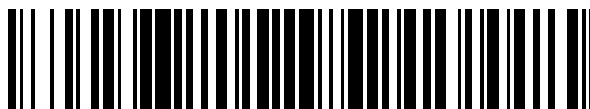


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 863**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48	(2006.01) C07D 405/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) C07D 409/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 401/06	(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 07858202 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014** **EP 2114902**

54 Título: **Pirimidinas 5,6-sustituidas inhibidoras del VIH**

30 Prioridad:

29.12.2006 EP 06127328

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GUILLEMONT, JÉRÔME EMILE GEORGES;
MORDANT, CÉLINE ISABELLE y
SCHMITT, BENOIT ANTOINE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 523 863 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 5,6-sustituídas inhibidoras del VIH

5 Esta invención se refiere a derivados de pirimidina 5,6-sustituídos que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), a su preparación y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

10 Inicialmente, el tratamiento de la infección por VIH consistía en la monoterapia con derivados de nucleósidos y, aunque tenía éxito en la supresión de la replicación viral, estos fármacos pierden rápidamente su eficacia debido a la aparición de cepas resistentes a fármacos. Quedó claro que una tasa de mutación alta combinada con una rápida replicación del VIH hizo un blanco particularmente difícil para la terapia antiviral. La introducción de una terapia de combinación de dos o más agentes anti-VIH mejoró el resultado terapéutico. Se ha avanzado mucho mediante la introducción de la HAART (siglas inglesas de Terapia Anti-retroviral de Gran Actividad) que dio lugar a una supresión potente y sostenida del virus. La HAART implica típicamente combinaciones de nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTIs o NtRTIs, respectivamente) con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI - siglas en inglés) o un inhibidor de la proteasa (PI - siglas en inglés). Las directrices actuales para la terapia anti-retroviral recomiendan un régimen de terapia de combinación triple, incluso para el tratamiento inicial. Estas terapias multifármaco sin embargo no eliminan por completo el VIH y el tratamiento a largo plazo resulta, por lo general, en una resistencia a múltiples fármacos. También se ha demostrado que el virus resistente es transmitido a individuos recientemente infectados, resultando en opciones de terapia seriamente limitadas para estos pacientes naïf a los fármacos.

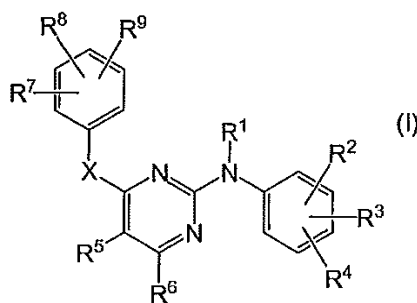
25 Por lo tanto existe una necesidad continua de nuevas combinaciones de agentes que son eficaces contra el VIH. Nuevos tipos de ingredientes activos anti-VIH eficaces, que difieren en estructura química y perfil de actividades pueden encontrar uso en nuevos tipos de terapia de combinación. El encontrar tales ingredientes activos es, por tanto, un objetivo altamente deseable de alcanzar.

30 La presente invención está dirigida a proporcionar nuevas series particulares de derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del VIH. Los documentos WO 99/50250, WO 00/27825, WO 01/85700 y WO 06/035067 describen determinadas clases de aminopirimidinas sustituidos que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del VIH.

35 Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en estructura, actividad farmacológica y/o potencia farmacológica.

40 Se ha encontrado que la introducción de determinados sustituyentes en la posición 5 y la posición 6 de pirimidinas específicamente sustituidas resulta en compuestos que no sólo actúan favorablemente por su capacidad de inhibir la replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), sino también por su capacidad mejorada para inhibir la replicación de cepas mutantes, en particular de cepas que se han vuelto resistentes a uno o más fármacos NNRTI conocidos, las cepas a las que se denomina cepas del VIH resistentes a fármacos o a múltiples fármacos.

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



45 a las sales por adición farmacéuticamente aceptables, a solvatos farmacéuticamente aceptables y a formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde:

50 cada uno de R^1 es independientemente hidrógeno; arilo; formilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -oxi-carbonilo;

- R², R³, R⁷ y R⁸** son, independientemente, hidrógeno; hidroxilo; halo; cicloalquilo C₃₋₇; alquil C₁₋₆-oxi; carboxilo; alquil C₁₋₆-oxi-carbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; polihalo-alquil C₁₋₆-oxi; -C(=O)R¹⁰; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano o -C(=O)R¹⁰; alquenilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano o -C(=O)R¹⁰; alquinilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano o -C(=O)R¹⁰;
- R⁴ y R⁹** son, independientemente, hidroxilo; halo; cicloalquilo C₃₋₇; alquil C₁₋₆-oxi; carboxilo; alquil C₁₋₆-oxi-carbonilo; formilo; ciano; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; polihalo-alquil C₁₋₆-oxi; -C(=O)R¹⁰; ciano; -S(=O)₂R¹⁰; -NH-S(=O)₂R¹⁰; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; -NHC(=O)R¹⁰; Het; -Y-Het; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano, amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, -C(=O)R¹⁰, Het o con alquil C₁₋₆-oxi; alquenilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano, amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, -C(=O)R¹⁰, Het, o con alquil C₁₋₆-oxi; alquinilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano, amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, -C(=O)R¹⁰, Het o con alquil C₁₋₆-oxi;
- R⁵** es alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, ambos sustituidos con ciano, aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, arilo, piridilo, tienilo, furanilo, o con uno o dos grupos alquil C₁₋₆-oxi;
- R⁶** es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;
- cada uno de **R¹⁰**, independientemente, es alquilo C₁₋₆, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino o polihalo-alquilo C₁₋₆;
- X** es -NR¹-;
- cada uno de **r**, independientemente, es 1 ó 2;
- cada uno de **Het**, independientemente, es piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona, independientemente, de alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, ciano, alquil C₁₋₆-oxi, y alquenilo C₂₋₆ sustituido con halo, hidroxilo o con ciano;
- cada uno de **arilo**, independientemente, es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, fenil-alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxi-carbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, ciano, nitro, polihalo-alquilo C₁₋₆, polihalo-alquil C₁₋₆-oxi, aminocarbonilo, fenilo, Het o -Y-Het.
- Tal como se utiliza aquí anteriormente o en lo sucesivo, alquilo C₁₋₄, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada, saturados, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-propilo, t-butilo; alquilo C₁₋₆, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada, saturados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₄, y 1-pentilo, 2-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilbutilo, 3-metilpentilo, y similares; alquilo C₁₋₂ define metilo o etilo; cicloalquilo C₃₋₇ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los preferidos entre alquilo C₁₋₆ son alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₂. Los preferidos entre cicloalquilo C₃₋₇ son ciclopentilo o ciclohexilo.
- El término "alquenilo C₂₋₆", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tal 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 similares. Los preferidos son alquilenos C₂₋₆ que tienen un doble enlace. De interés entre los radicales alquenilo C₂₋₆ son los radicales alquenilo C₂₋₄. El término "alquenilo C₃₋₆" es como alquenilo C₂₋₆, pero se limita a radicales hidrocarbonados insaturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. En los casos en los que un alquenilo C₃₋₆ está ligado a un heteroátomo, el átomo de carbono unido al heteroátomo, por preferencia, está saturado. Este, p. ej., es el caso de alquenilo C₃₋₆ sustituido con hidroxilo, en el que el hidroxilo preferiblemente no está en un átomo de carbono de doble enlace.
- El término "alquinilo C₂₋₆", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un triple enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tal 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 similares. Los preferidos son alquilenos C₂₋₆ que tienen un triple enlace. De interés entre los radicales alquinilo C₂₋₆ son los radicales alquinilo C₂₋₄. El término "alquinilo C₃₋₆" es como alquinilo C₂₋₆, pero se limita a radicales hidrocarbonados insaturados que tienen al menos un triple enlace que tiene 3 a 6 átomos de carbono. En los casos en los que un alquinilo C₃₋₆ está ligado a un heteroátomo, el átomo de carbono unido al heteroátomo, por preferencia, está saturado. Este, p. ej., es el caso de alquinilo C₃₋₆ sustituido con hidroxilo, en el que el hidroxilo preferiblemente no está en un átomo de carbono de triple enlace.

Como se usa aquí antes, el término (=O) se refiere a un resto carbonilo cuando está fijado a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está fijado a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están fijados a un átomo de azufre.

- 5 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-alquilo C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, p. ej. en polihalo-alcoxi C₁₋₆, se define como un alquilo C₁₋₆ mono- o poli-halo-sustituido, en particular alquilo C₁₋₆ sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más átomos halo tales como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. El preferido es trifluorometilo. También se incluyen grupos perfluoroalquilo C₁₋₆, que son grupos alquilo C₁₋₆, en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, p. ej., pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté fijado a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloalquilo C₁₋₆, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

- 15 Cualquiera de los heterociclos mencionados en las definiciones de Het está destinado a comprender cualquier isómero tal como, por ejemplo, oxadiazol puede ser 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol o 1,2,3-oxadiazol; de igual manera para 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 2H-pirrol. El grupo Het puede ser oxazolilo o tiazolilo, que preferiblemente son 1,3-oxazolilo o 1,3-tiazolilo, respectivamente.

- 20 Cualquier pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperazinilo, en particular, está sustituido con el resto de la molécula a través de su átomo de nitrógeno. Cualquier piperazinilo, que está sustituido tal como con alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, o con hidroxil-alquilo C₁₋₆, está preferiblemente sustituido en el nitrógeno a través del cual la piperazina no está conectado al resto de la molécula (en muchos casos el 4-nitrógeno).

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

- 30 Siempre que un radical aparezca 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 especifica anteriormente en la definición de los compuestos de fórmulas (I) o en las definiciones más restringidas tal como se especifica aquí en lo que sigue.

- 35 También debe señalarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de dicho resto con tal de que sea químicamente estable. Por ejemplo, piridina incluye 2-piridina, 3-piridina y 4-piridina; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

- 40 Cuando cualquier variable (p. ej. halógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, Het, etc.) aparece más de una vez en cualquier resto, cada una de las definiciones es independiente. Cualesquiera definiciones limitadas de los radicales especificados en esta memoria están destinadas a ser aplicables al grupo de compuestos de fórmula (I), así como a cualquier subgrupo definido o mencionado en esta memoria. Las líneas dibujadas desde los sustituyentes a los sistemas de anillo indican que el enlace puede estar fijado a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

- 45 Las formas de sales por adición farmacéuticamente aceptables, que los compuestos de la presente invención son capaces de formar, se pueden preparar convenientemente utilizando los ácidos apropiados, tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; 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 similares. Inversamente, dichas formas de sal por adición de ácidos se pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada.

- 50 Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sales por adición de metales o de amina farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias 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 benztatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Inversamente, la forma de sal puede convertirse por tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

La expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" se entiende que comprende hidratos y formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I), incluyendo las formas estereoisoméricas de los mismos. Ejemplos de tales solvatos son, p. ej., hidratos, alcoholatos tales como metanolatos, etanolatos, *i*-propanolatos, *n*-propanolatos, y similares.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas. De especial interés son aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se utiliza en esta memoria define todas las posibles formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I), las sales por adición farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos designa la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica, así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I), las sales por adición farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos sustancialmente libres, es decir, asociados con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre 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*.

Los compuestos que tienen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (del alemán "entgegen") o Z (del alemán "zusammen") en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son bien conocidos para una persona experta en la técnica.

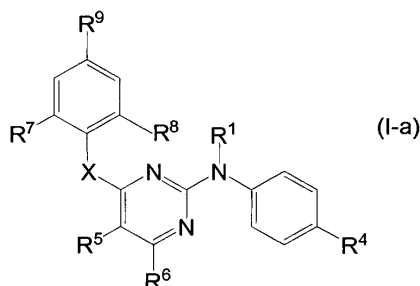
Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Dichas formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, están destinadas a quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también pretende incluir cualesquiera isótopos de 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 utilicen anteriormente o en lo sucesivo, las expresiones "compuestos de fórmula (I)", "los presentes compuestos", "los compuestos de la presente invención" o cualquier otra expresión equivalente, y de manera similar, las expresiones "subgrupos de compuestos de fórmula (I)", "subgrupos de los presentes compuestos", "subgrupos de los compuestos de la presente invención" o cualesquiera expresiones equivalentes, pretenden incluir los compuestos de fórmula general (I), o subgrupos de los compuestos de fórmula general (I), así como sus sales, solvatos y estereoisómeros.

Cada vez que se hace mención aquí anteriormente o en lo sucesivo que los sustituyentes se pueden seleccionar, cada uno independientemente, de una lista de definiciones tales como, por ejemplo, para R¹ y R^{5d}, están destinadas a ser incluidas cualesquiera de las posibles combinaciones que sean químicamente posibles o que conduzcan a moléculas de estabilidad química tales que puedan ser procesadas en procesos farmacéuticos estándares.

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



a las sales por adición farmacéuticamente aceptables, a sus solvatos farmacéuticamente aceptables y a las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente.

En una realización, R⁹ en los compuestos de fórmula (I) o (I-a) es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₁₋₆, cada uno sustituido con ciano. En otra realización, R⁸ en los compuestos de fórmula (I) o (I-a) es alquilo C₂, alquenilo C₂ o alquinilo C₂, cada uno sustituido con ciano; en donde el ciano, en particular, está sustituido en un átomo de carbono que no está unido al grupo fenilo. En este último caso, R⁸ puede estar representado por un radical -A-CN, en donde A es -CH₂-CH₂-, -CH=CH- o -C≡C-.

Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) o (I-a) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) o (I-a) especificados en esta memoria, en donde

(a) R⁹ es -CH₂-CH₂-CN o -CH=CH-CN; o en donde (b) R⁹ es -CH=CH-CN.

De particular interés son aquellos compuestos de fórmula (I) como se define en esta memoria, o de cualquiera de los subgrupos de los mismos, en donde R⁹ es CH=CH, sustituido con cualquiera de los sustituyentes alquenilo C₂₋₆ especificados anteriormente en relación con la definición de R⁹, o en donde R⁹, 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 así llamados isómeros 'E'). De especial interés son aquellos compuestos de fórmula (I) según se define en esta memoria, o de cualquiera de los subgrupos de los mismos, en donde R⁹ es (E)-CH=CH-CN.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualesquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es hidrógeno.

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

- (a) R², R³, R⁷ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno; hidroxilo; halo; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; alquil C₁₋₆-oxi; carboxilo; alquil C₁₋₆-oxi-carbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; polihalo-alquil C₁₋₆-oxi; -C(=O)R¹⁰;
- (b) R², R³, R⁷ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno; hidroxilo; halo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxi; carboxilo; alquil C₁₋₆-oxi-carbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; -C(=O)R¹⁰;
- (c) R², R³, R⁷ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno; hidroxilo; halo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxi; ciano; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆;
- (d) R², R³, R⁷ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno; hidroxilo; halo; alquilo C₁₋₆; ciano;
- (e) R², R³ son hidrógeno y R⁷ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno; halo; ciano.

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

- (a) R⁴ y R⁹ son independientemente halo; carboxilo; alquil C₁₋₆-oxi-carbonilo; ciano; -C(=O)R¹⁰; Het; -Y-Het; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, -C(=O)R¹⁰, Het; alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, -C(=O)R¹⁰, Het; y en donde cada uno de los Het en particular se selecciona independientemente entre tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, ciano; o
- (b) R⁴ y R⁹ son independientemente ciano; -C(=O)R¹⁰; Het; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, -C(=O)R¹⁰, Het; alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, -C(=O)R¹⁰, Het; y en donde cada uno de los Het en particular se selecciona independientemente entre tienilo o furanilo, opcionalmente sustituido con ciano, -C(=O)R¹⁰; o

- (c) R^4 y R^9 son independientemente ciano; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano; alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano; o
- (d) R^4 es ciano; R^9 es alquenilo C_{2-6} sustituido con ciano.

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

- (a) R^5 es alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , ambos sustituidos con ciano, aminocarbonilo, mono- y di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, arilo, piridilo, o con uno o dos grupos alquil C_{1-6} -oxi;
- (b) R^5 es alquenilo C_{2-6} sustituido con ciano, aminocarbonilo, mono- y di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, arilo, o con uno o dos grupos alquil C_{1-6} -oxi; o alquinilo C_{2-6} , sustituido con piridilo o con uno o dos grupos alquil C_{1-6} -oxi.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^6 es metoximetilo.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualesquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde cada uno de R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , amino, mono- o di-(alquil C_{1-6})amino.

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

- (a) X es $-NR^1$; o
- (b) X es $-N(\text{alquilo } C_{1-6})$; o
- (c) X es $-NH$.

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

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

- (a) cada uno de **Het** es independientemente piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, ciano, alquil C_{1-6} -oxi, alquenilo C_{2-6} sustituido con halo, hidroxilo o con ciano;

- (b) cada uno de **Het** es independientemente piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo;

- (c) cada uno de **Het** es independientemente piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo; o

- (d) cada uno de **Het** es independientemente piridilo, tienilo, furanilo. Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualesquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde cada uno de los **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, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , mono- o di-(alquil C_{1-6})amino-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquil C_{1-6} -oxi, fenil-alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, ciano, nitro, polihalo-alquilo C_{1-6} , polihalo-alquil C_{1-6} -oxi, aminocarbonilo, fenilo, Het, o-Y-Het; o

- (b) halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , mono- o di-(alquil C_{1-6})amino-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi, fenil-alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, ciano, polihalo-alquilo C_{1-6} , aminocarbonilo;

- (c) halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -sulfonilo, ciano, nitro, trifluorometilo;

- (d) halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -sulfonilo, ciano, nitro, trifluorometilo.

Subgrupos particulares de compuestos de fórmula (I) o (I-a) son aquellos en los que se aplican uno, varios o la totalidad de las siguientes limitaciones:

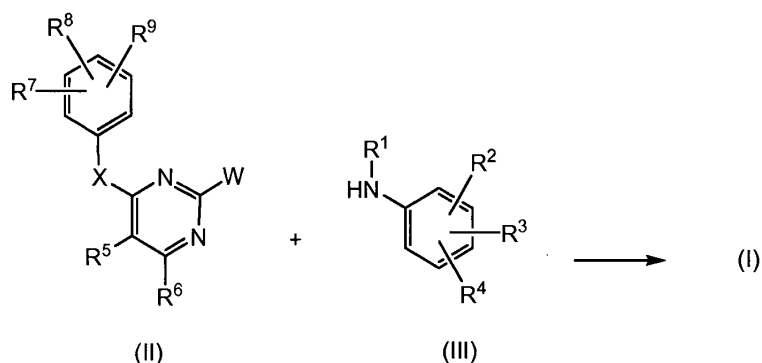
- (a) R^1 es hidrógeno;

- (b-1) R^2 , R^3 , R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno; halo; alquilo C_{1-6} , ciano; o

- (b-2) R^2 y R^3 son hidrógeno y R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno; halo; ciano;

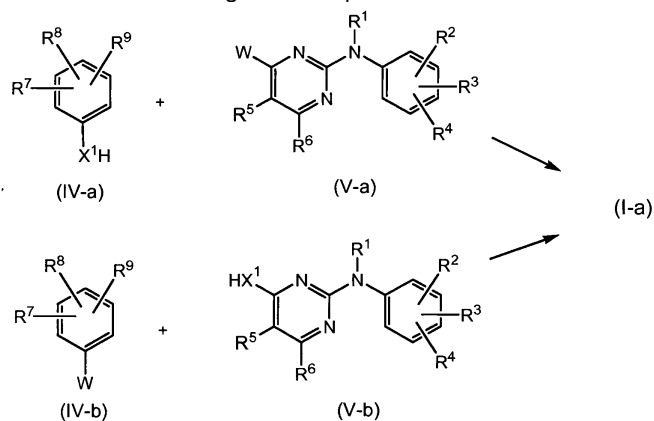
- (c-1) R^4 y R^9 son, independientemente, ciano; alquilo C_{1-6} sustituido con ciano; alquenilo C_{2-6} sustituido con ciano; o

- (c-2) R^4 es ciano; R^9 es alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano;
- (d-1) X es -NH-;
- (e-1) R^5 es alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, ambos sustituidos con ciano, aminocarbonilo, mono- y di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, arilo, piridilo, o con uno o dos grupos alquil C₁₋₆-oxi;
- 5 (e-2) R^5 es alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano, aminocarbonilo, mono- y di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, arilo o con uno o dos grupos alquil C₁₋₆-oxi; o alquino C₂₋₆ sustituido con piridilo, o con uno o dos grupos alquil C₁₋₆-oxi;
- (f) cada uno de **arilo** es independientemente fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de
- 10 (f-1) halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, aminocarbonilo;
- (f-2) halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi, fenil-alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, ciano, polihalo-alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo;
- 15 (f-3) halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-sulfonilo, ciano, nitro, trifluorometilo;
- (f-4) halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-sulfonilo, ciano, nitro, trifluorometilo.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II), en donde W representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halógeno, p. ej., cloro, bromo, o un tosilo, mesilo, y grupos similares, con un compuesto intermedio de fórmula (III).



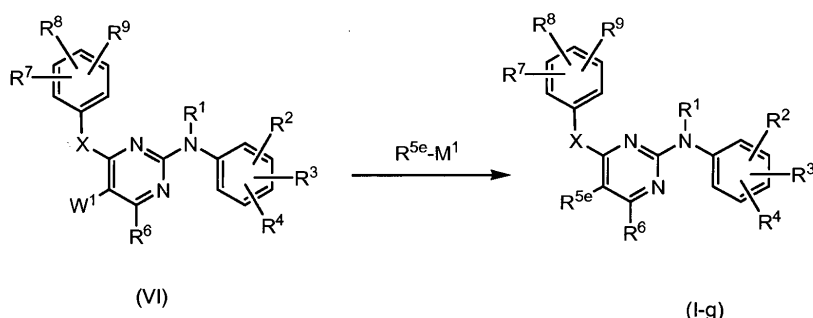
- 25 La reacción de (II) con (III) se realiza normalmente en presencia de un disolvente adecuado. Disolventes adecuados son, por ejemplo, un alcohol tal como, por ejemplo, etanol, 2-propanol; un disolvente aprótico dipolar tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, 1-metil-2-pirrolidinona; un éter tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, propilenglicol-monometiléter. La reacción puede realizarse bajo condiciones ácidas, obtenidas mediante la adición de cantidades de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido sulfónico de alcanfor, o utilizando disolventes ácidos, p. ej., ácido clorhídrico disuelto en un alcohol tal como 1- o 2-propanol.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también formando la unión X haciendo reaccionar (IV-a) con (Va) o (IV-b) con (V-b) tal como se indica en el siguiente esquema.



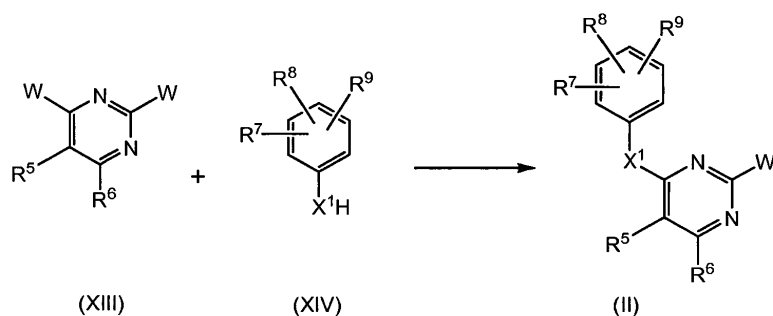
En este esquema de reacción, W representa un grupo lábil apropiado que, en particular, es como se especifica anteriormente. El grupo lábil W en (V-a) también se puede introducir in situ, p. ej., convirtiendo la función hidroxí correspondiente en un grupo lábil, por ejemplo mediante POCl₃. X¹ representa -NR¹-. En los casos en los que X¹ es NR¹, las reacciones anteriores se llevan a cabo preferiblemente en presencia de una base de amina terciaria, p. ej., trietilamina.

Los compuestos de fórmula (I-g), que son compuestos de fórmula (I), en donde R⁵ es R^{5e}, siendo este último alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ sustituido, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio (VI), que es como se especificó anteriormente, con un derivado de alqueno o alquino organometálico u organobórico R^{5e}-M¹. En los casos en los que M¹ representa ácido borónico o un éster de ácido borónico, esta reacción es un tipo de reacción de Suzuki. En los casos en los que M¹ es un trialquilestannano, en particular un tributilestannano, esta reacción es una reacción de Stille. Otro tipo de reacción que puede utilizarse es la reacción de Heck, en donde el alqueno se hace reaccionar con (VI) en presencia de un catalizador de paladio. Otros acoplamientos cruzados catalizados por Pd de haluros de heteroarilo que se pueden utilizar son el acoplamiento de Kumada, el acoplamiento de Hiyama y el acoplamiento de Sonogashira.

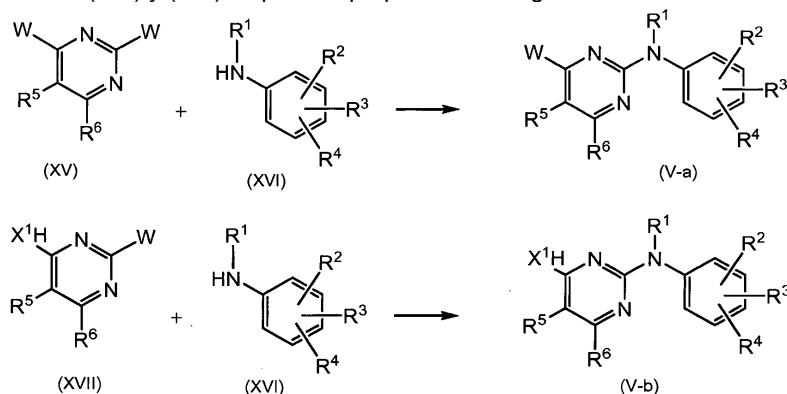


Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procesos conocidos en la técnica.

Los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XIII), en donde cada uno de W es como se define aquí anteriormente, con un compuesto intermedio de fórmula (XIV) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, habitualmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na₂CO₃. X¹ en los siguientes esquemas representa -NR¹-.

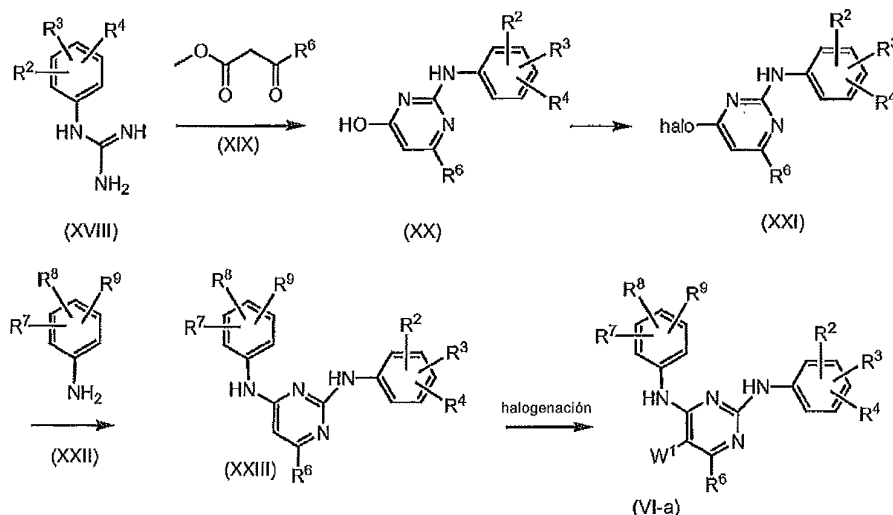


Los compuestos intermedios (V-a) y (V-b) se pueden preparar como sigue:



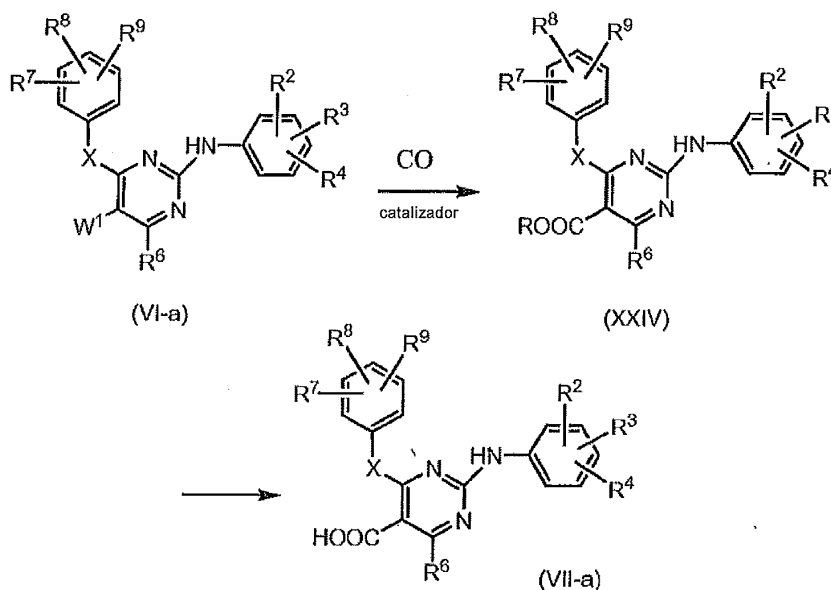
El derivado de pirimidina (XV), por ejemplo 2,4-dicloropirimidina, se hace reaccionar con el derivado de anilina (XVI), proporcionando (V-a), o de manera similar, el derivado de pirimidina (XVII) se hace reaccionar con (XVI), proporcionando (V-b). Preferiblemente, el grupo X^1 en (XVI) se protege, p. ej., en el caso de que X^1 sea una amina, mediante un grupo acetilo, butiloxycarbonilo o bencilo. Después de la reacción con (XVI), el grupo protector se separa y se obtiene (V-b). Las reacciones de (XV) o (XVII) con (XVI) se llevan a cabo en un disolvente inerte para la reacción, habitualmente en presencia de una base.

Los compuestos intermedios de fórmula (VI), en donde X es NH, en lo sucesivo representado por (VI-a), se pueden preparar como en el siguiente esquema:



En una primera etapa, una arilguanidina (XVIII) se condensa con un ácido acetoacético (XIX), p. ej., con ácido 4-metoxiacetoacético. La hidroxipirimidina (XX), así obtenida, se convierte en la correspondiente halopirimidina (XXI) utilizando un agente de halogenación tal como $POCl_3$. El grupo halo está sustituido con un derivado de anilina (XXII) en derivado de pirimidina (XXIII). Este último se halogena, proporcionando un compuesto intermedio (VI). La halogenación de (XXIII) se puede hacer con cloruro de yodo (ICl), en cuyo caso W^1 en (VI-a) es yodo. Los compuestos intermedios de fórmula (VI), en donde X es NR^1 , que no sea NH, se pueden obtener a través de alquilación o acilación de (VI-a) o uno de sus precursores.

Los compuestos intermedios (VI-a) se pueden convertir en los correspondientes ésteres de ácidos carboxílicos (XXIV) utilizando monóxido de carbono en presencia de un catalizador tal como un catalizador de Pd, p. ej., $PdCl_2(PPh_3)_2$ (es decir, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)) en un alcohol en presencia de una base. La hidrólisis básica de (XXIV) produce ácidos (VII-a).



Compuestos de fórmula (I), en donde R^2 , R^3 , R^7 o R^8 es hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 , R^3 , R^7 o R^8 es halo, mediante reacción con un agente de introducción de halo adecuado tal como, por ejemplo, *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, ácido acético. Compuestos de fórmula (I), en donde R^1 representa alquil C_{1-6} -oxicarbonylo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno, mediante reacción con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido o metóxido de sodio. En los casos en los que R^1 es *t*-butiloxycarbonylo, los compuestos correspondientes, en donde R^1 es hidrógeno, pueden hacerse mediante 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 isoméricas puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios se pueden obtener mediante aplicación de procesos conocidos en la técnica. Por ejemplo, diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej., distribución en contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; luego separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej. cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden obtenerse también a partir de formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados, con la condición de que las reacciones que intervengan tengan lugar de manera estereoespecífica. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y 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 procesos conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades anti-retrovirales (propiedades inhibitoras de la transcriptasa inversa), en particular contra el VIH, el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en seres humanos. El virus VIH infecta preferentemente células T-4 humanas y las destruye o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunológico. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menor de células T-4, las cuales, además, se comportan anormalmente. Por lo tanto, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir las infecciones y los neoplasmas y el sujeto infectado por el VIH habitualmente muere por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas con la infección por el VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por la desmielinización progresiva, que resulta en demencia y síntomas tales como

disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por el VIH, además, también se ha asociado con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y complejo relacionado con el SIDA (ARC).

5 Los presentes compuestos también muestran actividad contra cepas del VIH resistentes a fármacos y a múltiples fármacos, en particular cepas de VIH resistentes a múltiples fármacos, más en particular los presentes compuestos muestran actividad contra cepas del VIH que han adquirido resistencia a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa, no nucleósidos conocidos en la técnica, en particular aquellos que han sido aprobados para la terapia tales como efavirenz, delavirdina y nevirapina.

10 Debido a sus propiedades anti-retrovirales, particularmente sus propiedades anti-VIH, los compuestos de fórmula (I), las sales por adición farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las formas estereoisoméricas de los mismos, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y para la profilaxis de estas infecciones. Los compuestos de la presente invención también pueden encontrar uso en el tratamiento de animales homeotermos infectados con virus, cuya existencia está mediada por, o depende de la enzima transcriptasa
15 inversa. Afecciones que pueden prevenirse o tratarse con los compuestos de la presente invención, especialmente las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), así como enfermedades crónicas del Sistema Nervioso Central causadas por retrovirus tales como, por ejemplo, demencia mediada por el VIH y esclerosis múltiple.

20 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden ser utilizados como medicinas contra las afecciones anteriormente mencionadas. Dicho uso como medicina o método de tratamiento comprende la administración a sujetos infectados por el VIH de una cantidad eficaz para combatir las condiciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, especialmente el VIH-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la
25 prevención de infecciones por el VIH.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un método de tratamiento de animales homeotermos, incluidos seres humanos, que sufren infecciones virales o un método de prevención de los animales homeotermos, incluidos
30 seres humanos, que sufren infecciones virales, especialmente infecciones por el VIH. Dicho método comprende la administración, preferiblemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una posible forma estereoisomérica del mismo, a animales homeotermos, incluidos seres humanos.

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

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. En calidad de composiciones apropiadas pueden citarse todas
40 las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal por adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente
45 en forma de dosificación unitaria, adecuada, particularmente, para la administración por vía oral, rectal, percutánea, o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o soportes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes,
50 lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el soporte comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones
55 inyectables, por ejemplo, en donde el soporte comprende una disolución salina, una disolución de glucosa, o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparados en forma sólida que se pueden convertir, poco antes del uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el soporte comprende opcionalmente un agente
60 potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos

adecuados de cualquier naturaleza en proporciones secundarias, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en 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, p. ej., en forma de un parche transdérmico, como una unción dorsal, o como un ungüento.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante 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 forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación oral o nasal o insuflación es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

15 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluidos comprimidos con muesca o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiplos segregados de los mismos.

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

30 La dosificación y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular a tratar, la gravedad de la afección a tratar, la edad, peso y el estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto 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 lo tanto, sólo directrices y no están destinados a limitar el alcance o uso de la invención en ningún grado.

40 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. También se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones virales. Los presentes compuestos pueden utilizarse en vacunas y métodos para proteger a los individuos frente a infecciones virales a lo largo de un período prolongado de tiempo. Los compuestos pueden emplearse en tales vacunas ya 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 inhibidores de transcriptasa inversa en las vacunas. Por lo tanto, los presentes compuestos pueden combinarse con adyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrados en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a los individuos a lo largo de un período prolongado de tiempo frente a la infección por el VIH.

50 También se puede utilizar como una medicina la combinación de uno o más compuestos anti-retrovirales adicionales y un compuesto de fórmula (I). Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más compuestos anti-retrovirales adicionales, en forma de un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento anti-VIH. Los diferentes fármacos pueden combinarse en un solo preparado junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos anti-retrovirales pueden ser cualquiera de los conocidos compuestos anti-retrovirales tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfonoformiato trisódico); inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI), p. ej., zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), amdoxovir (DAPD), elvicitabina (ACH-126.443), AVX 754 ((-)-dOTC), fozivudina tidoxil (FZT), fosfazida, HDP-990003, KP-1461, MIV-210, racivir (PSI-5004), UC-781 y similares; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos

(NNRTI) tales como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC120), etravirina (TMC125), rilpivirina (TMC278), DPC-082, (+)-Calanolida A, BILR-355, y similares; inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos (NtRTIs), p. ej. tenofovir ((R)-PMPA) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF), y similares; inhibidores de transcriptasa inversa que compiten con nucleótidos (NcRTIs), p. ej., NcRTI-1 y similares; inhibidores de proteínas de trans-activación tales como inhibidores de TAT, p. ej. RO-5-3335, BI-201, y similares; Inhibidores de REV; inhibidores de proteasa tales como 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 similares; inhibidores de la entrada, que comprenden inhibidores de fusión (p. ej., enfuvirtida (T-20)), inhibidores de la unión e inhibidores de co-receptores, estos últimos comprenden los antagonistas de CCR5 (p. ej. ancriviroc, CCR5mAb004, maraviroc (UK-427.857), PRO-140, TAK-220, TAK-652, vicriviroc (SCH-D, SCH-417.690)) y antagonistas de CXR4 (p. ej. AMD-070, KRH-27315), ejemplos de inhibidores de la entrada son PRO-542, TNX-355, BMS-488.043, BlockAide/CR™, FP 21399, hNM01, nonakine, VGV-1; un inhibidor de la maduración es, por ejemplo, PA-457; inhibidores de la integrasa viral, p. ej. raltegravir (MK-0518), elvitegravir (JTK-303, GS-9137), BMS-538.158; ribozimas; inmunomoduladores; anticuerpos monoclonales; terapia génica; vacunas; ARNs; ARNs antisentido; microbicidas; inhibidores del dedo de zinc.

Las combinaciones pueden proporcionar un efecto sinérgico, con lo cual se pueden prevenir la infectividad viral y sus síntomas asociados, se pueden reducir sustancialmente o se pueden eliminar por completo.

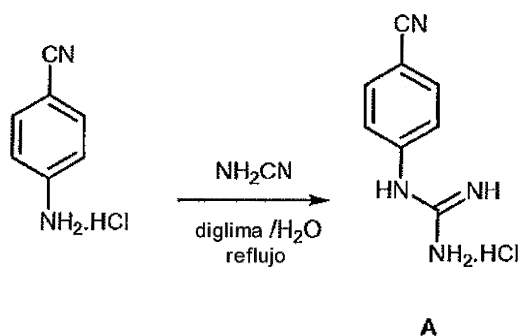
Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con inmunomoduladores (p. ej., bropirimina, anticuerpo anti-interferón alfa humano, IL-2, metionina, encefalina, interferón alfa, y naltrexona) con antibióticos (p. ej., isotiorato de pentamidina) citoquinas (p. ej. Th2), moduladores de citoquinas, quimioquinas o moduladores de quimioquinas, receptores de quimioquinas (p. ej. CCR5, CXCR4), moduladores de receptores de quimioquinas, u hormonas (p. ej., hormona del crecimiento) para mejorar, combatir o eliminar la infección por el VIH y sus síntomas. Una terapia de combinación de este tipo en diferentes formulaciones se puede administrar simultánea, secuencial o independientemente una de otra. Alternativamente, dicha combinación se puede administrar como una única formulación, con lo cual los ingredientes activos se liberan de la formulación simultáneamente o por separado.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con moduladores de la metabolización tras la aplicación del fármaco a un individuo. Estos moduladores incluyen compuestos que interfieren con la metabolización en citocromos tales como citocromo P450. Se sabe 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 a través del citocromo P450. Tal terapia de combinación en diferentes formulaciones puede administrarse simultánea, secuencial o independientemente una de otra. Alternativamente, dicha combinación se puede administrar como una única formulación, con lo cual los ingredientes activos se liberan de la formulación simultáneamente o por separado. Un modulador de este tipo se puede administrar a la misma o a una relación diferente como el compuesto de la presente invención. Preferiblemente, la relación en peso de dicho modulador vis-a-vis el compuesto de la presente invención (modulador:compuesto de la presente invención) es de 1:1 o menor, más preferiblemente la relación es de 1:3 o inferior, adecuadamente la relación es 1:10 o menor, más adecuadamente la relación es de 1:30 o menor.

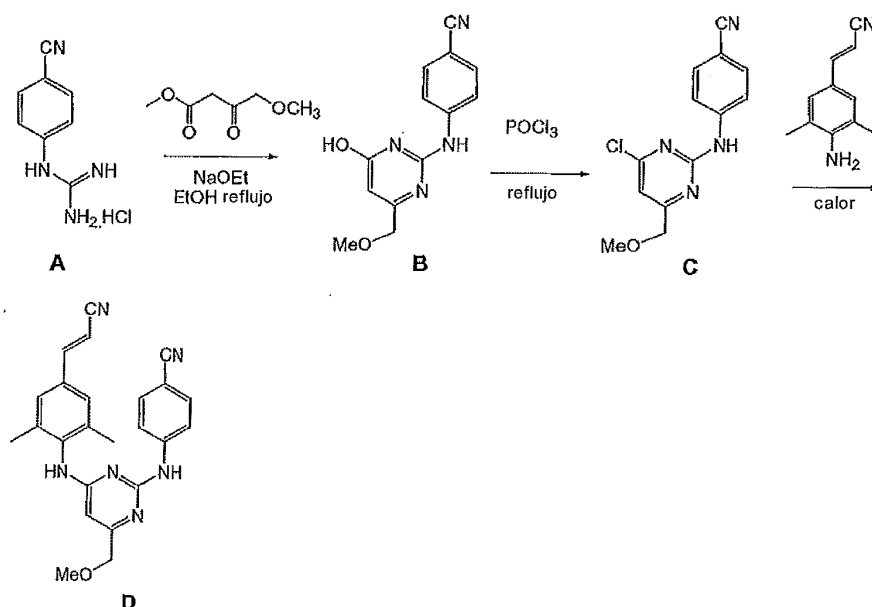
Aunque la presente invención se centra en el uso de los presentes compuestos para prevenir o tratar infecciones por el VIH, los presentes compuestos también pueden utilizarse como agentes inhibidores para otros virus que dependen de transcriptasas inversas para la multiplicación.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención y no limitar su alcance.

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)



5 Una mezcla de 4-cianoanilina (0,420 mol) en 2-metoxietil-éter (250 ml) se agitó a 100°C durante 30 min. Después se añadió en porciones una mezcla de cianamida (0,630 mol) en agua (30 ml) durante 45 min. Después de agitar durante 24 horas a 100°C, se añadió de nuevo cianamida (0,210 mol). Después, la mezcla se agitó a 100°C durante 48 horas adicionales y subsiguientemente se evaporó hasta sequedad. El residuo, cristalizado en acetona, proporcionó 70,5 g de **A** (rendimiento 85%, punto de fusión: 225 °C).

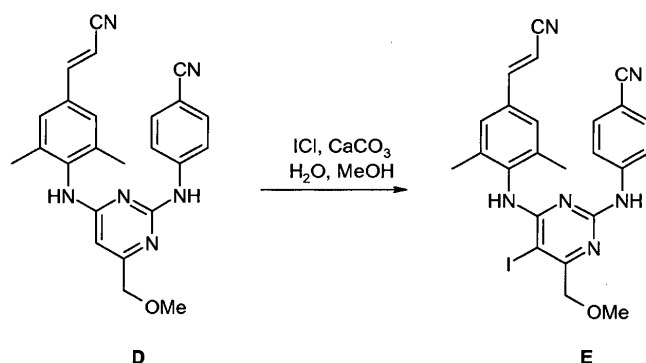


10 A una disolución del compuesto intermedio **A** (0,0102 mol), preparada como en el ejemplo 1, en etanol (25 ml) se añadió etóxido de sodio (21%) (0,0153 mol, 1,5 eq.) seguido de 4-metoxiacetoacetato de metilo (0,0102 mol, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 6 horas y después se dejó enfriar a 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 **B** (57% de rendimiento).

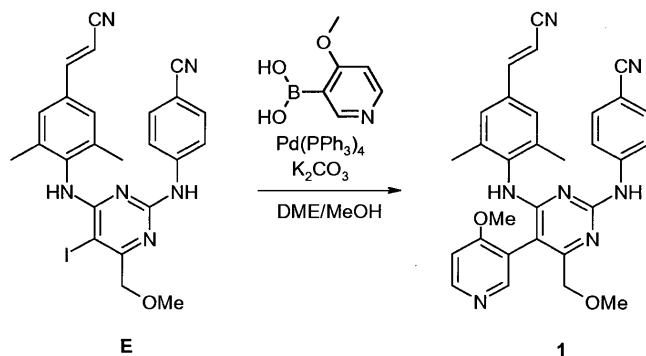
15 Una mezcla de **B** (0,0056 mol) y oxiclورو de fósforo (10 ml) se agitó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar, el oxiclورو de fósforo se evaporó. Se añadieron agua y K₂CO₃ al 10% y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente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

20 Una mezcla del compuesto intermedio **C** (0,00182 mol) y 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-acrilonitrilo (0,00182 mol) se calentó a la temperatura de fusión durante 5 minutos, después se vertió en una mezcla de agua y K₂CO₃ al 10%. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 µm; eluyente: CH₂Cl₂/metanol 97:3). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 0,34 g de compuesto intermedio **D** (rendimiento 46%, punto de fusión: 115 °C).

25



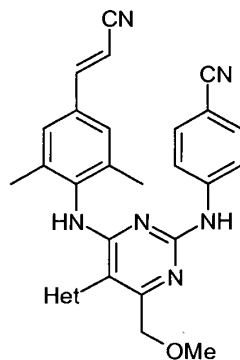
A una disolución de compuesto intermedio **D** (15,3 g, 37,2 mmol) en metanol (500 ml) y agua (75 ml) se añadió gota a gota CaCO_3 (44,7 mmol, 1,2 eq.), seguido de cloruro de yodo (74,5 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y la mezcla se agitó durante 30 min. El metanol se evaporó y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. El disolvente se evaporó y la mezcla resultante **E** se utilizó sin purificación en las siguientes reacciones (20,6 g, rendimiento del 100%).

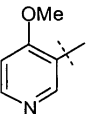


A una disolución del compuesto intermedio **E** (0,25 g, 0,47 mmol) en una mezcla 5:1 de 1,2-dimetoxietano/metanol (18 ml), se añadió sucesivamente ácido 4-metoxi-3-piridinilborónico (1,4 mmol, 3 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (0,094 mmol, 0,2 eq.), y una disolución de K_2CO_3 2 N (2,4 mmol, 5 eq.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. Se añadió una disolución de K_2CO_3 al 10% y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite y se lavó con CH_2Cl_2 . El residuo se extrajo con CH_2Cl_2 /tetrahidrofurano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. El disolvente se evaporó y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (5 μm , eluyente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH 99:1:0,1 a 95:5:0,5) para dar 0,151 g de compuesto **1** (62% de rendimiento, punto de fusión 120°C).

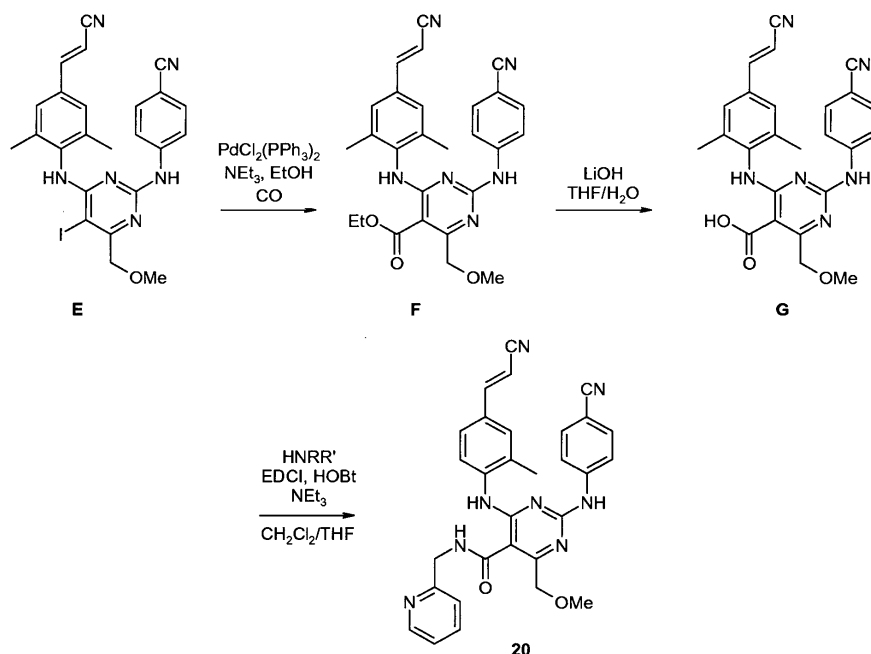
En esta y en las siguientes Tablas, el enlace marcado ---^+ representa el enlace que une el radical al resto de la molécula. Me y Et se refieren a metilo y etilo, respectivamente.

Tabla 1 (no de acuerdo con la invención)



Compuesto N°	Het	Datos físicos, estereoquímica y rendimiento
1 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 85/15 62% de rendimiento p.f.: 120°C
2 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 75/25 35% de rendimiento p.f.: 216°C
3 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 80/20 55% de rendimiento p.f.: 172°C
4 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 80/20 48% de rendimiento p.f.: 130°C
5 (no de acuerdo con la invención)		47% de rendimiento p.f.: 125°C
6 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 75/25 42% de rendimiento p.f.: 105°C
7 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 86/14 56% de rendimiento p.f.: 122°C

Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención)



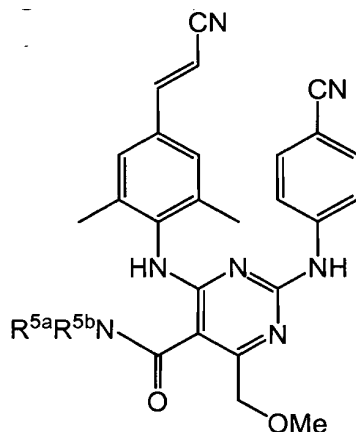
5

10

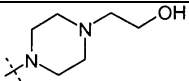
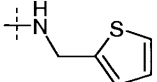
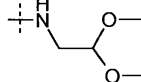
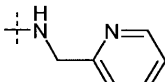
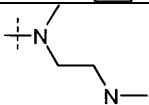
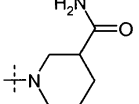
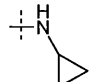
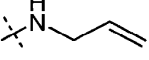
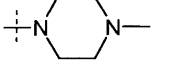
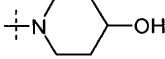
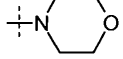
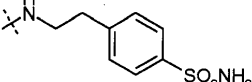
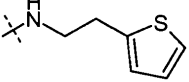
A una disolución del compuesto intermedio **E** (14 g, 0,026 mol) en etanol (100 ml) se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (0,00522 mol, 0,2 eq.) y trietilamina (0,0112 mol, 4,3 eq.). Toda la mezcla se calentó a 110°C bajo una presión de 25 bar de monóxido de carbono durante 48 horas. La mezcla resultante se filtró posteriormente a través de una almohadilla de celite y se aclaró con tetrahidrofurano. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (20-45 μm , eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 99:1) para dar 10,65 g de compuesto intermedio **F** (rendimiento 85%, punto de fusión: 156 °C).

A una disolución de **F** (5,4 g, 0,0112 mol) en una mezcla de tetrahidrofurano/H₂O (50 ml/15 ml) se añadió LiOH monohidrato (0,0559 mol, 5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El tetrahidrofurano se evaporó a continuación, se añadió agua y la mezcla se acidificó a pH 1 con una disolución de HCl 3 N. El precipitado se filtró y se secó en vacío para dar 4,55 g del compuesto intermedio **G** (89% de rendimiento, punto de fusión: 220°C) utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución del compuesto intermedio **G** (0,15 g, 0,33 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano/CH₂Cl₂ (5 ml), se añadió sucesivamente 2-(aminometil)piridina (0,5 mmol, 1,5 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (0,5 mmol, 1,5 eq.), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,5 mmol, 1,5 eq.) y trietilamina (0,5 mmol, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una disolución de K₂CO₃ al 10% se añadió a la mezcla y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se evaporó y la mezcla resultante (0,345 g) se cristalizó en iso-propanol dando 0,087 g del compuesto **20** (48% de rendimiento).

Tabla 2 (no de acuerdo con la invención)



Compuesto N°	-NR ^{5a} R ^{5b}	Datos físicos, estereoquímica y rendimiento
8 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 90/10 68% de rendimiento p.f.: > 250°C
9 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 93/7 59% de rendimiento p.f.: 200°C
10 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 88/12 40% de rendimiento p.f.: 181°C
11 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 88/12 82% de rendimiento p.f.: >250
12 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 85/15 41% de rendimiento p.f.: --
13 (no de acuerdo con la invención)		E 39% de rendimiento p.f.: 171°C
14 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 88/12 41% de rendimiento p.f.: 178°C
15 (no de acuerdo con la invención)		E 45% de rendimiento p.f.: 163°C
16 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 88/12 64% de rendimiento p.f.: 217°C

17 (no de acuerdo con la invención)		E 60% de rendimiento p.f.: 227°C
18 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 88/12 67% de rendimiento p.f.: 223°C
19 (no de acuerdo con la invención)		E 38% de rendimiento p.f.: 193°C
20 (no de acuerdo con la invención)		E 48% de rendimiento p.f.: 216°C
21 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 93/7 67% de rendimiento p.f.: 126°C
22 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 80/20 56% de rendimiento p.f.: 181°C
23 (no de acuerdo con la invención)		E 59% de rendimiento p.f.: 220°C
24 (no de acuerdo con la invención)		E 55% de rendimiento p.f.: 192°C
25 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 80/20 36% de rendimiento p.f.: 248°C
26 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 80/20 11% de rendimiento p.f.: --
27 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 83/17 14% de rendimiento p.f.: --
28 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 80/20 49% de rendimiento p.f.: --
29 (no de acuerdo con la invención)		E/Z 75/25 53% de rendimiento p.f.: -
30 (no de acuerdo con la invención)		E 42% de rendimiento p.f.: 150°C

Los compuestos intermedios **H** e **I** se prepararon siguiendo los mismos procesos como se describe en el ejemplo 1. Los compuestos **31** y **32** se prepararon siguiendo los procesos como se describe en el ejemplo 2.

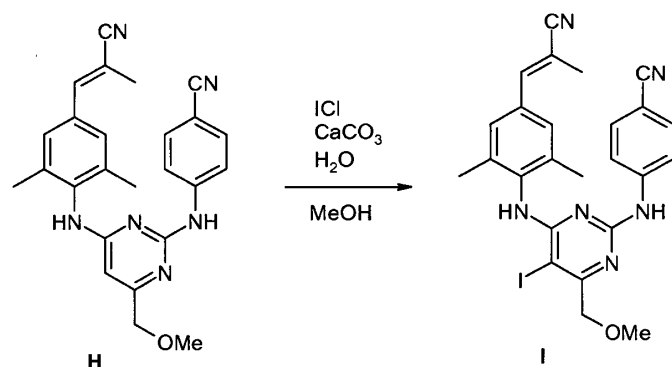
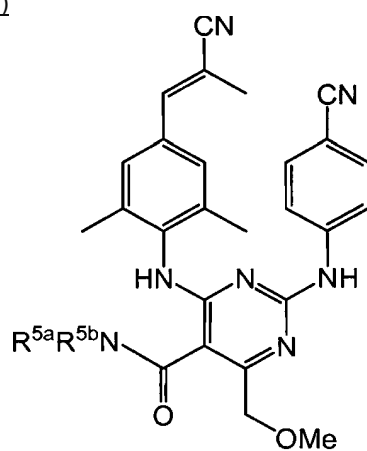
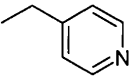


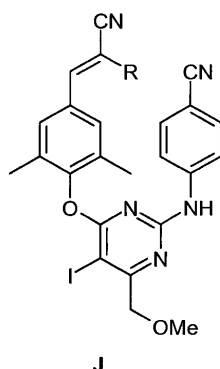
Tabla 3 (no de acuerdo con la invención)



Compuesto N°	R ^{5a}	R ^{5b}	Datos físicos, estereoquímica y rendimiento
31 (no de acuerdo con la invención)		H	(E) 42%, 219°C
32 (no de acuerdo con la invención)		H	(E/Z 40/60) 43%

Siguiendo los mismos procesos, pero partiendo de

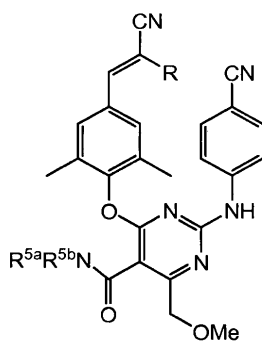
5

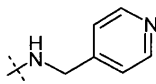
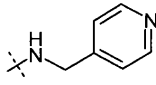
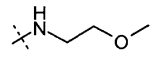


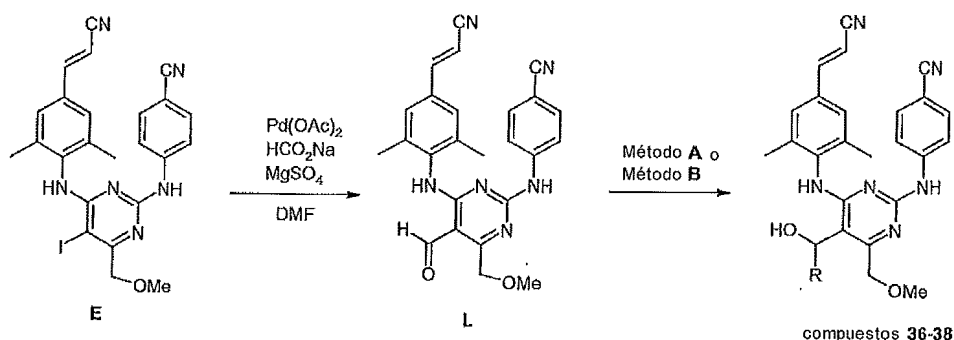
se prepararon los compuestos de la Tabla 4. Los materiales de partida de la anterior fórmula **J** se prepararon siguiendo procesos análogos a los descritos en el ejemplo 1, pero reemplazando el derivado de anilina en la conversión de **C** a **D** por el fenol correspondiente.

10

Tabla 4 (no de acuerdo con la invención)



Compuesto N°	R	NR ^{5a} R ^{5b}	Datos físicos, estereoquímica y rendimiento
33 (no de acuerdo con la invención)	H		E/Z 93/7 20% de rendimiento p.f.: 128°C
34 (no de acuerdo con la invención)	Me		E/Z 70/30 54% de rendimiento p.f.: 228°C
35 (no de acuerdo con la invención)	H		E/Z 88/12 56% de rendimiento p.f.: 172°C

Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención)

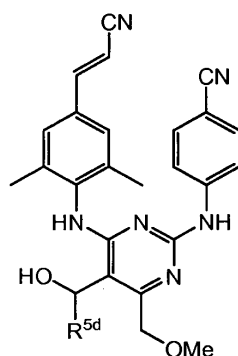
Una mezcla del compuesto intermedio **E** (0,00372 mol), acetato de paladio (0,000746 mol, 0,2 eq), formiato de sodio (0,0111 mol, 3 eq) y algo de MgSO_4 en 50 ml de dimetilformamida se agitó a 100°C bajo una presión de 30 bar de monóxido de carbono durante la noche. La mezcla se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración y se secó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH : 99/1/0,1; 15-40 μM). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,410 g (25%) de compuesto intermedio **L**.

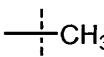
Método A

A una mezcla del compuesto intermedio **L** (0,0008 mol) en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió cloruro de metilmagnesio (0,00279 mol, 3,5 eq) a -78 °C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante dos horas a -78 °C y luego durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl al 10% y después se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH : de 99:1:0,1 a 95:5:0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,045 g (12%, 213 °C) de compuesto **37**.

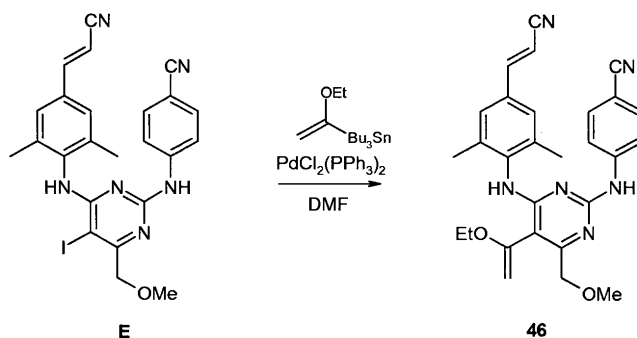
Método B

A -78 °C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (1,14 ml, 3,5 eq) gota a gota a una disolución de tiazol (0,00159 mol, 3,5 eq) en 10 ml de tetrahidrofurano. Esta mezcla se agitó durante una hora a -78 °C. A continuación, se añadió gota a gota una disolución del compuesto intermedio **L** en 5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante dos horas a -78 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl al 10% y se extrajo con una mezcla de CH_2Cl_2 /tetrahidrofurano/metanol. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH : de 98:2:0,2 a 92:8:0,8). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,073 g (30%, 134 °C) de compuesto **38**.

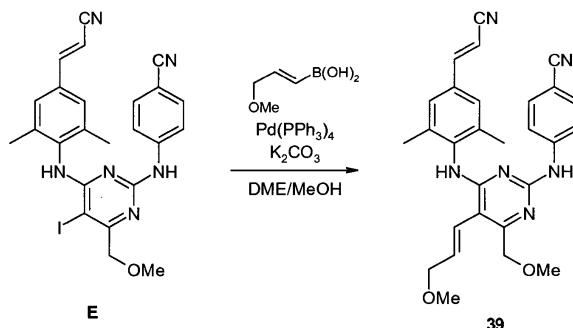
Tabla 5 (no de acuerdo con la invención)

Compuesto N°	R ^{5d}	Método	Datos físicos, estereoquímica y rendimiento
36 (no de acuerdo con la invención)		A	(E/Z 85/15); 13%
37 (no de acuerdo con la invención)		A	(E); 12%; 213 °C
38 (no de acuerdo con la invención)		B	(E/Z 83/17); 30% 134°C

Ejemplo 4

5 Método A

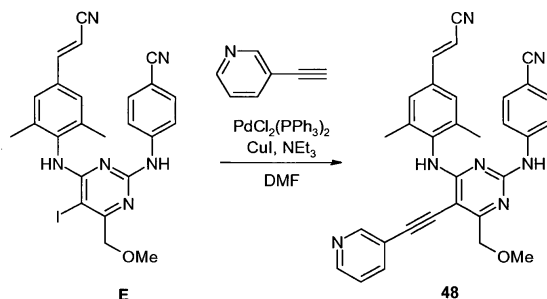
A una disolución de **E** (0,5 g, 0,93 mmol) en dimetilformamida (6 ml), preparada como se describe en el ejemplo 1, se añadieron sucesivamente tributil-(1-etoxivinil)estannano (1,86 mmol, 2 eq) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,19 mmol, 0,2 eq). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante la noche. Se añadió una disolución acuosa de KF y la mezcla se agitó durante 15 min y después se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con CH₂Cl₂. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, y después se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (Kromasil 5 µm 250x30 µm, eluyente: CH₂Cl₂/metanol 98:2) para dar 0,089 g de producto puro **46** (rendimiento 20%, punto de fusión: 102°C).

Método B:

A una disolución de **E** (0,27 g, 0,52 mmol) en una mezcla 5:1 de dimetil-éter/metanol (19 ml) se añadieron sucesivamente el ácido (E)-3-metoxipropeno-borónico (1,5 mmol, 3 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,11 mmol, 0,2 eq) y K₂CO₃ 2 N (2,5 mmol, 5 eq). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. Se añadió disolución de K₂CO₃ al 10% y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con CH₂Cl₂. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂/tetrahidrofurano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se

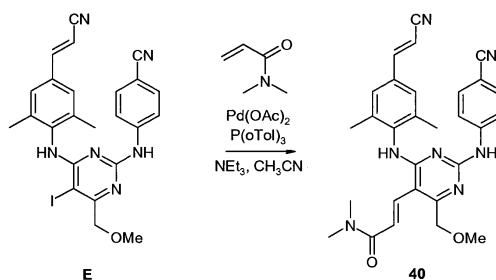
evaporó y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (10 μ m, eluyente: CH₂Cl₂/metanol 99:1) para dar 0,079 g de producto puro **39** (33% de rendimiento).

Método C:



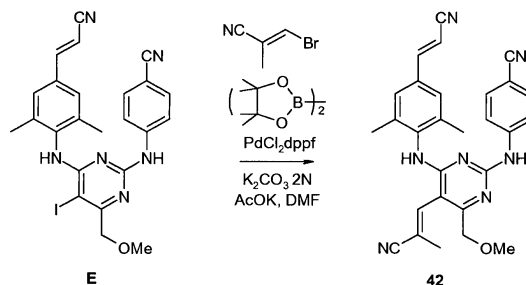
A una disolución de **E** (1 g, 1,9 mmol) en dimetilformamida (30 ml), se añadió sucesivamente 3-etinilpiridina (5,7 mmol, 3 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,19 mmol, 0,1 eq.), CuI (3,8 mmol, 2 eq.) y trietilamina (5,7 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. Se añadió disolución de K₂CO₃ al 10% y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con CH₂Cl₂. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂/tetrahidrofurano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se evaporó y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (10 μ m, eluyente: CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH 98:2:0,2) para dar 0,29 g de producto puro **48** (30% de rendimiento, punto de fusión: 210°C).

Método D:



A una disolución de **E** (0,25 g, 0,47 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron sucesivamente *N,N*-dimetilacrilamida (4,7 mmol, 10 eq.), Pd(OAc)₂ (0,05 mmol, 0,1 eq.), tris(4-metilfenil)fosfina (P(oTol)₃) (0,24 mmol, 0,5 eq.) y trietilamina (2,8 mmol, 6 eq.). La mezcla resultante se agitó a 115 °C durante la noche y luego se filtró sobre una almohadilla de celite y se aclaró con agua. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se evaporó y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (3,5 μ m, eluyente: CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH 99:1:0,1 a 93:7:0,7) para dar 0,098 g de producto puro **40** (41% de rendimiento).

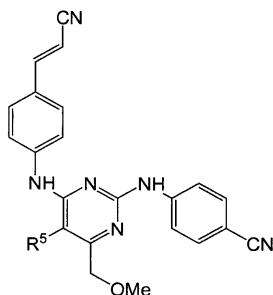
Método E:



A una disolución de **E** (0,8 g, 1,5 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadieron sucesivamente bis(pinacolato)diboro (1,8 mmol, 1,2 eq.), PdCl₂dppf (PdCl₂ 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) (0,075 mmol, 0,05 eq.) y acetato de potasio (4,5 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche. Después se añadió una disolución de 3-bromo-2-metilacrilonitrilo (3,0 mmol, 2 eq.), PdCl₂dppf (0,075 mmol, 0,05 eq.), y K₂CO₃ (7,5 mmol, 3 eq.) en dimetilformamida (5 ml) y toda la mezcla se agitó a 115 °C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla resultante se filtró sobre una almohadilla de celite y se aclaró con agua. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se evaporó y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (3,5 μ m, eluyente: CH₂Cl₂/metanol 100:0 a 98:2, luego 5

µm eluyente: CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH 99:1:0,1 a 95:5:0,5) para dar 0,028 g de producto puro **42** (4% de rendimiento).

Tabla 6



5

10

Compuesto N°	R ⁵	Método	Datos físicos, estereoquímica y rendimiento
39		B	E/Z 75/25 33% de rendimiento p.f.:--
40		D	41% de rendimiento p.f.:--
41		D	10% de rendimiento p.f.:--
42		E	4% de rendimiento p.f.:--
43		B	E/Z 86/14 41% de rendimiento p.f.:--
44		B	E 49% de rendimiento p.f.:139 °C
45		B	E 33% de rendimiento p.f.:207 °C
46		A	E 20% de rendimiento p.f.:102 °C
47		C	E/Z 83/17 13% de rendimiento p.f.:--
48		C	E/Z 98/2 30% de rendimiento p.f.:210 °C

Espectro antiviral:

15

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo para determinar su potencia contra el virus de tipo salvaje y se aislaron clínicamente cepas de VIH que albergan una o más mutaciones asociadas con resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa. La actividad antiviral se evaluó utilizando un ensayo celular realizado según el siguiente proceso.

5 La línea de células T humanas MT4 fue diseñada con proteína verde fluorescente (GFP - siglas en inglés) y un promotor específico para VIH, repetición larga terminal (LTR - siglas en inglés) de VIH-1. Esta línea celular, designada MT4 LTR-EGFP, se puede utilizar para la evaluación *in vitro* de la actividad anti-VIH de compuestos en investigación. En células infectadas por el VIH-1, se produce la proteína Tat, que supra-regula el promotor de LTR y, finalmente, conduce a la estimulación de la producción de informador GFP, permitiendo medir por fluorometría la infección en curso por VIH.

15 Análogamente, células MT4 fueron diseñadas con GFP y el promotor de citomegalovirus (CMV) constitucional. Esta línea celular fue designada MT4 CMV-EGFP, y puede utilizarse para la evaluación *in vitro* de la citotoxicidad de compuestos en investigación. En esta línea celular, los niveles de GFP son comparables a los de las células MT4 LTR-EGFP infectadas. Compuestos en investigación citotóxicos reducen los niveles de GFP de células MT4 CMV-EGFP de infección simulada.

20 Se pueden determinar valores de concentración eficaces tales como la concentración efectiva al 50% (CE50), y habitualmente se expresan en μM . Un valor CE50 se define como la concentración de compuesto de ensayo que reduce la fluorescencia de células infectadas por el VIH en un 50%. La concentración citotóxica al 50% (CC50 en μM) se define como la concentración de compuesto de ensayo que reduce la fluorescencia de las células de infección simulada en un 50%. La relación de CC50 a CE50 se define como el índice de selectividad (SI - siglas en inglés) y es una indicación de la selectividad de la actividad anti-VIH del inhibidor. El control final de la infección por VIH-1 y la citotoxicidad se realizó utilizando un microscopio de barrido. El análisis de la imagen permitió la detección muy sensible de la infección viral. Las mediciones se realizaron antes de la necrosis celular, que suele tener lugar alrededor de cinco días después de la infección, en particular las mediciones se realizaron tres días después de la infección. Las columnas IIIB, L100I, etc. en la tabla listan los valores de pCEso (-log CE50) frente a diversas cepas IIIB, L100I, etc.; pSI lista los valores -log SI.

25 La cepa IIIB es la cepa de VIH de tipo salvaje.
30 "MDR" se refiere a una cepa que contiene mutaciones L100I, K103N, Y181C, E138G, V179I, L2214F, V278V/I y A327A/V en la transcriptasa inversa del VIH.

Compuesto N°	IIIB	pSI (IIIB)	MDR	L100I + K103N	K103N + Y181C	K103N + Y181C
1 (no de acuerdo con la invención)	7,89	> 3,28	5,62	7,20	7,03	7,08
2 (no de acuerdo con la invención)	8,52	3,65	6,62	8,38	7,67	7,80
3 (no de acuerdo con la invención)	8,48	> 3,88	6,45	8,03	7,53	7,65
4 (no de acuerdo con la invención)	8,34	3,73	6,86	8,42	7,81	7,73
5 (no de acuerdo con la invención)	8,36	> 3,76	6,49	8,30	7,67	7,60
6 (no de acuerdo con la invención)	8,44	3,61	7,05	8,44	7,78	7,76
7 (no de acuerdo con la invención)	8,43	3,75	7,04	8,62	7,91	7,90
8 (no de acuerdo con la invención)	8,54	3,13	7,07	7,57	7,83	7,88

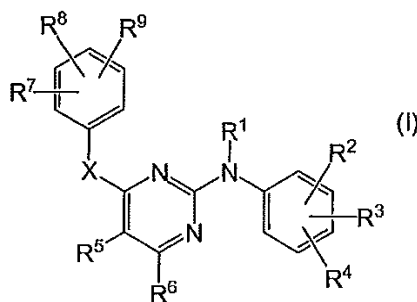
ES 2 523 863 T3

9 (no de acuerdo con la invención)	8,28	3,55	6,45	7,26	7,43	7,53
10 (no de acuerdo con la invención)	8,46	3,44	7,30	8,10	7,78	7,84
11 (no de acuerdo con la invención)	8,47	3,59	7,24	7,43	7,68	7,83
12 (no de acuerdo con la invención)	8,25	3,59	6,68	7,42	7,68	7,58
13 (no de acuerdo con la invención)	8,41	3,32	5,69	6,81	7,07	7,20
14 (no de acuerdo con la invención)	8,41	3,70	6,42	6,67	7,10	7,21
15 (no de acuerdo con la invención)	8,55	3,52	6,43	7,24	7,67	7,82
16 (no de acuerdo con la invención)	8,90	4,22	7,03	7,55	7,84	7,84
17 (no de acuerdo con la invención)	7,43	> 2,83	5,19	6,59	6,31	6,43
18 (no de acuerdo con la invención)	8,23	> 3,63	6,42	6,97	7,04	7,13
19 (no de acuerdo con la invención)	8,59	3,83	6,97	7,38	7,85	7,78
20 (no de acuerdo con la invención)	8,83	3,81	7,03	7,28	7,67	7,77
21 (no de acuerdo con la invención)	7,49	2,53	5,44	6,31	6,28	6,48
22 (no de acuerdo con la invención)	7,27	> 2,66	5,64	6,22	6,18	6,30
23 (no de acuerdo con la invención)	8,62	3,87	6,85	7,81	7,65	7,66
24 (no de acuerdo con la invención)	8,66	3,96	6,72	7,99	7,65	7,71
25 (no de acuerdo con la invención)	8,72	4,02	6,27	7,19	7,12	7,14
26 (no de acuerdo con la invención)	7,62	> 3,02	5,02	5,61	5,55	5,74
27 (no de acuerdo con la invención)	8,21	> 3,61	5,21	5,79	5,77	5,88

29 (no de acuerdo con la invención)	7,83	> 3,23	6,72	7,01	7,14	7,35
30 (no de acuerdo con la invención)	7,84	> 3,24	5,79	6,67	6,71	7,04
31 (no de acuerdo con la invención)	8,41	3,39	6,81	6,64	7,07	7,70
32 (no de acuerdo con la invención)	8,48	3,43	7,05	7,80	7,71	7,71
33 (no de acuerdo con la invención)	8,40	3,54	5,91	7,03	7,21	7,20
34 (no de acuerdo con la invención)	8,38	3,22	5,81	6,49	6,98	7,12
35 (no de acuerdo con la invención)	8.54	3,76	6,18	7,09	7,43	7,16
36 (no de acuerdo con la invención)	8,58	3,85	7,18	8,46	8,06	7,90
37 (no de acuerdo con la invención)	8,84	3,95	6,98	8,61	8,22	7,94
38 (no de acuerdo con la invención)	8,57	3,81	6,76	8,43	7,91	7,92

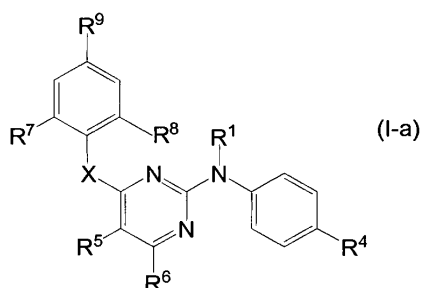
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



- 5 una sal por adición farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde:
 cada uno de **R**¹ es independientemente hidrógeno; arilo; formilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxi-carbonilo;
R², **R**³, **R**⁷ y **R**⁸ son, independientemente, hidrógeno; hidroxi; halo; cicloalquilo C₃₋₇; alquil C₁₋₆-oxi; carboxilo; alquil
 10 C₁₋₆-oxi-carbonilo; ciano; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; polihalo-alquil C₁₋₆-oxi; -C(=O)R¹⁰; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano o -C(=O)R¹⁰; alqueno C₂₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano o -C(=O)R¹⁰; alquino C₂₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano o -C(=O)R¹⁰;
R⁴ y **R**⁹ son, independientemente, hidroxi; halo; cicloalquilo C₃₋₇; alquil C₁₋₆-oxi; carboxilo; alquil C₁₋₆-oxi-carbonilo; formilo; ciano; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; polihalo-alquil C₁₋₆-oxi; -C(=O)R¹⁰; ciano; -S(=O)_rR¹⁰; -NH-S(=O)₂R¹⁰; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; -NHC(=O)₂R¹⁰; Het; -Y-Het; alquilo C₁₋₆,
 15 opcionalmente sustituido con halo, ciano, amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, -C(=O)R¹⁰, Het o con alquil C₁₋₆-oxi; alqueno C₂₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano, amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, -C(=O)R¹⁰, Het o con alquil C₁₋₆-oxi; alquino C₂₋₆, opcionalmente sustituido con halo, ciano, amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, -C(=O)R¹⁰, Het o con alquil C₁₋₆-oxi;
R⁵ es alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, ambos sustituidos con ciano, aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, arilo, piridilo, tienilo, furanilo, o con uno o dos grupos alquil C₁₋₆-oxi;
R⁶ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;
 cada uno de **R**¹⁰, independientemente, es alquilo C₁₋₆, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino o polihalo-alquilo C₁₋₆;
X es -NR¹-;
 25 cada uno de **r**, independientemente, es 1 ó 2;
 cada uno de **Het**, independientemente, es piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona, independientemente, de alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi, ciano, alquil C₁₋₆-oxi, y alqueno C₂₋₆ sustituido con halo, hidroxi o con ciano;
 cada uno de **arilo**, independientemente, es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxi, mercapto, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, fenil-alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxi-carbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, ciano, nitro, polihalo-alquilo C₁₋₆, polihalo-alquil C₁₋₆-oxi, aminocarbonilo, fenilo, Het o -Y-Het.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde **R**⁴ y **R**⁹ son, independientemente, ciano; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 , R^3 , R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno; halo; alquilo C_{1-6} ; ciano.
- 5 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^9 es un radical $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH=CH-CN$ o $-C\equiv C-CN$.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^9 es un radical (E)- $CH=CH-CN$.
- 10 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 es ciano.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^1 es hidrógeno.
- 15 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde (a) R^5 es alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , ambos sustituidos con ciano, aminocarbonilo, mono- y di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, arilo, piridilo, o con uno o dos grupos alquil C_{1-6} -oxi.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde X es $-NH-$.
- 20 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde cada uno de Het es, independientemente, piridilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 es metoximetilo.
- 25 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^5 es alqueno C_{2-6} sustituido con ciano, aminocarbonilo, mono- y di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, arilo, o con uno o dos grupos alquil C_{1-6} -oxi.
14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13 y un soporte.
- 30 15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento o la prevención de una infección por el VIH.
16. Un uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección por el VIH.
- 35