

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 570**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/505 (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: **28.12.2007** **E 07858201 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014** **EP 2114901**

54 Título: **Pirimidinas sustituidas en posición 6 inhibidoras del HIV**

30 Prioridad:

29.12.2006 EP 06127325

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

24.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GUILLEMONT, JÉRÔME EMILE GEORGES y
MORDANT, CÉLINE ISABELLE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

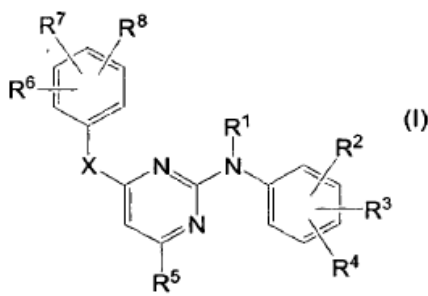
ES 2 470 570 T3

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).

Esta invención se refiere a derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del HIV (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), la preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

La presente invención está orientada a proporcionar series particulares nuevas de derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del HIV. WO 99/50250, WO 00/27825, WO 01/85700, y WO 06/035067 dan a conocer ciertas clases de aminopirimidinas sustituidas que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del HIV.

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



R⁴ y **R⁸** son independientemente hidroxi; halo; C₃₋₇cicloalquilo; C₁₋₆alquiloxi; carboxilo; C₁₋₆alquiloxicarbonilo; formilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C₁₋₆alquil)amino; polihaloC₁₋₆alquilo; polihaloC₁₋₆alquiloxi; -C(=O)R⁹; -S(=O)₂R⁹; -NH-S(=O)₂R⁹; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; -NHC(=O)R⁹; Het; -Y-Het; C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R⁹, Het o con C₁₋₆alquiloxi; C₂₋₆alqueno sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R⁹, Het, o con C₁₋₆alquiloxi;

C₂₋₆alquinilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R⁹, Het, o con C₁₋₆alquiloxi;

R⁵ es piridilo, -C(=O)NR^{5a}R^{5b}, -CH(OR^{5c})R^{5d}, -CH₂-NR^{5e}R^{5f}, -CH=NOR^{5a}, -CH₂-O-C₂₋₆alquenilo; -CH₂-O-P(=O)(OR^{5g})₂; -CH₂-O-C(=O)-NH₂; -C(=O)-R^{5d};

5 cada **R^{5a}** es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R^{5b} es C₁₋₆alquiloxi; o C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo, C₁₋₆alquiloxi, halo, ciano, Het;

R^{5c} es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, Het;

cada **R^{5d}** es independientemente arilo o Het;

R^{5e} es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

10 **R^{5f}** es C₁₋₆alquiloxi; C₂₋₆alquenilo; o C₁₋₆alquilo sustituido con un radical seleccionado de hidroxilo, C₁₋₆alquiloxi, ciano, amino, mono- y di-C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquil-carbonilamino, arilo, Het, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperazinilo, y C₃₋₇cicloalquilo; en donde dicho dioxolanilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos radicales C₁₋₆alquilo; y en donde dicho piperazinilo puede estar sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, o con C₁₋₆alquiloxycarbonilo;

R^{5e} y **R^{5f}** considerados junto con el átomo de nitrógeno en el cual están sustituidos forman pirrolidinilo; imidazolilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo; o piperazinilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, o con C₁₋₆alquilcarbonilo;

cada **R^{5g}** es independientemente C₁₋₆alquilo;

20 cada **R⁹** es independientemente C₁₋₆alquilo, amino, mono- o di(C₁₋₆alquil)amino, o polihalo-C₁₋₆alquilo;

X es -NR¹-

cada **r** es independientemente 1 ó 2;

25 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 C₁₋₆alquilo, halo, hidroxilo, ciano, C₁₋₆alquiloxi, C₂₋₆alquenilo 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, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, hidroxiloC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, mono o di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquiloxi, fenilC₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, aminosulfonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquiloxi, aminocarbonilo, fenilo, Het e -Y-Het.

35 Como se utiliza anteriormente en esta memoria o en lo que sigue, C₁₋₄ 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-metil-propilo, terc.butilo; C₁₋₆ 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 por C₁₋₄ alquilo y 1-pentilo, 2-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilbutilo, 3-metilpentilo, y análogos; C₁₋₂ alquilo define metilo o etilo; C₃₋₇ cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferidos entre C₁₋₆ alquilo son C₁₋₄ alquilo o C₁₋₂ alquilo; preferidos entre C₃₋₇ cicloalquilo son ciclopentilo o ciclohexilo.

40 El término "C₂₋₆ alquenilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados 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 C₂₋₆ alquilenos que tienen un solo enlace doble.

45 De interés entre los radicales C₂₋₆ alquenilo son los radicales C₂₋₄ alquenilo. El término "C₃₋₆ alquenilo" es como C₂₋₆ alquenilo pero está limitado a radicales hidrocarbonados insaturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. En los casos en que un C₃₋₆ alquenilo está unido a un heteroátomo, el átomo de carbono unido al heteroátomo es preferentemente saturado.

50 El término "C₂₋₆ 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 C₂₋₆

alquínulos que tienen un solo enlace triple. De interés entre los radicales C_{2-6} alquínulo son los radicales C_{2-4} alquínulo. El término " C_{3-6} alquínulo" es como C_{2-6} alquínulo pero se limita a radicales hidrocarbonados insaturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. En los casos en que un C_{3-6} alquínulo está unido a un heteroátomo, el átomo de carbono unido al heteroátomo es con preferencia saturado.

- 5 Como se utiliza anteriormente en esta memoria, el término (=O) se refiere a un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre, y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre.

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

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

- 10 El término "polihalo C_{1-6} alquilo" como grupo o parte de un grupo, v.g. en polihalo C_{1-6} alcoxi, se define como C_{1-6} alquilo mono- o polihalo-sustituido, en particular C_{1-6} alquilo sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más átomos de halógeno, tales como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoro-etilo. Se prefiere trifluorometilo. Se incluyen también grupos perfluoro C_{1-6} alquilo, que son grupos C_{1-6} alquilo en los cuales todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, v.g. pentafluoroetilo. En el caso de
15 que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihalo C_{1-6} alquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

- Cualquiera de los heterociclos mencionados en las definiciones de Het puede comprender cualquier isómero tal como por ejemplo oxadiazol puede ser 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, o 1,2,3-oxadiazol; análogamente para el grupo tiadiazol, que puede ser 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, o 1,2,3-tiadiazol; de manera similar, pirrol puede ser 1H-pirrol, o
20 2H-pirrol. El grupo Het puede ser oxazolilo o tiazolilo, los cuales son preferiblemente 1,3-oxazolilo o 1,3-tiazolilo, respectivamente.

- Cualquier pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, en particular piperazinilo, está sustituido al resto de la molécula por su átomo de nitrógeno. Cualquier piperazinilo que está sustituido tal como C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, o con hidroxilo C_{1-6} alquilo, está sustituido preferiblemente en el nitrógeno a través del cual la piperazina no está
25 conectada al resto de la molécula (en muchos casos el nitrógeno 4).

En una realización, cada Het es independientemente piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, o tiazolilo.

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.

- 30 Debe indicarse también que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden ser cualesquiera 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.

- Cuando cualquier variable (v.g. halógeno, C_{1-6} alquilo, arilo, Het, etc.) existe más de una vez en cualquier resto, cada definición es independiente. Cualesquiera definiciones limitadas de los radicales especificados en esta memoria debe entenderse que son aplicables al grupo de compuestos de fórmula (I) así como a cualquier subgrupo definido o
35 mencionado en esta memoria. Las líneas trazadas desde los sustituyentes al interior de los sistemas de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos adecuados del anillo.

- Las formas de sal de adición farmacéuticamente aceptables, que son capaces de formar los compuestos de la presente invención, pueden prepararse convenientemente utilizando los ácidos apropiados, tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos 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 los ácidos análogos. Inversamente, dichas formas de sal de adición de ácido
40 pueden convertirse en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada.

- Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sal metálica o sal de adición de amina farmacéuticamente aceptables por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas apropiadas de sales con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, 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 butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina, y análogos. Inversamente, la forma de
50 sal puede convertirse por tratamiento con un ácido en la forma de ácido libre.

Debe entenderse que el término "solvato farmacéuticamente aceptable" comprende hidratos y formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I), con inclusión de formas estereoisómeras de los mismos. Ejemplos de tales solvatos son v.g. hidratos, alcoholatos, tales como metanolatos, etanolatos, isopropanolatos, n-propanolatos, y análogos.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) de los mismos pueden contener uno o más centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoquímicamente isómeras. De interés especial son aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros. El término "formas estereoquímicamente isómeras" como se utiliza en esta memoria define la totalidad de las formas estereoisómeras 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 posibles estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas la totalidad de los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isómeras individuales de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables sustancialmente libres, es decir asociados con 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 isómeros (Z). En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*.

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.

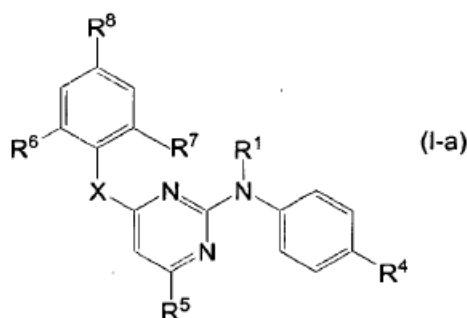
- 20 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Tales formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, debe entenderse que están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

- 25 Debe entenderse que la presente invención incluye también 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.

- Siempre que se utilizan anteriormente en esta memoria o en lo sucesivo, 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, solvatos, y estereoisómeros.

- 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 R^1 y R^{5d} , debe entenderse que están incluidas cualesquiera combinaciones posibles, que son posibles químicamente o que conducen a moléculas de estabilidad química tal que pueden procesarse en procedimientos farmacéuticos estándar.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula



las sales de adición farmacéuticamente aceptables o formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde X, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definen anteriormente o en lo sucesivo.

- 40 En una realización, R^8 en los compuestos de fórmula (I) o (I-a) es C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, o C₁₋₆ alquinilo sustituido cada uno con ciano. En otra realización, R^8 en los compuestos de fórmula (I) o (I-a) es C₂ alquilo, C₂ alquenilo, o C₂ alquinilo, sustituido cada uno con ciano; en donde el ciano está sustituido particularmente en un átomo de carbono que no está unido al grupo fenilo. En el último caso, R^8 puede representarse por un radical -A-CN, en donde A es -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, o -C≡C-.
- 45 Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) o (I-a) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) o (I-a) especificado en esta memoria en donde

(a) R^8 es $-CH_2-CH_2-CN$ o $-CH=CH-CN$; o en donde (b) R^8 es $-CH=CH-CN$.

De interés particular son aquellos compuestos de fórmula (I) como se definen en esta memoria, o de cualquiera de los subgrupos de los mismos, en donde R^8 es $-CH=CH-$, sustituido con cualquiera de los sustituyentes C_{2-6} alquenilo especificado anteriormente en relación con la definición de R^8 , o en donde R^8 en particular es $-CH=CH-CN$, y en donde los sustituyentes en el resto $-CH=CH-$ se encuentran en una configuración E (es decir, los denominados isómeros 'E'). De interés especial son aquellos compuestos de fórmula (I) como se define en esta memoria, o de cualquiera de los subgrupos de los mismos, en donde R^8 es (E) $-CH=CH-CN$.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es hidrógeno.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde

(a) R^2, R^3, R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno; hidroxi; halo; C_{1-6} alquilo; C_{3-7} ciclo-alquilo; C_{1-6} alquiloxi; carboxilo; C_{1-6} alquiloxicarbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquilo; polihalo C_{1-6} alquiloxi; $-C(=O)R^9$; o

(b) R^2, R^3, R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno; hidroxi; halo; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxi; carboxilo; C_{1-6} alquiloxicarbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquilo; $-C(=O)R^9$; o

(c) R^2, R^3, R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno; hidroxi; halo; C_{1-6} alquilo; o C_{1-6} alquiloxi; ciano; amino; mono- o di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquilo;

(d) R^2, R^3, R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno; halo; C_{1-6} alquilo; ciano; o

(e) R^2 y R^3 son hidrógeno y R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno; halo; ciano.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de la fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de la fórmula (I) en donde

(a) R^4 y R^8 son independientemente halo; carboxilo; C_{1-6} alquiloxicarbonilo; ciano; $-C(=O)R^9$; Het; $-Y-Het$; C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con ciano, $-C(=O)-R^9$; Het; C_{2-6} alquenilo sustituido opcionalmente con ciano, $-C(=O)-R^9$; Het; y en donde cada Het in particular se selecciona independientemente de tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, puede estar sustituido opcionalmente con halo, C_{1-6} alquilo, ciano; o

(b) R^4 y R^8 son independientemente ciano; $-C(=O)R^9$; Het; C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con ciano, $-C(=O)-R^9$; Het; C_{2-6} alquenilo sustituido opcionalmente con ciano, $-C(=O)-R^9$; Het; y en donde cada Het in particular es independientemente tienilo o furanilo, sustituido cada uno opcionalmente con ciano; o

(c) R^4 y R^8 son independientemente ciano; C_{1-6} alquilo sustituido con ciano; C_{2-6} alquenilo sustituido con ciano; o

(d) R^4 es ciano; R^8 es C_{2-6} alquenilo sustituido con ciano.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de la fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde

R^5 es piridilo; o R^5 es

$-CONR^{5a}R^{5b}$ en donde R^{5a} es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo; R^{5b} es C_{1-6} alquiloxi; o C_{1-6} alquilo sustituido con C_{1-6} alquiloxi, halo, ciano, piridilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, o con oxazolilo; o R^{5b} es C_{1-6} alquiloxi; o C_{1-6} alquilo sustituido con C_{1-6} alquiloxi, halo, ciano, piridilo, o con furanilo;

$-CH(OR^{5c})R^{5d}$; en donde R^{5c} es hidrógeno y R^{5d} es arilo;

$-CH_2-NR^{5e}R^{5f}$; R^{5e} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^{5f} es C_{1-6} alquiloxi; C_{2-6} alquenilo; o C_{1-6} alquilo sustituido con hidroxi, C_{1-6} alquiloxi, ciano, amino, mono- o di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, arilo, piridilo, tienilo, furanilo, tetrahydrofuranilo, morfolinilo, C_{3-7} cicloalquilo, o con dioxolanilo sustituido opcionalmente con dos radicales C_{1-6} alquilo; o R^{5e} y R^{5f} considerados junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman imidazolilo; morfolinilo; piperazinilo; o piperazinilo sustituido opcionalmente con C_{1-6} alquilo;

$-CH=NOR^{5a}$; en donde R^{5a} es C_{1-6} alquilo;

$-CH_2-O-C_{2-6}$ alquenilo;

$-CH_2-O-P(=O)(OR^{5g})_2$; en donde cada R^{5g} es independientemente C_{1-6} alquilo;

$-CH_2-O-C(=O)-NH_2$;

-C(=O)-R^{5d} en donde R^{5d} es piridilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo; o
en donde R^{5d} es tiazolilo.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde cada R⁹ es independientemente C₁₋₆ alquilo, amino, mono- o di(C₁₋₆ alquil)amino.

5 Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde

(c) X es -N(C₁₋₆alquil)-; o

(d) X es -NH-.

10 Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde cada r es 2.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde

15 (a) 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 seleccionado cada uno independientemente de C₁₋₆alquilo, halo, hidroxilo, ciano, C₁₋₆alquiloxi, C₂₋₆alquenilo sustituido con halo, hidroxilo o con ciano; o

(b) cada Het es independientemente piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo, halo; o

(c) cada Het es independientemente piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo; o

20 (d) cada Het es independientemente piridilo, tienilo, furanilo.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde cada arilo es independientemente fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de los arriba mencionados o seleccionado en particular de:

25 (a) halo, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, amino-C₁₋₆alquilo, mono o di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquiloxi, fenilC₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, aminosulfonilo, ciano, nitro, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquiloxi, aminocarbonilo, fenilo, Het o -Y-Het; o

(b) halo, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, mono o di(C₁₋₆alquil)- aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, fenilC₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, ciano, polihaloC₁₋₆alquilo, aminocarbonilo; o

(c) halo, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, ciano, trifluorometilo; o

30 (d) halo, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, ciano, trifluorometilo.

Subgrupos particulares de compuestos de fórmula (I) o (I-a) son aquéllos en los cuales se aplican una, varias o todas las limitaciones siguientes:

R¹ es hidrógeno;

R⁴ es hidroxilo, halo, C₁₋₆alquilo, carboxilo, ciano, -C(=O)R⁹, nitro, amino, mono- o di(C₁₋₆alquil)amino, polihalometilo;

35 X es -NR¹-;

R⁵ es piridilo; o R⁵ es

-CONR^{5a}R^{5b}, en donde R^{5a} es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquilo; R^{5b} es C₁₋₆alquiloxi; o C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alquiloxi, halo, ciano, piridilo, furanilo;

-CH(OR^{5c})R^{5d}, en donde R^{5c} es hidrógeno y R^{5d} es arilo;

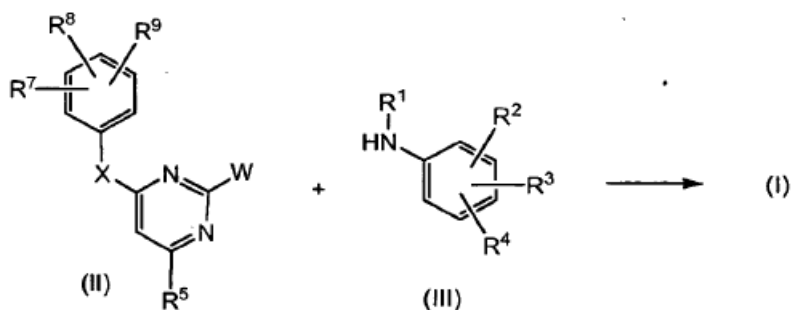
40 -CH₂-NR^{5e}R^{5f}, R^{5e} es hidrógeno o C₁₋₆alquilo; R^{5f} es C₁₋₆alquiloxi; C₂₋₆alquenilo; o C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo, C₁₋₆alquiloxi, ciano, amino, mono- o di-C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, arilo, piridilo, tienilo, furanilo, dioxolanilo sustituido opcionalmente con dos radicales C₁₋₆alquilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, C₃₋₇cicloalquilo;

45 o R^{5e} y R^{5f} considerados junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman imidazolilo; morfolinilo; piperazinilo; o piperazinilo sustituido opcionalmente con C₁₋₆alquilo;

- CH=NOR^{5a}; en donde R^{5a} es C₁₋₆alquilo;
- CH₂-O-C₂₋₆alquenilo;
- CH₂-O-P(=O)(OR^{5g})₂; cada R^{5g} es independientemente C₁₋₆alquilo;
- CH₂O-C(=O)-NH₂;
- C(=O)-R^{5d}; en donde R^{5d} es tiazolilo;

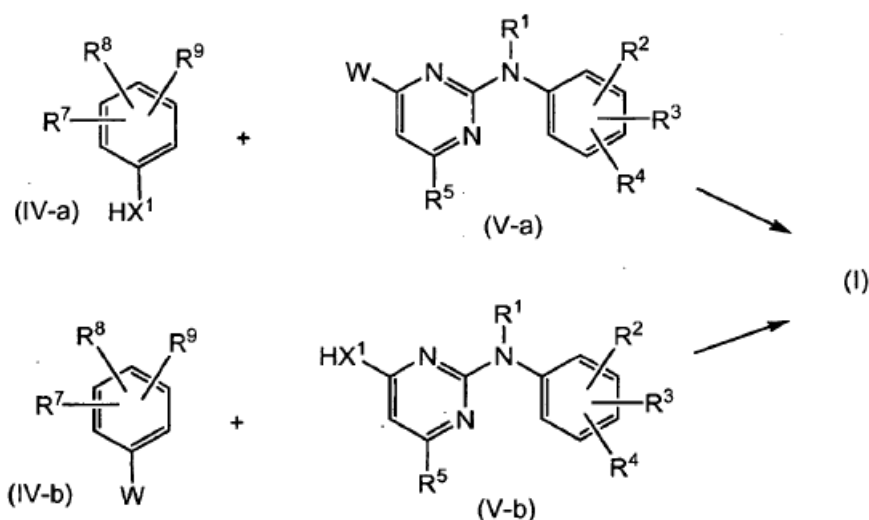
cada **arilo** es independientemente fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, hidroxilo-C₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, mono o di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-carbonilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxicarbonilo, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, trifluorometilo, aminocarbonilo.

- 10 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (II), en donde W representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro, bromo, o un grupo tosilo, mesilo, o similar, con un compuesto intermedio de fórmula (III):



- La reacción de (II) con (III) se conduce usualmente en presencia de un disolvente adecuado. Disolventes adecuados son por ejemplo un alcohol, tal como por ejemplo etanol, 2-propanol; un disolvente aprótico dipolar tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, 1-metil-2-pirrolidinona; un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, propilen-glicol-monometiléter. La reacción puede realizarse en condiciones ácidas obtenidas por adición de cantidades de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido canfo-sulfónico, o por utilización de disolventes ácidos, v.g. ácido clorhídrico disuelto en un alcohol tal como 1- o 2-propanol.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también por formación del enlace X por reacción de (IV-a) con (V-a) o (IV-b) con (V-b) como se reseña en el esquema siguiente:



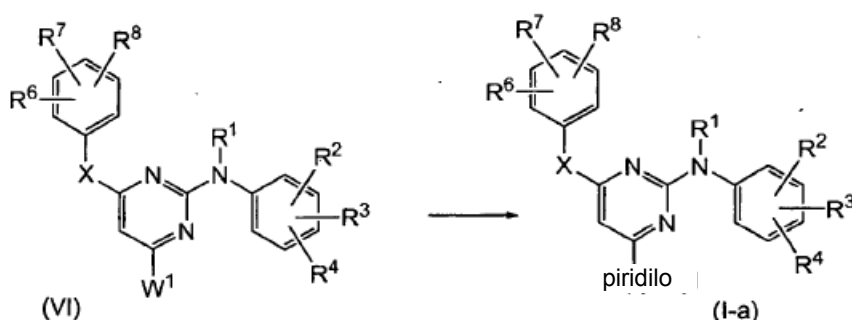
- En este esquema de reacción, W representa un grupo lábil apropiado, que en particular es como se ha especificado arriba. El grupo lábil W en (V-a) puede introducirse también in situ, v.g. por conversión de la función hidroxil correspondiente en un grupo lábil por ejemplo con POCl_3 . X^1 representa $-\text{NR}^1$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$. Donde X^1 es NR^1 , las reacciones anteriores se conducen preferiblemente en presencia de una base amínica terciaria, v.g. trietilamina. Donde

X¹ representa O o S, las reacciones anteriores se conducen en presencia de una base tal como por ejemplo K₂CO₃ o terc-butoxido de potasio (KOt-Bu).

En este esquema de reacción, W representa grupo lábil apropiado, que en particular es como se ha especificado arriba. El grupo lábil W en (V-a) puede introducirse también in situ, v.g. por conversión de la función hidroxil correspondiente en un grupo lábil por ejemplo con POCl₃. Donde X es NR¹, las reacciones anteriores se conducen preferiblemente en presencia de una base, v.g. trietilamina.

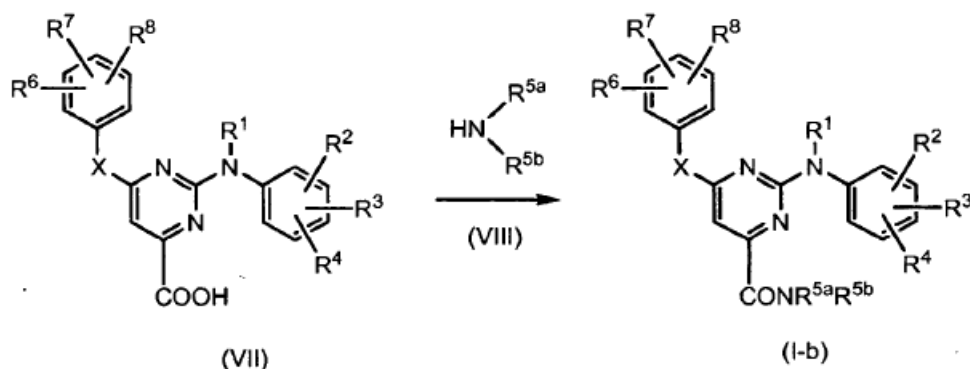
Donde X representa O o S, las reacciones anteriores se conducen en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃ o terc-butoxido de potasio (KOt-Bu).

Los compuestos de fórmula (I) en donde R⁵ es piridilo, compuestos que se representan por la fórmula (I-a), se pueden preparar por una reacción de Suzuki, es decir por reacción de un derivado de 6-halopirimidina (VI) con un ácido piridilbórico (Het-B(OH)₂ o éster de ácido bórico (en particular un alquil-éster tal como metil- o etil-éster) en presencia de un catalizador de paladio, en particular Pd(PPh₃)₄:



W¹ es halo (I, Br o Cl) o un grupo pseudohalo (triflato).

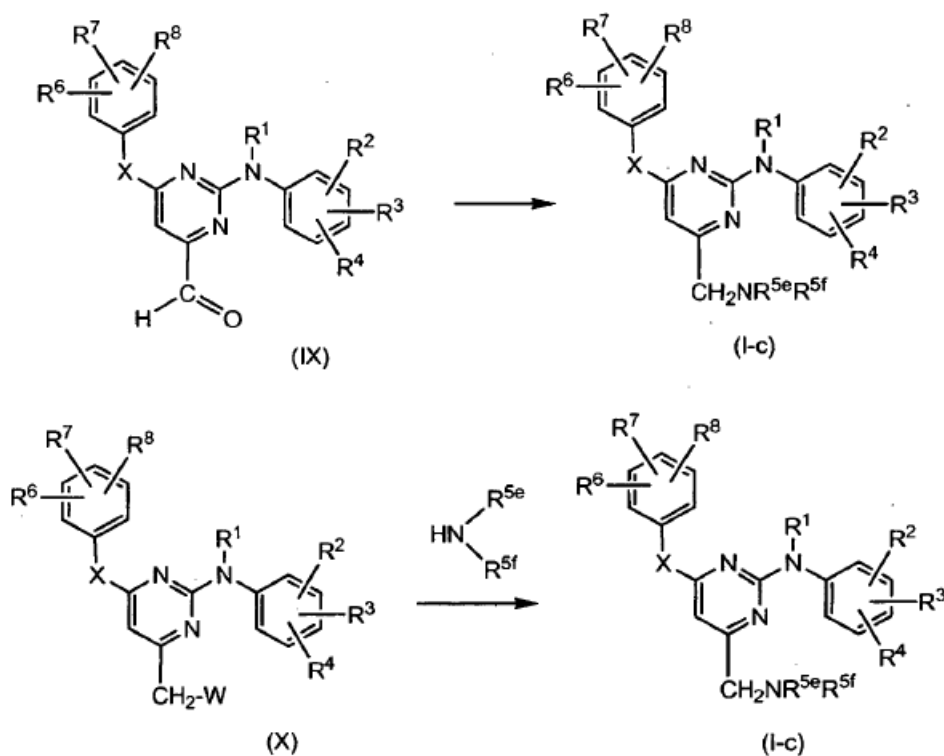
Los compuestos de fórmula (I) en donde R⁵ es un grupo -CONR^{5a}R^{5b}, compuestos que se representan por la fórmula (I-b), se pueden preparar por reacción de un ácido carboxílico o una forma activa del mismo (VII) con una amina (VIII), en una reacción de formación de enlace amídico:



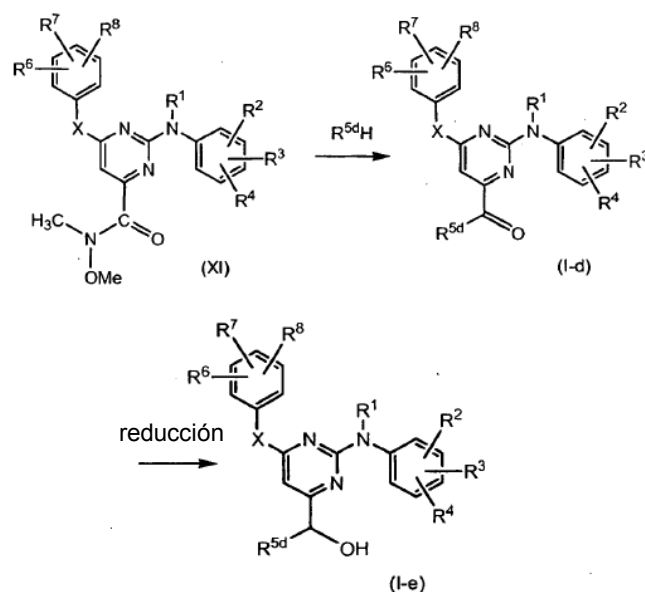
La reacción de formación de enlace amídico puede realizarse por reacción de los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento o por conversión de la funcionalidad carboxilo en (VII) en una forma activa tal como un éster activo o haluros de ácido carboxílico, en particular cloruros o bromuros de ácido, azidas, anhídrido de ácido mixto carbónico-carboxílico (v.g. por reacción con cloroformato de isobutilo), ésteres activos (éster *p*-nitrofenílico, pentaclorofeniléster, imido-éster *N*-hidroxisuccínico). Las aminas (VIII) pueden hacerse reaccionar también con alquil-ésteres inferiores de ácidos carboxílicos, en particular los ésteres metílico o etílico. Ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen las carbodiimidas (diclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, o carbodiimidas solubles en agua tales como *N*-etil-*N'*[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida) o carbonildiimidazoles. Algunos de estos métodos pueden mejorarse por adición de catalizadores adecuados, v.g. en el método de la carbodiimida por adición de 1-hidroxibenzotriazol o 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP).

Las reacciones de formación de enlace amídico se conducen preferiblemente en un disolvente inerte, tal como hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, cloroformo, disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, éteres tales como tetrahydrofurano. En muchos casos las reacciones de acoplamiento se realizan 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 de fórmula (I) en donde R^5 es $-\text{CH}_2\text{NR}^{5e}\text{R}^{5f}$, compuestos que se representan por la fórmula (I-c), se pueden preparar por reacción de aminación reductora partiendo de los aldehídos (X). La aminación reductora puede conducirse con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble tal como Pt o Pd, o con un cianoborohidruro. Estos compuestos se pueden preparar también por una reacción de N-alquilación partiendo de compuestos intermedios (X), en donde W es como se ha especificado arriba y en particular es cloro o bromo:

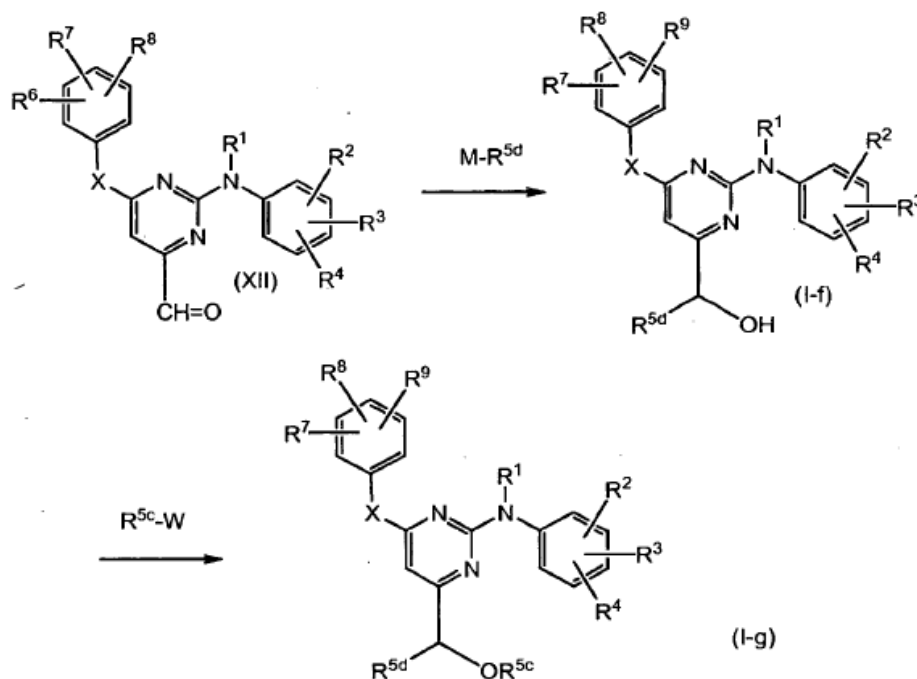


Los compuestos de fórmula (I-d), que son compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{5d}$, se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio (XI) con $\text{R}^{5d}-\text{H}$, que es en particular un heterociclo tal como tiazol, en presencia de una base fuerte:



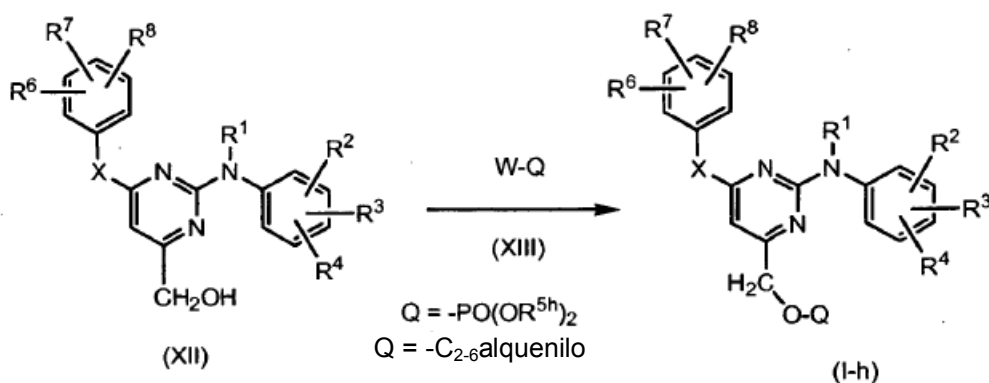
Los compuestos (I-d) se pueden reducir a los alcoholes correspondientes (I-e), por ejemplo con NaBH_4 en un alcohol tal como metanol.

5 Los compuestos de fórmula (I-g), que son compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es $-\text{CH}(\text{OR}^{5c})\text{R}^{5d}$, se pueden preparar por reacción de un pirimidina-aldehído de fórmula (XII) con un compuesto organometálico (M-R^{5d}). Los compuestos así obtenidos de fórmula (I-f) se pueden convertir en los compuestos correspondientes de fórmula (I-g), que son compuestos de fórmula (I) en donde R^{5c} es distinto de hidrógeno. El grupo R^{5c} puede introducirse por una reacción de formación de éter tal como una reacción de alquilación en O con un reactivo W^1-R^{5c} , en donde W^1 es un grupo lábil tal como halo, en particular cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfato o azida. M en M-R^{5d} es un metal tal como un metal alcalino, en particular Li, Na o K, o un derivado de magnesio tal como un tipo de reactivo de Grignard (M-R^{5d} es halo-Mg- R^{5d}). Estas reacciones se conducen típicamente en un disolvente inerte en la reacción tal como un éter (THF, dietiléter, dioxano) o un hidrocarburo halogenado (CH_2Cl_2 , CHCl_3).



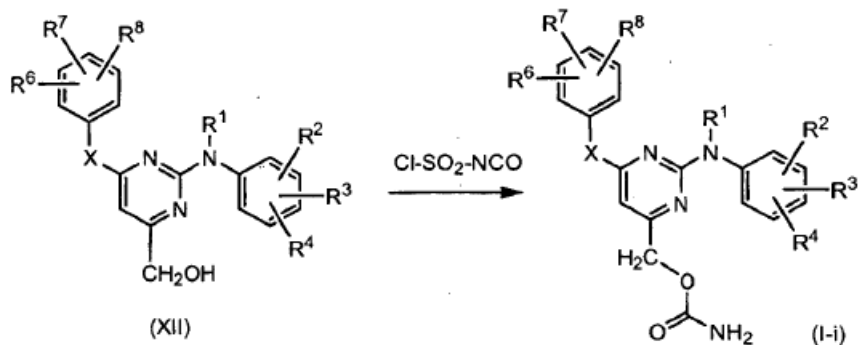
10

Los compuestos de fórmula (I-h), que son compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es $-\text{CH}_2\text{-OQ}$, en donde Q es $\text{P(=O)(OR}^{5h})_2$ o C_{2-6} alquenilo se pueden preparar por reacción de (XII) con un dialquilclorofosfato (XIII). Esta reacción se conduce en un disolvente inerte en la reacción, v.g. THF, en presencia de una base, v.g. un alcanolato de metal alcalino, v.g. K-OtBu:



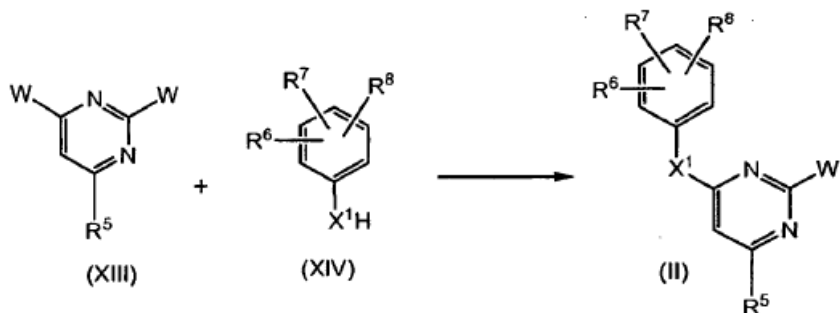
15

Análogamente, los compuestos intermedios (XII) se pueden hacer reaccionar con isocianato de clorosulfonilo para dar compuestos de fórmula (I-i). Esta reacción puede efectuarse en un disolvente inerte en la reacción, v.g. THF, seguida por hidrólisis.

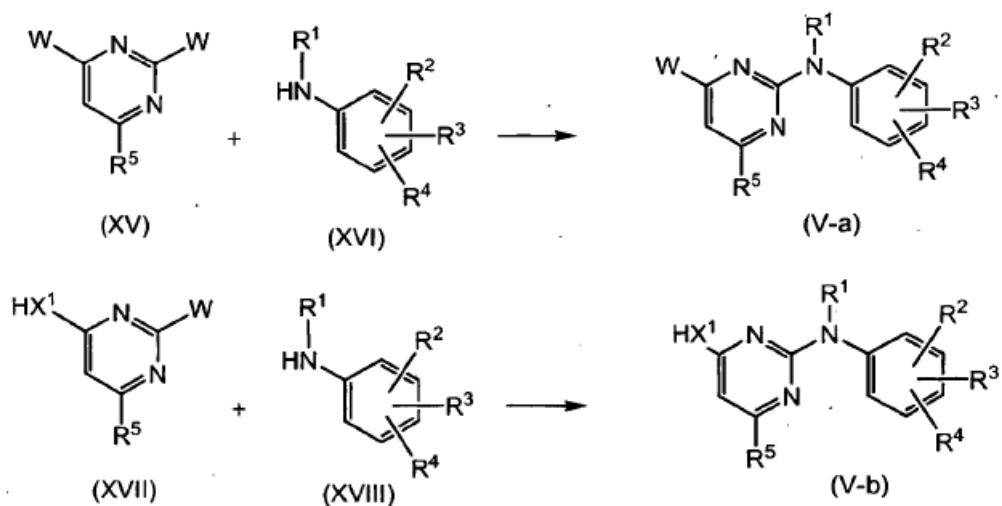


Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar conforme a procedimientos conocidos en la técnica.

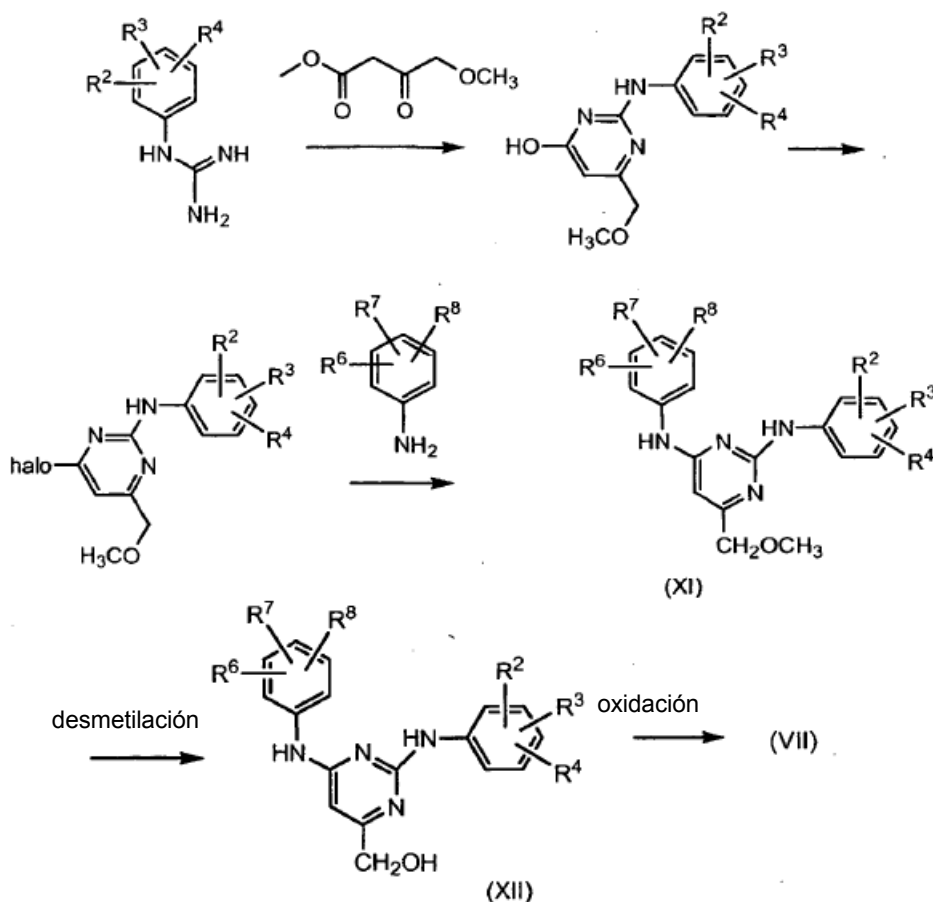
- 5 Los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en donde cada W es como se define anteriormente en esta memoria, con un compuesto intermedio de fórmula (XIV) en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, usualmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 . X^1 en los esquemas siguientes representa $-\text{NR}^1$ -, $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$:



Los compuestos intermedios (V-a) y (V-b) se pueden preparar como sigue:



Los compuestos intermedios de fórmula (VII), (XI), y (XII) se pueden preparar como sigue:



En un primer paso, se condensa una arilguanidina con ácido 4-metoxiacetoacético. La hidroxipirimidina así obtenida se convierte en la halopiridina correspondiente utilizando un agente de halogenación tal como POCl_3 . El grupo halo se sustituye por un derivado de anilina para dar un derivado de metoximetilo (XI). El último se desmetila a alcohol metílico (XII), que se oxida a (VII).

La oxidación de (XII) con un oxidante suave tal como MnO_2 en un disolvente inerte en la reacción tal como acetona o diclorometano proporciona los compuestos intermedios (IX). La halogenación de (XII) tal como por reacción con cloruro de sulfonilo en un disolvente inerte en la reacción tal como THF o diclorometano, proporciona los compuestos intermedios (X).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar adicionalmente por conversión de compuestos de fórmula (I) unos en otros conforme a reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) en donde R^2 , R^3 , R^6 o R^7 es hidrógeno, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) en donde R^2 , R^3 , R^6 o R^7 es halo por reacción con un agente inductor de halógeno adecuado, tal como por ejemplo *N*-cloro o *N*-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado, v.g. ácido acético. Los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 representa C_{1-6} alquilocarbonilo, 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 terc-butiloxycarbonilo, los compuestos correspondientes en donde R^1 es hidrógeno se pueden producir 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 estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios se pueden obtener por 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; seguido por separación física 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. Las formas estereoquímicamente isómeras puras pueden obtenerse también a partir de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados, con tal que las reacciones que intervienen ocurran estereoespecíficamente. Una manera alternativa de separar las formas

enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) y compuestos intermedios implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál.

5 Los compuestos de fórmula (I) exhiben propiedades antirretrovirales (propiedades inhibitorias de la transcriptasa inversa), en particular contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en 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 cada vez menor de células T-4 que, además, se comportan de modo anormal. Por tanto, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir infecciones y neoplasmas y el individuo infectado por HIV muere usualmente por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras condiciones asociadas con la infección por HIV incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinación progresiva, que da como resultado demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por HIV se ha asociado también adicionalmente con neuropatía periférica, linfadenopatía progresiva generalizada (PGL) y complejo afín al SIDA (ARC).

15 Los presentes compuestos exhiben también actividad contra cepas del HIV farmacoresistentes y multifarmaco-resistentes, en particular cepas del HIV multifarmaco-resistentes; y de modo más particular los presentes compuestos exhiben actividad contra cepas del HIV que han adquirido resistencia frente a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica, particularmente aquéllos que han sido aprobados para terapia tales como efavirenz, delavirdina y nevirapina.

20 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, los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las formas estereoisómeras posibles de los mismos, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por HIV y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia está mediada por, o depende de, la enzima transcriptasa inversa. Afecciones que pueden prevenirse o tratarse con los compuestos de la presente invención, especialmente afecciones asociadas con HIV y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo afín al SIDA (ARC), linfadenopatía progresiva generalizada (PGL), así como enfermedades crónicas del Sistema Nervioso Central causadas por retrovirus, tales como, por ejemplo, demencia mediada por HIV y esclerosis múltiple.

30 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse por tanto como medicamentos contra las afecciones arriba mencionadas. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración a individuos infectados con HIV de una cantidad eficaz para combatir las condiciones 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 las infecciones por HIV.

35 Esta invención se refiere a un método de tratamiento de animales de sangre caliente, con inclusión de humanos, que padecen, o un método de prevención del padecimiento de animales de sangre caliente, con inclusión de humanos, de infecciones virales, especialmente infecciones por HIV. Dicho método comprende la administración, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una posible forma estereoisómera del mismo, a animales de sangre caliente, con inclusión de humanos.

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

45 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente 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 tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables 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, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones, y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, ligantes, 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 usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse 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 pueden 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, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo 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 maneras, v.g., como un parche transdérmico, como un 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 empleadas 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. Cualesquiera sistemas desarrollados para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación oral o nasal o insuflación son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

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, se refiere 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 análogas, y múltiples segregados de las mismas.

Los expertos en el tratamiento de la infección por 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 desde 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 subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, que contienen por ejemplo de 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el 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 tanto únicamente líneas orientativas y no pretenden limitar en modo alguno el alcance o uso de la invención.

Los presentes compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar 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 se pueden utilizar 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 por 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, con una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en un tratamiento anti-HIV. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una preparación simple junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser cualesquiera compuestos antirretrovirales 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 tidoxil (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, (+)-Calanolida 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), v.g. NcRTI-1 y análogos; 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), brexanavir (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. enfuvirtida (T-20)), inhibidores de fijación e inhibidores de co-receptores, comprendiendo estos últimos antagonistas de CCR5 (v.g. ancriviroc, 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. raltegravir (MK-0518), elvitegravir (JTK-303, GS-9137), BMS-538,158; ribozimas; inmunomoduladores; anticuerpos monoclonales; terapia génica; vacunas; siRNAs; RNAs antisentido; microbicidas; inhibidores de dedos de cinc.

La combinación puede proporcionar un efecto sinérgico, por el cual la infectividad viral y sus síntomas asociados pueden prevenirse, reducirse sustancialmente, o eliminarse por completo.

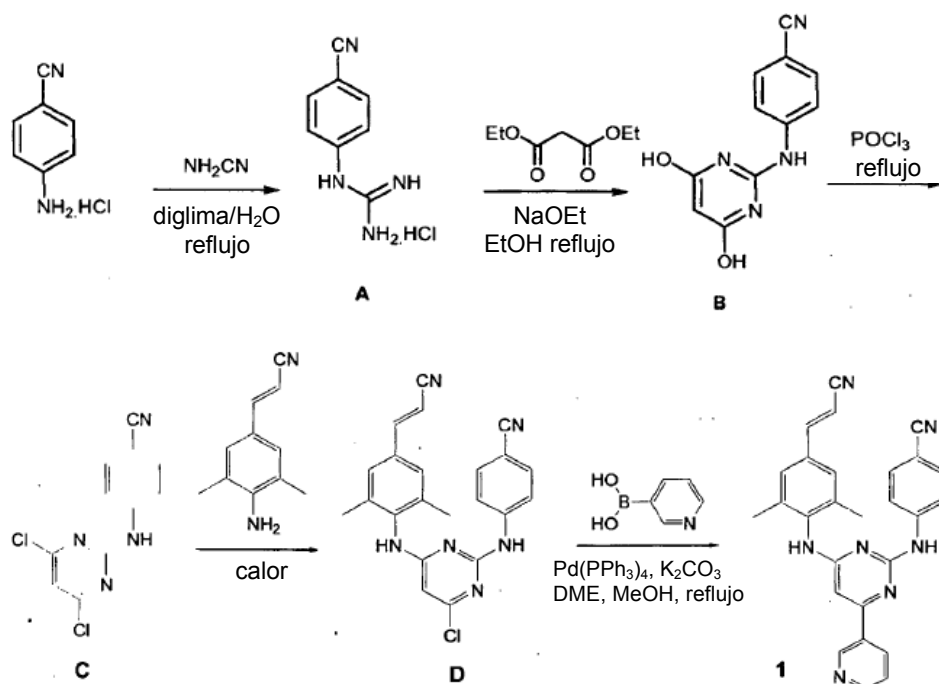
Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en combinación con inmunomoduladores (v.g., bropirimina, anticuerpo alfa-interferón anti-humano, IL-2, metionina-enkefalina, interferón-alfa, y naltrexona), antibióticos (v.g., pentamidina-isotiorato), citoquinas (v.g., Th2), moduladores de citoquinas, quimioquinas o moduladores de quimioquinas, receptores de quimioquinas (v.g. CCR5, CXCR4), moduladores de receptores de quimioquinas, u hormonas (v.g. hormona del crecimiento) para mejorar, combatir o eliminar la infección por HIV y sus síntomas. Dicha terapia de combinación en formulaciones diferentes puede administrarse de manera simultánea, secuencial o independiente una de otra. Alternativamente, dicha combinación se puede administrar como una sola formulación, en cuyo caso 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 la aplicación del fármaco a un individuo. Estos moduladores incluyen compuestos que interfieren con la metabolización en los citocromos, tales como el citocromo P450. Es sabido que existen varias isoenzimas del citocromo P450, una de las cuales es citocromo P250 3A4. Ritonavir es un ejemplo de un modulador de metabolización por la vía del citocromo P450. Dicha terapia de combinación en formulaciones diferentes se puede administrar de modo simultáneo, secuencial o independiente una de otra. Alternativamente, dicha combinación se puede administrar 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 tal 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, siendo convenientemente la ratio 1:10 o menor, y siendo más convenientemente la ratio 1:30 o menor.

Aunque la presente invención se centra en el uso de los presentes compuestos para prevención o tratamiento de las infecciones por HIV, los presentes compuestos se pueden utilizar también como agentes inhibidores para otros virus que dependen de las transcriptasas inversas para multiplicación.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar la presente invención y no limitar el alcance de la misma.

Ejemplo 1



Una mezcla de 4-cianoanilina (0,420 moles) en 2-metoxietil-éter (250 ml) se agitó a 100°C durante 30 min. Se añadió luego poco a poco una mezcla de cianamida (0,630 moles) en agua (30 ml), durante 45 min. Después de agitar 24 horas a 100°C, se añadió nuevamente cianamida (0,210 moles). La mezcla se agitó luego a 100°C durante 48 horas más y se evaporó subsiguientemente hasta sequedad. El residuo cristalizó en acetona, obteniéndose 70,5 g de compuesto intermedio **A** (rendimiento 85%, punto de fusión: 225°C).

5

A una solución de **A** (0,0102 moles) en etanol (25 ml) se añadió etóxido de sodio (21%) (0,0153 moles, 1,5 equiv.), seguido por éster dietílico del ácido malónico (0,0102 moles, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 6 horas y se dejó enfriar luego a la temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se acidificó con ácido acético (hasta pH = 6). El precipitado resultante se filtró para dar 1,5 g del compuesto **B** deseado (rendimiento 57%).

10

Una mezcla de **B** (0,0056 moles) y oxloruro de fósforo (10 ml) se agitó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar, se evaporó el oxloruro de fósforo. Se añadieron agua y K₂CO₃ al 10% y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 1,51 g de **C** (rendimiento 97%).

15

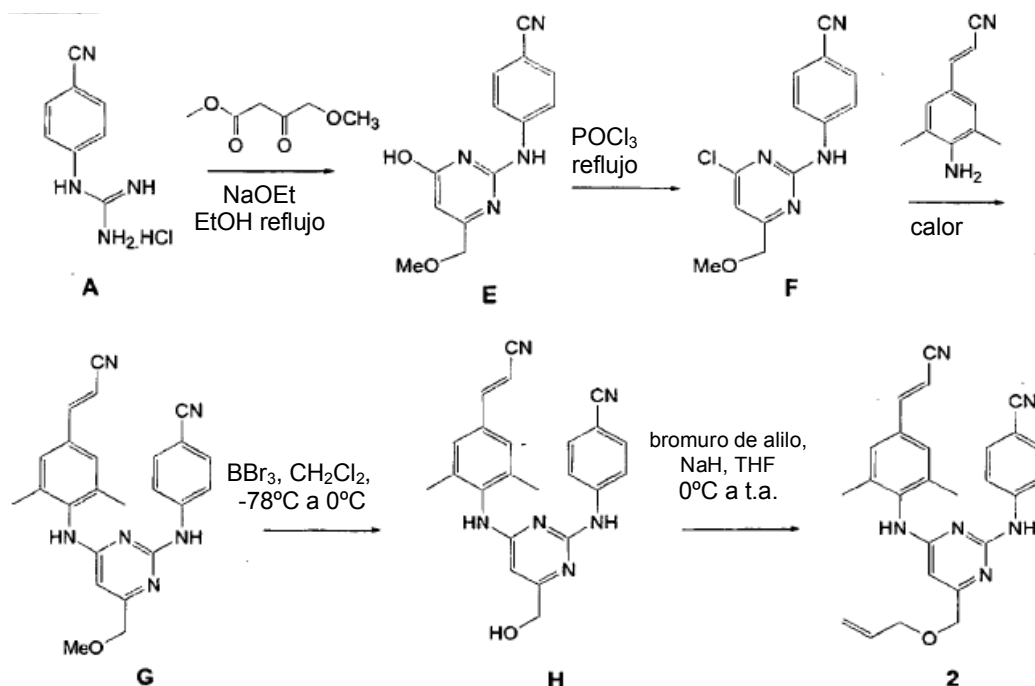
Se mezclaron 3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-acrilonitrilo (0,00754 moles) y la dicloropirimidina **C** (0,00754 moles) y se calentaron hasta fusión. La mezcla se vertió en agua y K₂CO₃ al 10%, y se extrajo con CH₂Cl₂ y metanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 µm; eluyente: CH₂Cl₂/metanol 99,5:0,5). Las fracciones con el compuesto deseado se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 0,4 g del compuesto intermedio **D** con 72% de pureza (rendimiento 9%).

20

Una mezcla de compuesto intermedio **D** (0,0003 moles), trifenilfosfina-paladio (0,00006 moles), K₂CO₃ 2M (0,001 mol) y ácido piridil-3-borónico (0,0009 moles) en dimetoxietano (DME; 5 ml) y metanol (1 ml) se agitó a reflujo durante una noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró sobre Celita y el filtrado se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. 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 (Kromasil 5 µm; eluyente: CH₂Cl₂ 100 a CH₂Cl₂/metanol 99:1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 0,042 g de producto puro, compuesto **1** (rendimiento 15%, punto de fusión: 180°C, E/Z 97/3).

25

Ejemplo 2



30

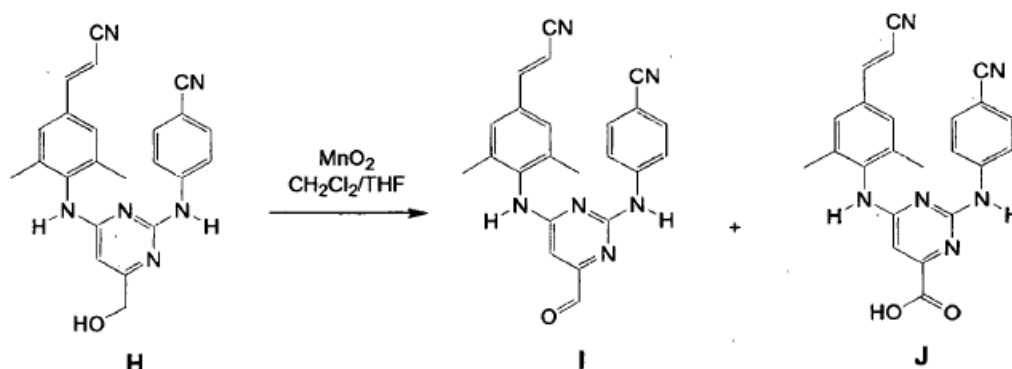
A una solución de compuesto intermedio **A** (0,0102 moles), preparado como en el Ejemplo 1, en etanol (25 ml) se añadió etóxido de sodio (21%) (0,0153 moles, 1,5 equiv.) seguido por 4-metoxiacetoacetato de metilo (0,0102 moles, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 6 horas y se dejó enfriar luego a la temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se acidificó con ácido acético (hasta pH = 6). El precipitado resultante se filtró para dar 1,5 g de compuesto intermedio **E** (rendimiento 57%).

Una mezcla de **E** (0,0056 moles) y oxiclورو de fósforo (10 ml) se agitó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar, se evaporó el oxiclورو de fósforo. Se añadieron agua y K_2CO_3 al 10%, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 1,51 g de **F** (rendimiento 97%).

Una mezcla de compuesto intermedio **F** (0,00182 moles) y 3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-acrilonitrilo (0,00182 moles) se calentó hasta fusión durante 5 minutos, y se vertió luego en una mezcla de agua y K_2CO_3 al 10%. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 . 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 (35-70 μm ; eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 97:3). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó para dar 0,34 g de compuesto intermedio **G** (rendimiento 46%, punto de fusión: 115°C). Se añadió gota a gota tribromuro de boro 1 M en CH_2Cl_2 (0,00456 moles) a una solución del metoxi-derivado **G** (0,000828 moles) en CH_2Cl_2 (15 ml) a -78°C. La solución se agitó a -78°C durante 20 min y a 0°C durante 3 horas. Se añadió hielo y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH_2Cl_2 , dando 0,22 g de compuesto intermedio **H** (rendimiento 67%, punto de fusión: 232°C).

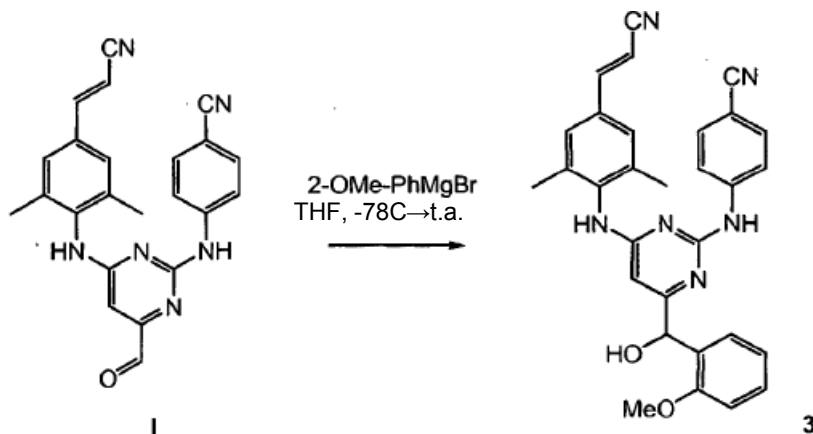
Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 0,0006 moles, 1,2 equiv.) a una mezcla enfriada en hielo de derivado **H** de alcohol metílico (0,0005 moles) y bromuro de alilo (0,0006 moles, 1,2 equiv) en tetrahidrofurano (THF; 5 ml). Después de 30 min a 0°C, se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente y se agitó durante 42 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . 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 (5 μm , eluyente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH 99:1:0,1 a 90:10:1) para dar 0,074 g de compuesto puro **2** (rendimiento 34%, punto de fusión: 111°C).

20 Ejemplo 3



Se añadió óxido de manganeso (0,0345 moles) a una solución del compuesto intermedio **H** (0,00343 moles) en CH_2Cl_2 (70 ml) y THF (20 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas, y se filtró luego sobre Celita. La Celita se lavó con CH_2Cl_2 /metanol y se evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó en CH_2Cl_2 y unas cuantas gotas de metanol. El precipitado proporcionó el derivado de ácido **J** (0,63 g, rendimiento 45%). Se evaporó el filtrado y el residuo proporcionó el aldehído **I** (0,55 g, rendimiento 46%). Estos dos compuestos se utilizaron en los pasos siguientes sin purificación ulterior.

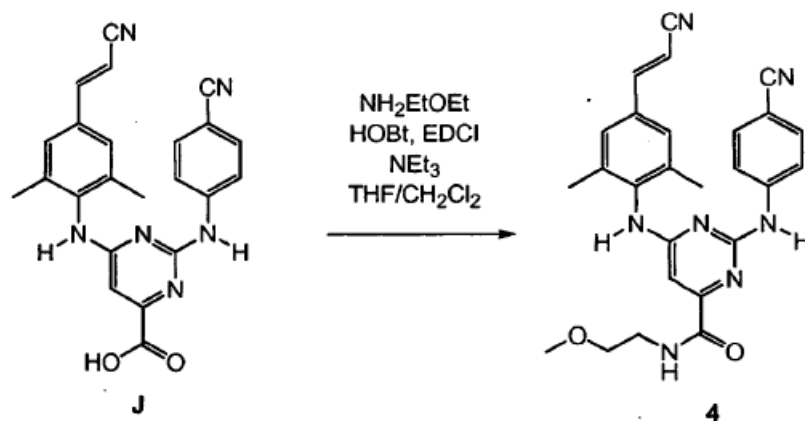
Ejemplo 4



A una solución del derivado aldehído **I** (0,000481 moles) en THF (10 ml) enfriada a -78°C, se añadió bromuro de 2-metoxifenil-magnesio (0,00168 moles, 3,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -78°C, se dejó

calentar luego a la temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. Se vertió NH_4Cl al 10% en la mezcla y la extracción se llevó a cabo con CH_2Cl_2 . 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 (Kromasil™ 5 μm ; eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 100:0 a 96:4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,026 g de compuesto **3** (rendimiento 11%).

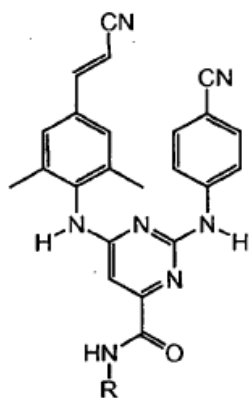
Ejemplo 5

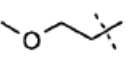
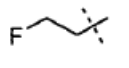
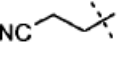
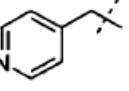


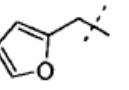
Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,000366 moles, 1,5 equiv.) a una mezcla del ácido **J** (0,000244 moles) en THF (3 ml). Se añadieron sucesivamente diclorometano (3 ml) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,000366 moles, 1,5 equiv.) a la mezcla. Se añadió a esta solución 2-etoxietilamina (0,000366 moles, 1,5 equiv.) seguida por trietilamina (0,000488 moles, 2 equiv.). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió luego en agua y K_2CO_3 al 10% y se extrajo con una mezcla 90:10 de CH_2Cl_2 /metanol. 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 (Kromasil™ 5 μm ; eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 100:0 a 97:3), obteniéndose 0,057 g de compuesto **4** (rendimiento 50%, punto de fusión: 130°C).

En esta tabla y en las siguientes, el enlace marcado  representa el enlace que une el radical al resto de la molécula. Me y Et se refieren a metilo y etilo respectivamente.

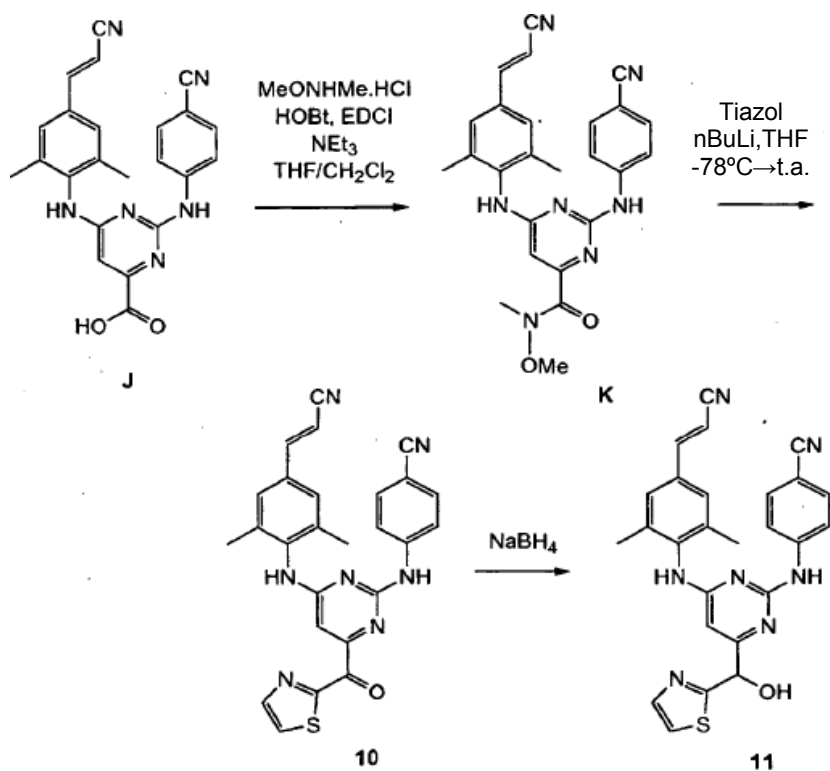
Tabla 1



Compuesto No.	R	
4		E/Z 90/10 pf 130°C rendimiento 50%
5		E pf > 250°C rendimiento 36%
6		E/Z 92/8 pf 250°C rendimiento 47%
7		E/Z 90/10 pf 202°C rendimiento 40%

Compuesto No.	R	
8		E/Z 88/12 pf 256°C rendimiento 58%

Ejemplo 6

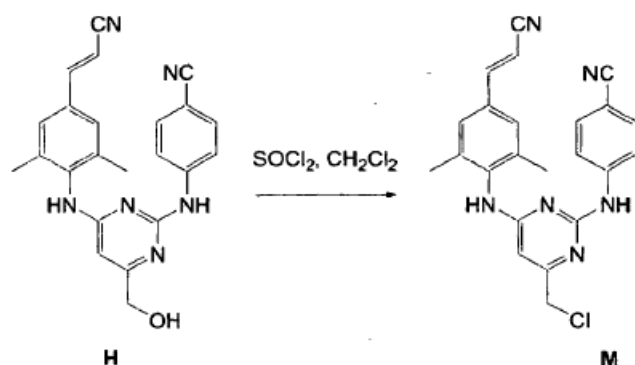


Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,0009 moles, 1,5 equiv.) a una mezcla del ácido **J** (0,0006 moles) en THF (3 ml). Se añadieron sucesivamente a la mezcla diclorometano (3 ml) e hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,0009 moles, 1,5 equiv.). Se añadió a esta solución hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (0,0009 moles, 1,5 equiv.) seguido por trietilamina (0,0009 moles, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 36 horas, se vertió luego en agua y K_2CO_3 al 10% y se extrajo con una mezcla 90:10 de CH_2Cl_2 /THF. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto intermedio **K** obtenido se utilizó luego en los pasos siguientes sin purificación ulterior.

A una solución de tiazol (0,003 moles, 5 equiv.) en THF (2,5 ml) a $-78^\circ C$ se añadió gota a gota *n*-butil-litio (0,003 moles, 5 equiv.); la mezcla resultante se agitó a $-78^\circ C$ durante 25 min antes de añadir gota a gota una solución de compuesto intermedio **K** (0,0006 moles) en THF (6 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante una noche. Se añadió a la mezcla NH_4Cl al 10%, y se extrajo luego ésta con CH_2Cl_2 . 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 (3,5 μm ; eluyente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH 100:0:0 a 96:4:0,4) dando 0,017 g de compuesto **10** (rendimiento 6%).

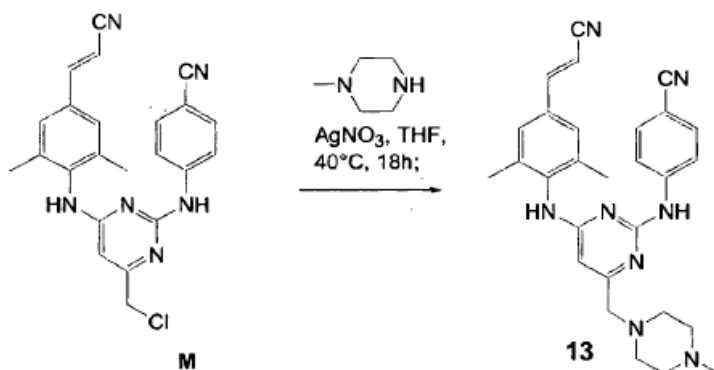
A una solución enfriada en hielo del compuesto **10** (0,0013 moles) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,0007 moles, 0,55 equiv.); la mezcla resultante se agitó a $0^\circ C$ durante 2,5 horas. Se añadió NH_4Cl al 10% a la mezcla, y se extrajo luego con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm ; eluyente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH 99:1:0,1 a 94:6:0,6) para dar 0,095 g de compuesto **11** (rendimiento 15%, punto de fusión: $147^\circ C$).

Ejemplo 7



A una solución enfriada en hielo del derivado de alcohol metílico **H** (0,004 moles) en CH_2Cl_2 (16 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,5 ml). La mezcla se agitó a $5^\circ C$ durante 2 horas. Se evaporó el disolvente para dar un polvo de color amarillo, y se secó luego a vacío a $60^\circ C$ para proporcionar 1,65 g del compuesto intermedio **M** utilizado sin purificación ulterior en los pasos siguientes (rendimiento 99%).

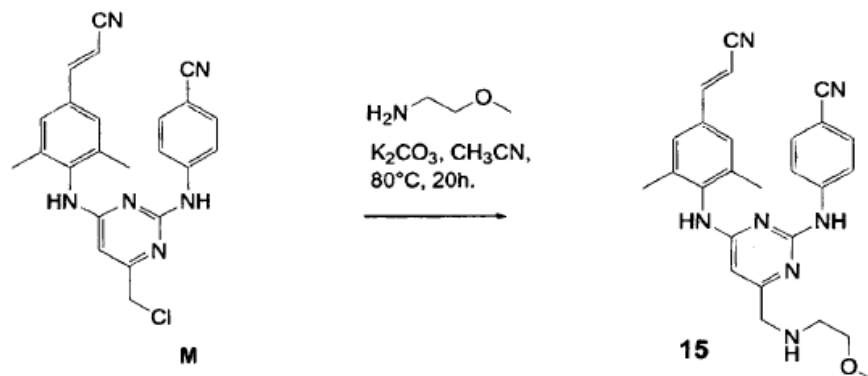
Método A:



A una solución de compuesto intermedio **M** (0,0006 moles) en THF (5 ml) se añadió nitrato de plata (0,0072 moles, 1,2 equiv.) seguido después de 5 min de agitación por 1-metilpiperazina (0,0072 moles, 1,2 equiv.). Se agitó el todo a $40^\circ C$ durante una noche. Se añadió luego agua y la mezcla se filtró sobre una compresa de Celita y se lavó con CH_2Cl_2 . El residuo se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NH_4Cl al 10%, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Se evaporó el disolvente y la mezcla resultante (0,345 g) se purificó por cromatografía en

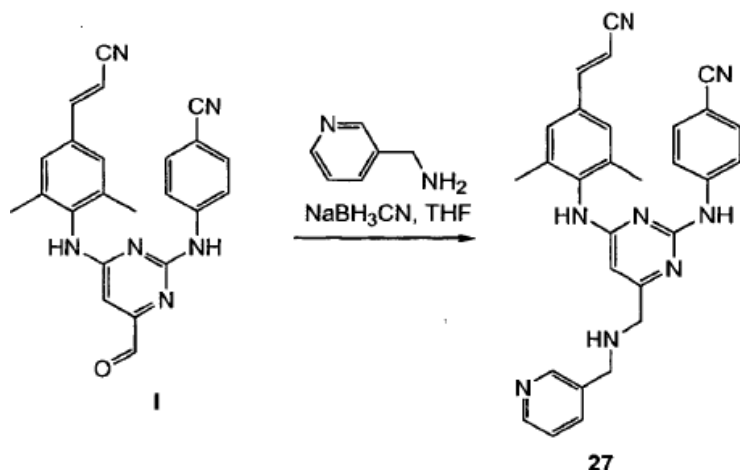
columna (5 μ m, eluyente: CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH 98:2:0,2 a 92:8:0,8) dando 0,122 g de compuesto puro **13** (rendimiento 43%).

Método B:



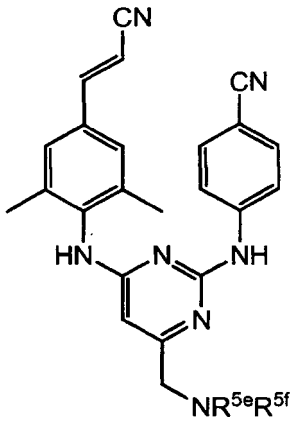
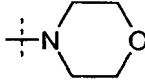
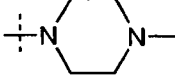
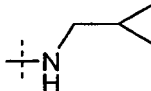
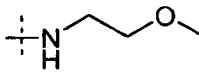
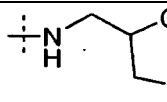
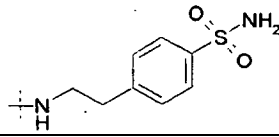
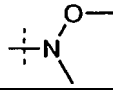
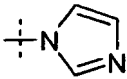
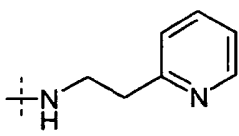
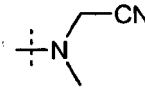
- 5 Una mezcla de compuesto intermedio **M** (0,0005 moles), 2-metoxietilamina (0,001 mol, 2 equiv.) y carbonato de potasio (0,002 moles, 4 equiv.) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 80°C durante 20 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo (0,24 g) se purificó por cromatografía en columna (10 μ m, eluyente: CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH 97:23:0,1 a 96:4:0,5) dando 0,080 g de compuesto **15** puro (rendimiento 35%).

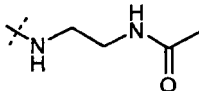
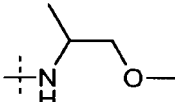
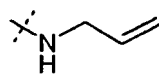
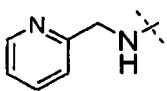
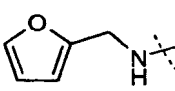
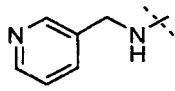
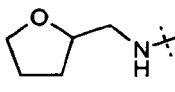
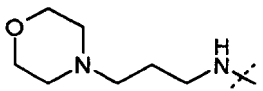
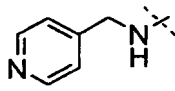
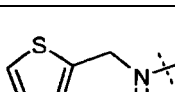
10 **Método C:**



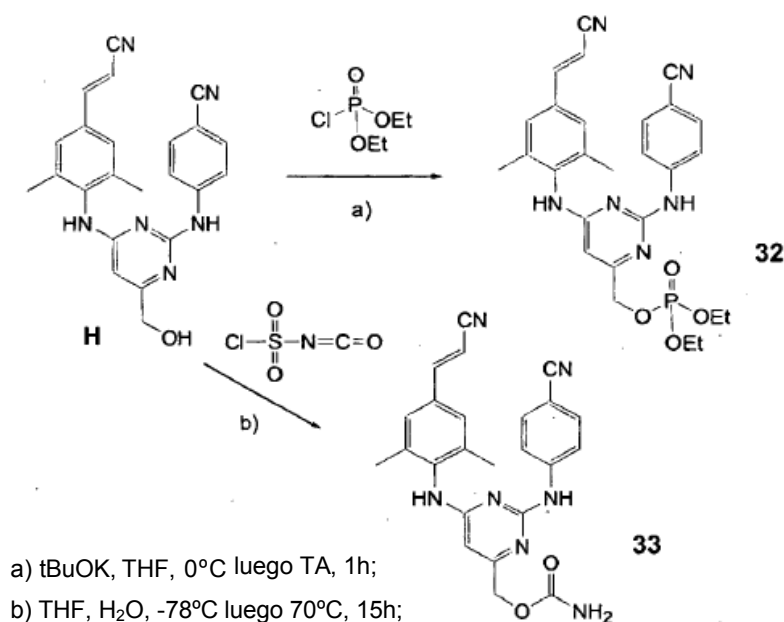
- 15 Se añadieron 2 gotas de ácido acético a la temperatura ambiente a una mezcla de cianoborohidruro de sodio (0,00152 moles), el aldehído **I** (0,000508 moles), y 3-(amino-metil)piridina (0,000761 moles) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la mezcla en agua y K₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. 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 (Kromasil 5 μ m; eluyente: CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH 99:1:0,05 a 95:5:0,25). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil-éter para dar 0,063 g de compuesto puro **27** (rendimiento 26%, punto de fusión: 180°C).

Tabla 2

			
Compuesto No.	Método	-NR ^{5e} R ^{5f}	
12	A		E/Z 90/10 pf 136°C rendimiento 40%
13	A		E pf 126°C rendimiento 43%
14	B		E/Z 87/13 pf - rendimiento 22%
15	B		E/Z 87/13 pf 99°C rendimiento 35%
16	B		E/Z 85/15 pf - rendimiento 24%
17	B		E/Z 85/15 pf - rendimiento 27%
18	B		E/Z 85/15 pf - rendimiento 10%
19	B		E/Z 85/15 pf 152°C rendimiento 18%
20	B		E/Z 85/15 pf 143°C rendimiento 17%
21	B		pf - rendimiento 9%

Compuesto No.	Método	-NR ^{5e} R ^{5f}	
22	B		E/Z 84/16 pf -°C rendimiento ?%
23	B		E/Z 80/20 pf - rendimiento 25%
24	B		E/Z 75/25 pf 112°C rendimiento 17%
25	C		E/Z 87/13 pf 124°C rendimiento 13%
26	C		E/Z 88/12 pf 149°C rendimiento 22%
27	C		E/Z 88/12 pf 180°C rendimiento 26%
28	C		E/Z 80/20 pf 126°C rendimiento 29%
29	C		E/Z 80/20 pf 120°C rendimiento 27%
30	C		E/Z 85/15 pf 218°C rendimiento 64%
31	C		E/Z 85/15 pf 128°C rendimiento 30%

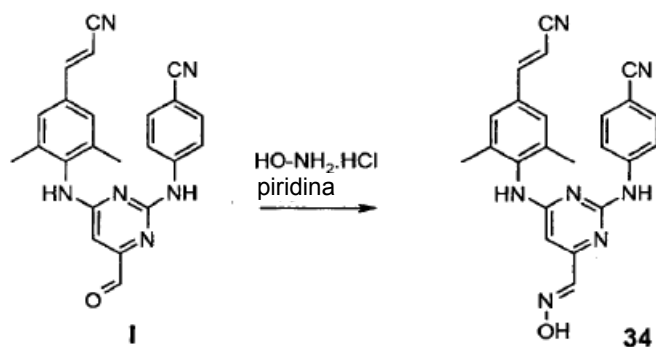
Ejemplo 8



A una mezcla enfriada en hielo de terc-butoxido de potasio (0,000416 moles) en THF, se añadió el derivado de alcohol metílico **H** (0,000378 moles) seguido por clorofosfato de dietilo (0,000416 moles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió luego en agua, después de lo cual se extrajo con CH_2Cl_2 . 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 (35-70 μm ; eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 98:2), obteniéndose 0,051 g de compuesto **32** (rendimiento 25%, punto de fusión: 217°C).

El derivado de alcohol metílico **H** (0,000252 moles) en THF (3 ml) se añadió a una mezcla de isocianato de clorosulfonilo (0,000416 moles) en THF (2 ml) a -78°C . La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó luego a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se agitó a 70°C durante una noche, y se vertió luego en agua y K_2CO_3 al 10%. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó primeramente en dietil-éter, y luego en acetona, obteniéndose 0,017 g de compuesto **33** (rendimiento 15%, punto de fusión $> 250^\circ\text{C}$).

Ejemplo 9



Una mezcla de aldehído **I** (0,000330 moles) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,000494 moles) en piridina (4 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas, y se vertió luego en agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y CH_3CN y se secó para dar 0,060 g de compuesto **34** (rendimiento 44%, punto de fusión: 220°C).

Espectro antiviral:

Los compuestos de la invención se testaron respecto a su potencia contra virus de tipo salvaje y cepas del HIV aisladas químicamente que albergaban una o más mutaciones asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa. La actividad antiviral se evaluó utilizando un ensayo celular realizado conforme al procedimiento siguiente.

La línea de células T humanas MT4 se modificó por ingeniería genética con Proteína Verde Fluorescente (GFP) y un promotor específico del HIV, la repetición terminal larga (LTR) del HIV-1. Esta línea de células, designada MT4 LTR-EGFP, puede utilizarse para la evaluación *in vitro* de la actividad anti-HIV de los compuestos de investigación. En las

células infectadas por 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, que permite medir fluorométricamente la infección por HIV en curso.

Análogamente, se modificaron por ingeniería genética células MT4 con GFP y el promotor constitutivo de citomegalovirus (CMV). Esta línea de células se designó 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.

Los valores de concentración eficaces tales como concentración eficaz del 50% (CE50) pueden determinarse y se expresan usualmente en μM . Un valor CE50 se define como la concentración del compuesto de test que reduce la fluorescencia de las células infectadas por HIV en un 50%. La concentración citotóxica del 50% (CC50 en μM) se define como la concentración de compuesto de test que reduce la fluorescencia de las células falsamente infectadas en 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 por HIV-1 y la citotoxicidad se realizó utilizando un microscopio de barrido. El análisis de imágenes permite una detección muy sensible de la infección viral. Las medidas se realizaron antes de la necrosis celular, que tiene lugar por lo general aproximadamente 5 días después de la infección, y en particular las medidas se realizaron 3 días después de la infección.

Las columnas IIIB, L100I, etc. en la tabla enumeran los valores $p\text{CE}_{50}$ ($-\log \text{CE}_{50}$) contra diversas cepas **IIIB**, **L100I**, etc.; **pSI** enumera los valores $-\log \text{SI}$.

La cepa **IIIB** es la cepa del HIV tipo salvaje.

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

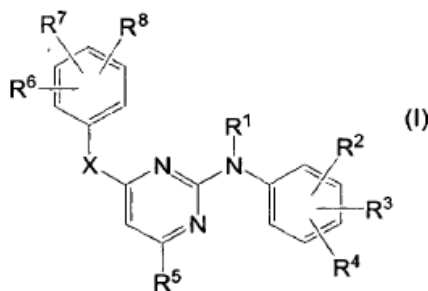
Compuesto No.	IIIB	pSI (IIIB)	L100I + K103N	K103N + Y181C	Y181C	MDR
1	8,46	3,26	6,94	7,71	7,96	5,75
2	8,44	3,56	7,12	7,15	7,74	4,95
3	8,14	> 3,54	7,02	6,58	6,98	5,53
4	8,51	3,63		7,99	7,86	5,55
5	8,80	3,94	7,60	8,36	8,20	5,85
6	8,05	> 3,44	7,39		7,70	5,73
7	8,38	> 3,78		7,75	7,78	5,63
8	8,26	> 3,66	7,07	7,50	7,73	5,09
10	8,55	3,62	8,32	7,97	8,46	6,25
11	8,74	3,63	8,20	7,72	8,39	6,16
12	8,62	3,51	6,50	6,78	7,28	5,57
13	8,54	3,50	7,20	7,68	7,79	5,59
14	8,52	3,22	7,00	7,76	7,85	5,67
15	8,54	3,59	7,42	7,86	7,89	5,55
16	8,54	3,60	7,06	7,61	7,60	5,64
17	7,80	2,70	6,41	7,04	7,01	5,56
18	9,05	4,05	7,48	7,79	8,06	6,33

ES 2 470 570 T3

19	8,48	3,50	6,83	6,97	7,68	5,32
20	8,46	3,36	6,33	6,96	6,99	5,30
21	8,47	3,44	7,16	7,71	7,73	5,70
22	7,93	3,25	6,35	7,02	7,09	5,50
23	8,80	3,78	6,98	7,78	7,72	5,67
24	9,16	4,09	7,31	7,84	8,14	5,75
25	7,63	2,02		7,30	7,03	5,75
26	8,43	3,67		8,07	7,62	5,57
27	8,42	3,76		8,51	7,79	5,93
28	8,68	3,67	7,27	7,82	7,81	5,68
29	7,70	2,47	6,66	7,01	7,06	5,67
30	8,55	3,74	7,56	7,89	7,69	5,80
31	8,41	3,60	7,13	7,71	7,48	5,48
32	8,50	> 3,90	7,20	7,50	7,60	6,40
33	8,40	3,70	7,10	8,00	7,70	6,20
34	8,40	3,40	7,90	8,40	8,00	6,30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoquímicamente isómeras del mismo, en donde:

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

R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halo; C_{3-7} cicloalquilo; C_{1-6} alquiloxi; carboxilo; C_{1-6} alquiloxycarbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquilo; polihalo C_{1-6} alquiloxi; $-C(=O)R^9$; C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con halo, ciano o $-C(=O)R^9$; C_{2-6} alquenilo sustituido opcionalmente con halo, ciano o $-C(=O)R^9$; C_{2-6} alquinilo sustituido opcionalmente con halo, ciano o $-C(=O)R^9$;

R^4 y R^8 son independientemente hidroxilo; halo; C_{3-7} cicloalquilo; C_{1-6} alquiloxi; carboxilo; C_{1-6} alquiloxycarbonilo; formilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquilo; polihalo C_{1-6} alquiloxi; $-C(=O)R^9$; $-S(=O)R^9$; $-NH-S(=O)_2R^9$; $-NHC(=O)H$; $-C(=O)NHNH_2$; $-NHC(=O)R^9$; Het; $-Y-Het$; C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^9$, Het o con C_{1-6} alquiloxi; C_{2-6} alquenilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^9$, Het, o con C_{1-6} alquiloxi; C_{2-6} alquinilo sustituido opcionalmente con halo, ciano, amino, mono- o di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^9$, Het, o con C_{1-6} alquiloxi;

R^5 es piridilo, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$, $-CH(OR^{5c})R^{5d}$, $-CH_2-NR^{5e}R^{5f}$, $-CH=NOR^{5a}$, $-CH_2-O-C_{2-6}$ alquenilo; $-CH_2-O-P(=O)(OR^{5g})_2$; $-CH_2-O-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-R^{5d}$; cada R^{5a} es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo; R^{5b} es C_{1-6} alquiloxi; o C_{1-6} alquilo sustituido con hidroxilo, C_{1-6} alquiloxi, halo, ciano, Het; R^{5c} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, Het;

cada R^{5d} es independientemente arilo o Het;

R^{5e} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{5f} es C_{1-6} alquiloxi; C_{2-6} alquenilo; o 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} alquil-carbonilamino, arilo, Het, dioxolanilo, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, y C_{3-7} cicloalquilo; en donde dicho dioxolanilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos radicales C_{1-6} alquilo; y en donde dicho piperazinilo puede estar sustituido opcionalmente con C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, o con C_{1-6} alquiloxycarbonilo;

R^{5e} y R^{5f} considerados junto con el átomo de nitrógeno en el cual están sustituidos forman pirrolidinilo; imidazolilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo; o piperazinilo sustituido opcionalmente con C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, o con C_{1-6} alquilcarbonilo; .

cada R^{5g} es independientemente C_{1-6} alquilo;

cada R^9 es independientemente C_{1-6} alquilo, amino, mono- o di(C_{1-6} alquil)amino, o polihalo- C_{1-6} alquilo;

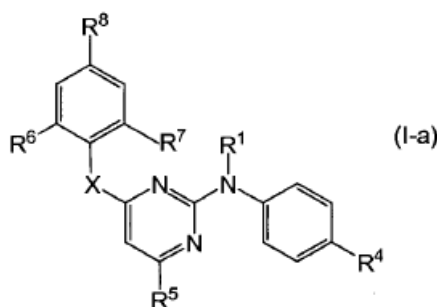
X es $-NR^1$;

cada r es independientemente 1 ó 2;

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_{1-6} alquilo, halo, hidroxilo, ciano, C_{1-6} alquiloxi, C_{2-6} alquenilo sustituido con halo, hidroxilo o con ciano;

cada **arilo** es independientemente fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, hidroxil- C_{1-6} alquilo, amino- C_{1-6} alquilo, mono o 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} alquiloxycarbonilo, aminosulfonilo, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, polihalo- C_{1-6} alquilo, polihalo- C_{1-6} alquiloxi, aminocarbonilo, fenilo, Het e $-Y-Het$.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) se representa por la fórmula:



3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R^1 es hidrógeno.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno; halo; C_{1-6} alquilo; ciano.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^4 y R^8 son independientemente ciano; C_{1-6} alquilo sustituido con ciano; C_{2-6} alqueno sustituido con ciano.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^8 es un radical $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH=CH-CN$, o $-C\equiv C-CN$.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R^8 es un radical $-CH=CH-CN$.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^4 es ciano.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde

R^5 es piridilo; o R^5 es

- $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$, en donde R^{5a} es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo; R^{5b} es C_{1-6} alquilo; o C_{1-6} alquilo sustituido con C_{1-6} alquilo, halo, ciano, piridilo, furanilo;
- $-CH(OR^{5c})R^{5d}$, en donde R^{5c} es hidrógeno y R^{5d} es arilo;
- $-CH_2-NR^{5e}R^{5f}$, R^{5e} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; R^{5f} es C_{1-6} alquilo; o C_{1-6} alquilo sustituido con hidróxido, C_{1-6} alquilo, ciano, amino, mono- o di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, arilo, piridilo, tienilo, furanilo, dioxolanilo sustituido opcionalmente con dos radicales C_{1-6} alquilo, tetrahydrofuranilo, morfolinilo, C_{3-7} cicloalquilo; o R^{5e} y R^{5f} considerados junto con el átomo de nitrógeno en el cual están sustituidos forman imidazolilo; morfolinilo; piperazinilo; o piperazinilo sustituido opcionalmente con C_{1-6} alquilo;
- $-CH=NOR^{5a}$, en donde R^{5a} es C_{1-6} alquilo;
- $-CH_2-O-C_{2-6}$ alqueno;
- $-CH_2-O-P(=O)(OR^{5g})_2$; cada R^{5g} es C_{1-6} alquilo;
- $-CH_2-O-C(=O)-NH_2$;
- $-C(=O)-R^{5d}$, en donde R^{5d} es tiazolilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde X es $-NH-$.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde cada arilo es independientemente fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidróxido, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo, ciano, nitro, trifluorometilo.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un portador.
13. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso como medicamento.
14. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento o la prevención de infecciones por HIV.
15. Uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de las infecciones por HIV.