

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 258**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2006 E 06743193 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 1853567**

54 Título: **Derivados de óxido de 2-(4-cianofenilamino)pirimidina que inhiben el VIH**

30 Prioridad:

18.02.2005 EP 05101270

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

08.04.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**DE KOCK, HERMAN AUGUSTINUS y
WIGERINCK, PIET TOM BERT PAUL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 533 258 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

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

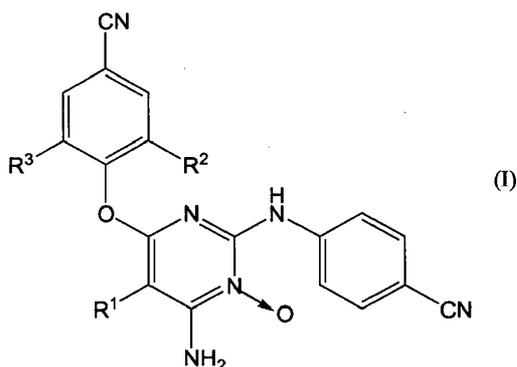
5 La presente invención se refiere a derivados de óxido de pirimidina que tienen propiedades para inhibir la replicación del VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), la preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

10 La resistencia del virus VIH frente a fármacos para el VIH disponibles en la actualidad continúa siendo una causa principal de insuficiencia de terapia. Esto ha conducido a la introducción de terapia de combinación de dos o más agentes anti-VIH que normalmente tienen un perfil de actividad diferente. Se realizó un avance significativo mediante la introducción de terapia HAART (Terapia Anti-Retroviral Altamente Activa), que ha dado como resultado una reducción importante de morbilidad y mortalidad en poblaciones de pacientes con VIH tratados con la misma. La HAART implica diversas combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI),
15 inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI) e inhibidores de proteasas (PI). Las directrices actuales para terapia antirretroviral recomiendan dicho régimen de terapia de combinación triple incluso para el tratamiento inicial. Sin embargo, estas terapias con múltiples fármacos no siempre son eficaces y nunca eliminan completamente el VIH. Se ha informado que la mitad de los pacientes que reciben terapia de combinación anti-VIH no responden totalmente al tratamiento, principalmente debido a la resistencia del virus a uno o más fármacos usados. El cambio a combinaciones alternativas proporciona normalmente alivio temporal pero cualquier forma de tratamiento a largo plazo fracasará al final debido al desarrollo de resistencia a múltiples fármacos. Además, se ha mostrado que el virus resistente se traslada a individuos recién infectados, dando como resultado opciones de terapia muy limitadas para estos pacientes sin tratamiento con fármacos.

25 Por lo tanto, existe una necesidad continua de nuevas combinaciones de fármacos que sean eficaces frente al VIH. En estas nuevas combinaciones se necesitan nuevos tipos de inhibidores del VIH, que difieran en estructura química y perfil de actividad. Por lo tanto, el hallazgo de tales principios activos nuevos es un objetivo a conseguir altamente deseable.

30 La presente invención proporciona una serie nueva particular de derivados de pirimidina sustituida con bisarilo que pueden encontrar uso en la terapia para el VIH, en particular como un nuevo componente de combinaciones de fármacos. El documento de patente WO-00/27825 describe en particular pirimidinas sustituidas con bisarilo que tienen propiedades de inhibición de la replicación del VIH. Los compuestos de la presente invención se comportan de una forma superior en términos de propiedades de inhibición de la replicación del VIH y muestran aumento de la capacidad para inhibir la replicación de cepas mutantes, en particular cepas que se han hecho resistentes a uno o
35 más NNRTI conocidos, cuyas cepas se denominan cepas del VIH resistentes a fármaco o a múltiples fármacos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



40

las sales de adición farmacéuticamente aceptables; o las formas isoméricas de las mismas, en la que

R¹ es halo;

R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆.

45

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₄" define radicales hidrocarburo saturado 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-1-propilo, y similares; "alquilo C₁₋₆" incluye radicales alquilo C₁₋₄ y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 o 6 átomos de carbono tales como 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo y similares. Entre los radicales alquilo C₁₋₆ de interés se encuentran los radicales alquilo C₁₋₄.

50

El término halo incluye flúor, cloro, bromo e yodo.

Los compuestos de la presente invención contienen un enlace N-óxido que se puede representar por NO, por N=O, o por N⁺-O⁻ o, tal como se usa principalmente en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, por N→O.

5 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tanto si son farmacéuticamente aceptables o no se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

10 La expresión "sales de adición farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento pretende comprender las formas de sales de adición ácida no tóxicas terapéuticamente activas, que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las últimas se pueden obtener de forma conveniente por tratamiento de la forma de base con tales ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, 15 fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Por el contrario, la forma de sal se prevé convertir por tratamiento con álcali en la forma de base libre. Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas, terapéuticamente activas, por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

20 La expresión sal de adición también comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). los ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

25 Algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición ácida pueden contener uno o más centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isoméricas. Pueden existir estereoisómeros cuando R² y R³ son alquilo C₄₋₆. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa en el presente documento define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I), y sus sales de adición. Se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

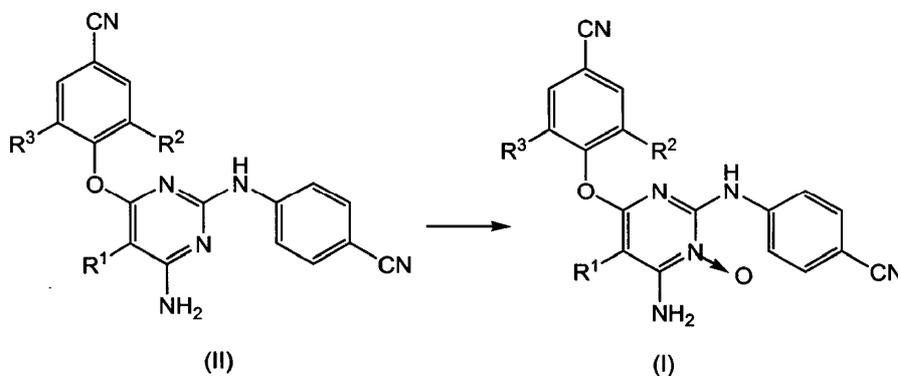
30 Los subgrupos preferentes de compuestos son los compuestos de fórmula (I) tal como se ha especificado anteriormente, o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificada en el presente documento, en la que R¹ es cloro o bromo, más preferentemente en la que R¹ es bromo.

35 Otros subgrupos preferentes de compuestos son los compuestos de fórmula (I) tal como se ha especificado anteriormente, o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificada en el presente documento, en la que R² y R³ son alquilo C₁₋₄, más preferentemente en la que R² y R³ son alquilo C₁₋₂, todavía más preferentemente en la que R² y R³ son metilo.

40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es bromo y R² y R³ son metilo son de interés en particular.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por N-oxidación de los compuestos correspondientes de fórmula (II) usando procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno terciario en su forma de N-óxido.

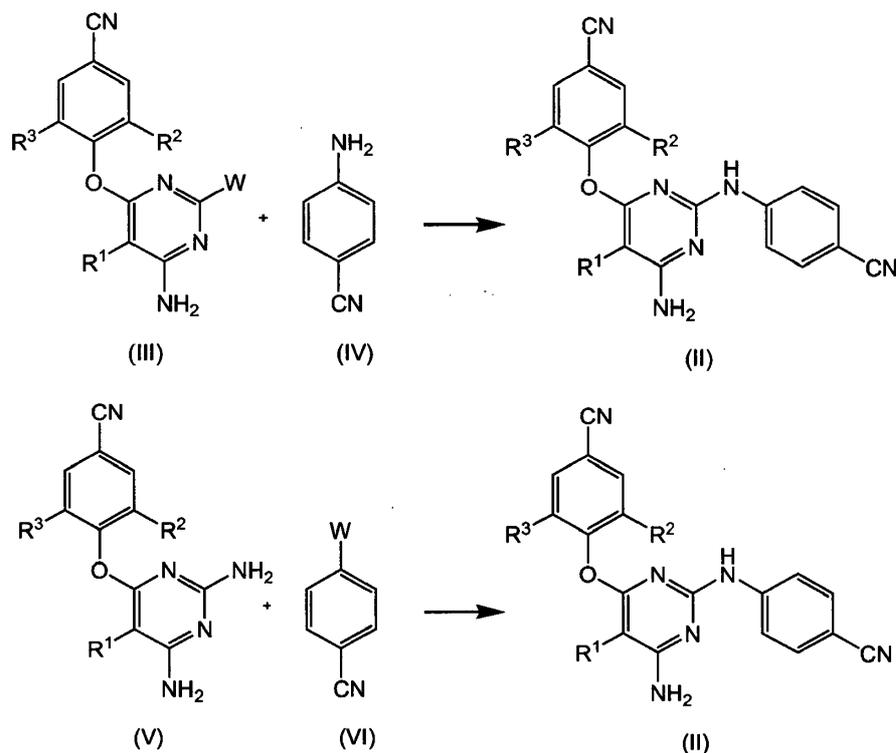
45



50 La reacción de N-oxidación para preparar los compuestos de fórmula (I) se puede realizar haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (II) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido sódico, peróxido potásico; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxi ácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético,

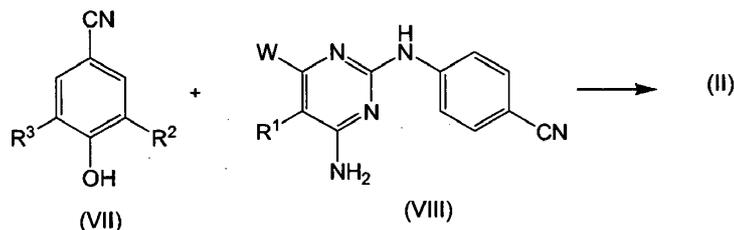
alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidro-peróxido de terc-butilo. Es preferente el ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*-CPBA). La reacción de N-oxidación normalmente se realiza en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua; un alcohol inferior, por ejemplo etanol y similares; un hidrocarburo, por ejemplo tolueno; una cetona, por ejemplo acetona o 2-butanona; un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano o cloroformo; y cualquier mezcla de tales disolventes. Son preferentes los hidrocarburos halogenados, en particular diclorometano. Los productos finales se pueden purificar usando métodos conocidos por lo general en la técnica tales como extracción, cristalización, trituración y cromatografía.

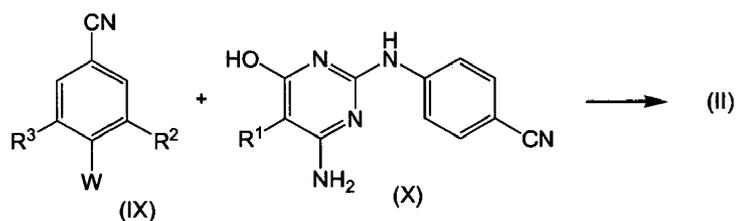
Los compuestos de partida de fórmula (II) son compuestos conocidos, que se pueden preparar de acuerdo con procedimientos que se describen en el documento de patente WO00/27825. Se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (III) o (V) con un compuesto intermedio de fórmula (IV) o (VI), tal como se resume en el siguiente esquema de reacción, en el que R¹, R² y R³ son tal como se especifica para los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, por ejemplo cloro y similares.



La reacción del derivado de pirimidina (III) respectivamente (V) con la cianoanilina (IV) respectivamente el derivado de cianofenilo (VI), se realiza preferentemente en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, tal como por ejemplo metanol, etanol, 2-propanol; *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida, 1-etil-2-pirrolidiona; 1,4-dioxano, propilenglicol monometiléter; acetonitrilo. Las reacciones se pueden realizar en condiciones ácidas que se pueden obtener mediante la adición de un ácido adecuado, por ejemplo ácido alcanfor sulfónico, a un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo etanol, 1- o 2-propanol, o mediante el uso de disolventes acidificados, por ejemplo ácido clorhídrico disuelto en un alcohol tal como etanol, 1- o 2-propanol.

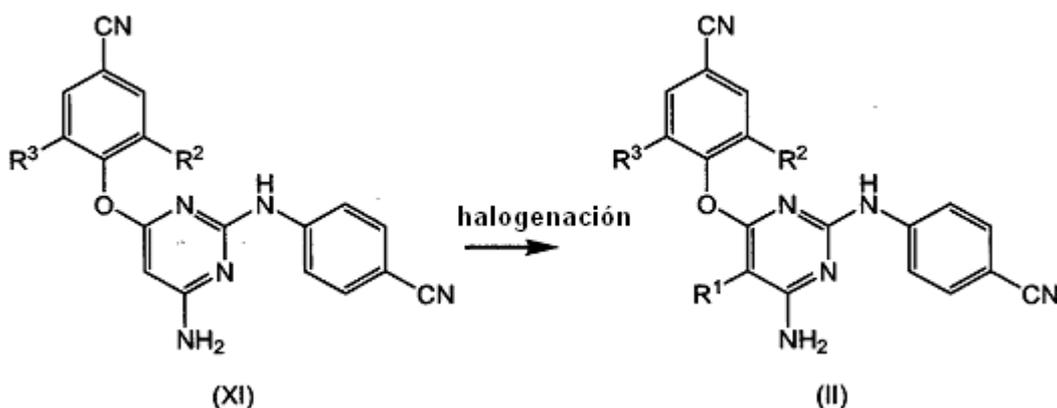
Los compuestos de fórmula (II) también se deben preparar haciendo reaccionar un derivado de cianofenilo (VII) con un derivado de pirimidina (VIII) o haciendo reaccionar un derivado de cianofenilo (IX) con un derivado de pirimidina (X) tal como se resume en los esquemas siguientes.





En estos esquemas de reacción, R^1 , R^2 y R^3 son tal como se especifica para los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, por ejemplo cloro y similares. Estas reacciones se realizan preferentemente en un disolvente adecuado, en particular cualquiera de los disolventes mencionados anteriormente con respecto a la reacción de (III) con (IV).

Además otra forma de preparar compuestos de fórmula (II) es mediante la halogenación de un material de partida (XI) con halógeno libre, por ejemplo cloro o bromo libre, o con un dador de halógeno tal como N-bromo o N-cloro succinimida. Esta reacción de halogenación se realiza preferentemente en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como un éter, en particular en THF. Se puede usar N-bromo o N-cloro succinimida en presencia de ácido acético.



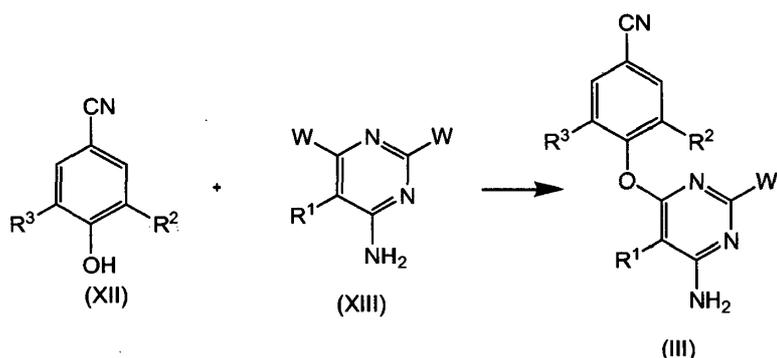
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar adicionalmente por conversión de compuestos de fórmula (I) entre sí de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica. Por ejemplo, los análogos de cloro se pueden convertir en los correspondientes análogos de bromo, o viceversa, mediante una reacción de intercambio de halógeno.

Los compuestos de fórmula (I) también se puede preparar usando cualquiera de los procedimientos conocidos o que se describen en el presente documento para preparar los compuestos de fórmula (II) pero sustituyendo, cuando sea posible, los materiales de partida de pirimidina por los correspondientes óxidos de pirimidina. Los últimos se pueden preparar mediante una reacción de N-oxidación similar tal como se ha descrito para la conversión de (II) en (I).

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios precursores de los mismos pueden contener un átomo asimétrico. Se pueden obtener formas isoméricas estereoquímicamente puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica.

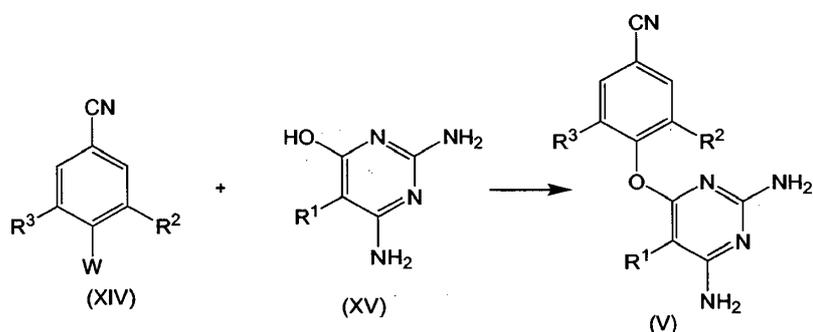
La síntesis de algunos compuestos intermedios usados en los esquemas de reacción anteriores se describen en lo sucesivo en el presente documento, en los que, en los siguientes esquemas de reacción, R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha especificado para los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y W representa un grupo saliente adecuado, en particular cloro o bromo. El radical R^1 es halo pero en los siguientes esquemas de reacción también puede representar un precursor de un grupo halo tal como hidroxilo o un hidroxilo protegido (por ejemplo, benciloxi) que se puede convertir en un grupo halo mediante un agente de halogenación tal como POCl_3 o POBr_3 . Esto puede ser preferente para evitar reacciones secundarias no deseadas.

Los compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de fenol (XII) con un derivado de pirimidina (XIII) tal como se resume en el siguiente esquema de reacción.



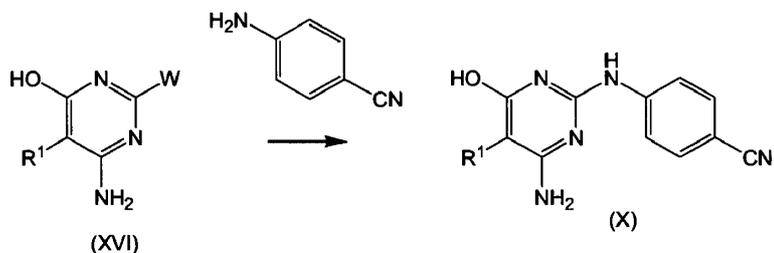
De una forma similar, los compuestos intermedios (V) se pueden preparar partiendo de una pirimidina (XV) tal como se resume en el siguiente esquema:

5



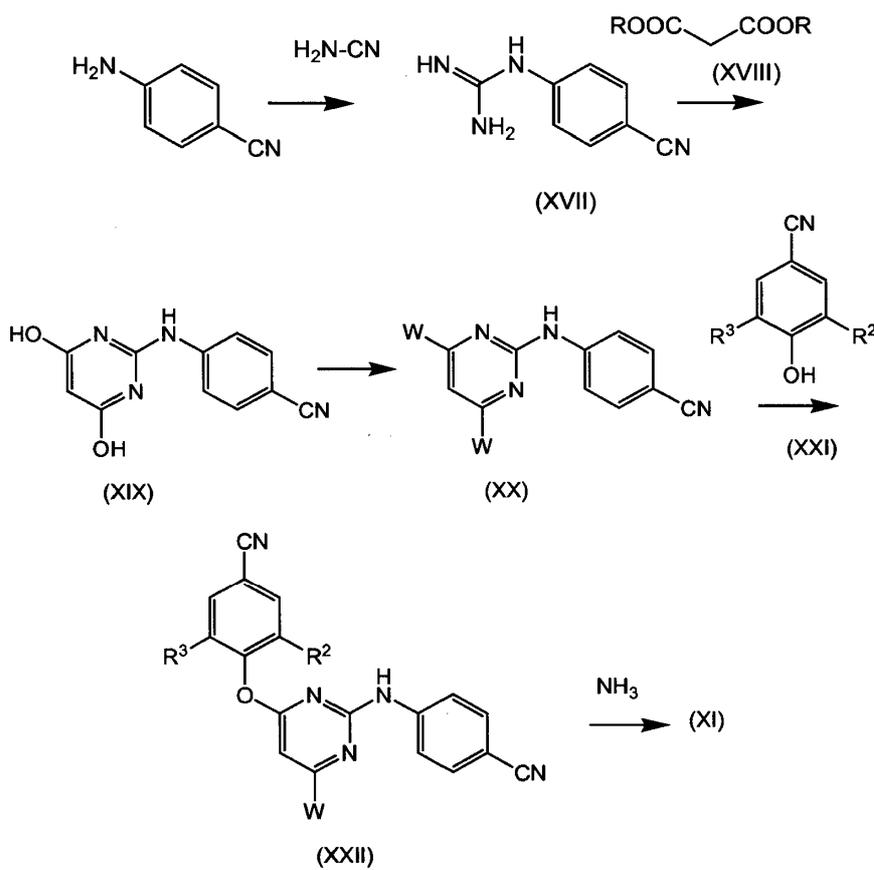
En la reacción anterior, el grupo amino puede estar protegido o no con un grupo protector adecuado.

- 10 Los compuestos intermedios (X) se pueden preparar por condensación de un derivado de pirimidina (XVI) con 4-aminobenzonitrilo tal como se resume en el siguiente esquema. Si se desea evitar reacciones secundarias, el grupo -OH y/o amino se puede proteger y R¹ puede ser un precursor de halo tal como se ha expuesto anteriormente.



15

- Los compuestos intermedios de fórmula (XI) se pueden preparar tal como se resume en el esquema de reacción que se representa aquí a continuación. En primer lugar, se hace reaccionar 4-aminobenzonitrilo con cianamida para producir 4-cianofenil guanidina (XVII). Esta reacción se puede realizar en agua en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, a temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 50 °C a 70 °C, por ejemplo a aproximadamente 60 °C. La última se hace reaccionar con un éster malónico de dialquilo C₁₋₆ de fórmula (XVIII), en la que cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, preferentemente cada R es metilo. Esta reacción se puede realizar en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol tal como metanol, en presencia de una base fuerte tal como un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico, a temperatura elevada tal como a temperatura de reflujo. La obtenida 4,6-dihidropirimidina (XIX) de este modo se convierte en derivado de pirimidina (XX) en la que cada W es un grupo saliente y en particular es halo, preferentemente cloro o bromo. Esta conversión se puede realizar usando un agente de halogenación adecuado tal como POCl₃ o POBr₃ en un disolvente adecuado, en particular un disolvente aprótico polar, por ejemplo en DMF, DMA, HMPT, N-metilpirrolidona, DMSO y similares, preferentemente en acetonitrilo. Se pueden introducir otros grupos salientes siguiendo reacciones de conversión de alcohol en grupo saliente conocidas en la técnica. A continuación se hace reaccionar el derivado de pirimidina (XX) con un benzonitrilo 4-sustituido (XXI) para producir los compuestos intermedios deseados (XXI). La reacción de (XX) con (XXI) se puede realizar en un disolvente adecuado tal como un éter, por ejemplo THF, un hidrocarburo halogenado, por ejemplo CH₂Cl₂, CHCl₃ y en particular un disolvente aprótico polar, por ejemplo en DMF, DMA, HMPT, acetonitrilo, DMSO y similares, y preferentemente en N-metilpirrolidona. Se puede añadir una base para retirar el ácido que se libera durante el transcurso de la reacción, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico.
- 20
- 25
- 30
- 35



Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antirretrovirales (propiedades de inhibición de transcriptasa inversa), en particular son activos frente al VIH, es el agente etiológico del Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA) en seres humanos. El VIH infecta preferentemente a linfocitos T-4 humanos y los destruye o cambia su función normal, en particular la coordinación del sistema inmune. Como resultado, un paciente infectado presenta un índice de linfocitos T-4 que siempre disminuye, que además se comportan de forma anómala. Por lo tanto, el sistema de defensa inmunológica es incapaz de combatir infecciones y neoplasias y el sujeto infectado con VIH normalmente fallece por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas con la infección por VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización progresiva, que da como resultado demencia y síntomas tales como, disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por VIH también se ha asociado adicionalmente con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y complejo relacionado con SIDA (ARC).

Los presentes compuestos también muestran actividad frente a cepas de VIH mutadas, que también incluyen cepas mutadas de forma individual, doble, triple o múltiple. Los compuestos de la presente invención son activos frente a cepas de VIH resistentes a (múltiples) fármaco, en particular cepas del VIH-1 resistentes a (múltiples) fármacos, más en particular los presentes compuestos muestran actividad frente a cepas del VIH, especialmente cepas del VIH-1 que han adquirido resistencia a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos conocidos en la técnica son aquellos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos distintos a los presentes compuestos y conocidos por el experto en la materia, en particular inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos comerciales. Los presentes compuestos pueden presentar una afinidad de indiana escasa o ninguna a la glicoproteína ácida α -1 humana; la glicoproteína ácida α -1 humana se puede ver afectada solo débilmente o no verse afectada por la actividad anti VIH de los presentes compuestos.

Debido a sus propiedades antirretrovirales, en particular sus propiedades anti-VIH, especialmente su actividad anti-VIH-1, los compuestos de fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, son útiles en el tratamiento de individuos afectados por el VIH y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia está mediada por, o depende de, la enzima transcriptasa inversa. Las afecciones que pueden ser prevenidas o tratadas con los compuestos de la presente invención, especialmente afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo relacionado con 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.

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

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método para evitar que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan infecciones virales, especialmente infecciones por VIH. Dicho método comprende la administración, preferentemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una posible forma estereoisomérica del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos son útiles en un método para prevenir, tratar o combatir infecciones o enfermedades asociadas con la infección de un mamífero con un virus del VIH mutante, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo.

En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos son útiles en un método para prevenir, tratar o combatir infecciones o enfermedades asociadas con la infección de un mamífero con un virus del VIH resistente a múltiples fármacos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo.

En otro aspecto más, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos son útiles en un método para inhibir la replicación de un virus del VIH, en particular un virus del VIH que tiene una transcriptasa inversa del VIH mutante, más en particular una transcriptasa inversa del VIH mutante resistente a múltiples fármacos, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de los mismos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo.

Preferentemente, un mamífero tal como se menciona en los métodos de la presente invención es un ser humano.

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

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden mencionar todas las composiciones usadas normalmente para administración de fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto en particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo puede adquirir una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se presentan de forma deseable en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas, y comprimidos. Debido a la facilidad de su administración, comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se usan evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida, que se pretende convertir, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o a agente de humectación adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se creen administrar de diversas formas, por ejemplo, en forma de un parche transdérmico, en forma de una unción dorsal puntual, en forma de una pomada. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar a través de inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones usados en la técnica para la administración a través de esta vía. Por lo tanto, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema

desarrollado para la administración de soluciones, suspensiones o polvos secos a través de inhalación o insuflación oral o nasal es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

5 Para ayudar a la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), en las composiciones se pueden incluir ingredientes adecuados, por ejemplo ciclodextrinas. Las ciclodextrinas apropiadas son α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de los mismos, en los que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , en particular metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo β -CD metilado de forma aleatoria; hidroxialquilo C_{1-6} , en particular hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C_{1-6} , en particular carboximetilo o carboxietilo; alquilcarbonilo C_{1-6} , en particular acetilo. Como agentes formadores de complejos y/o solubilizantes son dignos de mención especialmente β -CD, β -CD metilado de forma aleatoria, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD). Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas son las sulfobutilciclodextrinas.

15 La expresión éter mixto representa derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con grupos diferentes tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

20 La sustitución molar media (M.S.) se usa como una medida del número medio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución medio (D.S.) se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. El valor de M.S. y D.S. se puede determinar con diversas técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (MS) y espectroscopía de infrarrojos (IR). Dependiendo de la técnica usada, se pueden obtener valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferentemente, tal como se mide por espectrometría de masas, la M.S. varía de 0,125 a 10 y el D.S. varía de 0,125 a 3.

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

30 La expresión "dispersión sólida" usada en lo sucesivo en el presente documento define un sistema en un estado sólido (por oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en lugar del compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, en la que un componente se dispersa de forma más o menos uniforme en su totalidad a través del otro componente componentes (en caso de que estén incluidos agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, conocidos por lo general en la técnica, tales como agentes plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química o físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase tal como se define en termodinámica, tal dispersión sólida se denominará "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferentes porque los componentes en las mismas habitualmente están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

40 La expresión "dispersión sólida" también comprende dispersiones, que son menos homogéneas en su totalidad que las soluciones sólidas. Tales dispersiones no son química ni físicamente uniformes en su totalidad o comprenden más de una fase, por ejemplo, sistemas que tienen dominios o regiones pequeñas en las que el compuesto de fórmula (I) amorfo, microcristalino o cristalino, o polímero soluble en agua amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, se dispersan más o menos de forma uniforme en otra fase que comprende polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I), o una solución sólida que comprende el compuesto de fórmula (I) y polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida notables de forma muy particular por alguna característica física, de tamaño pequeño, y distribuidas de forma uniforme y aleatoria a través de la dispersión sólida.

50 Existen diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas que incluyen extrusión en estado fundido, secado por pulverización y evaporación en solución. Después de preparar las dispersiones sólidas, los productos obtenidos se pueden moler y tamizar opcionalmente. El producto de la dispersión sólida se puede moler o triturar en partículas que tienen un tamaño de partícula inferior a 600 μm , preferentemente inferior a 400 μm y lo más preferentemente inferior a 125 μm . Las partículas preparadas tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento se pueden formular a continuación mediante técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéutica tales como comprimidos y cápsulas.

60 Los polímeros solubles en agua en las partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20 °C en una solución acuosa al 2 % (p/v), de 1 a 5000 mPa.s más preferentemente de 1 a 700 mPa.s, y lo más preferente de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosas, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y polisacáridos tales como trehalosa, ácido alginico o sales de metales alcalinos y amonio de los mismos, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma de guar y goma de xantano, ácidos poliacrílicos y las sales de los mismos, ácidos polimetacrílicos y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con

acetato de vinilo, combinaciones de alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, óxidos de polialquileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros solubles en agua preferentes son hidroxipropil metilcelulosas.

5 También se puede usar una o más ciclodextrinas como polímero soluble en agua en la preparación de las partículas que se han mencionado anteriormente tal como se desvela en el documento de patente WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas sin sustituir y sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, más particularmente α , β o γ ciclodextrinas o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

10 Las ciclodextrinas sustituidas que se pueden usar para preparar las partículas que se han descrito anteriormente incluyen poliéteres que se describen en la Patente de Estados Unidos N° 3.459.731. Son ciclodextrinas sustituidas adicionales las que se han descrito anteriormente como agentes para ayudar en la solubilidad de los compuestos de fórmula (I).

15 La relación del compuesto de fórmula (I) con respecto al polímero soluble en agua puede variar ampliamente. Por ejemplo, se pueden aplicar relaciones de 1/100 a 100/1. Las relaciones interesantes del compuesto de fórmula (I) con respecto a la ciclodextrina varían de aproximadamente 1/10 a 10/1. De forma más interesante, las relaciones varían de aproximadamente 1/5 to 5/1.

20 Adicionalmente, puede ser conveniente formular los compuestos de fórmula (I) en forma de nanopartículas que tienen un modificador de superficie adsorbido en la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula medio eficaz inferior a 1000 nm. Se cree que los modificadores de superficie útiles incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I) pero no se unen químicamente a dicho compuesto y se pueden seleccionar entre excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y

25 tensioactivos. Los modificadores de superficie preferentes incluyen tensioactivos no iónicos e iónicos.

Además, otra forma interesante para formular los compuestos de fórmula (I) implica una composición farmacéutica mediante la cual los compuestos de fórmula (I) se incorporan en polímeros hidrófilos y la aplicación de esta mezcla como una película de revestimiento sobre muchas perlas pequeñas, proporcionando de este modo una composición

30 que se puede preparar de forma conveniente y que es adecuada para la preparación de formas de dosificación farmacéutica para administración oral. Tales perlas comprenden un núcleo central, redondo o esférico, una película de revestimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente una capa de revestimiento de sellado. Los materiales adecuados para uso como núcleos en las perlas son variados, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y firmeza apropiadas. Los ejemplos de

35 tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas que se han mencionado anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Tal como se usa en el

40 presente documento, forma de dosificación unitaria se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples

45 aislados de los mismos.

Los expertos en el tratamiento de infección por VIH podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de ensayo que se sentara aquí. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis necesaria como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante

50 todo el día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

La dosis y frecuencia de administración exactas depende del compuesto de fórmula (I) en particular usado, la afección en particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso y condición física general del paciente en particular así como otra medicación que puede estar tomando el individuo, tal como lo conocen bien los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidades diarias eficaces que se

55 han mencionado anteriormente en el presente documento son solamente directrices y no se pretende que limiten el alcance o use de la invención en ninguna medida.

Los presentes compuestos de fórmula (I) se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales.

65 También se pueden usar solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones virales. Los presentes compuestos se pueden usar en vacunas y métodos para proteger a los individuos frente a

infecciones virales durante un periodo de tiempo prolongado. Los compuestos se pueden usar en tales vacunas solos o en combinación con otros compuestos de la presente invención o junto con otros agentes antivirales de una manera coherente con el uso convencional de inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden combinar con adyuvantes farmacéuticamente aceptables usados de forma convencional en vacunas y administrados en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a los individuos durante un periodo de tiempo prolongado frente a la infección por VIH.

Además, la combinación de uno o más compuestos adicionales antirretrovirales y un compuesto de fórmula (I) se puede usar como una medicina. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento anti-VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales puede ser cualquier compuesto antirretroviral conocido tal como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono formiato trisódico); inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI), por ejemplo zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), D-D4FC (Reverset™), alovedina (MIV-310), amdoxovir (DAPD), elvicitabina (ACH-126,443), y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI) tales como delarvidina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), capravirina (CPV), calanolida A, TMC120, etravirina (TMC125), TMC278, BMS-561390, DPC-083 y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (NtRTI), por ejemplo tenofovir (TDF) y tenofovir fumarato de disoproxilo, y similares; compuestos del tipo TIBO (tetrahidroimidazo-[4.5.1-jk][1,4]-benzodiazepina-2(1H)-ona y tiona) por ejemplo (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4.5.1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1H)-tiona; compuestos del tipo α -APA (α -anilino fenil acetamida) por ejemplo α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y similares; inhibidores de proteínas de trans-activación, tales como inhibidores de TAT, por ejemplo RO-5-3335; inhibidores de REV; inhibidores de proteasas por ejemplo ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 o LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC-126, BMS-232632, VX-175, DMP-323, DMP-450 (Mozenavir), nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), palinavir, TMC-114, RO033-4649, fosamprenavir (GW433908 o VX-175), P-1946, BMS 186,318, SC-55389a, L-756,423, tipranavir (PNU-140690), BILA 1096 BS, U-140690, y similares; inhibidores de entrada que comprenden inhibidores de fusión (por ejemplo, T-20, T-1249), inhibidores de unión e inhibidores de co-receptores; los últimos comprenden los antagonistas de CCR5 y antagonistas de CXR4 (por ejemplo, AMD-3100); son ejemplos de inhibidores de entrada enfuvirtida (ENF), GSK-873,140, PRO-542, SCH-417,690, TNX-355, maraviroc (UK-427,857); por ejemplo, un inhibidor de la maduración es PA-457 (Panacos Pharmaceuticals); inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de la ribonucleótido reductasa (inhibidores celulares), por ejemplo hidroxiurea y similares.

Mediante la administración de los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales, que dirigen diferentes sucesos en el ciclo vital del virus, se puede potenciar el efecto terapéutico de estos compuestos. Las terapias de combinación, tal como se ha descrito anteriormente, ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación del VIH portada componente de la combinación actúa en un sitio diferente de replicación del VIH. El uso de tales combinaciones puede reducir la dosificación de un agente anti-retroviral convencional dado que sería necesario para efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación a cuando ese agente se administra como una monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la terapia anti-retroviral individual convencional aunque no interfieren con la actividad anti-viral de los agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a terapias con agentes individuales, a la vez que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

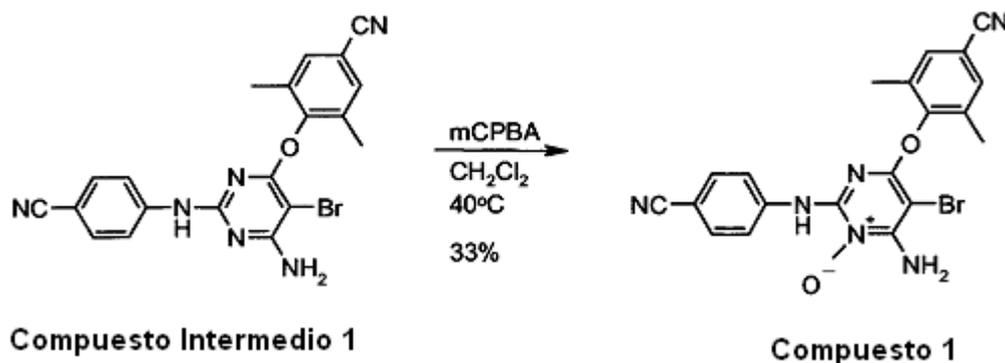
Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con agentes de inmunomodulación, por ejemplo levamisol, bropirimina, anticuerpo de interferón alfa anti-humano, interferón alfa, interleuquina 2, metionina encefalina, dietilditio-carbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y similares; antibióticos, por ejemplo isetiorato de pentamidina y similares; agentes colinérgicos, por ejemplo tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina y similares; bloqueadores de los canales de NMDA, por ejemplo memantina para prevenir o combatir infecciones y enfermedades o síntomas de enfermedades asociados con infecciones por el VIH, tales como SIDA y ARC, por ejemplo demencia. Un compuesto de fórmula (I) también se puede combinar con otro compuesto de fórmula (I).

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

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y no limitar su alcance a la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo.



5

Una mezcla de 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo (Compuesto Intermedio 1; 5,00 g, 11,5 mmol) y *m*-CPBA (3 equiv., 34,5 mmol, 8,50 g 70 % en peso) se calentó a reflujo en diclorometano (100 ml). Después de 10 minutos se formó una solución transparente y 5 minutos después se formó un precipitado. La mezcla se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y el sólido de color blanco se filtró y se aclaró con diclorometano. El sólido se agitó en ácido acético durante 1 hora, se filtró y se secó para dar 1,7 g (33 %) del Compuesto 1.

10

Datos físicos: pf. 271 °C (AcOH),

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (s, 2,25 H, AcOH), 2,12 (s, 6H), 7,39 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,95 (s a, 2H), 10,2 (s a, 1H). El producto contiene 0,75 equivalentes de ácido acético.

15

Análisis de LCMS (*t*₀ de gradiente lineal de 1 ml/min de HCOOH acuoso 10 mM al 95 %/acetonitrilo a *t*₁₅ de HCOOH 10 mM acuoso al 5 %/acetonitrilo, UV-DAD): puro en un 95 %, *t* = 9,49 min, espectro de masas *m/z* 449,451 [M-H]⁺.

Ejemplo 2 Formulaciones

20

Cápsulas

El Compuesto 1 tal como se ha descrito en el ejemplo 1, se disuelve en disolvente orgánico tal como etanol, metanol o cloruro de metileno, preferentemente, una mezcla de etanol y cloruro de metileno. Los polímeros tales como copolímero de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo (PVP-VA) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por lo general a 5 mPa.s, se disuelven en disolventes orgánicos tales como etanol, metanol cloruro de metileno. De forma adecuada, el polímero se disuelve en etanol. Las soluciones de polímero y compuesto se mezclan y posteriormente se secan por pulverización. La relación de compuesto/polímero se selecciona de 1/1 a 1/6. Pueden ser intervalos intermedios 1/1,5 y 1/3. Una relación adecuada puede ser 1/6. El polvo secado por pulverización, una dispersión sólida, se rellena posteriormente en cápsulas para su administración. La carga de fármaco en una cápsula varía entre 50 y 100 mg dependiendo del tamaño de cápsula usado.

25

30

Comprimidos Revestidos con película**Preparación de Núcleo de Comprimido**

Una mezcla de 100 g de un compuesto 1, 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezclan bien y a partir de ese momento se humidifica con una solución de 5 g de dodecil sulfato sódico y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. En la mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se tamiza de nuevo. A continuación se añaden 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. El conjunto se mezcla bien y se forman comprimidos por compresión, proporcionando 10.000 comprimidos, cada uno comprendiendo 10 mg del principio activo.

40

Revestimiento

45

A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añade una solución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. A continuación se añaden 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. La última solución se añade a la anterior y a continuación se añaden 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y el conjunto se homogeneiza. Los núcleos de comprimido se revisten con la mezcla obtenida de este modo en un aparato de revestimiento.

50

Ejemplo 3: Espectro antiviral:

Debido a la creciente aparición de cepas de VIH resistentes a fármacos, los presentes compuestos se sometieron a ensayo para su potencial frente a cepas de VIH clínicamente aisladas que alojan varias mutaciones. Estas mutaciones están asociadas con resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa y dan como resultado virus que muestran diversos grados de resistencia cruzada fenotípica a los fármacos disponibles en el mercado en la actualidad tales como, por ejemplo, AZT y delavirdina.

La actividad antiviral del compuesto de la presente invención se evalúa en presencia de VIH de tipo silvestre y mutantes de VIH que portan mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa. La actividad de los compuestos se evalúa usando un ensayo celular y la actividad residual se expresa en valores de pCE₅₀. Las columnas IIIB y A-G en la tabla enumeran los valores de pCE₅₀ frente a diversas cepas IIIB, A-G.

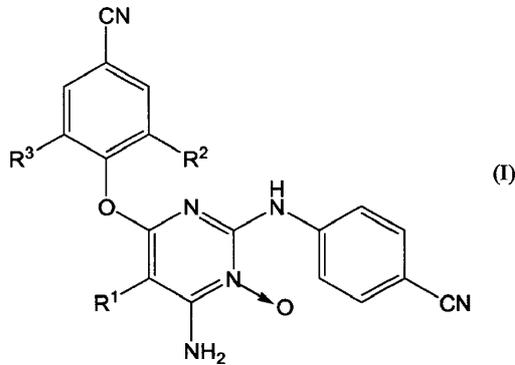
La Cepa IIIB es cepa de VIH-LAI de tipo silvestre;
 la Cepa A contiene la mutación Y181C en la transcriptasa inversa del VIH,
 la Cepa B contiene la mutación K103N en la transcriptasa inversa del VIH,
 la Cepa C contiene la mutación L100I en la transcriptasa inversa del VIH,
 la Cepa D contiene las mutaciones Y188L y S162K en la transcriptasa inversa del VIH,
 la Cepa E contiene las mutaciones L100I y K103N en la transcriptasa inversa del VIH,
 la Cepa F contiene las mutaciones K101E y K103N en la transcriptasa inversa del VIH.

Número del compuesto	IIIB	A	B	C	D	E	F
1	9,24	9,20	8,85	9,20	9,22	8,97	8,98
A	8,55	8,00	8,75	8,54	8,61	8,09	8,34

El Compuesto A es un compuesto de referencia y es el compuesto denominado 'Compuesto Intermedio 1' en el ejemplo 1 y se ha descrito en el documento de patente WO-00/27825.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



- 5 una sal de adición farmacéuticamente aceptable; o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que R¹ es halo;
R² y R³ cada uno independientemente son alquilo C₁₋₆.
- 10 2. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 en el que R¹ es cloro o bromo.
3. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 en el que R¹ es bromo.
- 15 4. Un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R² y R³ son metilo.
5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 20 6. Un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 para uso como una medicina.
7. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con la reivindicación 5, comprendiendo el proceso mezclar íntimamente el principio activo y el vehículo.