

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 666**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2007 E 07727583 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2004632**

54 Título: **Pirimidinas 5-amido-sustituidas inhibidoras del HIV**

30 Prioridad:

**30.03.2006 EP 06112044**

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

**06.06.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)  
Eastgate Village  
Eastgate, Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, JERÔME EMILE GEORGES;  
PAUGAM, MIKAËL y  
DELEST, BRUNO FRANÇOIS MARIE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 465 666 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 5-amido-sustituidas inhibidoras del HIV.

Esta invención se refiere a pirimidinas 5-amido-sustituidas que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del HIV (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), la preparación de las mismas y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

La resistencia del virus HIV contra los fármacos HIV disponibles actualmente continúa siendo una causa importante de fracaso de la terapia. Esto ha conducido a la introducción de terapia de combinación de dos o más agentes anti-HIV que tienen normalmente un perfil de actividad diferente. Un progreso importante se logró por la introducción de la terapia HAART (Terapia Anti-Retroviral Altamente Activa), que ha dado como resultado una reducción importante de la morbilidad y mortalidad en las poblaciones de pacientes del HIV tratadas con ella. La HAART implica diversas combinaciones de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTIs), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTIs) e inhibidores de proteasas (PIs). Pero incluso estas terapias multifármaco no eliminan por completo HIV y el tratamiento de larga duración conduce a menudo a multifármaco-resistencia. En muchos casos, el virus resistente es transmitido a individuos recién infectados, dando como resultado opciones limitadas de la terapia para tales pacientes naif al fármaco.

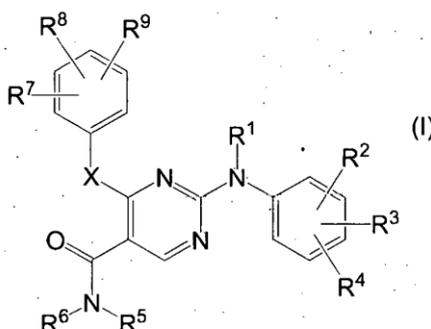
Por consiguiente, existe una necesidad continuada de nuevas combinaciones de ingredientes activos que sean eficaces contra HIV. Nuevos tipos de agentes anti-HIV, diferentes en estructura química y perfil de actividad son necesarios en nuevos tipos de terapia de combinación. El descubrimiento de tales ingredientes activos es por consiguiente una meta a alcanzar sumamente deseable.

La presente invención tiene como objetivo proporcionar nuevas series particulares de derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del HIV. WO 99/50250, WO 00/27825 y WO 01/85700 dan a conocer ciertas aminopirimidinas sustituidas que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del HIV. US 2005/0209221 da a conocer una serie de pirimidina-carboxamidas útiles en el tratamiento de la inflamación, inhibición de la activación y proliferación de células T, y otras enfermedades autoinmunes.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2001, 11, 2235-2239 da a conocer pirimidinas 5-sustituidas que actúan como inhibidores del HIV.

Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en lo que respecta a su estructura así como a su perfil farmacológico. Se ha encontrado que la introducción de ciertos sustituyentes en la posición 5 de pirimidinas específicamente sustituidas da como resultado compuestos, que actúan favorablemente no sólo en términos de su capacidad para inhibir la replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), sino también por su capacidad mejorada para inhibir la replicación de cepas mutantes, en particular cepas que se han vuelto resistentes a uno o más fármacos NNRTI conocidos, cepas a las que se hace referencia como cepas HIV multifármaco-resistentes.

Así, en un aspecto, la presente invención concierne a compuestos de fórmula



las formas estereoquímicamente isómeras, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de las mismas, los hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas, los N-óxidos de las mismas, en donde cada R<sup>1</sup> es independientemente hidrógeno; arilo; formilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halo; C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; carboxilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi; -C(=O)R<sup>10</sup>; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, o -C(=O)R<sup>10</sup>; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con halo, ciano o -C(=O)R<sup>10</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, o -C(=O)R<sup>10</sup>;

R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente hidroxilo; halo; C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; carboxilo; C<sub>1-6</sub>-alquiloxycarbonilo; formilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi; -C(=O)R<sup>10</sup>; -S(=O)r<sup>10</sup>; -NH-S(=O)r<sup>10</sup>; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH<sub>2</sub>; -NHC(=O)R<sup>10</sup>; Het; -Y-Het; C<sub>1-12</sub>alquilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het o con C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>2-12</sub>alquenilo

sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het o con C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>2-12</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het, o con C<sub>1-6</sub>alquiloxi;

5 R<sup>5</sup> es C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; arilo; Het; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxil C<sub>1-6</sub>alquiloxi, ciano, amino, mono- y di-C<sub>1-6</sub>alquilamino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, arilo, Het, dioxolanilo sustituido opcionalmente con uno o dos Radicales C<sub>1-6</sub>alquilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperazinilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, arilC<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, y C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; o R<sup>5</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con dos radicales C<sub>1-6</sub>alquiloxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo; o

10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo; piperazinilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo;

cada R<sup>10</sup> es independientemente C<sub>1-6</sub>alquilo, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, o polihalo-C<sub>1-6</sub>alquilo;

X es -NR<sup>1</sup>-, -O-, -C(=O)-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -S-, -S(=O)r-;

cada Y es independientemente -NR<sup>1</sup>-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)r-;

15 cada r es independientemente 1 o 2;

20 cada Het es independientemente piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, quinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de C<sub>1-6</sub>alquilo, halo, hidroxil ciano, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>2-12</sub>alquenilo sustituido con halo, hidroxil o con ciano;

25 cada arilo es independientemente fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxil mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono y di(C<sub>1-6</sub>alquil)-aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, fenilC<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, aminosulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, fenilo, Het, y -Y-Het.

30 Como se utiliza anteriormente o más adelante en esta memoria, C<sub>1-4</sub>alquilo 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, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo; 2-metilpropilo, t.butilo; C<sub>1-6</sub>alquilo 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 C<sub>1-4</sub>alquilo y 1-pentilo, 2-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilbutilo, 3-metilpentilo y análogos; C<sub>1-2</sub>alquilo define metilo o etilo; C<sub>3-7</sub>cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferidos entre C<sub>1-6</sub>alquilo son C<sub>1-4</sub>alquilo o C<sub>1-2</sub>alquilo.

Preferidos entre C<sub>3-7</sub>Cicloalquilo son ciclopentilo y ciclohexilo.

35 El término "C<sub>2-6</sub>alquenilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces saturados carbono-carbono y al menos un enlace doble, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-metil-1-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-pentenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo y análogos. Se prefieren C<sub>2-6</sub>alquenilos que tienen un solo enlace doble. De interés entre los radicales C<sub>2-6</sub>alquenilo son los radicales C<sub>2-4</sub>alquilo. El término "C<sub>3-6</sub>alquenilo" es como C<sub>2-6</sub>alquenilo pero está limitado a radicales hidrocarbonados insaturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. En los casos en que un C<sub>3-6</sub>alquenilo está unido a un heteroátomo, el átomo de carbono unido al heteroátomo es con preferencia saturado. El término "C<sub>2-12</sub>alquenilo" es como C<sub>2-6</sub>alquenilo pero tiene de 2 a 12 átomos de carbono e incluye los radicales C<sub>2-6</sub>alquenilo y los homólogos superiores tales como 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-metil-1-hexenilo, 1,2-dimetil-1-pentenilo, 2-metil-1-hexenilo, 2-etil-2-pentenilo, 3-propil-2-hexenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 1-nonenilo, 1-decenilo, 1-undecenilo, 1-dodecenilo y análogos. Preferidos entre C<sub>2-12</sub>alquenilo son los radicales C<sub>2-6</sub>alquenilo.

50 El término "C<sub>2-6</sub>alquinilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un enlace triple, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 2-metil-2-butinilo, 2-metil-2-pentinilo y análogos. Se prefieren C<sub>2-6</sub>alquinilos que tienen un solo enlace triple. De interés entre los radicales C<sub>2-6</sub>alquinilo son los radicales C<sub>2-4</sub>alquilo. El término "C<sub>3-6</sub>alquinilo" es como C<sub>2-6</sub>alquinilo pero está limitado a radicales hidrocarbonados insaturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. En los casos en que un C<sub>3-6</sub>alquinilo está unido a un heteroátomo, el átomo de carbono unido al heteroátomo es con preferencia saturado. El término "C<sub>2-12</sub>alquinilo" es como C<sub>2-6</sub>alquinilo pero tiene de 2 a 12 átomos de carbono e incluye los radicales C<sub>2-6</sub>alquinilo y los homólogos superiores tales como 1-heptinilo, 2-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 1-noninilo, 1-decinilo, 1-undecinilo, 1-dodecinilo y

análogos. Preferidos entre C<sub>2-12</sub>alquino son los radicales C<sub>2-6</sub>alquino.

Como se utiliza en esta memoria, 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.

- 5 Los términos carboxilo, carboxi e hidroxicarbonilo hacen referencia a un grupo -COOH.

El término "halo" es genérico para fluoro, cloro, bromo o yodo.

- 10 El término "polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo" como grupo o parte de un grupo, v.g. en polihaloC<sub>1-6</sub> alcoxi, se define como C<sub>1-6</sub>alquilo mono- o polihalo-sustituido, en particular C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más átomos de halógeno, tal como metilo o etilo con uno o más átomos fluoro, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, trifluoro-etilo. Se prefiere trifluorometilo. Se incluyen también grupos perfluoroC<sub>1-6</sub>alquilo, que son grupos C<sub>1-6</sub>alquilo en los que la totalidad de los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos fluoro, v.g. pentafluoroetilo. En caso de que más de un átomo de halógeno está unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

- 15 Debe entenderse que cualquiera de los heterociclos mencionados en las definiciones de Het comprende cualquier isómero tal como por ejemplo oxadiazol, que puede ser 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, o 1,2,3-oxadiazol; análogamente para tiadiazol que puede ser 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, o 1,2,3-tiadiazol; y de modo similar, imidazol puede ser 1H-imidazol o 3H-imidazol.

- 20 Siempre que existe un radical en la definición de los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los subgrupos especificados en esta memoria, dicho radical es independientemente como se ha especificado arriba en la definición de los compuestos de fórmula (I) o en las definiciones más restringidas que se especifican más adelante en esta memoria.

Debería indicarse también que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden encontrarse en cualquier parte en dicho resto con tal que el mismo sea químicamente estable. Por ejemplo, piridina incluye 2-piridina, 3-piridina y 4-piridina; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

- 25 Cuando cualquier variable (v.g. halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, arilo, Het, etc.) existe más de una vez en cualquier resto, cada definición es independiente.

Debe entenderse que cualesquiera definiciones limitadas de los radicales especificados en esta memoria son aplicables al grupo de compuestos de fórmula (I) así como a cualquier subgrupo definido o mencionado en esta memoria.

- 30 Las líneas trazadas desde los sustituyentes a los sistemas de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo adecuados.

- 35 El término "compuestos de fórmula (I)", o cualesquiera términos similares tales como "compuestos de la invención" y análogos, debe entenderse que comprende también cualesquiera formas de *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I), que son compuestos de fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados a la forma de *N*-óxido.

- 40 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables que son capaces de formar los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente utilizando los ácidos apropiados, tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, hemisulfúrico, nítrico, fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, aspártico, dodecil-sulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico, y ácidos análogos. Inversamente, dichas formas de sal de adición de ácido se pueden convertir por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal o amina por tratamiento con bases orgánicas o inorgánicas apropiadas. Formas de sal apropiada con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalino-térreo, v.g., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogas, sales con bases orgánicas, v.g. aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de dimetil-amina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol e hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos. Inversamente, la forma de sal se puede convertir por tratamiento con un ácido en la forma de ácido libre.

- 55 La invención comprende también los hidratos y formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son v.g. hidratos, alcoholatos y análogos.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición de los mismos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isómeras. De especial interés son aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

- 5 El término "formas estereoquímicamente isómeras", como se utiliza anteriormente en esta memoria, define la totalidad de las formas estereoquímicamente isómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición de los mismos. A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, 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 sales o solvatos sustancialmente exentas, es decir asociadas con
- 10 menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y muy preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (Z). En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*.
- 15 Los compuestos que tienen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho enlace doble. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son bien conocidos por una persona experta en la técnica.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Tales formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, deben considerarse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

- 20 Debe entenderse también que la presente invención incluye cualesquiera isótopos de los átomos presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

- 25 Siempre que se utilizan anteriormente o más adelante en esta memoria, los términos "compuestos de fórmula (I)", "los presentes compuestos", "los compuestos de la presente invención" o cualesquiera términos equivalentes, y análogamente, los términos "subgrupos de compuestos de fórmula (I)", "subgrupos de los presentes compuestos", "subgrupos de los compuestos de la presente invención" o cualesquiera términos equivalentes, debe entenderse que incluyen los compuestos de fórmula general (I), o subgrupos de los compuestos de fórmula general (I), así como sus sales y estereoisómeros.

- 30 Siempre que se hace mención anteriormente en esta memoria o en lo sucesivo de que los sustituyentes pueden seleccionarse cada uno independientemente de una lista de definiciones, tal como por ejemplo para R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, debe entenderse que se incluyen cualesquiera posibles combinaciones, que son posibles químicamente o que conducen a moléculas con estabilidad química tal que pueden procesarse en procedimientos de farmacéuticos estándar.

La realización A de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde

- 35 R<sup>1</sup> es hidrógeno.

La realización B de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de la realización A, en donde

- 40 (a) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>3-7</sub>ciclo-alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; carboxilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi; -C(=O)R<sup>10</sup>;
- (b) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; carboxilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; -C(=O)R<sup>10</sup>;
- 45 (c) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; ciano; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo;
- (d) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; ciano;
- (e) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo; ciano;
- (f) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> are hidrógeno y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno; halo; ciano.

- 50 La realización C de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A o B, en donde:

- (a) R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente hidroxilo; halo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; carboxilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; formilo; ciano; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; -C(=O)R<sup>10</sup>; Het; -Y-Het; C<sub>1-12</sub>alquilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- y di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; C<sub>2-12</sub>alqueno sustituido

opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- y di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; C<sub>2-12</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het;

- 5 (b) R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente hidroxilo; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo; carboxilo; C<sub>1-6</sub>alquilo-carbonilo; formilo; ciano; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; -C(=O)R<sup>10</sup>; Het; -Y-Het; C<sub>1-12</sub>alquilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; C<sub>2-12</sub>alqueno sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; C<sub>2-12</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; y en donde cada Het en particular se selecciona independientemente de tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, sustituido opcionalmente con halo, C<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, carboxilo, -C(=O)-R<sup>10</sup>;
- 10 (c) R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente hidroxilo; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo; carboxilo; C<sub>1-6</sub>alquilo-carbonilo; ciano; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; -C(=O)R<sup>10</sup>; Het; -Y-Het; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; C<sub>2-6</sub>alqueno sustituido opcionalmente con ciano, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con ciano, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; y en donde cada Het en particular se selecciona independientemente de tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, sustituido opcionalmente con halo, C<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, carboxilo, -C(=O)-R<sup>10</sup>;
- 15 (d) R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente halo; carboxilo; C<sub>1-6</sub>alquilo-carbonilo; ciano; -C(=O)-R<sup>10</sup>; Het; -Y-Het; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; C<sub>2-12</sub>alqueno sustituido opcionalmente con ciano, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; y en donde cada Het en particular se selecciona independientemente de tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, sustituido opcionalmente con halo, C<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, carboxilo, -C(=O)-R<sup>10</sup>;
- 20 (e) R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente ciano; -C(=O)R<sup>10</sup>; Het; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; C<sub>2-6</sub>alqueno sustituido opcionalmente con ciano, -C(=O)-R<sup>10</sup>, Het; y en donde cada Het en particular es independientemente tienilo o furanilo, sustituido cada uno opcionalmente con ciano, -C(=O)-R<sup>10</sup>;
- (f) R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente ciano; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano; C<sub>2-6</sub>alqueno sustituido con ciano.

25 La realización D de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A, B o C, en donde:

- 30 (a) R<sup>5</sup> es C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquilo; arilo; Het; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, amino, mono- y di-C<sub>1-6</sub>alquilamino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, arilo, Het, dioxolanilo sustituido opcionalmente con uno o dos radicales C<sub>1-6</sub>alquilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo-carbonilo, arilC<sub>1-6</sub>alquilo-carbonilo, y C<sub>3-7</sub>cicloalquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están sustituidos forman pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo;

- 35 (b) R<sup>5</sup> es C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquilo; arilo; Het; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, di-C<sub>1-6</sub>alquilamino, C<sub>1-6</sub>alquil-carbonil-amino, arilo, Het, dioxolanilo sustituido con dos radicales C<sub>1-6</sub>alquilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, C<sub>1-6</sub>alquilo-carbonilo, y C<sub>3-7</sub>cicloalquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están sustituidos forman morfolinilo; piperazinilo sustituido con C<sub>1-6</sub>alquilo;

- 40 (c) R<sup>5</sup> es C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, arilo, Het, C<sub>1-6</sub>alquilo-carbonilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

- (d) R<sup>5</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con un radical seleccionado de ciano, Het;

45 en donde en (a), (b), (c) o (d) arilo y Het son como en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o (I'), o subgrupos de estos compuestos; o en donde en (a), (b), (c) o (d) arilo es fenilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, halo, aminosulfonilo, diC<sub>1-6</sub>alquilamino; y/o Het es piridilo, tienilo, furanilo sustituido cada uno opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo; o en donde en (a), (b), (c) o (d) Het es preferiblemente piridilo; o en donde en (a), (b), (c) o (d) C<sub>3-7</sub> cicloalquilo es ciclopropilo.

50 La realización E de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A, B, C o D, en donde cada arilo puede ser independientemente como se define en esta memoria o en particular cada arilo puede ser independientemente fenilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquilamino), C<sub>1-6</sub>alquilo, aminosulfonilo, Het, siendo el último de modo más particular tiadiazolilo.

5 La realización F de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A, B, C, D o E, en donde cada Het puede ser independientemente como se define en esta memoria o en particular cada Het puede ser independientemente piridilo, tienilo, tiazolilo, furanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo; o de modo más particular cada Het puede ser independientemente piridilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo, tienilo, tiazolilo, furanilo insustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo.

La realización G de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A, B, C, D, E o F, en donde cada R<sup>10</sup> es independientemente C<sub>1-6</sub>alquilo, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino.

10 La realización H de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A, B, C, D, E, F y G, en donde

X es -NR<sup>1</sup>-, -O-, -S-, -S(=O)r-;

X es -NR<sup>1</sup>-, -O-;

X es -NR<sup>1</sup>-;

15 X es -NH-.

La realización I de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A, B, C, D, E, F, G y H, en donde cada Y es independientemente -NR<sup>1</sup>-, -O-, -S-, -S(=O)r-; o cada Y es independientemente -NR<sup>1</sup>-.

20 La realización J de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A, B, C, D, E, F, G, H e I, en donde cada r es independientemente 2.

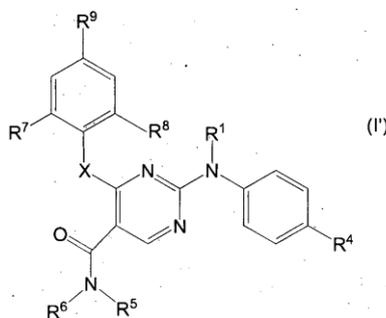
25 La realización K de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A, B, C, D, E, F, G, H, I y J, en donde cada Het es independientemente piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de C<sub>1-6</sub>alquilo, halo, hidroxilo, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-12</sub>alqueno sustituido con halo, hidroxilo o con ciano.

30 La realización L de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tales como los de las realizaciones A, B, C, D, E, F, G, H, I, J y K, en donde cada arilo es independientemente fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los mencionados anteriormente o en particular de:

(a) halo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono y di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, feniloC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, amino-sulfonilo, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminocarbonilo, fenilo, Het, y -Y-Het; o de

35 (b) halo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono y di(C<sub>1-6</sub>alquil)-aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, feniloC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, amino-sulfonilo, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminocarbonilo.

Una realización de la presente invención concierne a compuestos de fórmula



40 las sales de adición farmacéuticamente aceptables o formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se define arriba.

En una realización particular, R<sup>9</sup> en los compuestos de fórmula (I) o (I'), o cualquier subgrupo de los mismos, es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN, -CH=CH-CN, o -C≡C-CN. De interés particular son aquellos compuestos en los que R<sup>9</sup> es el isómero (E) de -CH=CH-CN.

Otra realización se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o (I'), o cualquier subgrupo de los mismos, en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- (i) cada  $R^1$  es independientemente hidrógeno, arilo, formilo,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo;
- 5 (ii)  $R^4$  es hidroxilo, halo,  $C_{1-6}$ alquilo, carboxilo, ciano,  $-C(=O)R^{10}$ , nitro, amino, mono- o di( $C_{1-6}$ alquil)amino, polihalometilo;
- (iii) X es  $-NR^1-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)r-$ ;
- (iv)  $R^7$  es H,  $C_{1-6}$ alquilo, halo;
- (v)  $R^8$  es H,  $C_{1-6}$ alquilo, halo;
- 10 (vi)  $R^5$  es  $C_{3-7}$ cicloalquilo;  $C_{1-6}$ alquilo; arilo; Het;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxilo,  $C_{1-6}$ alquilo, ciano, di- $C_{1-6}$ alquilamino,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilamino, arilo, Het, dioxolanilo sustituido con dos radicales  $C_{1-6}$ alquilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo,  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo, y  $C_{3-7}$ cicloalquilo;
- $R^6$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo; o
- 15  $R^5$  y  $R^6$  considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están sustituidos forman morfolinilo; piperazinilo sustituido con  $C_{1-6}$ alquilo;
- (vii)  $R^6$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo; o in particular,  $R^6$  es hidrógeno;
- (viii) cada arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto,  $C_{1-6}$ alquilo, hidroxilo- $C_{1-6}$ alquilo, amino- $C_{1-6}$ alquilo, mono y di( $C_{1-6}$ alquil) amino- $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo,  $C_{3-7}$ cicloalquilo,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilo, ciano, nitro, polihalo- $C_{1-6}$ alquilo, polihalo- $C_{1-6}$ alquilo, aminocarbonilo.
- 20

Otra realización se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o (I'), o cualquier subgrupo de los mismos, en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- (i)  $R^9$  es  $-CH_2-CH_2-CN$  o  $-CH=CH-CN$ , o en particular en donde  $R^9$  es  $-CH=CH-CN$ ,
- (ii)  $R^1$  es hidrógeno, formilo,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo;
- 25 (ii-a)  $R^1$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo;
- (ii-b)  $R^1$  es hidrógeno, metilo;
- (ii-c)  $R^1$  es hidrógeno,
- (iii)  $R^4$  es ciano, aminocarbonilo; o en donde (iii-a)  $R^2$  es ciano.
- (iv) X es  $-NR^1-$ ,  $-O-$ ;
- 30 (iv-a) X es  $-NR^1-$ ,
- (iv-b) X es  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-4}alquil)-$ ,  $-O-$ ;
- (iv-c) X es  $-NH-$ ;
- (v)  $R^7$  es H,  $C_{1-6}$ alquilo, halo;
- (v-a)  $R^7$  es H,  $C_{1-4}$ alquilo, halo;
- 35 (v-b)  $R^7$  es  $C_{1-4}$ alquil
- (vi)  $R^8$  es H,  $C_{1-6}$ alquilo, halo;
- (vi-a)  $R^8$  es H,  $C_{1-4}$ alquilo, halo;
- (vi-b)  $R^8$  es  $C_{1-4}$ alquilo.
- 40 (vii)  $R^5$  es  $C_{3-7}$ cicloalquilo;  $C_{1-6}$ alquilo; arilo, Het,  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxilo,  $C_{1-6}$ alquilo, ciano, di- $C_{1-6}$ alquilamino,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilamino, arilo, Het, dioxolanilo sustituido con dos radicales  $C_{1-6}$ alquilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo,  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo, y  $C_{3-7}$ cicloalquilo;
- $R^6$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están sustituidos forman morfolinilo; piperazinilo sustituido con C<sub>1-6</sub>alquilo,

(viii) R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo; o in particular, R<sup>6</sup> es hidrógeno.

5 Todavía otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) o (I') son aquellos compuestos de fórmula (I) o (I'), o cualquier subgrupo de los mismos, en donde

(a) R<sup>10</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo; o en donde (b) R<sup>10</sup> es hidrógeno o C<sub>1-2</sub>alquilo.

Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) o (I'), o cualquier subgrupo de dichos compuestos, en donde

10 (a) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxil, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono y di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxil, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxil, aminocarbonilo;

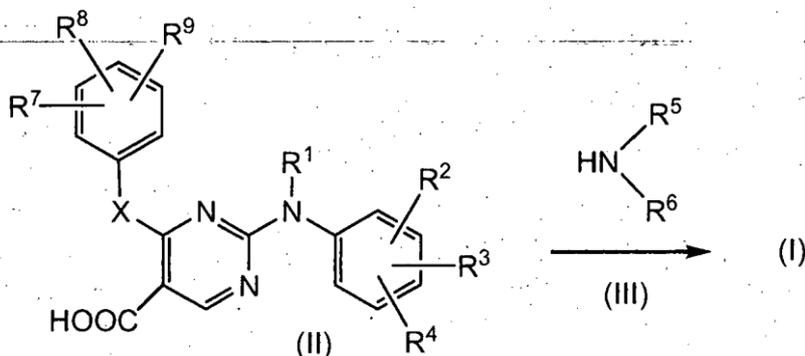
15 (b) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxil, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono y di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxil, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, trifluorometil, trifluorometoxil, aminocarbonilo;

(c) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxil, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquilo, amino-C<sub>1-6</sub>alquilo, mono y di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxil, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, ciano, nitro, trifluorometil;

20 (d) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxil, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxil, ciano, nitro, trifluorometil.

De particular interés son los compuestos núms. 9, 10, 12, 14, 15, 19, 21, 23, 33, 37, 45, 46, 47, 49, 53, 54, y en particular los compuestos núms. 15 y 46, enumerados en las Tablas de la parte experimental.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un ácido carboxílico o una forma activa del mismo (II) con una amina (III), en una reacción de formación de enlace amida:

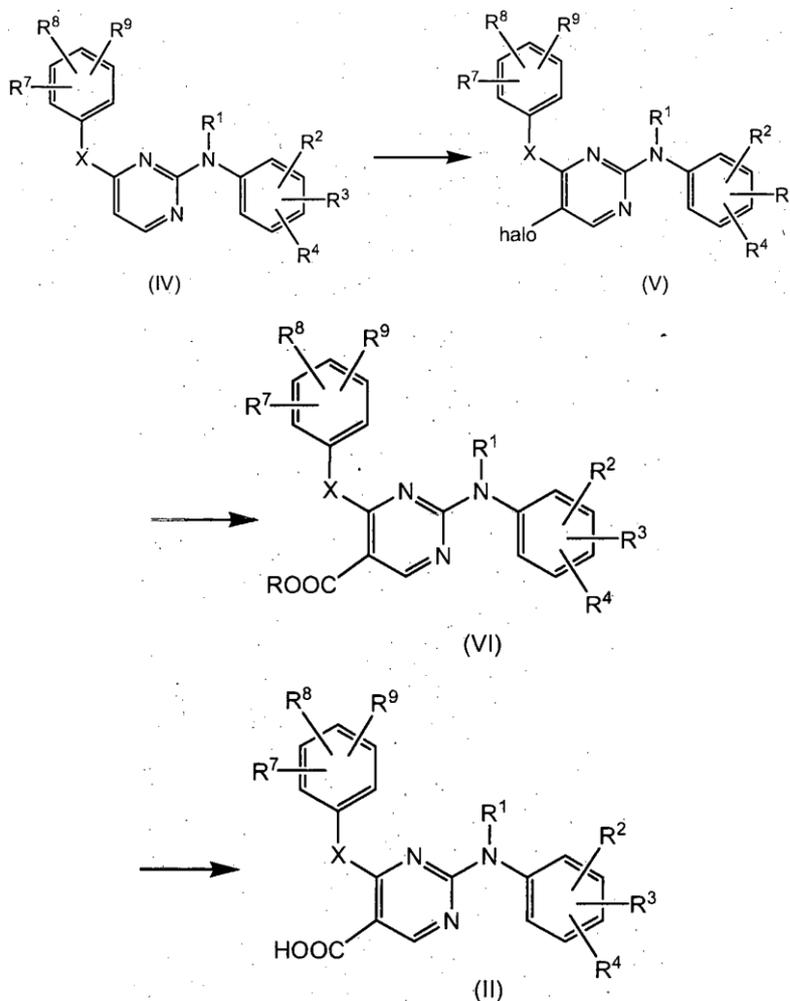


30 La reacción de formación de enlace amida puede realizarse haciendo reaccionar el material de partida (II) en presencia de un agente de acoplamiento con una amina (III) o por conversión de la funcionalidad carboxilo en (II) en una forma activa tal como un éster activo o un haluro de ácido carboxílico, en particular un cloruro o bromuro de ácido, azida, anhídrido mixto de ácido carbónico-carboxílico (v.g. por reacción con cloroformiato de isobutilo), o un éster activo (v.g. un éster de *p*-nitrofenilo, éster pentaclorofenílico, imido-éster *N*-hidroxisuccínico). La amina (III) puede hacerse reaccionar también con un alquiléster inferior de ácido carboxílico, derivado de (III), en particular un éster metílico o etílico. Ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen las carbodiimidias (diclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, o carbodiimida soluble en agua tal como *N*-etil-*N'*-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida) o carbonildiimidazoles. Puede recomendarse la adición de un catalizador adecuado para aumentar la velocidad de reacción, v.g. en el método de la carbodiimida por adición de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP.

40 Las reacciones de formación de enlace amida se conducen preferiblemente en disolventes inertes en la reacción, tales como hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, cloroformo, disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, éteres tales como tetrahidrofurano. En muchos casos, las reacciones de acoplamiento tienen lugar en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, v.g. trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, o 4-DMAP.

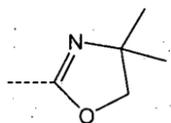
Los compuestos intermedios (II) se pueden preparar por halogenación en primer lugar de un material de partida de fórmula (IV), que se puede preparar como se describe en WO 03/016306. Otros grupos lábiles pueden introducirse por reemplazamiento del grupo halo utilizando reactivos adecuados. Los compuestos intermedios (V) así obtenidos

- 5 se convierten en los compuestos intermedios correspondientes (VI), que tienen un grupo -COOR en la posición 5 del resto pirimidina. En este grupo, R puede ser un radical C<sub>1-6</sub>alquilo, en particular un radical C<sub>1-2</sub> alquilo. En un paso inmediatamente siguiente, los compuestos intermedios (VI) se hacen reaccionar con CO gaseoso presurizado en presencia de un alcohol C<sub>1-6</sub>, en particular metanol o etanol, y un catalizador adecuado, v.g. diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II). Los compuestos intermedios (VI) se convierten a su vez en los ácidos correspondientes (II) por la reacción conocida en la técnica de conversión de ésteres en ácidos en condiciones básicas o ácidas.

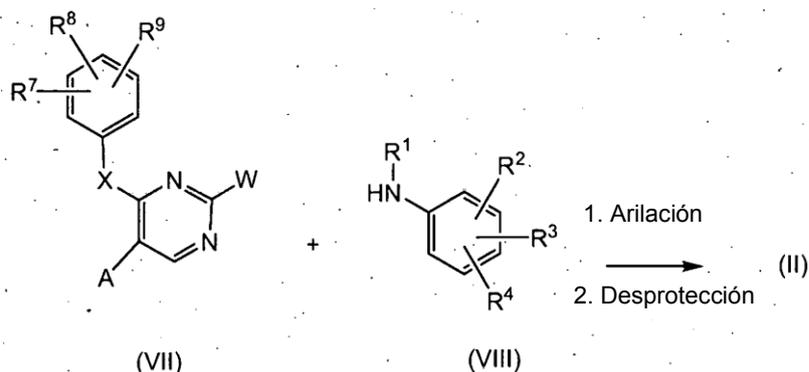


- 10 Los compuestos intermedios (IV) en el esquema de reacción anterior se han descrito en WO 99/50250 o se pueden preparar siguiendo procedimientos de síntesis descritos en esta referencia.

Los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VII), en donde W representa un grupo lábil adecuado, como se ha especificado arriba, y A representa un grupo carboxilo protegido tal como un grupo

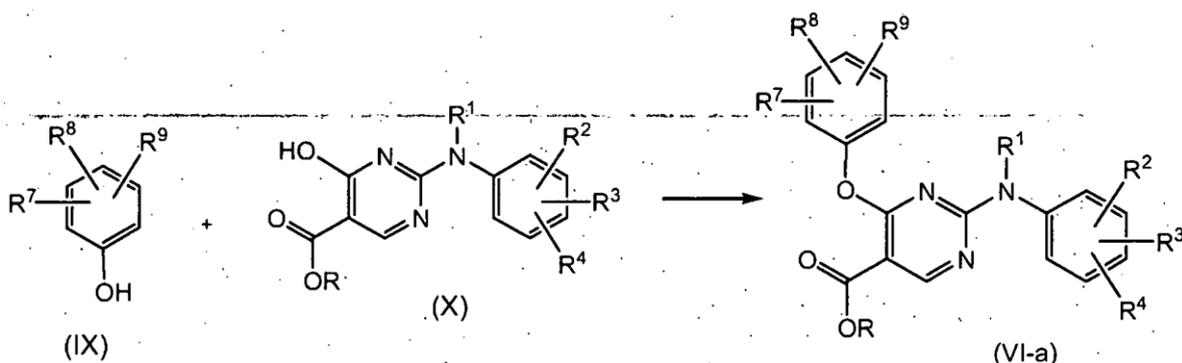


- 15 con un compuesto intermedio de fórmula (VIII).



La reacción de (VII) con (VIII) se conduce típicamente en presencia de un disolvente adecuado. Disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes, tales como por ejemplo etanol, 2-propanol; disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidiona; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o propilen-glicol-monometiléter. Las condiciones para la eliminación del grupo protector de carboxilo dependen de la naturaleza del grupo que se utilice. Por ejemplo, para el grupo dihidrooxazol arriba mencionado, la eliminación será por tratamiento con un ácido.

Los compuestos intermedios de fórmula (VI) en donde X es O, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (VI-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IX) con un compuesto intermedio de fórmula (X) en un tipo de reacción de Mitsunobu, es decir por reacción de los materiales de partida con un reactivo azodicarboxilato/trifenil-fosfina, por ejemplo, por ejemplo diisopropilazodicarboxilato (DIAD), en un disolvente tal como metanol o THF.



Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno terciario en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxidación en *N* puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico halo-sustituido, v.g. ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidro-peróxido de terc.butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir ulteriormente unos en otros utilizando reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) en donde  $R^2$  o  $R^3$  es hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde uno o más de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  o  $R^8$  representa halo, por reacción con un agente adecuado de introducción de halógeno, v.g. *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, en presencia de un disolvente adecuado, v.g. ácido acético. Los compuestos de fórmula (I) en donde  $R^1$  representa  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde  $R^1$  representa hidrógeno, por reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido o metóxido de sodio. Donde  $R^1$  es *t*.butiloxycarbonilo, los compuestos correspondientes en los que  $R^1$  es hidrógeno se preparan por tratamiento con ácido trifluoroacético.

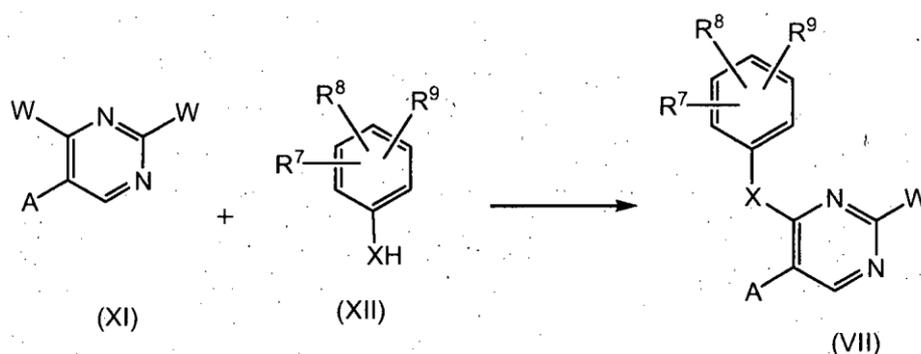
Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Formas puras estereoquímicamente isómeras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, v.g. distribución en contracorriente, cromatografía líquida y métodos análogos. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas por conversión primeramente de dichas mezclas racémicas con

agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros; separación física subsiguiente de dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas; v.g. cromatografía líquida y métodos análogos; y finalmente, conversión de dichas sales o compuestos diastereoisómeros separados en los enantiómeros correspondientes. Pueden obtenerse también formas puras estereoquímicamente isómeras a partir de las formas puras estereoquímicamente isómeras de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados, con la condición de que las reacciones que intervienen ocurran estereoespecíficamente.

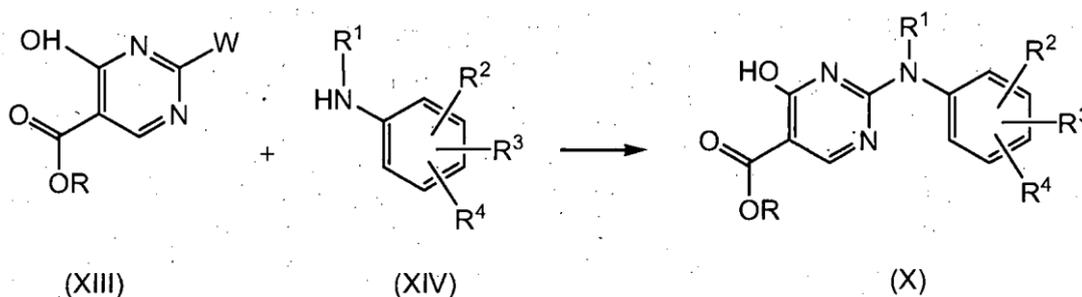
Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) y sus compuestos intermedios implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XI), en donde W es como se ha especificado arriba, con un compuesto intermedio de fórmula (XII), en presencia de un disolvente adecuado, v.g. tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, v.g.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . El grupo "A" en el esquema de reacción siguiente es como se define arriba, pero puede representar también un éster carboxílico (-COOR en donde R es como se ha descrito arriba), que se convierte en un grupo carboxilo protegido, que puede ser como se ha descrito arriba.



Los compuestos intermedios (X) se pueden preparar como sigue:



W y R en el esquema anterior son como se ha especificado arriba.

Los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades antirretrovirales (propiedades inhibitorias de la transcriptasa inversa), en particular contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), que es el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en los humanos. El virus HIV infecta preferiblemente las células T-4 humanas y las destruye o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunitario. Como resultado, un paciente infectado tiene un número continuamente decreciente de células T-4, que además se comportan anormalmente. Por tanto, el sistema de defensa inmunológica es incapaz de combatir las infecciones y neoplasmas y el individuo infectado por HIV muere normalmente por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas con la infección del HIV incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinación progresiva, dando como resultado demencia y síntomas tales como disartria, ataxia y desorientación progresivas. La infección del HIV ha sido asociada adicionalmente con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y complejo afín al SIDA (ARC).

Los presentes compuestos exhiben también actividad contra las cepas del HIV (multi)-fármaco-resistentes, en particular cepas del HIV-1 (multi)-fármaco-resistentes; y de modo más particular los presentes compuestos exhiben actividad contra cepas del HIV, especialmente cepas del HIV-1 que han adquirido resistencia a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica son aquellos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos distintos de los presentes compuestos y conocidos por las personas expertas en la técnica, en

particular inhibidores de la transcriptasa inversa comerciales no nucleosídicos. Los presentes compuestos tienen también poca o ninguna afinidad de fijación a la glicoproteína ácida humana  $\alpha$ -1; la glicoproteína ácida humana  $\alpha$ -1 no afecta o lo hace sólo débilmente a la actividad anti-HIV de los presentes compuestos.

5 Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-HIV, especialmente su actividad anti-HIV-1, los compuestos de fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, son útiles en el tratamiento de los individuos infectados por HIV 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 resistencia está mediada por, o depende de, la enzima transcriptasa inversa. Afecciones que pueden prevenirse o tratarse con los compuestos de la presente  
10 invención, especialmente afecciones asociadas con HIV y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo afín al SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), así como enfermedades crónicas del Sistema Nervioso Central causadas por retrovirus tales como, por ejemplo, demencia mediada por HIV y esclerosis múltiple.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse por tanto como medicamentos contra las afecciones arriba mencionadas. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración a  
15 individuos infectados por HIV de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con HIV y otros retrovirus patógenos, especialmente HIV-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones del HIV.

En un aspecto adicional de esta invención se proporcionan compuestos de fórmula (I) para uso en un método de  
20 tratamiento de animales de sangre caliente, con inclusión de humanos, que padecen afecciones asociadas con infección viral, en particular infección del HIV, comprendiendo dicho método la administración a dichos animales de sangre caliente, con inclusión de humanos, de una cantidad anti-viralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en esta memoria. Adicionalmente, se proporciona un método de prevención del desarrollo de afecciones asociadas con infección viral, en particular infección del HIV, en animales de sangre caliente, con  
25 inclusión de humanos, comprendiendo dicho método la administración a dichos animales de sangre caliente, con inclusión de humanos, de una cantidad anti-viralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en esta memoria.

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

30 Los compuestos de la presente invención se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para 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 el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una gran  
35 diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, particularmente, para administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas  
40 tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Se pueden preparar  
45 soluciones inyectables, por ejemplo, en las cuales el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados  
50 opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo importante sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas  
55 maneras, v.g., como un parche transdérmico, como una aplicación local por toque, o como un ungüento.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración por esta vía. Así, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por  
60 inhalación oral o nasal o insuflación, son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

Para ayudar a la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), pueden incluirse en las composiciones ingredientes adecuados, v.g. ciclo-dextrinas. Ciclodextrinas apropiadas son ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , o éteres y éteres mixtos de las mismas en donde uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con C<sub>1-6</sub>alquilo, particularmente metilo, etilo o isopropilo, v.g.  $\beta$ -CD metilada aleatoriamente; hidroxíC<sub>1-6</sub>alquilo, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxi-C<sub>1-6</sub>alquilo, particularmente carboximetilo o carboxi-etilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, particularmente acetilo. Especialmente dignos de mención como complejantes y/o solubilizadores son  $\beta$ -CD,  $\beta$ -CD metilada aleatoriamente, 2,6-dimetil- $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\beta$ -CD, 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD y (2-carboximetoxi)propil- $\beta$ -CD, y en particular 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD (2-HP- $\beta$ -CD).

El término éter mixto denota derivados de ciclodextrina en los cuales al menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con grupos diferentes tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

La sustitución molar (M.S.) media se utiliza como medida del número medio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución (D.S.) medio se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Los valores M.S. y D.S. pueden determinarse por diversas técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de masas (MS) y espectroscopia infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica utilizada, se pueden obtener valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferiblemente, como se mide por espectrometría de masas, el M.S. está comprendido entre 0,125 y 10, y el D.S. está comprendido entre 0,125 y 3.

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

El término "una dispersión sólida" utilizado más adelante en esta memoria define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en su caso el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, en donde un componente está dispersado más o menos uniformemente por todo el otro componente o componentes (en el caso de inclusión de agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, conocidos generalmente en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y análogos). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en todas sus partes o está constituido por una sola fase como se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que los componentes de las mismas están por lo general fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran. Esta ventaja puede explicarse probablemente por la facilidad con la cual dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando están en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastro-intestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

El término "una dispersión sólida" comprende también dispersiones, que son menos homogéneas en todas sus partes que las soluciones sólidas. Tales dispersiones no son química y físicamente uniformes en todas sus partes o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" se refiere también a un sistema que tiene dominios o pequeñas regiones en las cuales compuestos amorfos, microcristalinos o cristalinos de fórmula (I), o polímeros amorfos, microcristalinos o cristalinos solubles en agua, o ambos, están dispersados más o menos uniformemente en otra fase que comprende polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I), o una solución sólida que comprende compuesto de fórmula (I) y polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcados de forma muy particular por alguna característica física, de tamaño pequeño, y distribuidos uniforme y aleatoriamente por toda la dispersión sólida.

Existen diversas técnicas para preparación de las dispersiones sólidas, que incluyen extrusión en fusión, secado por pulverización, y disolución- evaporación.

El proceso de solución- evaporación comprende los pasos siguientes:

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

b) calentar la solución resultante del punto a), opcionalmente a vacío, hasta que se evapora el disolvente. La solución puede verterse también sobre una gran superficie a fin de formar un film delgado, seguido por evaporación del disolvente a partir del mismo.

En la técnica de secado por pulverización, los dos componentes se disuelven también en un disolvente apropiado y la solución resultante se pulveriza luego a través de la tobera de un secador de pulverización, seguido por evaporación del disolvente a partir de las gotitas resultantes a temperaturas elevadas.

La técnica preferida para preparación de dispersiones sólidas es el proceso de extrusión en fusión, que comprende los pasos siguientes:

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

- b) opcionalmente, mezclar aditivos con la mezcla así obtenida,
- c) calentar y preparar en forma de composición la mezcla así obtenida hasta que se obtiene una masa fundida homogénea,
- d) forzar la masa fundida así obtenida a través de una o más toberas; y
- 5 e) enfriar la masa fundida hasta que se solidifica.

Los términos "masa fundida" y "fusión" no sólo significan hacer referencia a la transición de un estado sólido a un estado líquido, sino también hacer referencia también a la transición a un estado vítreo o un estado gomoso, en el cual es posible que un componente de la mezcla llegue a estar embebido más o menos homogéneamente en el otro. En casos particulares, un componente fundirá y el otro u otros componentes se disolverán en la masa fundida formando así una solución que, después de enfriamiento, puede formar una solución sólida que tenga propiedades de disolución ventajosas.

Después de preparar las dispersiones sólidas como se ha descrito anteriormente en esta memoria, los productos obtenidos pueden molerse y tamizarse opcionalmente. El producto de dispersión sólida puede molerse o triturarse en partículas que tienen un tamaño de partícula menor que 600  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor que 400  $\mu\text{m}$ , y muy preferiblemente menor que 125  $\mu\text{m}$ .

Las partículas preparadas como se describe anteriormente en esta memoria pueden formularse luego por técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéuticas tales como tabletas y cápsulas.

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 preferiblemente de 1 a 700 mPa.s, y muy preferiblemente de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquil-alquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metal alcalino de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y polisacáridos tales como trehalosa, ácido alginico o sales de metal alcalino y amonio del mismo, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma de xantano, ácidos poliacrílicos y sales de los mismos, ácidos polimetacrílicos y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, poli(óxidos de alquileo) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Polímeros solubles en agua preferidos son hidroxipropil-metilcelulosas.

Asimismo, pueden utilizarse una o más ciclodextrinas como polímero soluble en agua en la preparación de las partículas arriba mencionadas como se describe en WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas farmacéuticamente aceptables insustituídas y sustituidas conocidas en la técnica, más particularmente  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Ciclodextrinas sustituidas que pueden utilizarse para preparar las partículas arriba descritas incluyen poliéteres descritos en la Patente U.S. 3.459.731. Ciclodextrinas sustituidas adicionales con éteres en los cuales el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina está reemplazado por  $C_{1-6}$  alquilo, hidroxio- $C_{1-6}$  alquilo, carboxi- $C_{1-6}$  alquilo o  $C_{1-6}$  alquilo oxycarbonil- $C_{1-6}$  alquilo, o éteres mixtos de los mismos. En particular, tales ciclodextrinas sustituidas son éteres en los cuales el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina está reemplazado por  $C_{1-3}$ alquilo, hidroxio- $C_{2-4}$ alquilo o carboxio- $C_{1-2}$ alquilo o más particularmente por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboxi-metilo o carboxietilo.

De utilidad particular son los éteres de  $\beta$ -ciclodextrina, v.g. dimetil- $\beta$ -ciclodextrina como se describe en Drugs of the Future, vol. 9, No. 8, p. 577-578 por M. Nogradi (1984) y poliéteres, siendo ejemplos de los mismos v.g. hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina. Un alquiléter de este tipo puede ser un éter metílico con un grado de sustitución de aproximadamente 0,125 a 3, v.g. aproximadamente 0,3 a 2. Una hidroxipropil-ciclodextrina de este tipo puede formarse por ejemplo por la reacción entre  $\beta$ -ciclodextrina y óxido de propileno y puede tener un valor M.S. de aproximadamente 0,125 a 10, v.g. aproximadamente 0,3 a 3. Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas que pueden utilizarse son las sulfobutilciclodextrinas.

La ratio del compuesto de fórmula (I) al polímero soluble en agua puede variar ampliamente. Por ejemplo, pueden aplicarse ratios de 1/100 a 100/1. Ratios interesantes del compuesto de fórmula (I) a ciclodextrina están comprendidas entre aproximadamente 1/10 y 10/1. Ratios más interesantes están comprendidas entre aproximadamente 1/5 y 5/1.

Adicionalmente, puede ser conveniente formular los compuestos de fórmula (I) en la forma de nanopartículas que tienen un modificador de la superficie adsorbido en la superficie de los mismos en una cantidad suficiente para mantener un tamaño medio de partícula eficaz menor que 1000 nm. Modificadores de la superficie útiles se cree que incluyen aquéllos que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I) pero no se unen químicamente a dicho compuesto. Modificadores de la superficie adecuados pueden seleccionarse preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos o inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros,

oligómeros de peso molecular bajo, productos naturales y agentes tensioactivos. Modificadores de la superficie preferidos incluyen agentes tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Otra vía adicional de formulación de los compuestos de fórmula (I) implica una composición farmacéutica por la cual los compuestos de fórmula (I) se incorporan en polímeros hidrófilos, y aplicación de esta mezcla como un film de recubrimiento sobre muchas cuentas pequeñas, produciendo así una composición que puede fabricarse convenientemente y que es adecuada para preparación de formas de dosificación farmacéutica para administración oral. Estas cuentas comprenden un núcleo central, redondeado o esférico, un film de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, una capa de recubrimiento de sellado. Materiales adecuados para uso como núcleos en las cuentas son múltiples, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y firmeza apropiadas. Ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria como se utiliza en esta memoria hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y múltiples segregados de las mismas.

Los expertos en el tratamiento de la infección de HIV podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de tests que se presentan en esta memoria. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz podría ser de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contengan 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosis y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular de que se trate, la gravedad de la afección a tratar, la edad, el peso y estado físico general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en esta memoria son por consiguiente sólo líneas orientativas y no pretenden limitar el alcance o uso de la invención en modo alguno.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como anti-virales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales. Los mismos pueden utilizarse también solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones virales. Los presentes compuestos pueden utilizarse en vacunas y métodos para protección de los individuos contra infecciones virales a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Los compuestos se pueden emplear en tales vacunas sea solos o junto con otros compuestos de esta invención o junto con otros agentes anti-virales de una manera coherente con la utilización convencional de los inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. Así, los presentes compuestos pueden combinarse con adyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrados en cantidades profilácticamente eficaces para proteger los individuos a lo largo de un periodo de tiempo prolongado contra la infección de HIV.

Asimismo, la combinación de uno o más compuestos antirretrovirales adicionales y un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse como medicamento. Así, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en tratamiento anti-HIV. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser cualesquiera compuestos retrovirales conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono-formiato trisódico); inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTIs), v.g. zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), amdoxovir (DAPD), elvucitabina (ACH-126,443), AVX 754 ((-)-dOTC), fozivudina-tidoxilo (FZT), fosfazida, HDP-990003, KP-1461, MIV-210, racivir (PSI-5004), UC-781 y análogos; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTIs) tales como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC120), etravirina (TMC125), rilpivirina (TMC278), DPC-082, (+)-Ca-lanolidina A, BILR-355, y análogos; inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NtRTIs), v.g. tenofovir ((R)-PMPA) y tenofovir-disoproxil-fumarato (TDF), y análogos; inhibidores de la transcriptasa inversa competidores de nucleótidos (NcRTIs), tales como los compuestos descritos en WO2004/046143; inhibidores de proteínas trans-activadoras, tales como Inhibidores de TAT, v.g. RO-5-3335, BI-201, y análogos; inhibidores de REV; inhibidores de proteasas v.g. ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 o LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC126, nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), darunavir (TMC114), fosamprenavir (GW433908 o VX-175), brecanavir (GW-640385, VX-385), P-1946, PL-337, PL-100,

tipranavir (PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649 y análogos; inhibidores de entrada que comprenden inhibidores de fusión (v.g. enfuvirtide (T-20)), inhibidores de fijación e inhibidores de co-receptores, comprendiendo los últimos los antagonistas de CCR5 (v.g. anciviroc, CCR5mAb004, maraviroc (UK-427,857), PRO-140, TAK-220, TAK-652, vicriviroc (SCH-D, SCH-417,690)) y antagonistas de CXR4 (v.g. AMD-070, KRH-27315); ejemplos de inhibidores de entrada son PRO-542, TNX-355, BMS-488,043, BlockAide/CR™, FP 21399, hNM01, nonakina, VGV-1; un inhibidor de la maduración es por ejemplo PA-457; inhibidores de la integrasa viral, v.g. MK-0518, JTK-303 (GS-9137), BMS-538,158; ribozimas; inmunomoduladores; anticuerpos monoclonales; terapia génica; vacunas; siRNAs; RNAs antisentido; microbicidas; inhibidores de dedos de cinc.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en combinación con inmunomoduladores (v.g., bropirimina, anticuerpo  $\alpha$ -interferón anti-humano, IL-2, metionina-encefalina, interferón-alfa, y naltrexona) con antibióticos (v.g. pentamidina-isotiorato), citoquinas (v.g. Th<sub>2</sub>), moduladores de citoquinas, quimioquinas o moduladores de quimioquinas, receptores de quimioquinas (v.g. CCR5, CXCR4), moduladores receptores de quimioquinas, u hormonas (v.g. hormona del crecimiento) para mejorar, combatir o eliminar la infección de HIV y sus síntomas. Dicha terapia de combinación en formulaciones diferentes se puede administrar de modo simultáneo, secuencial o independientemente una de otra. Alternativamente, dicha combinación puede administrarse como una sola formulación, con lo cual los ingredientes activos se liberan de la formulación simultáneamente o por separado.

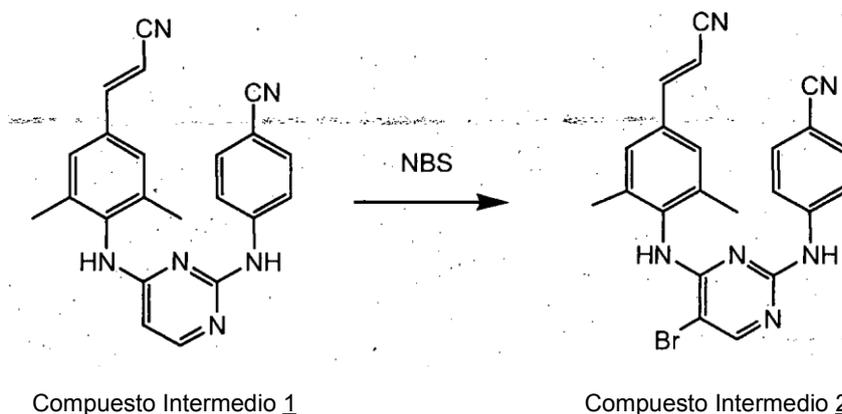
Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en combinación con moduladores de la metabolización después de aplicación del fármaco a un individuo. Estos moduladores incluyen compuestos que interfieren con la metabolización en citocromos, tales como citocromo P450. Es sabido que existen varias isoenzimas del citocromo P450, una de las cuales es el citocromo P450 3A4. Ritonavir es un ejemplo de un modulador de la metabolización por la vía del citocromo P450. Dicha terapia de combinación en formulaciones diferentes, se puede administrar de modo simultáneo, secuencial o independientemente una de otra. Alternativamente, tal combinación puede administrarse como una sola formulación, en cuyo caso los ingredientes activos se liberan de la formulación simultáneamente o por separado. Dicho modulador se puede administrar en la misma o diferente ratio que el compuesto de la presente invención. Preferiblemente, la ratio en peso de dicho modulador frente al compuesto de la presente invención (modulador:compuesto de la presente invención) es 1:1 o menor, siendo más preferiblemente la ratio 1:3 o menor, y siendo convenientemente la ratio 1:10 o menor; más convenientemente, la ratio es 1:30 o menor.

Aunque la presente invención está orientada al uso de los presentes compuestos para prevención o tratamiento de infecciones de HIV, los presentes compuestos pueden utilizarse también como agentes inhibidores para otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para eventos forzosos en su ciclo vital.

Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar la presente invención y no limitar su alcance a los mismos.

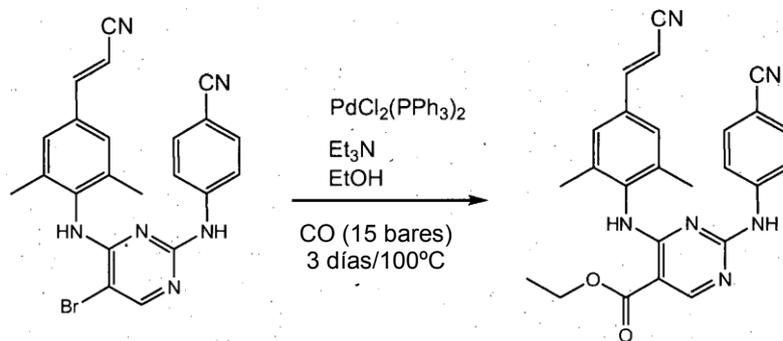
### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Preparación del Compuesto Intermedio 2



Se añadió poco a poco N-bromosuccinimida (0,0393 moles) a la temperatura ambiente al Compuesto Intermedio 1 (0,0327 moles), cuya preparación se describe en WO-03/016306, en CH<sub>3</sub>CN (100 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH<sub>3</sub>CN y se secó, obteniéndose 10,08 g del producto final deseado. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100; 35-70  $\mu$ m). Se recogieron las fracciones puras, se evaporó el disolvente y el residuo se recristalizó en CH<sub>3</sub>CN. Rendimiento: 2,4 g de Compuesto Intermedio 2. Se recogieron las dos fracciones. Rendimiento total: 12,48 g de Compuesto Intermedio 2 (86%, punto de fusión: > 250°C).

#### Ejemplo 2: Preparación del Compuesto Intermedio 3

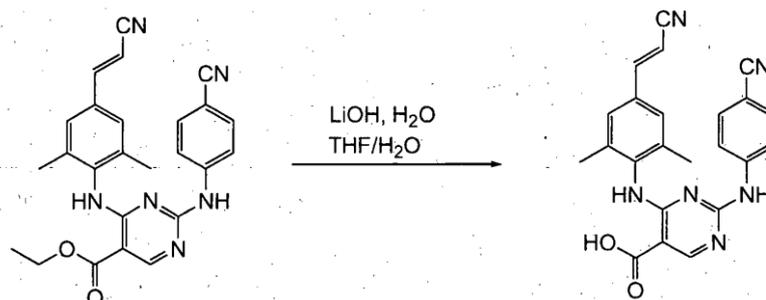


Compuesto Intermedio 2

Compuesto Intermedio 3

Una mezcla de Compuesto Intermedio 2 (0,0247 moles), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,00494 moles) y trietilamina (0,107 moles) en etanol (100 ml) se agitó a 100°C durante 72 horas bajo una presión de 15 bares de monóxido de carbono. La mezcla se vertió en agua y el precipitado se separó por filtración, obteniéndose 6 g de Compuesto Intermedio 3. El filtrado se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99,5/0,5; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,9 g. las dos fracciones se combinaron, obteniéndose 7,9 g de Compuesto Intermedio 3 (73%, punto de fusión: > 250°C).

#### Ejemplo 3: Preparación del Compuesto Intermedio 4



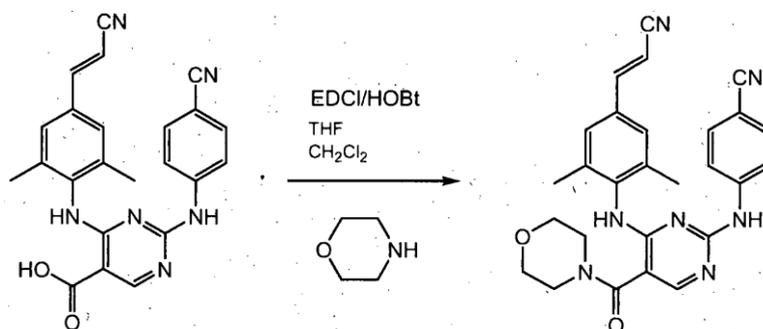
Compuesto Intermedio 3

Compuesto Intermedio 4

Una mezcla de Compuesto Intermedio 3 (0,00456 moles), hidróxido de litio, monohidratado (0,0137 moles) en THF (20 ml) y agua (7 ml) se agitó a 50°C durante una noche. Se evaporó el THF. 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 Intermedio 4 (95%, punto de fusión: > 250°C).

#### Ejemplo 4: Síntesis de Amidas

##### Método A:



Compuesto Intermedio 4

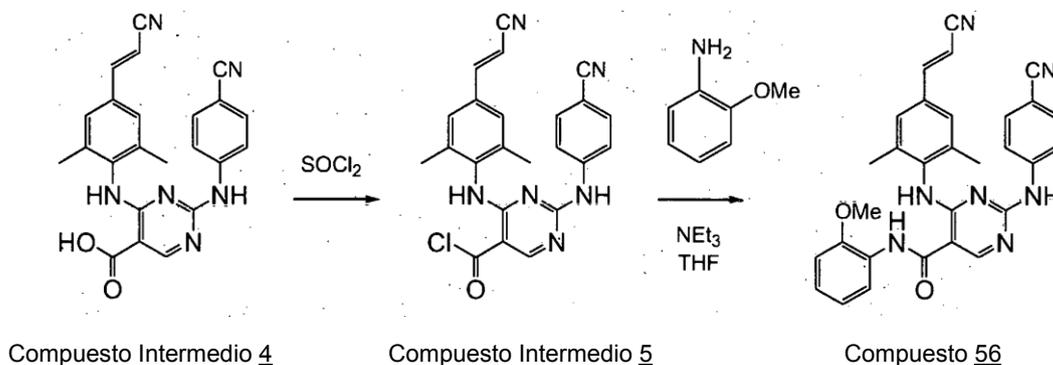
Compuesto 1

Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,000183 milimoles, 1,5 equivalentes) a una mezcla de Compuesto Intermedio 4 (0,00122 milimoles, 1,5 equivalentes) en THF (3 ml). Se añadieron sucesivamente a la mezcla diclorometano (3 ml) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocioruro (0,00183 milimoles, 1,5 equivalentes). Se añadió a esta solución morfolina (0,00183 milimoles, 1,5 equivalentes). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió luego en agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y se extrajo con una mezcla 90/10 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y metanol. La capa

orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1; SiO<sub>2</sub> 70-200). Rendimiento: 0,055 g de Compuesto 1 (94%, punto de fusión: > 250°C).

### Ejemplo 5

#### 5 Método B:

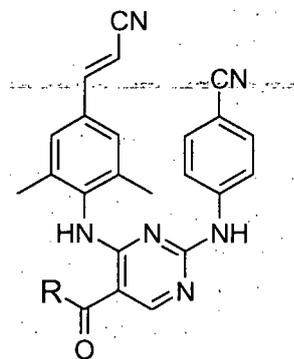


10 Se añadió cloruro de tionilo (7 ml) al Compuesto Intermedio 4 (0,000734 milimoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, y se evaporó luego a sequedad. El residuo se purificó por trituración en dietil-éter. Rendimiento: 0,3 g de Compuesto Intermedio 5 (95%).

15 Una mezcla de Compuesto Intermedio 5 (0,000233 moles), 2-aminoanisol (0,00035 moles, 1,5 equivalentes) y trietilamina (0,00035 moles, 1,5 equivalentes) en THF (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió luego en agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100% a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2; Kromasil 3,5 μm, 150\*30). Rendimiento: 0,052 g de Compuesto 56 (52%, punto de fusión: > 250°C.).

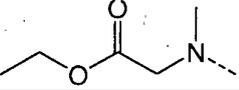
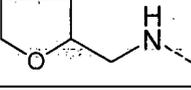
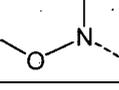
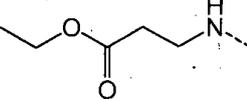
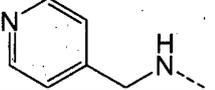
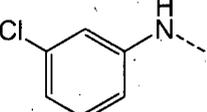
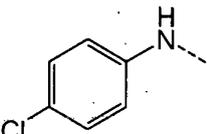
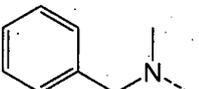
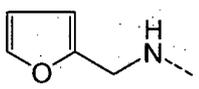
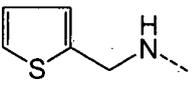
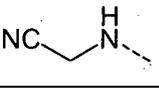
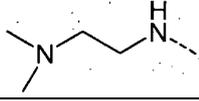
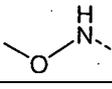
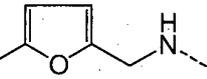
Las tablas siguientes enumeran compuestos que se prepararon o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores.

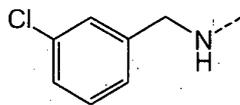
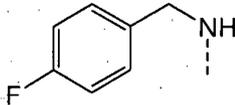
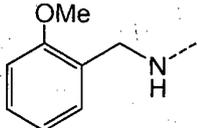
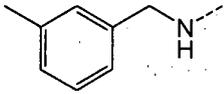
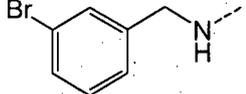
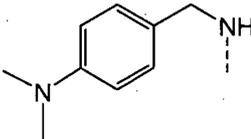
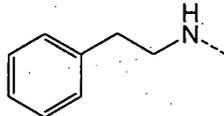
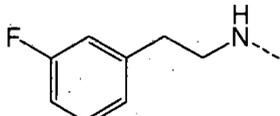
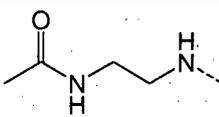
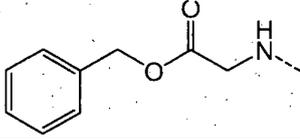
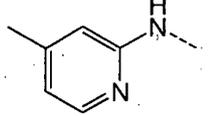
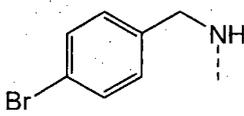
Tabla 1



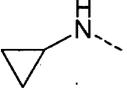
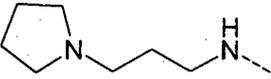
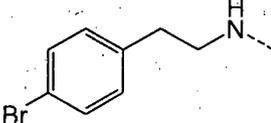
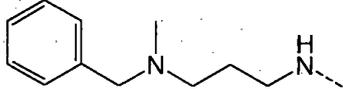
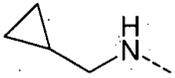
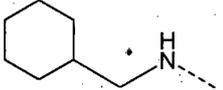
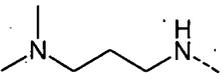
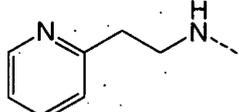
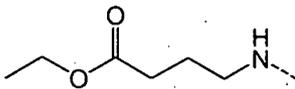
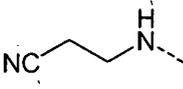
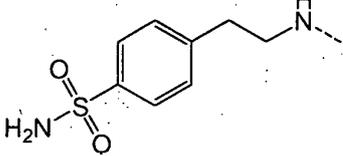
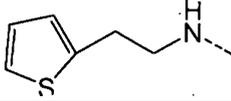
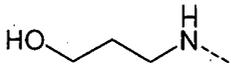
Compuesto No.	Método	R	Datos Físicos y estereoquímica
1	A		(E) Rendimiento 94% > 250 °C
2	A		(E) Rendimiento 69% > 250 °C
3	A		(E) Rendimiento 51% > 250 °C
4	A		(E) Rendimiento 60% 230 °C
5	A		(E) Rendimiento 38% 238 °C
6	A		(E/Z/93/7) Rendimiento 48% 221 °C
7	A		(E) Rendimiento 50% 175 °C
8	A		(E) Rendimiento 43% 218 °C
9	A		(E) Rendimiento 62% 214 °C
10	A		(E) Rendimiento 78% 246 °C

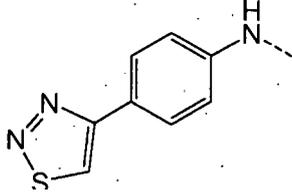
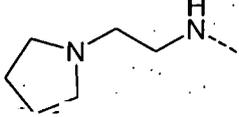
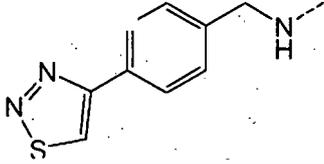
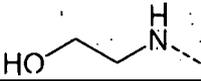
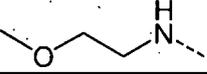
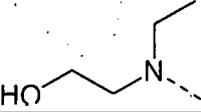
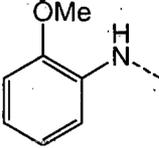
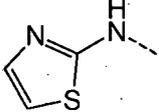
ES 2 465 666 T3

Compuesto No.	Método	R	Datos físicos y estereoquímica
11	A		(E) Rendimiento 60% 227 °C
12	A		(E) Rendimiento 67% 238 °C
13	A		(E) Rendimiento 62% > 250 °C
14	A		(E) Rendimiento 32% 246 °C
15	A		(E) Rendimiento 63% > 250 °C
16	A		(E/Z:96/4) Rendimiento 19% > 250 °C
17	A		(E) Rendimiento 25% > 250 °C
18	A		(E/Z : 96/4) Rendimiento 27% 226°C
19	A		(E) Rendimiento 45% > 250 °C
20	A		(E) Rendimiento 44% > 250 °C
21	A		(E/Z:98/2) Rendimiento 39% > 250 °C
22	B		(E) Rendimiento 68% 226°C
23	B		(E) Rendimiento 28% > 250 °C
24	B		(E) Rendimiento 26% 226 °C

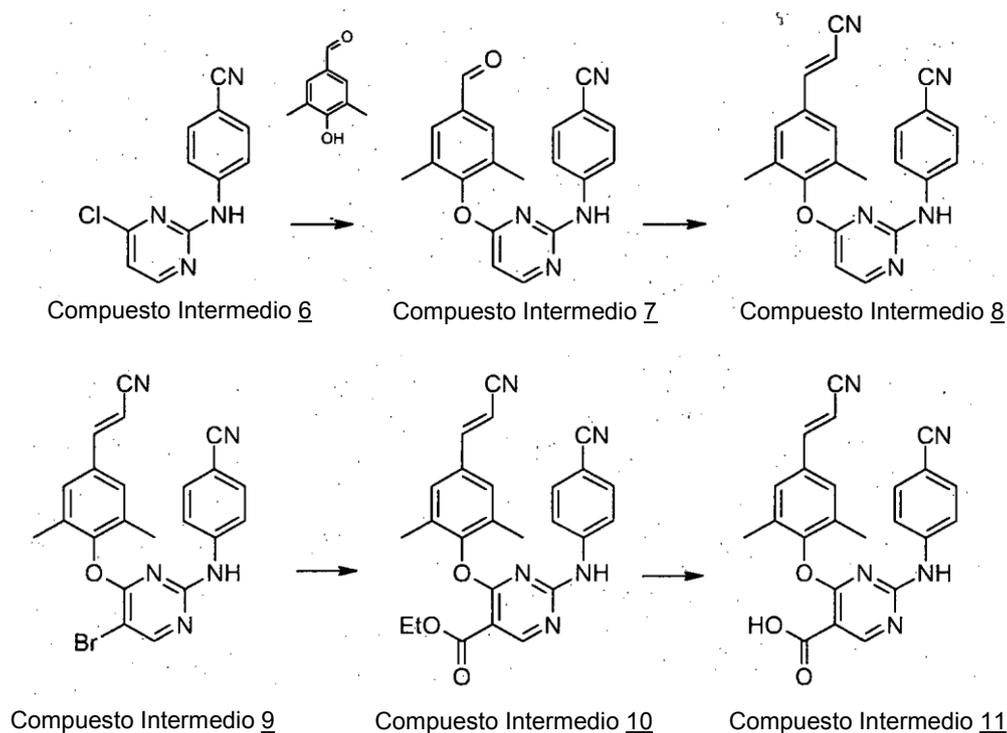
Compuesto No.	Método	R	Datos físicos y estereoquímica
25	A		(E) Rendimiento 37% > 250 °C
26	A		(E) Rendimiento 58% > 250 °C
27	A		(E) Rendimiento 31% > 250 °C
28	A		(E) Rendimiento 59% > 250 °C
29	A		(E) Rendimiento 39% > 250 °C
30	A		(E) Rendimiento 18% > 250 °C
31	A		(E) Rendimiento 53% > 250 °C
32	A		(E) Rendimiento 50% > 250 °C
33	A		(E) Rendimiento 45% > 250 °C
34	A		(E) Rendimiento 9% > 250 °C
35	A		(E) Rendimiento 15% > 250 °C
36	A		(E) Rendimiento 14% > 250 °C

ES 2 465 666 T3

Compuesto No.	Método	R	Datos físicos y estereoquímica
37	A		(E) Rendimiento 65% > 250 °C
38	A		(E) Rendimiento 43% > 250 °C
39	A		(E) Rendimiento 36% > 250 °C
40	A		(E) Rendimiento 43% 199°C
41	A		(E) Rendimiento 56% > 250 °C
42	A		(E) Rendimiento 21 % > 250 °C
43	A		(E) Rendimiento 56% 226 °C
44	A		(E) Rendimiento 66% 245°C
45	A		(E) Rendimiento 66% 222°C
46	A		(E) Rendimiento 40% >250°C
47	A		(E) Rendimiento 85% 221°C
48	A		(E) Rendimiento 77% 250 °C
49	A		(E) Rendimiento 57% > 250 °C

Compuesto No.	Método	R	Datos físicos y estereoquímica
50	A		(E) Rendimiento 11% > 250 °C
51	A		(E) Rendimiento 49% 225°C
52	A		(E) Rendimiento 32% 260°C
53	A		(E/Z 93/7) pf > 250°C
54	A		(E/Z 94/6) pf > 250°C
55	A		(E/Z 94/6) pf > 222°C
56	B		E pf > 250°C
57	A		E

## Ejemplo 6: Preparación del Compuesto Intermedio 11:

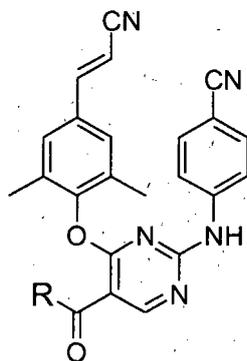


- 5 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 0,036 moles, 1,1 equivalentes) a una solución agitada de 2,6-dimetil-4-hidroxi-benzaldehído (0,033 moles, 1,1 equivalentes) en dioxano (50 ml). Se continuó agitando durante 10 minutos antes de añadir 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml). Después de otros 10 minutos, se añadió Compuesto Intermedio 2 (0,033 moles) y la mezcla total se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, se añadieron agua y hielo. El producto puro se obtuvo por filtración. Rendimiento: 11,2 g (98%) de Compuesto Intermedio 7.
- 10 Se añadió *tert*.butóxido de potasio (0,026 moles, 1,5 equivalentes) a una solución de dietil-fosfonoacetnitrilo (0,026 moles, 1,5 equivalentes) en THF (60 ml) a 5°C bajo nitrógeno. Se mantuvo la agitación 60 minutos antes de añadir el Compuesto Intermedio 7 (0,017 moles) y la mezcla total se agitó 12 horas a la temperatura ambiente. Después de enfriar, se añadió agua y se condujo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el producto puro por cristalización en éter del producto bruto. Rendimiento 3,6 g (56%) de Compuesto Intermedio 8.
- 15 Los Compuestos Intermedios 9, 10 y 11 se prepararon siguiendo los mismos procedimientos que los descritos previamente en los Ejemplos 1-4.

## Ejemplo 7

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 5 ó 6, se prepararon los compuestos siguientes:

Tabla 2



Compuesto No.	R	Datos físicos y estereoquímica
58		(E) >250°C Rendimiento 62%
59		(E) 118°C Rendimiento 53%
60		(E) 134°C Rendimiento 57%
61		(E) >250°C Rendimiento 53%
62		(E) 132°C Rendimiento 55%

5

Ejemplos de formulaciónCápsulas

Se disuelve un compuesto de fórmula (I) en disolvente orgánico tal como etanol, metanol o cloruro de metileno, preferiblemente una mezcla de etanol y cloruro de metileno. Polímeros tales como copolímero de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo (PVP/VA) o hidroxil-propilmetilcelulosa (HPMC), típicamente 5 mPa.s, se disuelven en disolventes orgánicos tales como etanol, metanol y cloruro de metileno. Convenientemente, el polímero se disuelve en etanol. Las soluciones de polímero y compuesto se mezclan y se secan subsiguientemente por pulverización. La ratio de compuesto/polímero se selecciona de 1/1 a 1/6. Intervalos intermedios pueden ser 1/1,5 y 1/3. Una ratio adecuada puede ser 1/6. El polvo secado por pulverización, una dispersión sólida, se introduce subsiguientemente en cápsulas para administración. La carga de fármaco en una cápsula está comprendida entre 50 y 100 mg, dependiendo del tamaño de cápsula utilizado.

Tabletas recubiertas de filmPreparación del Núcleo de la Tableta

Una mezcla de 100 g de un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezcla bien y se humidifica después de ello con una solución de 5 g de dodecilsulfato de sodio y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Se añaden luego 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien el todo y se

comprime en tabletas, obteniéndose 10.000 tabletas, cada una de las cuales comprende 10 mg del ingrediente activo.

*Recubrimiento*

5 A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añade una solución de 5 g de etilcelulosa y 150 ml de diclorometano. Se añaden luego 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. Se añade la última solución a la primera y se añaden luego 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinil-pirrolidona y 30 mg de suspensión concentrada de colorante, y se homogeneiza el todo. Los núcleos de las tabletas se recubren con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

10 Espectro antiviral:

Debido a la aparición creciente de cepas de HIV fármaco-resistentes, los presentes compuestos se testaron en cuanto a su potencia contra cepas de HIV aisladas clínicamente que albergaban varias mutaciones. Estas mutaciones están asociadas con la resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa y dan como resultado virus que exhiben diversos grados de resistencia fenotípica cruzada a los fármacos comercialmente disponibles en la actualidad, tales como por ejemplo AZT y Delavirdina.

15 La actividad antiviral del compuesto de la presente invención ha sido evaluada en presencia de HIV de tipo salvaje y mutantes de HIV que llevan mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa. La actividad de los compuestos se evalúa utilizando un ensayo celular que se realizó de acuerdo con el procedimiento siguiente.

20 La línea de células T humanas MT4 se modifica por ingeniería genética con Proteína Fluorescente Verde (GFP) y un promotor HIV-específico, la repetición terminal larga (LTR) de HIV-1. Esta línea de células se designa MT4 LTR-EGFP, y puede utilizarse para la evaluación in vitro de la actividad anti-HIV de compuestos de investigación. En las células infectadas con HIV-1, se produce la proteína Tat, que regula en sentido creciente el promotor LTR y conduce finalmente a estimulación de la producción del informador GFP, permitiendo medir fluorométricamente la infección progresiva de HIV. Análogamente, se modifican por ingeniería genética células MT4 con GFP y el promotor constitutivo de citomegalovirus (CMV). Esta línea de células se designa MT4 CMV-EGFP, y puede utilizarse para la evaluación in vitro de la citotoxicidad de los compuestos de investigación. En esta línea de células, los niveles de GFP son comparables a los de las células MT4 LTR-EGFP infectadas. Los compuestos de investigación citotóxicos reducen los niveles de GFP de las células MT4 CMV-EGFP falsamente infectadas.

30 Los valores de concentración eficaz tales como concentración eficaz al 50% (CE50) pueden determinarse y se expresan usualmente en  $\mu\text{M}$ . Un valor CE50 se define como la concentración de compuesto de test que reduce la fluorescencia de las células infectadas por HIV un 50%. La concentración citotóxica de 50% (CC50 en  $\mu\text{M}$ ) se define como la concentración de compuesto de test que reduce la fluorescencia de las células falsamente infectadas un 50%. La ratio de CC50 a CE50 se define como el índice de selectividad (SI) y es una indicación de la selectividad de la actividad anti-HIV del inhibidor. La monitorización final de la infección de HIV-1 y la citotoxicidad se realiza utilizando un microscopio de barrido. El análisis de imágenes permite una detección muy sensible de la infección viral. Las medidas se realizan antes de la necrosis celular, que tiene lugar por lo general aproximadamente 5 días después de la infección, realizándose en particular las medidas tres días después de la infección.

Las columnas IIIB, L100I, etc. en la tabla enumeran los valores  $pEC_{50}$  contra diversas cepas IIIB, L100I, etc.

La cepa IIIB es una cepa HIV tipo salvaje.

40 MDR se refiere a una cepa que contiene mutaciones L100I, K103N, Y181C, E138G, V179I, L2214F, V278V/I y A327A/V en la transcriptasa inversa de HIV.

Co. No	IIIB			L100I	L100I+ K103N	K103N	K103N+ Y181C	Y181C	Y188L	MDR
	$pEC_{50}$	c	pSi	$pEC_{50}$	$pEC_{50}$	$pEC_{50}$	$pEC_{50}$	$pEC_{50}$	$pEC_{50}$	$pEC_{50}$
22	9.10		3.90	7.70	7.00	9.20	7.70	7.80	7.30	5.70
38	9.10		3.70	7.60	7.20	9.00	7.80	7.70	7.60	5.70
55	9.00		4.00	7.80	7.10	8.40	7.00	7.70	7.20	5.70

ES 2 465 666 T3

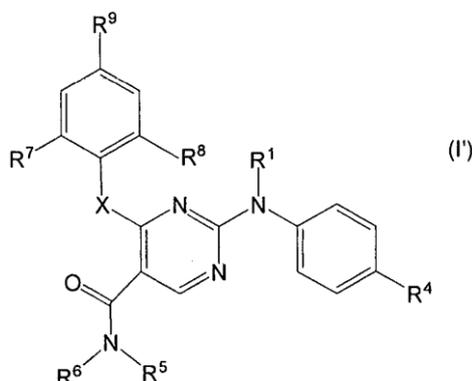
Co. No	IIIB			L100I	L100I+ K103N	K103N	K103N+ Y181C	Y181C	Y188L	MDR
	pEC <sub>50</sub>	c	pSi	pEC <sub>50</sub>						
12	8.90		4.10	8.60	7.70	8.60	7.90	7.80	8.00	6.00
6	8.80	>	4.20	6.80	5.90	8.30	6.40	7.00	6.50	5.00
7	8.80		4.00	8.10	7.30	8.70	7.20	7.70	7.30	5.70
3	8.70		4.00	8.30	7.90	8.50	7.20	7.80	7.60	5.60
11	8.70		3.40	8.10	7.30	8.40	7.10	7.40	7.60	5.80
44	8.70	>	4.10	7.90	7.50	8.60	8.00	8.00	8.10	5.90
9	8.60	>	4.00	8.30	7.60	8.50	7.70	7.90	7.80	6.00
10	8.60	>	4.00	8.40	7.40	8.50	7.20	7.80	7.70	6.30
14	8.60	>	4.00	8.60	7.80	8.60	8.00	7.90	7.90	6.20
54	8.60	>	4.00	8.40	7.80	8.70	7.90	8.00	8.00	6.00
37	8.60		3.60	8.30	7.70	8.80	8.10	7.90	7.90	6.00
45	8.60	>	4.00	8.20		8.70	7.80		7.70	6.00
2	8.50	>	3.90	7.20	6.70	7.90	6.30	6.90	6.40	5.00
53	8.50	>	3.90	8.30	7.60	8.20	7.50	7.70	7.50	6.30
15	8.50		3.70	7.90	7.20	8.50	7.70	7.80	7.70	6.70
19	8.40		3.60	8.40	7.30	8.40	7.70	7.70	7.70	6.00
23	8.40	>	3.80	8.30	7.90		8.10	7.80	7.80	6.10
51	8.40		3.00	7.10	6.90	8.20	7.20	7.20	7.00	5.60
5	8.30	>	3.70	7.60	7.30	8.00	6.80	7.00	7.00	5.40
20	8.30		3.60	7.80	7.00	8.30	7.50	7.40	7.30	5.60
41	8.30	>	3.70	8.10	7.30	8.40	7.70	7.80	7.10	5.80
27	8.20	>	3.60	7.30		8.10	7.40	7.40	7.10	5.50
46	8.10	>	3.50	8.10	7.80	8.40	7.40		7.50	6.80
26	7.90		3.00	7.60	6.50	7.90	7.40	7.30	7.10	5.30
25	7.90		3.00	7.60	7.40	7.80	7.50	7.10	7.30	5.00
32	7.90		3.10	7.40		7.80	7.10	7.10	7.00	5.00
30	7.90	>	3.30	7.00	6.60	7.80	7.00	7.00	6.50	5.30
43	7.90	>	3.30	7.30	6.90	8.00	7.10	7.60	7.10	5.50
21	7.80		2.80	8.40	7.80	8.30	7.80	7.80	7.80	6.30
24	7.80		3.00	7.60	7.10		7.30	7.60	7.10	5.30
31	7.80		3.10	7.50		7.80	7.30	7.20	7.10	5.00
28	7.80		3.10	7.30		7.80	7.30	7.10	6.90	5.10
29	7.80		3.00	7.10	6.90	7.70	7.00	7.10	6.80	5.00
33	7.80	>	3.20	7.80	7.80	7.80	7.90	7.30	7.20	6.40
49	7.80		3.00	7.70	7.20	7.80	7.30	7.10	7.10	6.30

ES 2 465 666 T3

Co. No	IIIB			L100I	L100I+ K103N	K103N	K103N+ Y181C	Y181C	Y188L	MDR
	pEC <sub>50</sub>	c	pSi	pEC <sub>50</sub>						
47	7.70		3.10	7.20	6.90	7.60	6.90	7.30	7.00	6.30
48	7.70		3.10	6.90	6.30	7.70	6.70	6.90	6.50	5.00
16	7.60		2.60	7.10	6.30	8.40	6.50	6.70	6.30	5.10
36	7.60	>	3.00	6.90	6.10	7.60	6.90	6.90	6.40	5.00
58	8.70	>	4.10		6.50	8.20	7.00		6.80	5.50
59	8.60		3.80	7.20	6.60	8.20	7.10	7.50	6.60	5.40
60	8.50		3.50	7.10	6.50	7.90	7.20	7.50	6.80	5.00
61	8.50	>	3.90	7.70	7.30	8.40	7.60	7.70	7.00	5.50
62	8.80		4.00	8.30	7.40	8.60	7.50	7.70	7.40	5.50

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



- 5 o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un N-óxido del mismo, en donde:

cada  $R^1$  es independientemente hidrógeno; arilo; formilo;  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo;  $C_{1-6}$ alquilo;  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonilo;

$R^7$  es hidrógeno; halo;  $C_{1-6}$ alquilo;

$R^8$  es hidrógeno; halo;  $C_{1-6}$ alquilo,

$R^4$  es ciano o aminocarbonilo;

- 10  $R^9$  es  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$ ;

$R^5$  es  $C_{3-7}$ cicloalquilo;  $C_{1-6}$ alquiloxi; arilo; Het;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxilo,  $C_{1-6}$ alquiloxi, ciano, amino, mono- y di- $C_{1-6}$ alquilamino,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilamino, arilo, Het, dioxolanilo sustituido opcionalmente con uno o dos radicales  $C_{1-6}$ alquilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo,  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonilo, aril- $C_{1-6}$ alquiloxicarbonilo, y  $C_{3-7}$ cicloalquilo; o  $R^5$  es  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con dos radicales  $C_{1-6}$ alquiloxi;

$R^6$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo; o

$R^5$  and  $R^6$  considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo; piperazinilo sustituido opcionalmente con  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo;

- 20 X es  $-\text{NR}^1-$   $-\text{O}-$ ;

cada Y es independientemente  $-\text{NR}^1-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ;

cada r es independientemente 1 o 2;

- 25 cada Het es independientemente piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, quinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de  $C_{1-6}$ alquilo, halo, hidroxilo, ciano,  $C_{1-6}$ alquiloxi,  $C_{2-12}$ alqueno sustituido con halo, hidroxilo o con ciano;

- 30 cada arilo es independientemente fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alqueno,  $C_{2-6}$ alquino, hidroxilo- $C_{1-6}$ alquilo, amino- $C_{1-6}$ alquilo, mono y di- $(C_{1-6}$ alquil)-amino- $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo,  $C_{3-7}$ cicloalquilo,  $C_{1-6}$ alquiloxi, fenil- $C_{1-6}$ alquiloxi,  $C_{1-6}$ alquiloxicarbonilo, aminosulfonilo,  $C_{1-6}$ alquiltio, ciano, nitro, polihalo- $C_{1-6}$ alquilo, polihalo- $C_{1-6}$ alquiloxi, aminocarbonilo, fenilo, Het, y -Y-Het.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en donde  $R^7$  es  $C_{1-4}$ alquilo y  $R^8$  es  $C_{1-4}$ alquilo.

- 35 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^5$  es  $C_{3-7}$ cicloalquilo;  $C_{1-6}$ alquiloxi; arilo; Het;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxilo,  $C_{1-6}$ alquiloxi, ciano, di- $C_{1-6}$ alquilamino,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilamino, arilo, Het, dioxolanilo sustituido con dos radicales  $C_{1-6}$ alquilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo,  $C_{1-6}$ alquiloxi-carbonilo, y  $C_{3-7}$ cicloalquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están sustituidos forman morfolinilo; piperazinilo sustituido con C<sub>1-6</sub> alquilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>5</sup> es C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxil, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, arilo, Het, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo; R<sup>6</sup> es hidrógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>5</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo sustituido con un radical seleccionado de ciano, Het.
10. 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada Het es independientemente piridilo, tienilo, tiazolilo, furanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un radical seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada arilo es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub> alquilo, amino, mono- o di-C<sub>1-6</sub> alquil-amino, C<sub>1-6</sub> alquiloxi, arilsulfonilo, Het.
15. 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde Het es tiadiazolilo.
10. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.