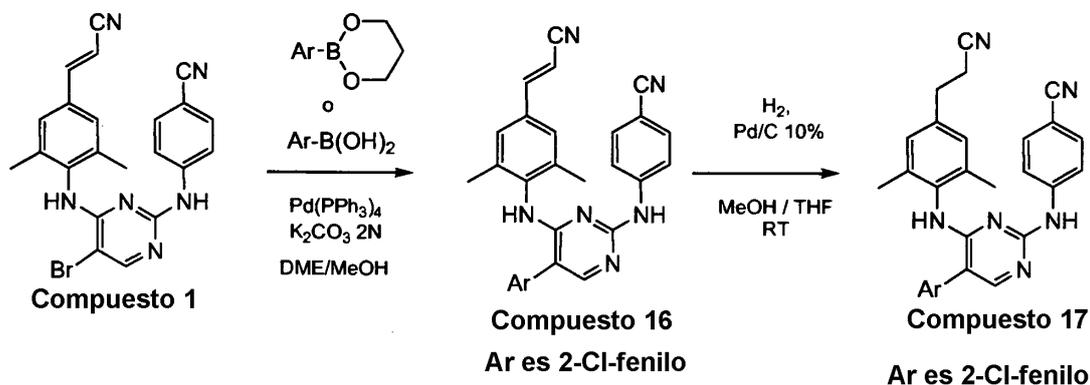
Preparación del compuesto 15



20 Se añadió gota a gota a temperatura ambiente cloruro de acetilo (0,000315 moles) a una mezcla del Compuesto 6 (0,000262 moles) y trietilamina (0,000524 moles) en CH_2Cl_2 (2 ml) y THF (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en agua y K_2CO_3 al 10%, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 35-70 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,061 g del Compuesto 15 (55%, punto de fusión $> 250^\circ\text{C}$).

25 Siguiendo los mismos procedimientos y partiendo del compuesto 8, se preparó el compuesto 28.

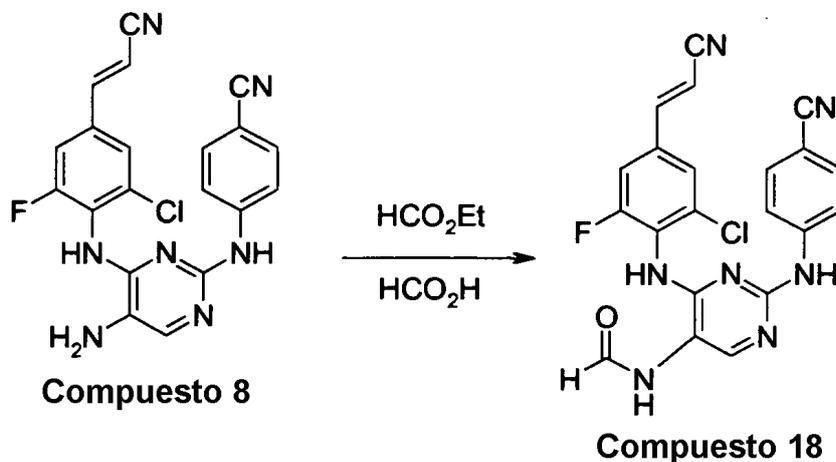
Ejemplo 12: Preparación de los compuestos 5-arílicos



5 El compuesto 1 (0,449 mmoles) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de tetraquis(trifenilfosfina)-
 paladio(0) (0,0449 mmoles) en 1,2-dimetoxietano. Se añadió a temperatura ambiente una disolución de ácido 2-
 clorofenilborónico (0,135 mmoles) en metanol (3 ml). La mezcla se agitó a 95°C durante 24 h, y después se vertió en
 agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución de salmuera, y se secó sobre
 sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de
 sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 99/1; Kromasil Si 10 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se
 10 evaporó. Rendimiento: 0,130 g de compuesto 16 (60%, punto de fusión: 168-170°C).

El compuesto 17 se preparó haciendo reaccionar el compuesto 16 con hidrógeno en presencia de Pd/C en una
 mezcla de metanol/THF.

Ejemplo 13

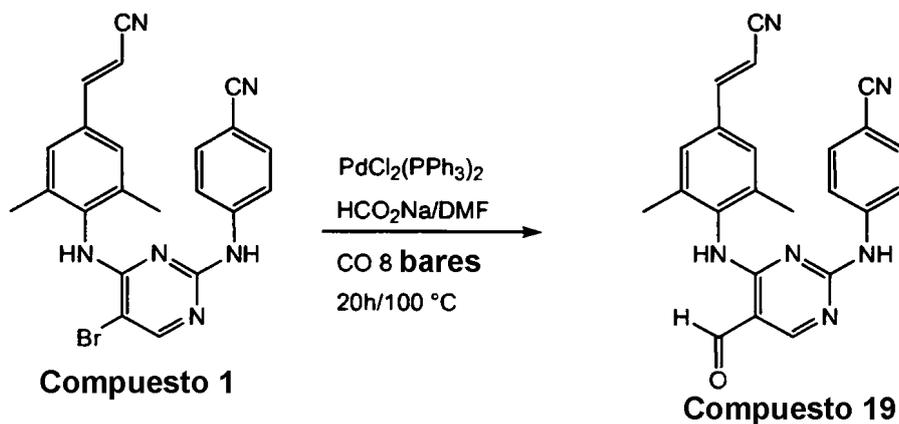


Preparación del compuesto 18

Se añadió a temperatura ambiente ácido fórmico (2 ml) al Compuesto 8 (0,000370 moles) en formiato de etilo (6 ml). La mezcla se agitó a reflujo 3 horas. La mezcla se vertió en agua y K_2CO_3 al 10%. El precipitado se filtró, se lavó con diisopropil-etil éter, y se secó. El residuo se cristalizó en CH_2Cl_2 y MeOH. Rendimiento: 0,72 g del Compuesto 18 (45%, punto de fusión: 250°C).

5

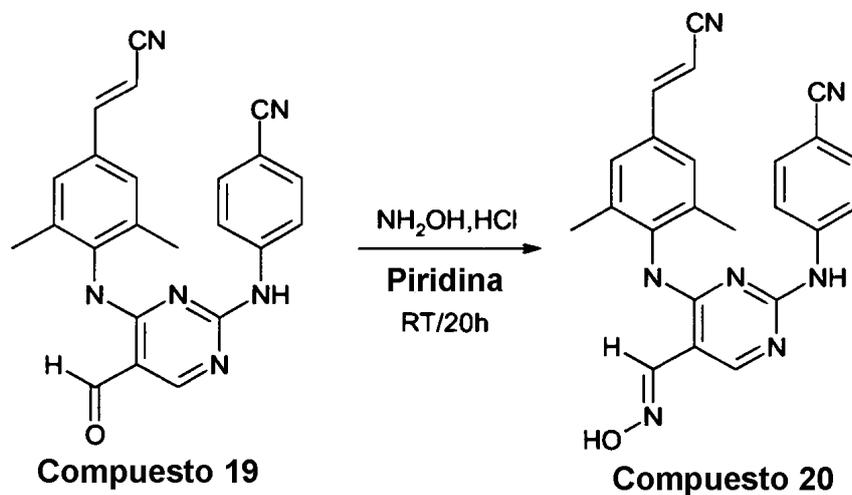
Ejemplo 14: Preparación del compuesto 19



Una mezcla del Compuesto 1 (0,0112 moles), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,00228 moles), formiato sódico (0,0336 moles) y sulfato de magnesio (1 g) en DMF (50 ml) se agitó a 100°C durante 20 horas a 8 bares de presión de monóxido de carbono. La mezcla se filtró sobre celite, y se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y Et_2O , y se secó. Rendimiento: 2,9 g. del Compuesto 19 (65%, punto de fusión: > 250°C).

10

Ejemplo 15: Preparación del compuesto 20



Una mezcla del Compuesto 19 (0,000254 moles) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,000380 moles) en piridina (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y después se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y Et_2O , y se secó. Rendimiento: 0,048 g. del Compuesto 20 (39%, punto de fusión: > 250°C).

15

Ejemplo 16: Preparación del compuesto 31

Una suspensión del Compuesto 19 (0,0003 moles) e hidrocloreto de metoxiamina (0,0004 moles) en piridina (4 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se vertió en agua, se filtró, se lavó con agua, y se secó a 85°C a vacío. El residuo (0,128 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil, eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0 hasta 95/5; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo: 0,065 g (46%) del Compuesto 31 (punto de fusión > 250°C)

20

Ejemplo 17: Preparación del compuesto 26

Una mezcla del Compuesto 12 (0,0001 moles) y Pd/C al 10% (0,1 g) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente toda la noche a 3 bares de presión, y después se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo: 0,065 g (81%) del Compuesto 26 (punto de fusión: 180°C).

5

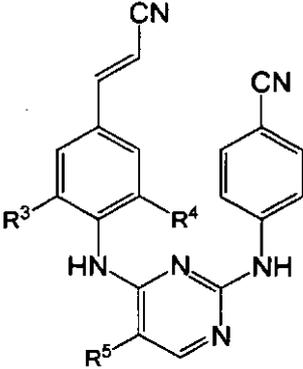
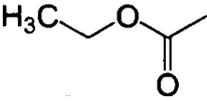
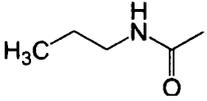
Ejemplo 18: Preparación del compuesto 33

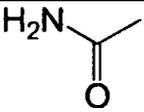
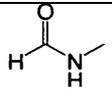
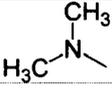
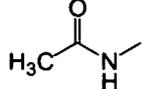
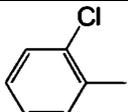
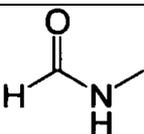
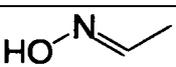
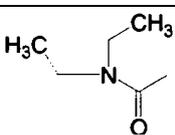
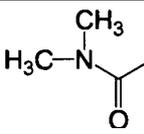
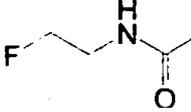
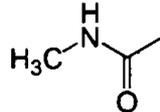
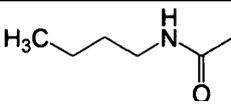
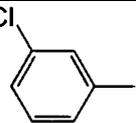
Una mezcla del Compuesto 6 (0,0005 moles) y Pd/C al 10% (0,2 g) en THF (8 ml) y MeOH (6 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente toda la noche a una presión de 3 bares, y después se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó. Esta fracción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5; 35-70 μm). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,071 g (35%) (punto de fusión: 180°C).

10

Las siguientes tablas enumeran los compuestos que se prepararon, o se pueden preparar, según los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores.

Tabla 1

					
Comp. nº	Ejemplo	R ³	R ⁴	R ⁵	Datos físicos y estereoquímica
1	1	CH ₃	CH ₃	Br	>250°C
2	2	CH ₃	CH ₃	Cl	>250°C
3	3	F	Cl	Br	236°C
4	4	CH ₃	CH ₃	I	>250°C
5	5	CH ₃	CH ₃	NO ₂	>250°C
6	5	CH ₃	CH ₃	NH ₂	>250°C
7	6	F	Cl	NO ₂	>250°C
8	6	F	Cl	NH ₂	>250°C
9	7	CH ₃	CH ₃		>250°C
10	8	CH ₃	CH ₃	-COOH	>250°C
11	9	CH ₃	CH ₃		>250°C

12	10	CH ₃	CH ₃		(E) >250°C
13	11	CH ₃	CH ₃		>250°C
14	11	CH ₃	CH ₃		>250°C
15	11	CH ₃	CH ₃		>250°C
16	12	CH ₃	CH ₃		168-170°C
18	13	F	Cl		250°C
19	14	CH ₃	CH ₃	-COH	>250°C
20	15	CH ₃	CH ₃		>250°C
21	9	CH ₃	CH ₃		(E) 225°C
22	9	CH ₃	CH ₃		(E/Z: 96/4) >250°C
23	9	CH ₃	CH ₃		(E) >250°C
24	9	CH ₃	CH ₃		(E) >250°C
25	9	CH ₃	CH ₃		(E) 241°C
27	12	CH ₃	CH ₃		150-152°C

28	11	F	Cl		(E) >250°C
29	12	F	Cl		(E) >244°C
30	9	F	Cl		(E/Z: 90/10) >243°C
31	16	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ -O-N=CH-	(E) > 250°C
32	16	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -O-N=CH-	(E) > 250°C

Tabla 2

Comp. nº	Ejemplo	R ³	R ⁴	R ⁵	Datos físicos y estereoquímica
17	12	CH ₃	CH ₃		
26	19	CH ₃	CH ₃		180°C
33	20	CH ₃	CH ₃	NH ₂	180°C

Ejemplos de formulación

5 Cápsulas

Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un disolvente orgánico tal como etanol, metanol o cloruro de metileno, preferentemente una mezcla de etanol y cloruro de metileno. Se disuelven polímeros tales como copolímero de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo (PVP-VA) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), típicamente 5 mPa.s, en disolventes orgánicos tales como etanol, metanol o cloruro de metileno. El polímero adecuado se disuelve en etanol. El polímero y las disoluciones de compuestos se mezclan y a continuación se secan por pulverización. La relación compuesto/polímero se selecciona entre 1/1 y 1/6. Los intervalos del producto intermedio pueden ser 1/1,5 y 1/3. Una relación adecuada puede ser 1/6. El polvo secado por pulverización, 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 usado.

10

Comprimidos recubiertos con película

Preparación del núcleo del comprimido

5 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 disolución de 5 g de dodecilsulfato de sodio y 10 g de polivinilpirrolidona en alrededor de 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca y se vuelve a tamizar. Después se le añaden 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla todo bien y se comprime en forma de comprimidos, obteniéndose 10.000 comprimidos, con 10 mg de principio activo cada uno.

Recubrimiento

10 A una disolución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le añade una disolución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. A continuación se le añaden 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. Esta última disolución se añade a la anterior y después se le añaden 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 así obtenida en un equipo para recubrimiento.

15 Espectro antiviral:

Debido al creciente surgimiento de cepas de VIH resistentes a los fármacos, los presentes compuestos se analizaron para determinar su potencia contra cepas de VIH aisladas clínicamente que albergan varias mutaciones. Estas mutaciones se asocian con la resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa, y dan como resultado virus que muestran diversos grados de resistencia cruzada fenotípica a los fármacos actuales comercialmente disponibles tales como, por ejemplo, AZT y delavirdina.

20 La actividad antiviral del compuesto de la presente invención se evaluó en presencia de VIH de tipo salvaje 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 pCE₅₀. Las columnas IIIB y A-G de la tabla presentan una lista de los valores de pCE₅₀ frente a diversas cepas IIIB y A a G.

25 La cepa IIIB es una cepa VIH-LAI de tipo salvaje

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,

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

30 La cepa E contiene las mutaciones L100I y K103N en la transcriptasa inversa del VIH,

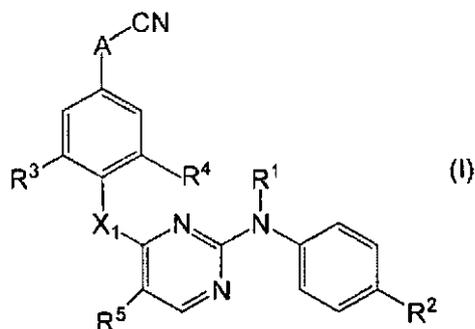
La cepa F contienen las mutaciones K103N e Y181C en la transcriptasa inversa del VIH, y

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.

Compuesto número	IIIB	A	B	C	D	E	F	G
26	9,7	9	9,7	10	8,6	9,2	9,2	6,4
13	9,4	8,6	9,2	9,2	8,5	8,2	8,4	6
27	7,9	3,3	7,9	7,3	6,5	6,5	6,6	4,6
28	8,8	7,9	8,6	8,3	7,3	7	7,3	4,7
29	8,4	7	8,2	7,7	6,2	7	6,4	4,6
30	7,7	7,3	7,2	6,9	6,5	6,4	6,5	5
31	8,5	8,2	8,5	8,5	8,2	8,2	8,2	5,1
32	8,5	8,5	8,7	9,3	8,6	8,6	8,7	6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o formas estereoquímicamente isómeras del mismo, en la que

A es -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-;

cada R¹ es independientemente hidrógeno, arilo, formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo;

10 R² es hidroxilo, halo, alquilo de C₁₋₆, carboxilo, ciano, -C(=O)R⁶, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo;

X₁ es -NR¹-, -O-, -S-, -S(=O)_p-;

R³ es H, alquilo de C₁₋₆, halo;

R⁴ es H, alquilo de C₁₋₆, halo;

15 R⁵ es nitro, amino, mono- y di-alquil C₁₋₄-amino, arilo, halo, -CO-H, -CO-R⁶, -COOR⁷, -NH-C(=O)H, -NH-C(=O)R⁶, -CH=N-O-R⁸;

R⁶ es alquilo de C₁₋₄, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, o polihalo-alquilo de C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo de C₁₋₆;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, arilo;

cada p es 1 ó 2;

20 cada arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo de C₁₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₆, amino-alquilo de C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃₋₇, alcoxi de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquil C₁₋₆-tio, ciano, nitro, polihalo-alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquil C₁₋₆-oxi, aminocarbonilo.

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

25 A es -CH₂-CH₂- o -CH=CH-;

R¹ es hidrógeno, o alquilo de C₁₋₆;

R² es ciano o aminocarbonilo;

X₁ es -NR¹-, -O-;

R³ es H, alquilo de C₁₋₆, halo;

30 R⁴ es H, alquilo de C₁₋₆, halo;

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que

R⁶ es alquilo de C₁₋₄, amino, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino;

R⁷ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo de C₁₋₆, hidroxil-alquilo de C₁₋₆, amino-alquilo de C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, cilcoalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquil C₁₋₆-tio, ciano, nitro, polihalo-alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquil C₁₋₆-oxi, aminocarbonilo.

5

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 3, en el que

A es -CH₂-CH₂- o -CH=CH-;

R¹ es hidrógeno;

R² es ciano;

10

X₁ es -NH- o -O-;

R³ es H, alquilo de C₁₋₄, halo;

R⁴ es H, alquilo de C₁₋₄, halo.

5. Un compuesto según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que

R⁶ es alquilo de C₁₋₄, amino o dimetilamino;

15

R⁷ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, hidroxil-alquilo de C₁₋₆, amino-alquilo de C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquil C₁₋₆-tio, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo.

20

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es -CH=CH-; X₁ es -NH-; R³ es metilo o halo; R⁴ es metilo o halo; R⁶ es amino o dimetilamino.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R⁵ es nitro; o

25

R⁵ es amino; mono- y di-alquil C₁₋₄-amino; -NH-C(=O)H, -NH-C(=O)R⁶.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R⁵ es amino; mono- y di-alquil C₁₋₄-amino.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R⁵ es arilo; o

30

R⁵ es halo.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R⁵ es halo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R⁵ es -CO-H, -CO-R⁶, -COOR⁷.

35

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R⁵ es -CH=N-O-R⁸.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que

R⁸ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como un medicamento.

15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, con principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.