

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 326**

51 Int. Cl.:

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 251/50 (2006.01)

C07D 251/16 (2006.01)

C07D 401/12 (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: **03.05.2001 E 01929616 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 1282606**

54 Título: **Inhibidores de la replicación del VIH**

30 Prioridad:

08.05.2000 US 202472 P

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

04.08.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**KUKLA, MICHAEL, JOSEPH;
LUDOVICI, DONALD W.;
KAVASH, ROBERT W.;
DE CORTE, BART L. D.;
HEERES, JAN;
JANSSEN, PAUL A. J.;
KOYMANS, LUCIEN M. H.;
DE JONGE, MARC RENÉ;
VAN AKEN, KOEN J. A.;
KRIEF, ALAIN y
LEENDERS, RUBEN, GERARDUS, GEORGE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

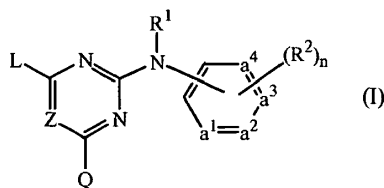
ES 2 542 326 T3

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

Inhibidores de la replicación del VIH

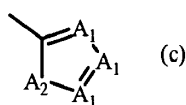
- 5 La presente invención se refiere a derivados de amino pirimidina o triazina sustituidos que tienen propiedades inhibitorias de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). También se refiere a su uso como un medicamento, a sus procesos de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los comprenden.
- 10 Los documentos WO 99/50250 y WO 00/27825 desvelan derivados de amino pirimidina sustituidos que tienen propiedades inhibitorias de la replicación del VIH.
- Los documentos EP 0.834.507, WO 99/50256 y WO 00/27828 desvelan derivados de amino triazina sustituidos que tienen propiedades de inhibición de la replicación del VIH.
- 15 El documento WO 95/10506 se refiere a *N*-alquil-*N*-aril-pirimidinaminas que tienen actividad antagonista en el receptor del CRF (factor liberador de corticotropina). Se reivindica que dichos compuestos tienen un efecto terapéutico sobre los trastornos psiquiátricos y las enfermedades neurológicas.
- El documento EP 0.270.111 describe derivados de pirimidina que tienen actividad fungicida.
- 20 Los presentes compuestos difieren de los compuestos de la técnica anterior en su estructura y sus mejores propiedades de inhibición de la replicación del VIH.
- La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I') definido a continuación. Los compuestos de la invención están en el campo de los compuestos de fórmula (I):



- 30 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa un radical bivalente de fórmula:

- CH=CH-CH=CH- (a-1);
- 35 -N=CH-CH=CH- (a-2);
- N=CH-N=CH- (a-3);
- N=CH-CH=N- (a-4);
- 40 -N=N-CH=CH- (a-5);

- n es 0, 1, 2, 3 o 4; y en caso de que $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ sea (a-1), entonces n también puede ser 5;
- 45 R^1 es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilocarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilocarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} -alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido con alquilocarbonilo C_{1-6} ;
- cada R^2 es, de forma independiente, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)R^6$, cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquilo C_{1-6} , alquilocarbonilo C_{1-6} , carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquilo C_{1-6})amino, polihalometiloxi, polihalometiltilio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula:



- 55 en la que cada A_1 es, de forma independiente, N, CH o CR^6 ; y A_2 es NH, O, S o NR^6 ;

L es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, pudiendo estar cada uno de dichos grupos sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre:

- 5 * cicloalquilo C₃₋₇,
 * indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquilcarbonilo C₁₋₆,
 * fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, pudiendo estar cada uno de dichos anillos aromáticos opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R²; o

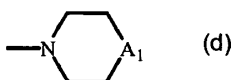
L es -X¹-R³ o -X²-Alk-R⁴, en la que:

- 15 Alk es alcanediilo C₁₋₄;
 cada R³ o R⁴ es, de manera independiente, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, pudiendo estar cada uno de dichos anillos aromáticos opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R²; y
 cada X¹ o X² es, de manera independiente, -NR⁷-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p;

- 20 Q representa ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, formilo, halo, ciano-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, mercaptoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono- o di-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-S(=P)_p, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆-oxiamino, R⁵-C(=O)-alquiloxiamino C₁₋₆, alquino C₂₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo-polihaloalquilo C₁₋₆, Het o alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
 Z es C-Y o N, en el que:

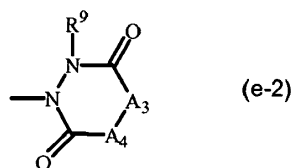
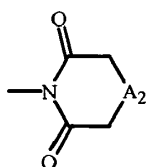
- 30 Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R⁸, alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁸, -NH-S(=O)_pR⁸, -C(=O)R⁸, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁸, -C(=NH)R⁸ o arilo;

- 35 R⁵ es hidrógeno o un radical de fórmula:



A₁ siendo CH₂ o O;

- 40 R⁶ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;
 R⁷ es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₆;
 R⁸ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;
 45 p es 1 o 2;
 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, tetrazolilo;
 Het es imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo opcionalmente sustituido con imino, un radical de fórmula (c) según lo descrito anteriormente en el presente documento, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo oxazolidinilo, isoxazolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, isoxazolidinona o un radical de fórmula:



- 55 A₂ siendo O, CH₂ o un enlace directo;
 A₃ siendo CH₂ o NH;
 A₄ siendo CH₂ o un enlace directo; o
 A₃-A₄ representando CH=CH;

R⁹ siendo hidrógeno o alquilcarbonilo C₁₋₄;
siempre que cuando Q sea halo, entonces Z es N; o cuando Q sea polihaloalquilo C₁₋₆, entonces Y es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

5 Como se usa con anterioridad o con posterioridad en el presente documento, alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo y similares; alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo C₁₋₁₀ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono tales como alquilo C₁₋₆ y heptilo, octilo, nonilo, decilo, 2-metil-heptilo, 3-etil-heptilo y similares; alcanodiilo C₁₋₄ define radicales de hidrocarburo bivalentes saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metileno, 1,2-etanodiilo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodiilo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiilo o 1,4-butilideno y similares; cicloalquilo C₃₋₇ es genérico de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; alquenilo C₂₋₆ define radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un doble enlace tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares; alquenilo C₂₋₁₀ define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 10 átomos de carbono que contienen un doble enlace tales como los grupos definidos para alquenilo C₂₋₆ y heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares; alquinilo C₂₋₆ define radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un triple enlace tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares; alquinilo C₂₋₁₀ define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 10 átomos de carbono que contienen un triple enlace tales como los grupos definidos para alquinilo C₂₋₆ y heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares.

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

30 El término halo es genérico de flúor, cloro, bromo y yodo. Como se usa en lo que antecede y en lo sucesivo en el presente documento, polihalometilo como grupo o parte de un grupo se define como metilo mono- o polihalosustituido, en particular, metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo; polihaloalquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₆ mono- o polihalosustituido, por ejemplo, los grupos definidos en halometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En caso de que haya más de un átomo de halógeno unido a un grupo alquilo de la definición de polihalometilo o polihaloalquilo C₁₋₆, puede ser el mismo o diferente.

Het pretende incluir todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos mencionados en la definición de Het, por ejemplo, imidazolilo también incluye 2*H*-imidazolilo.

40 El radical Het puede estar unido al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo según sea apropiado, si no se especifica lo contrario. Así pues, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

45 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, R², etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

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

50 Para un uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I') son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también se pueden usar las sales y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

55 Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionadas en el presente documento comprendan las formas de sales de adición de ácido no tóxicas y terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I') son capaces de formar. Estas últimas se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Por el contrario, la forma de sal se puede convertir mediante el tratamiento con un álcali en forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I') que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sales de adición de amina o de metal no tóxico terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, las sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hibrapamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina, y similares. Por el contrario, la forma de sal se puede convertir mediante el tratamiento con un ácido en la forma de ácido libre.

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

La expresión "amina cuaternaria", como se usa anteriormente en el presente documento, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I') son capaces de formar mediante la reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I') y un agente cuaternizante apropiado tal como, por ejemplo un haluro de alquilo opcionalmente sustituido, haluro de arilo o haluro de arilalquilo, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otros reactantes con buenos grupos salientes tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un átomo de nitrógeno con carga positiva. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

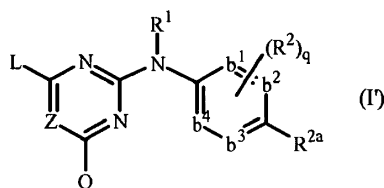
Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I') y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa anteriormente en el presente documento, define todas las posibles formas estereoisoméricas que pueden poseer los compuestos de fórmula (I') y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A menos que se mencione o se indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica 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') y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir, asociadas con menos del 10 %, preferentemente menos del 5 %, en particular menos del 2 % y, lo más preferentemente, menos del 1 % de los otros isómeros. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes de los radicales (parcialmente) saturados bivalentes cíclicos pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que incluyen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica *E* o *Z* en dicho doble enlace. Como es evidente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I') estén englobadas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I') en la que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados en el denominado *N*-óxido. Algunos de los compuestos de fórmula (I') también pueden existir en su forma tautomérica. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que dichas formas estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

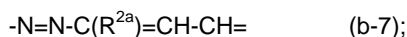
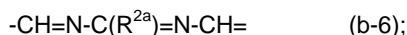
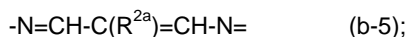
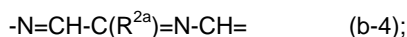
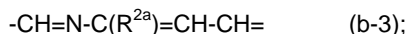
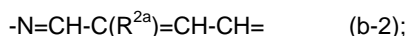
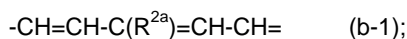
Siempre que se use de aquí en adelante la expresión "compuestos de fórmula (I)" también se pretenden incluir sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas. Son de especial interés los compuestos de fórmula (I') que son estereoquímicamente puros.

En el campo de los compuestos de fórmula (I), la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



los *N*-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4$ representa un radical bivalente de fórmula:

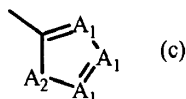


q es 0, 1, 2; o cuando sea posible q es 3 o 4;

R¹ es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquioxycarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquioxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con alquioxycarbonilo C₁₋₆;

R^{2a} es ciano, aminocarbonilo, mono- o di-(metil)aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di-(metil)aminocarbonilo, alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano;

cada R² es, de forma independiente, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquilo C₁₋₆, alquioxycarbonilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di-(alquilo C₁₋₆)amino, polihaloalquilo, polihaloalquilo, polihaloalquilo, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o un radical de fórmula:



en la que:

cada A₁ es, de forma independiente, N, CH o CR⁶; y
A₂ es NH o, S o NR⁶;

L es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, pudiendo estar cada uno de dichos grupos sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre:

* cicloalquilo C₃₋₇,

* indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihaloalquilo, polihaloalquilo y alquilcarbonilo C₁₋₆,

* fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, pudiendo estar cada uno de dichos anillos aromáticos opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R²; o

L es -X¹-R³ o -X²-Alk-R⁴, en la que:

R³ es fenilo 2,4,6-trisustituido, estando cada uno de los sustituyentes seleccionado, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R²;

Alk es alcanediilo C₁₋₄;

R⁴ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, pudiendo estar cada uno de dichos anillos aromáticos opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R²; y

X¹ o X² es cada uno, de manera independiente, -NR⁷-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-;

Q representa ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, formilo, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, mercaptoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-S(=O)_p, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquioxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxipolihaloalquilo C₁₋₆, un radical de fórmula (c) o alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

Z es C-Y o N en el que:

Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R⁸, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometilitio, -S(=O)_pR⁸, -NH-S(=O)_pR⁸, -C(=O)R⁸, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁸, -C(=NH)R⁸ o arilo;

R⁶ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

R⁷ es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₆;

R⁸ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

p es 1 o 2;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno, de manera independiente, entre halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, aminocarbonilo, tetrazolilo;

siempre que cuando Q sea polihaloalquilo C₁₋₆, entonces Y es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Q es ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, formilo, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, mercaptoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-S(=O)_p, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxipolihaloalquilo C₁₋₆ o un radical de fórmula (c).

Además, un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Q es ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-S(=O), alquiloxicarbonilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ o un radical de fórmula (c).

Un grupo interesante adicional de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Q es ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-S(=O), alquiloxicarbonilo C₁₋₆ o un radical de fórmula (c).

Otro grupo interesante adicional más de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Z es C-Y.

Otro grupo interesante adicional más de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Z es N.

Además, un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Z es C-Y y Q es hidroxialquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, imidazolilo.

Además, un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Z es C-Y y Q es hidroxialquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, imidazolilo.

Otro grupo interesante más de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Z es N y Q es ciano, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, sulfhidrilo, alquil C₁₋₆-S(=O), aminocarbonilo o un radical de fórmula (c).

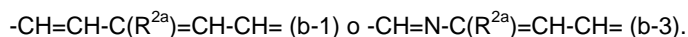
Además, un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Z es N y Q es ciano, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, sulfhidrilo, alquil C₁₋₆-S(=O), aminocarbonilo o un radical de fórmula (c).

Otro grupo interesante más de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que L es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, pudiendo estar cada uno de dichos grupos sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre cicloalquilo C₃₋₇; indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno, de manera independiente, entre halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquilcarbonilo C₁₋₆; fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, pudiendo estar cada uno de dichos anillos aromáticos opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R²; o L es -X¹-R³.

Otro grupo interesante más de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que Y es hidroxilo, halo, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R⁸, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, polihalometilo,

polihalometiloxi, polihalometilitio, $-S(=O)_pR^8$, $-NH-S(=O)_pR^8$, $-C(=O)R^8$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^8$, $-C(=NH)R^8$ o arilo.

Además, un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4$ = representa un radical bivalente de fórmula:



Otro grupo interesante más de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que L es $-X-R^3$, en la que R^3 es fenilo 2,4,6-trisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona, de manera independiente, entre cloro, bromo, fluoro, ciano o alquilo C_{1-4} .

Son compuestos particulares aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que el resto de la posición 2 del anillo de pirimidina es un grupo 4-ciano-anilino o un grupo 4-aminocarbonil-anilino.

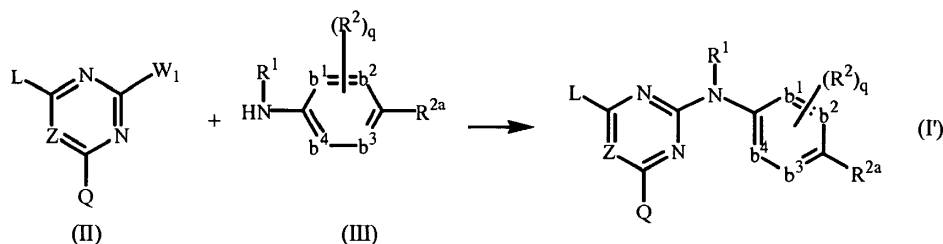
Los compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I'), en la que el resto de la posición 2 del anillo de pirimidina es un grupo 4-ciano-anilino, L es $-X-R^3$, en la que R^3 es un fenilo 2,4,6-trisustituido, Z es N o C-Y, Y siendo halo o hidrógeno, y Q es hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilo, ciano o un radical de fórmula (c).

Los compuestos preferidos de fórmula (I') se seleccionan entre:

- 4-[[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-hidroximetil]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[[6-trifluorometil-2-(4-cianofenilamino)]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo;
- 6-[(4-cianofenil)amino]-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-1,3,5-triazina-2-carboxamida;
- 4-[[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-metoximetil]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dibromofenoxi)-6-hidroximetil]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 2-[(4-cianofenil)amino]-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidin-carboxamida;
- 5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidin-carboxamida;

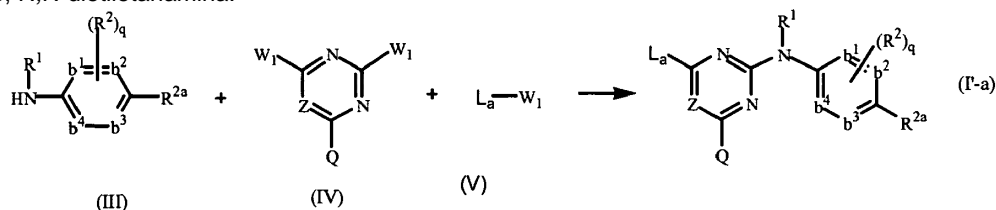
sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II), en la que W_1 es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un halógeno, hidroxilo, triflato, tosilato, tiometilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo y similares, con un derivado amino de fórmula (III) en condiciones exentas de disolvente o en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua, etanol, 1-metil-2-pirrolidiona, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxi-etano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, tetralina, sulfolano, acetonitrilo, tolueno y similares opcionalmente bajo una atmósfera inerte a la reacción tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno exento de oxígeno, opcionalmente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N en éter dietílico o similares, o una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletanamina, NaI, BuOH, y opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía de 50 °C y 250 °C.



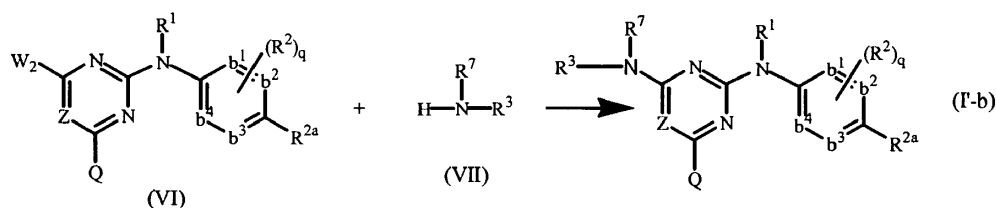
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de una manera similar a la de los compuestos de fórmula (I'). Como alternativa, un compuesto de fórmula (I'), en la que L representa alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , mediante el cual cada uno de dichos grupos puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre cicloalquilo C_{3-7} ; indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno, de manera independiente, entre halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilo C_{1-6} , ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquilcarbonilo C_{1-6} ; fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R^2 , estando dicho L representado por L_a , y estando dichos compuestos representados por la fórmula (I'-a), también se puede preparar mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (III) con un producto intermedio de fórmula (IV) y un producto intermedio de

fórmula (V) en presencia de magnesio y en presencia de un disolvente adecuado tal como éter dietílico, benceno, 1,4-dioxano, *N,N*-dietiletanamina.

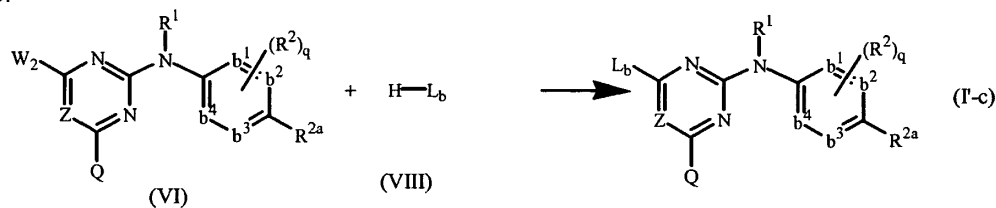


5 En esta y en las siguientes preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si es necesario, purificarse posteriormente de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica en general, tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

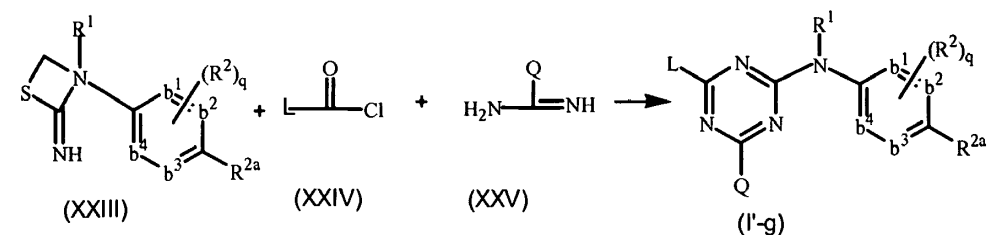
10 Los compuestos de fórmula (I'), en la que L es un radical de fórmula $-NR^7-R^3$, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I'-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI), en la que W_2 es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un halógeno o un triflato, con un producto intermedio de fórmula (VII) en condiciones exentas de disolvente o en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, etanol, 1-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, tetralina, sulfolano, acetonitrilo y similares, bajo una atmósfera inerte a la reacción tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno exento de oxígeno, y opcionalmente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N en éter dietílico o similares, o una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletanamina. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía de 50 °C y 250 °C.



20 Los compuestos de fórmula (I'), en la que L es un radical de fórmula $-X^1-R^3$ o $-X^2-Alk-R^4$, estando dicho L representado por L_b , y estando dichos compuestos representados por la fórmula (I'-c), se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (VI), en la que W_2 es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un halógeno o un triflato, con un producto intermedio de fórmula (VIII) en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,4-dioxano, sulfóxido de dimetilo, tetralina, sulfolano, tetrahidrofurano, acetona, acetona/agua y similares bajo una atmósfera inerte a la reacción tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno exento de oxígeno, y en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, *N,N*-diisopropiletanamina o similares. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía de 50 °C a 250 °C.



30 Los compuestos de fórmula (I'), en la que Z es N, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I'-g), se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (XXIII) con un producto intermedio de fórmula (XXIV) y un producto intermedio de fórmula (XXV) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de sodio o Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado tal como acetonitrilo.



Los compuestos de fórmula (I') se pueden preparar además mediante la conversión de los compuestos de fórmula (I') entre sí de acuerdo con las reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I') se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. En general, dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I') con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio. Los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, *tert*-butil-hidro-peróxido. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en la que Q es halo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es ciano, mediante la reacción con un agente de introducción de ciano adecuado, tal como cianuro de sodio o cianuro de cobre (I), opcionalmente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfin)paladio y en presencia de un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetil-anilina o 1-metil-2-pirrolidinona. Un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es ciano, además se puede convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es aminocarbonilo, mediante la reacción con HCOOH, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. Un compuesto de fórmula (I'), en la que Q y R² son ambos aminocarbonilo mediante la reacción con HCOOH, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. Un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es ciano, también se puede convertir además en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es tetrazolilo, mediante la reacción con azida de sodio en presencia de cloruro de amonio y *N,N*-dimetilacetacetamida.

Los compuestos de fórmula (I), en la que Q es halo, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es mercapto, mediante la reacción con sulfuro de disodio en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano.

Los compuestos de fórmula (I), en la que Q es halo, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es alquiltio C₁₋₆, mediante la reacción con un reactivo adecuado tal como metal alcalino-S-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, sodio-S-alquilo C₁₋₆, en presencia de un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilsulfóxido. Los últimos compuestos de fórmula (I') se pueden convertir además en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es alquilo C₁₋₆-S(=O)-, mediante la reacción con un agente oxidante adecuado, tal como un peróxido, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de fórmula (I), en la que Q es halo, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es alquiloxi C₁₋₆, mediante la reacción con, por ejemplo, LiO-alquilo C₁₋₆, en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol.

Los compuestos de fórmula (I), en la que Q es halo, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q es hidroxí, mediante la reacción con un éster de carboxilato adecuado, por ejemplo, acetato de sodio, en un disolvente inerte a la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilsulfóxido, seguido del tratamiento del producto de reacción obtenido con una base adecuada, tal como piridina y cloruro de acetilo.

Los compuestos de fórmula (I), en la que Q es halo, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q representa un radical de fórmula (c), estando dicho Q representado por -Q_b, mediante la reacción con H-Q_b en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidróxido de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I), en la que Q es cloro, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en la que Q es flúor, mediante la reacción con una sal de fluoruro adecuada, tal como, por ejemplo, fluoruro de potasio, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, sulfolano.

Los compuestos de fórmula (I'), en la que Q representa alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q representa hidroxialquilo C₁₋₆ mediante la reducción del éter en presencia de un agente adecuado, tal como, por ejemplo, tribromoborano y un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula (I'), en la que Q representa hidroxialquilo C₁₋₆ se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q representa haloalquilo C₁₋₆ mediante la reacción con un agente de introducción de halo adecuado, tal como, por ejemplo, SOCl₂, en presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y una base adecuada, tal como, por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina. Los compuestos de fórmula (I'), en la que Q representa haloalquilo C₁₋₆ se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q representa mono-o di-(alquil C₁₋₄) aminoalquilo C₁₋₆, mediante la reacción con una amina adecuada, tal como un mono-o di-(alquil C₁₋₄) amina.

Los compuestos de fórmula (I'), en la que Q representa alquilocarbonilo C₁₋₆, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q representa aminocarbonilo o mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo mediante la reacción con un agente adecuado tal como amoniaco, NH₂(alquil C₁₋₄), AlCH₃[N(alquil C₁₋₄)₂]Cl opcionalmente en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, y en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, *N,N*-diisopropiletanamina, un alcohol, por ejemplo, metanol. Los compuestos de fórmula (I'), en la que Q representa alquilocarbonilo C₁₋₆, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q representa carboxilo mediante la reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo, LiOH y similares, en presencia de una disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol y agua.

Los compuestos de fórmula (I'), en la que Q representa carboxilo se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I'), en la que Q representa aminocarbonilo o mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, mediante la reacción con un agente adecuado tal como amoniaco, cloruro de amonio, NH₂(alquil C₁₋₄), AlCH₃[N(alquil C₁₋₄)₂]Cl en presencia de SOCl₂ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida y agua.

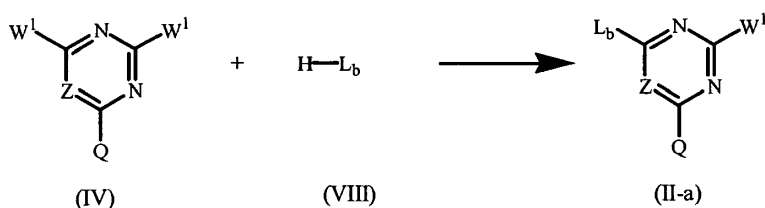
Los compuestos de fórmula (I'), en la que Y es hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto en el que Y sea halo, mediante la reacción con un agente halogenante adecuado, tal como, por ejemplo, Br₂ o bis[tetrafluoroborato] 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano, en presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, agua, acetonitrilo, cloroformo y, opcionalmente, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-dietil-etanamina o un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético. Se puede usar el mismo tipo de reacción para introducir un átomo halo como R².

Algunos de los compuestos de fórmula (I') y algunos de los productos intermedios de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos productos intermedios se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener de mezclas racémicas convirtiendo, en primer lugar, dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; a continuación, separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente, convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los correspondientes enantiómeros. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los productos intermedios apropiados y materiales de partida, siempre que las reacciones que intervienen se produzcan de forma estereoespecífica.

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I') y los productos intermedios incluye una cromatografía líquida, en particular, cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

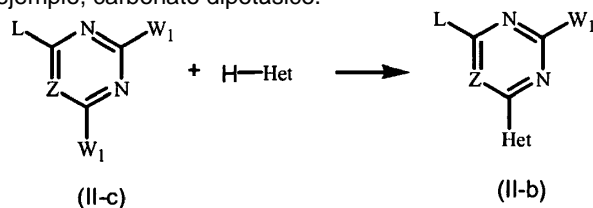
Algunos de los productos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o algunos de los compuestos de fórmula (I'), o los productos intermedios descritos se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP-0834507, W099/50250, W099/50256, WO 00/27825 y WO 00/27828.

Los productos intermedios de fórmula (II), en la que L es -X¹-R³ o -X²-ALK-R⁴, estando dicho L representado por -L_b, y estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (II-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV), en la que cada W¹ es como se ha definido anteriormente, con un producto intermedio de fórmula (VIII) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, 2-propanol, acetona o similar, y en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina o *N,N*-diisopropil-etanamina, K₂CO₃, NaI o similares.

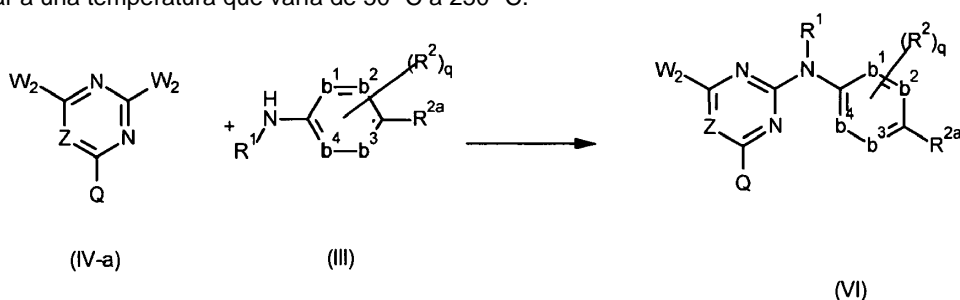


Los productos intermedios de fórmula (II), en la que Q es Het y Het es un radical de fórmula (c), estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (II-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II-c), en la que W₁ es como se ha definido anteriormente, con H-Het, en el que Het es un

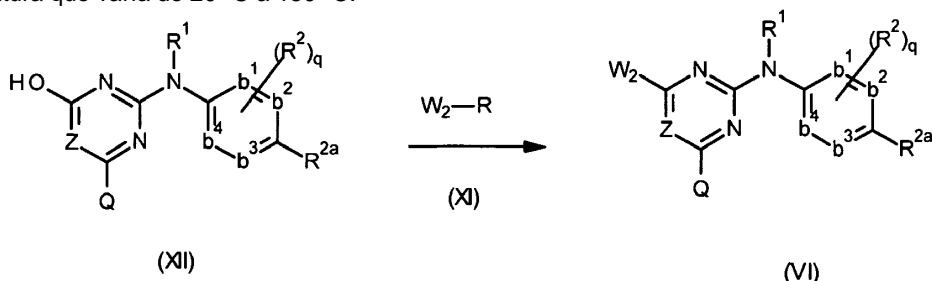
radical de fórmula (c), en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida y una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato dipotásico.



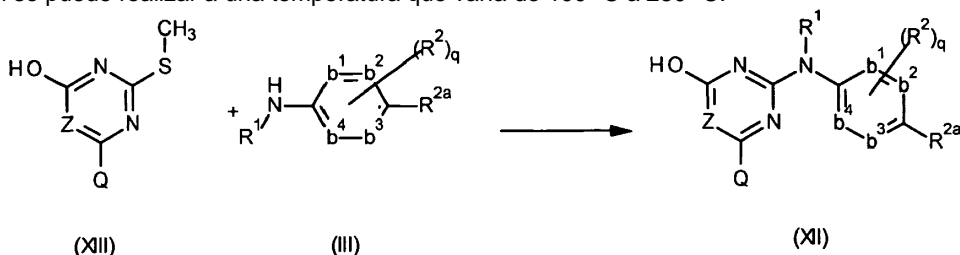
- 5 Los productos intermedios de fórmula (VI) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-a), en la que W_2 es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un halógeno, con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidiona, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o similares, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N en éter dietílico o una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía de 50 °C a 250 °C.



- 15 Como alternativa, los productos intermedios de fórmula (VI) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XII) con un agente de introducción de grupos salientes de fórmula (XI), en la que W_2 representa el grupo saliente y R representa el resto de agente de introducción de grupos salientes, un ejemplo de un agente de introducción de grupos salientes adecuado de fórmula (XI) es el oxiclورو de fósforo. La reacción se puede realizar bajo una atmósfera inerte a la reacción tal como, por ejemplo, nitrógeno o argón exento de oxígeno y a una temperatura que varía de 20 °C a 150 °C.

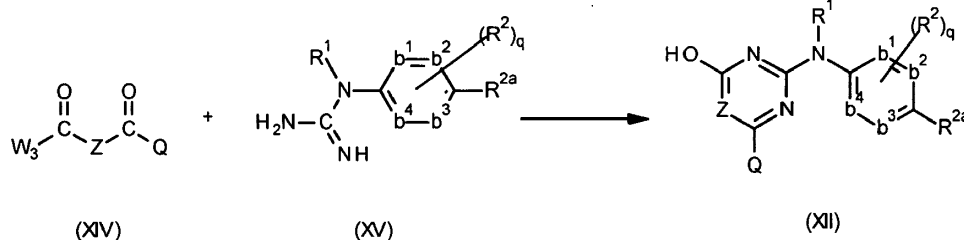


- 20 Los productos intermedios de fórmula (XII) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIII) o un derivado funcional del mismo, con un producto intermedio de fórmula (III). Esta reacción se puede realizar en condiciones exentas de disolvente o en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, diglima, tetralina o similar bajo una atmósfera inerte a la reacción tal como, por ejemplo, nitrógeno o argón exento de oxígeno, y opcionalmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio o similares. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía de 100 °C a 250 °C.

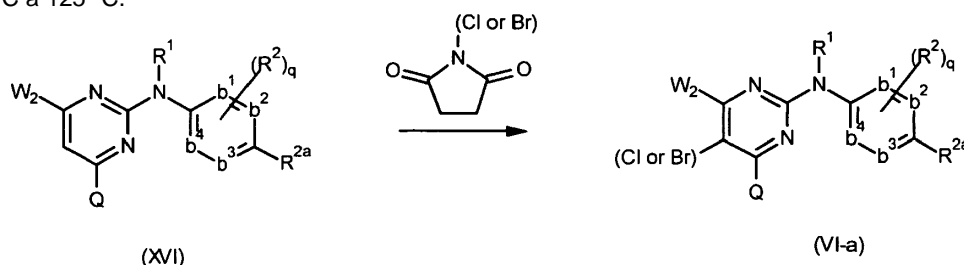


- 30 Los productos intermedios de fórmula (XII) también se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (XIV), en la que W_3 es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, alquiloxi C_{1-6} , y Z y Q son como se han definido para un compuesto de fórmula (I'), con un producto intermedio de fórmula (XV) en un disolvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol o similares, y en presencia de una base adecuada tal

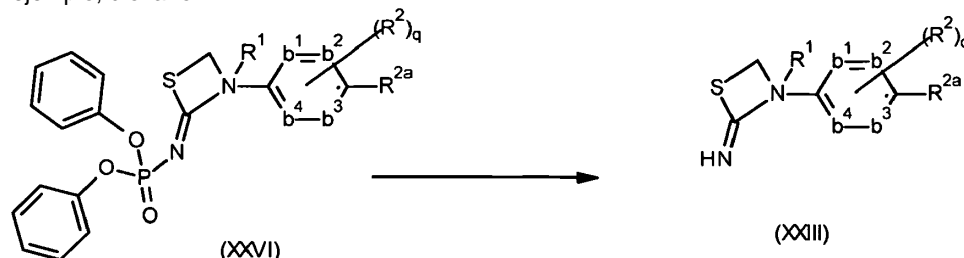
como, por ejemplo, etóxido de sodio o similar, bajo una atmósfera inerte a la reacción tal como, por ejemplo, nitrógeno o argón exento de oxígeno. La reacción se puede realizar a una temperatura que varía de 20 °C a 125 °C.



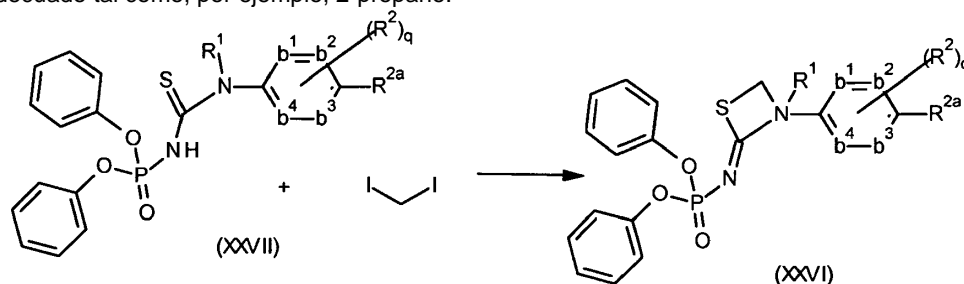
5 Una manera conveniente de preparar un producto intermedio de fórmula (VI), en la que Z es C-Y e Y es un átomo de bromo o cloro, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (VI-a), implica la introducción de un átomo de bromo o cloro en un producto intermedio de fórmula (XVI), en la que W₂ es como se ha definido anteriormente, usando *N*-bromosuccinimida o *N*-clorosuccinimida en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, cloroformo, tetracloruro de carbono o similares. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que
10 varía de 20 °C a 125 °C.



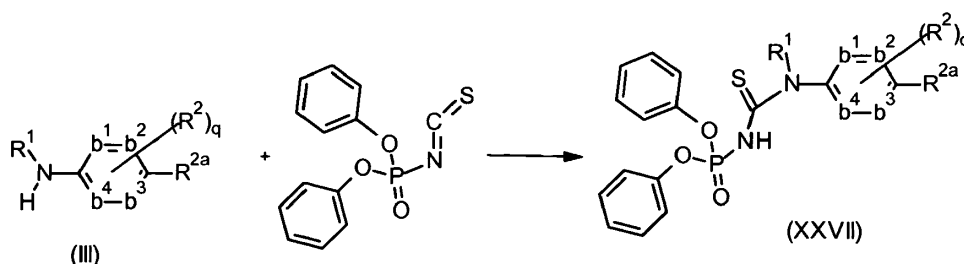
15 Los productos intermedios de fórmula (XXIII) se pueden preparar mediante la hidrólisis de un producto intermedio de fórmula (XXVI) en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico y similar, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano.



20 Los productos intermedios de fórmula (XXVI) se pueden preparar mediante el ciclado de un producto intermedio de fórmula (XXVII) en presencia de diyodo-metano, y en presencia de una base adecuada tal como K₂CO₃ y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-propano.



25 Los productos intermedios de fórmula (XXVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (III) con ácido fósforo(isotiocianatídico), éster difenílico en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.



Los compuestos de fórmula (I'), como se preparan en los procesos descritos anteriormente en el presente documento, se pueden sintetizar como una mezcla de formas estereoisoméricas, en particular, en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I') se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoméricas mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, liberándose los enantiómeros de la misma por medio de un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I') incluye una cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden obtener de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los expertos en la materia apreciarán que, en los procesos anteriormente descritos, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores.

Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialquilsililo (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiraniolo. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen *tert*-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para un ácido carboxílico incluyen alquilo C₁₋₆ o ésteres bencilícos.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una etapa de reacción.

El uso de grupos protectores está descrito en detalle en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", II edición, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

Los compuestos de fórmula (I') muestran propiedades antirretrovirales (propiedades inhibitorias de la transcriptasa inversa), en particular, contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es 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 inmune. Como consecuencia de ello, el paciente infectado tiene un número siempre decreciente de células T-4, que además se comportan de forma anormal. Por lo tanto, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir las infecciones y los neoplasmas, y el sujeto infectado por VIH habitualmente muere por infecciones oportunistas tales como la neumonía o por cánceres. Otras afecciones asociadas con una infección por VIH incluyen la trombocitopenia, el sarcoma de Kaposi y la infección del sistema nervioso central caracterizada por una desmielinación progresiva, que da lugar a demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por VIH también se ha asociado con la neuropatía periférica, la linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y el complejo relacionado con el SIDA (ARC).

Los presentes compuestos también muestran actividad contra cepas del VIH resistentes a múltiples fármacos, en particular, cepas de VIH-1 resistentes a múltiples fármacos, más concretamente, los presentes compuestos muestran actividad contra cepas de VIH, especialmente cepas de VIH-1 que han adquirido resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica son aquellos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos distintos de los presentes compuestos. Los presentes compuestos también tienen poca o ninguna afinidad de unión por la glucoproteína ácida α -1 humana.

Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente a sus propiedades contra el VIH, especialmente a su actividad contra VIH-1, los compuestos de fórmula (I'), sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por 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 esta mediada por o depende de la enzima transcriptasa inversa. Las afecciones que se pueden prevenir o tratar con

los compuestos de la presente invención, especialmente las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, incluyen el SIDA, complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) así como enfermedades crónicas del SNC provocadas por retrovirus tales como, por ejemplo, la demencia mediada por VIH y la esclerosis múltiple.

5 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden usar como medicinas contra las afecciones anteriormente mencionadas. Dicho uso como una medicina o un método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados por 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 elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones por VIH.

15 En vistas de la utilidad de los compuestos de fórmula (I') , se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, o un método de prevención en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen infecciones virales, especialmente infecciones por VIH. Dicho método comprende la administración, preferentemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I'), una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una posible forma estereoisomérica de los mismos, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

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

25 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas, cabe citar todas las composiciones habitualmente empleadas para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto en particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, bien mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para una administración por vía oral, rectal, percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceite, alcoholes y similares, en el caso de las 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 su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso, como es evidente, se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua esterilizada, 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 comprenda 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 emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se pretenden convertir, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para una administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen ningún efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas formas, por ejemplo, en forma de un parche transdérmico, mediante unción dorsal puntual o como una pomada.

55 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar a través de inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración por estas vías. 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 por inhalación nasal o insuflación son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

60 Para ayudar a la solubilidad de los compuestos de fórmula (I'), se pueden incluir ingredientes adecuados, por ejemplo, ciclodextrinas, en las composiciones. Las ciclodextrinas apropiadas son α -, β - o γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas, en los que uno o más grupos hidroxilo de las unidades de glucosa anhidra de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo, β -CD metilada aleatoriamente; hidroxialquilo C_{1-6} , particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C_{1-6} , particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquil C_{1-6} -carbonilo, particularmente acetilo. Son especialmente apreciados como complejantes y/o solubilizantes β -CD, β -CD metilada aleatoriamente, 2,6-dimetil- β -CD, 2-

hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- γ -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD y, en particular, 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

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

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

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

20 La expresión "una dispersión sólida" usada de aquí en adelante define un sistema en un estado sólido (en oposición con un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en su caso, el compuesto de fórmula (I') y el polímero hidrosoluble, en el que un componente está dispersado de forma más o menos uniforme por el otro componente o componentes (en su caso, se incluyen agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, generalmente conocidos en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes sea tal que el sistema sea química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consista en una fase como se ha definido en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos, porque sus componentes habitualmente están fácilmente biodisponibles para los organismos en los que se administran. Probablemente, esta ventaja se puede explicar por la facilidad con la que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución se puede atribuir, al menos en parte, al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es inferior a la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

35 La expresión "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas en su totalidad que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química ni físicamente uniformes en su totalidad ni comprenden más de una fase. Por ejemplo, la expresión "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema que tiene dominios o regiones pequeñas, en las que el compuesto amorfo, microcristalino o cristalino de fórmula (I'), o el polímero hidrosoluble amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, son dispersados de forma más o menos uniforme en otra fase que comprende polímero hidrosoluble o compuesto de fórmula (I'), o una solución sólida que comprende compuesto de fórmula (I') y polímero hidrosoluble. Dichos dominios son regiones de la dispersión sólida marcadas distintivamente por alguna característica física, de pequeño tamaño, y distribuidos, uniforme y aleatoriamente, por toda la dispersión sólida.

45 Existen diversas técnicas de preparación de dispersiones sólidas que incluyen la extrusión en estado fundido, el secado por pulverización y la evaporación en solución.

El proceso de evaporación en solución comprende las siguientes etapas:

- 50 a) disolver el compuesto de fórmula (I') y el polímero hidrosoluble en un disolvente apropiado opcionalmente a temperaturas elevadas;
b) calentar la solución resultante del apartado a), opcionalmente al vacío, hasta que se evapora el disolvente. La solución también se puede verter en una gran superficie con el fin de formar una película fina y evaporar el disolvente a partir de la misma.

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

60 La técnica preferida de preparación de dispersiones sólidas es el proceso de extrusión en estado fundido que comprende las siguientes etapas:

- 65 a) mezclar un compuesto de fórmula (I') y un polímero hidrosoluble apropiado,
b) opcionalmente, combinar aditivos con la mezcla así obtenida,
c) calentar y preparar la combinación así obtenida hasta que se obtiene una masa fundida homogénea,
d) forzar la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas, y
e) enfriar la masa fundida hasta que solidifique.

Los términos “fundido” y “fusión” se deben interpretar en sentido amplio. Estos términos no solo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino que también se pueden referir a una transición a un estado vítreo o un estado de caucho, siendo posible que un componente de la mezcla quede incluido de forma más o menos homogénea en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el/los otro/s componente/s se disolverá/n en la masa fundida, formando así una solución que, tras enfriar, puede formar una solución sólida que tenga propiedades ventajosas de disolución.

Tras preparar las dispersiones sólidas como se ha descrito anteriormente en el presente documento, opcionalmente, los productos obtenidos se pueden triturar o tamizar.

El producto de dispersión sólido se puede triturar o moler en partículas que tengan un tamaño de partícula inferior a 600 μm , preferentemente inferior a 400 μm y lo más preferentemente inferior a 125 μm .

A continuación, las partículas preparadas como se ha descrito anteriormente en el presente documento se pueden formular mediante técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéutica tales como comprimidos y cápsulas.

Se apreciará que un experto en la materia será capaz de optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de dispersiones sólidas descritas anteriormente de forma que se usen el disolvente, la temperatura de trabajo y el tipo de aparato, así como la velocidad de secado por pulverización y la tasa de producción en el extrusor de masa fundida más apropiados.

Los polímeros hidrosolubles en la 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 5.000 mPa.s, más preferentemente de 1 a 700 mPa.s y, lo más preferentemente, de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, los polímeros hidrosolubles adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di- oligo- y poli-sacáridos tales como trehalosa, ácido alginico o sus sales de metales alcalinos y amonio, carragenanos, galactomananos, goma de tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma de xantano, ácidos poliacrílicos y sus sales, ácidos polimetacrílicos y sus sales, copolímeros de metacrilatos, 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 hidrosolubles preferidos son hidroxipropilmetilcelulosas.

También se pueden usar una o más ciclodextrinas como polímeros hidrosolubles en la preparación de las partículas anteriormente mencionadas, como se desvela en el documento 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 sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Las ciclodextrinas sustituidas que se pueden usar para preparar las partículas anteriormente descritas incluyen poliéteres descritos en la patente de EE.UU. N° 3.459.731. Otras ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el átomo de hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina está sustituido con alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-oxicarbonilalquilo C₁₋₆ o sus éteres mixtos. En particular, dichas ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina está sustituido con alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₄ o carboxialquilo C₁₋₂ o, más en particular, por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

Son de particular utilidad los éteres de β -ciclodextrina, por ejemplo, dimetil- β -ciclodextrina, como se describe en la publicación “Drugs of the Future”, vol. 9, N° 8, pág. 577-578 de M. Nogradi (1984), siendo ejemplos los poliéteres, por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxietil- β -ciclodextrina. Dicho alquileter puede ser un metiléter con un grado de sustitución de aproximadamente 0,125 a 3, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a 2. Dicha ciclodextrina de hidroxipropilo se puede formar, por ejemplo, a partir de la reacción entre β -ciclodextrina y óxido de propileno, y puede tener un valor de MS de aproximadamente 0,125 a 10, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a 3.

Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas son las sulfobutilciclodextrinas.

La proporción del compuesto de fórmula (I') con respecto al polímero hidrosoluble puede variar ampliamente. Por ejemplo, se pueden aplicar proporciones de 1/100 a 100/1. Las proporciones interesantes del compuesto de fórmula (I') con respecto a la ciclodextrina varían de aproximadamente 1/10 a 10/1. Las proporciones más interesantes varían de aproximadamente 1/5 a 5/1.

También puede ser conveniente formular los compuestos de fórmula (I') en forma de nanopartículas que tengan un modificador superficial adsorbido en su superficie en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula medio eficaz inferior a 1.000 nm. Se cree que los modificadores superficiales útiles incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I'), pero no se unen químicamente a dicho compuesto.

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

Otra forma interesante más de formular los compuestos de fórmula (I') incluye una composición farmacéutica en la que los compuestos de fórmula (I') se incorporan en polímeros hidrófilos y aplicar esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas perlas de pequeño tamaño, produciendo así una composición que se pueda elaborar convenientemente y que sea adecuada para la preparación de formas de dosificación farmacéutica para una administración oral.

Dichas perlas comprenden un núcleo central redondeado o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I') y, opcionalmente, una capa de recubrimiento de sellado.

Hay diversos materiales adecuados para su uso como núcleos en las perlas, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables, y tengan dimensiones y firmeza apropiadas. Los ejemplos de dichos materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos, y sus derivados.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosificación unitaria para una facilidad de la administración y una uniformidad de la dosificación. Una forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosis 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 dichas formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo los comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y sus múltiples segregados.

Los expertos en el tratamiento de la infección por VIH podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de los ensayos presentados en el presente documento. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis necesaria en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular en formas de dosificación unitaria, que contengan, por ejemplo, de 1 a 1.000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I') usado en particular, de la afección que se esté tratando en particular, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, del peso y del estado físico general del paciente en particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es sabido por los expertos en la materia. Además, es evidente que es posible reducir o aumentar dicha cantidad diaria eficaz dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del facultativo que prescriba los compuestos de la presente invención. Así pues, los intervalos de cantidades diarias eficaces anteriormente mencionados solo son directrices y no pretenden limitar el alcance ni el uso 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. 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 individuos contra infecciones virales durante un período de tiempo prolongado. Los profármacos se pueden emplear en dichas vacunas solos o junto con otros compuestos de la presente invención o junto con otros agentes antivirales de una manera compatible con la utilización convencional de inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden combinar con adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionalmente empleados en vacunas y administrarse en cantidades profilácticamente eficaces para proteger individuos durante un período de tiempo prolongado contra la infección por VIH.

También, se puede usar la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de fórmula (I') 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) otro compuesto antirretroviral, como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en un tratamiento contra el VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono-formiato de trisodio); inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, por ejemplo, zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxiinoxina; ddl), zalcitabina (didesoxitidina, ddC) o lamibudina (2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos tales como

nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6*H*-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125 y similares; compuestos de tipo TIBO (tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepina-2(1*H*)-ona y tiona), por ejemplo, (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahydro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1*H*)-tionea; compuestos del tipo α -APA (α -anilino-fenilacetamida), por ejemplo, α -[2-nitrofenil]amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y similares; inhibidores de proteínas trans-activadoras tales como inhibidores de TAT, por ejemplo, RO-5-3335 o inhibidores de REV y similares; inhibidores de proteasas, por ejemplo, indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 y similares; inhibidores de fusión, por ejemplo, T-20, T-1249, AMD-3100 y similares; inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de transcriptasa inversa de tipo nucleótido, por ejemplo, tenofovir y similares; inhibidores de reductasa de ribonucleótidos, por ejemplo, hidroxiurea y similares.

Mediante la administración de los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales que se dirigen a diferentes sucesos del ciclo de vida viral, se puede potenciar el efecto terapéutico de estos compuestos. Las terapias de combinación como las descritas anteriormente ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación del VIH, porque cada componente de la combinación actúa en un sitio diferente de replicación del VIH. El uso de dichas combinaciones puede reducir la dosis de un agente antirretroviral convencional dado, lo que requeriría un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con el caso en que el agente se administre como único tratamiento. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la terapia antirretroviral única convencional sin interferir en la actividad antiviral de los agentes. Estas combinaciones reducen la capacidad potencial de resistencia a las terapias de agentes únicos, reduciendo a la vez al mínimo 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 inmunomoduladores, por ejemplo, levamisol, bropirimina, anticuerpo α -interferón anti-humano, interferón α , interleucina 2, metionina encefalina, dietiltiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y similares; antibióticos, por ejemplo, isetionato de pentamidina y similares; o agentes colinérgicos, por ejemplo, tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina y similares; para prevenir o combatir infecciones y enfermedades o síntomas de enfermedades asociados con infecciones por VIH, tales como SIDA y ARC, por ejemplo, demencia. También se puede combinar un compuesto de fórmula (I') 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 también se pueden usar como agentes inhibidores para otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para sucesos obligatorios en su ciclo de vida.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención. De aquí en adelante, THF significa tetrahydrofurano y DMF significa *N,N*-dimetilformamida.

Parte experimental

Como se describe en el presente documento de aquí en adelante, DMF significa *N,N*-dimetilformamida; THF significa tetrahydrofurano; HPLC significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

Preparación de los productos intermedios

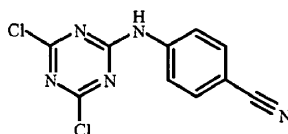
Ejemplo A1

a) Reacción bajo flujo de argón. Se agitó una mezcla de 4-aminobenzonitrilo (0,0210 mol) y *N*-ciano-carbonimidato de difenilo (0,0210 mol) en DMF (25 ml) durante 20 horas a 110 °C. Se añadió agua y se separó el precipitado resultante por filtración, dando un sólido marrón. Se recristalizó esta fracción en CH₃CN. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 1,67 g de *N*¹-ciano-*N*-(4-cianofenil)carbamimidato de fenilo (producto intermedio 1) (30 %).

b) Reacción bajo flujo de argón. Se añadió el producto intermedio (1) (0,00634 mol) a una solución de 2,6-diclorobencenoetanimidamida (0,00634 mol) en DMF (13 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante tres días a temperatura ambiente, a continuación, durante dos días a 60 °C. Se añadió agua y se separó el precipitado resultante por filtración, dando un sólido blanco puro. Se sometió esta fracción a reflujo en CH₃CN (500 ml), se enfrió y se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 1,58 g de 4-[[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzonitrilo (Producto intermedio 2) (67 %) (p.f. 278-279 °C).

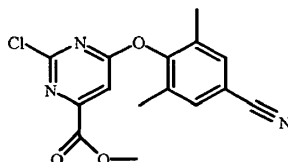
Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio (3)



Reacción bajo atmósfera de argón. Se combinaron 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (0,07440 mol) y THF (100 ml) y se enfrió hasta -75 °C. Después, se añadió 4-aminobenzonitrilo (0,07440 mol) y se agitó la solución durante 4 horas. A continuación, se añadió gota a gota *N,N*-dietiletanamina (0,07440 mol) y se dejó calentar la mezcla de reacción lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Tras añadir 1,4-dioxano (100 ml), se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con THF y se secó. Rendimiento: 12,74 g de producto intermedio (3).

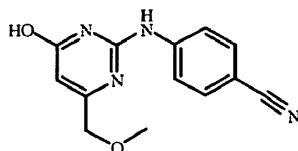
b) Preparación del producto intermedio (9)



Se disolvieron 1,6 g (7,73 mmol) de 2-cloro-4-cloro-pirimidin-6-carboximetiléster y 1,19 g (1,05 equiv.) de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo en 20 ml de acetona, y se añadieron 1,28 g (1,2 equiv.) de K_2CO_3 y 58 mg (5 % molar) de NaI. Se agitó la reacción a 20 °C durante la noche. Tras ello, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se separó por filtración. Se evaporó la acetona y se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3/H_2O$ 1/1. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Se agitó el residuo en éter diisopropílico y se separó el producto por filtración, se enfrió la solución de éter diisopropílico hasta 0 °C y se separó más producto por filtración y se secó. Rendimiento: 2,16 g de producto intermedio (9) (88 %).

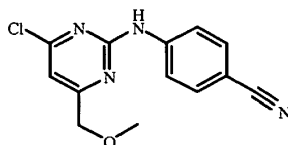
Ejemplo A3

Preparación del producto intermedio (4)



a) Se secó etanol (140 ml) sobre sodio y se destiló. Se combinaron el etanol y el sodio (0,0611 mol) y se agitaron hasta la homogeneidad. Se añadieron monoclóhidrato de *N*-(4-cianofenil)-guanidina (0,05995 mol) y 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (0,05995 mol). Se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante 5 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en una mezcla de agua (450 ml) y HOAc (50 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas, se filtró, se lavó con agua, y se secó al aire, produciendo 10,95 g de sólido blanco. Se secó el sólido a 95 °C durante la noche a 0,02 kPa. Rendimiento: 10,19 g de producto intermedio (4) (66,4 %) (264-265 °C).

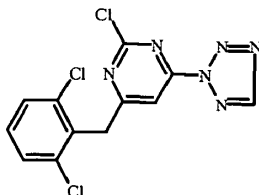
b) Preparación del producto intermedio (5)



Se agitó el producto intermedio (4) (0,0234 mol) y se calentó a reflujo en $POCl_3$ (30 ml) durante 20 minutos. Se vertió la mezcla sobre hielo y se filtró, dando 10,09 g de sólido blanquecino. Se secó la muestra a 80 °C durante 16 horas a 0,02 kPa. Rendimiento: 6,27 g de producto intermedio (5) (97,6 %) (174-176 °C).

Ejemplo A4

Preparación del producto intermedio (6)



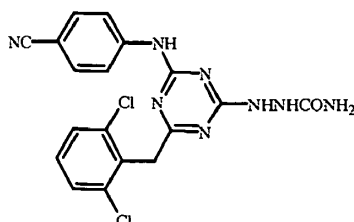
Se combinaron 2,4-dicloro-6-[(2,6-diclorofenil)metil]pirimidina (2 mmol), 1*H*-tetrazol (2 mmol), *N,N*-dimetilacetamida (20 ml) y K_2CO_3 (3,6 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 5 °C durante 2 días. Se vertió la mezcla a HCl al 5 % (50 ml) y luego a acetato de etilo (50 ml). Se separaron las capas. Se extrajo la capa orgánica con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó el producto por elución en gradiente desde una columna de gel de sílice 60 (acetato de etilo al 0-20 % en hexano). Se recogieron las fracciones

deseadas y se evaporó el disolvente. Se recrystalizó el sólido blanco en etanol. Rendimiento: 0,15 g de producto intermedio (6) (p.f.: 167-169 °C).

Ejemplo A5

5

Preparación del producto intermedio (7)

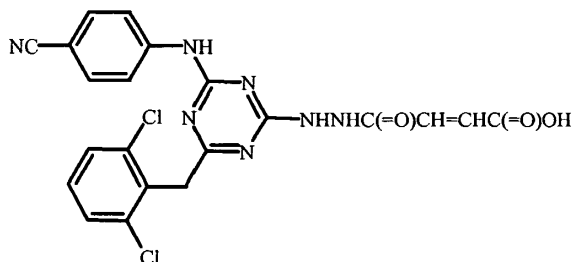


10 Se disolvió clorhidrato de hidrazincarboxamida (0,0013 mol) en EtOH (50 ml) hirviendo, luego se añadió NaOH (0,0013 mol), piridina (0,0013 mol) y el compuesto (1) (0,0013 mol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 6 horas. Se separó el sólido blanco obtenido por aspiración, se llevó a metanol y dioxano hirviendo, y se secó. Rendimiento: 0,48 g de producto intermedio (7) (p.f.: 149,5 a 252 °C).

Ejemplo A6

15

Preparación del producto intermedio (8)

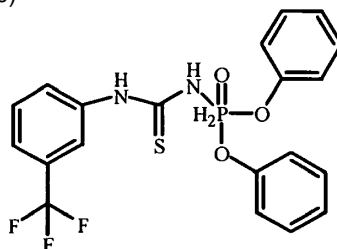


20 Se añadió 2,5-furanodiona (3 mmol) a la solución de 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-hidrazino-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzonitrilo (A) (2 mmol) en THF (40 ml). Se agitó la solución de THF durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. Se confirmó la conversión del 100 % de (A) en el producto intermedio (8) por HPLC. Entonces, se eliminó el THF al vacío. Se añadió el producto en bruto a etanol absoluto (30 ml) y se calentó esta mezcla heterogénea a reflujo durante aproximadamente 5 minutos. Se separó el sólido por filtración, se lavó con cloroformo caliente (aprox. 20 ml) y se secó. Rendimiento: 0,6 g de producto intermedio (8) (p.f.: 229-231 °C).

25

Ejemplo A7

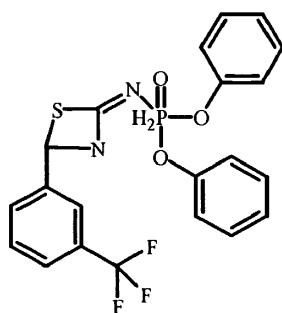
a) Preparación del producto intermedio (10)



30

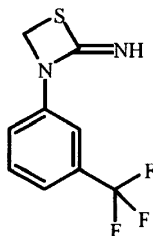
35 Se agitó ácido fósforor(isotiocianatídico), difeniléster (0,155 mol) en CH₂Cl₂ (300 ml). Se añadió 3-(trifluorometil)-benzenamina (0,155 mol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua, y se agitó esta mezcla durante 15 minutos. Se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en éter diisopropílico, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 45 g de producto intermedio (10) (64 %).

b) Preparación del producto intermedio (11)



5 Se agitó una mezcla del producto intermedio (10) (0,0995 mol) y K_2CO_3 (0,4 mol) en 2-propanona (500 ml) a temperatura ambiente. Se añadió diyodo-metano (0,2 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/10. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 42,3 g de producto intermedio. (11) (91,6 %).

c) Preparación del producto intermedio (12)



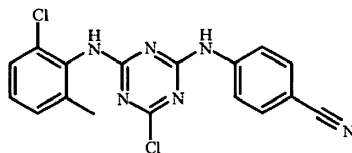
10 Se agitó una mezcla de producto intermedio (11) (0,069 mol) en HCl al 36 % (300 ml) y dioxano (300 ml) durante la noche a 40 °C y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en CH_3CN , se filtró y se secó. Rendimiento: 13,8 g de producto intermedio. (12) (86,2 %).

15 Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

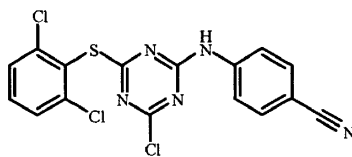
20 a-1) Se agitó 2,4-dicloro-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-1,3,5-triazina (0,71 mol) en tolueno (2.200 ml) para obtenerse la suspensión de color blanco (I). Se añadió *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (124 ml) a una suspensión de 4-aminobenzonitrilo (0,71 mol) en THF (2.200 ml), dando la solución (II). Se añadió la solución (II) gota a gota a (I) durante 105 minutos a 24-28 °C (baño de agua). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 litros). Se lavó la capa orgánica separada dos veces con agua (1,5 litros), y se evaporó parte del disolvente. El producto cristalizó, se separó por filtración y se secó (vacío, 40 °C, 20 horas). Rendimiento: 235,4 g de 4-[[4-cloro-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzonitrilo (85 %) (compuesto 1) (243-244 °C).

30 a-2) Preparación del compuesto 69 (Ilustrativo)



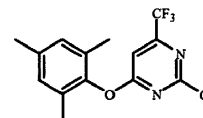
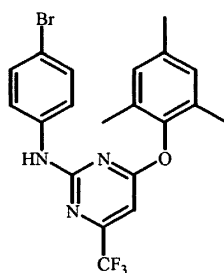
35 Reacción bajo flujo de argón. Se añadió *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,00714 mol) a una solución de 2-cloro-6-metilbencenammina (0,00714 mol) en 1,4-dioxano (20 ml). Se añadió una solución de producto intermedio (3) (0,00714 mol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se evaporó el disolvente. Se añadió CH_2Cl_2 . Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se separó el precipitado resultante por filtración. Rendimiento: 0,56 g de compuesto 69 (21,1 %, sólido blanco).

40 a-3) Preparación del compuesto 70 (Ilustrativo)



Se añadió *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,00752 mol) al producto intermedio (3) (0,00752 mol) en 1,4-dioxano (150 ml), bajo argón. Se añadió 2,6-diclorobencenotiol (0,00752 mol) a esta mezcla, que después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el filtrado. Se recristalizó esta fracción en CH₃CN (250 ml). Se concentró el filtrado de la recristalización hasta aproximadamente 50 ml, se enfrió y se filtró. Rendimiento: 0,85 g de compuesto 70 (28 %, sólido blanco, usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional) (268-269 °C).

a-4) Preparación del compuesto 24 (Ilustrativo)



En un matraz de 25 ml con agitación magnética y refrigeración, se añadieron bromoanilina (4,74 mmol) (2,5 eq.) en etanol (5 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 24 horas. Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en 5 ml de éter y 5 ml de H₂O. Se separaron las capas. Se lavó la capa acuosa 3 veces con éter. Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄. Rendimiento: 1,2 g de compuesto 24.

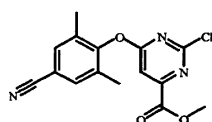
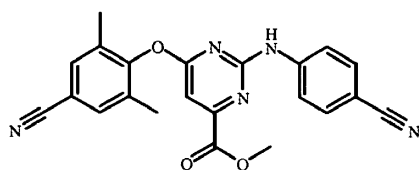
b) Reacción bajo atmósfera de argón. Se añadió una pequeña porción de 2-(bromometil)-1,3-dicloro-benceno en éter dietílico (40 ml) a Mg (0,0813 mol) en éter dietílico (80 ml). Una vez que se comenzó a formar Grignard, se añadió la solución de 2-(bromometil)-1,3-dicloro-benceno (0,0813 mol) en éter dietílico (40 ml) a una velocidad que mantuvo la solución a reflujo. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se añadió a una solución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (0,0531 mol) en benceno (80 ml) a 0 °C. Se agitó la solución resultante a 0 °C durante 1 hora y, a continuación, a temperatura ambiente durante 2 horas seguido de la adición de 4-aminobenzonitrilo (0,0542 mol) en 1,4-dioxano (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió *N,N*-dietiletanamina (0,0542 mol), y se agitó la mezcla de reacción adicionalmente a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción con H₂O, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera (3 veces) y se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con CH₂Cl₂ y se recogió el precipitado resultante por filtración. Rendimiento: 6,99 g de fracción 1 (un sólido de color blanquecino).

La recogida del precipitado de las filtraciones posteriores dio: 1,80 g de fracción 2 y 1,30 g de la fracción 3. Se purificó la fracción 3 por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con CH₂Cl₂, se filtró y se secó. Rendimiento: 1,47 g de la fracción 4.

Se combinaron las fracciones 1, 2 y 4, y se trataron con CH₃CN (600 ml). Se evaporó el disolvente y se secó el residuo al vacío a 80 °C y 0,02 kPa durante 16 horas. Se trató el residuo con CH₃CN (300 ml), se filtró y se secó (2 veces). Se secó el producto al vacío a 100 °C y 0,02 kPa durante 16 horas.

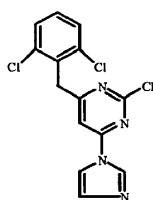
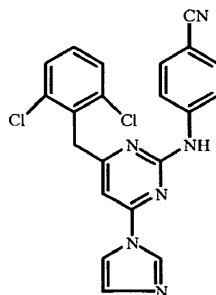
Rendimiento: 2,87 g de 4-[[4-cloro-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzonitrilo (14,3 %); (Compuesto 1) (p.f.: 243-244 °C).

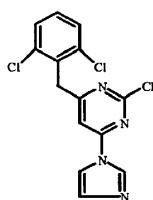
c) Preparación del compuesto 71



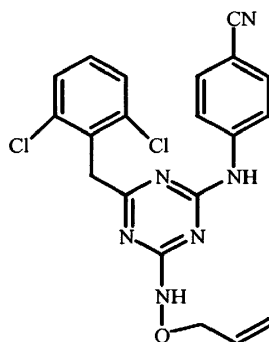
Se añadieron el producto (9) (Preparado de acuerdo con A2b)) (0,00737 mol), 4-aminobenzonitrilo (0,01511 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) a un recipiente a presión bajo argón. Se calentó la mezcla hasta 125-130 °C durante 7 horas, y se retiró el calor. Se añadió agua, y después éter. Se agitó la mezcla y se filtró. Se agitó el filtrado durante 6 horas, y se filtró. Se volvió a filtrar el filtrado. Se evaporó este filtrado, y después se extrajo con CH₂Cl₂. Se purificó esta muestra mediante HPLC preparativa (gradiente de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua y ácido trifluoroacético al 0,1 % en CH₃CN). Rendimiento: 0,20 g de compuesto 71 (polvo blanco) (p.f.: 258-259 °C).

d) Preparación del compuesto 39 (ilustrativo)



A una solución de , 4-aminobenzonitrilo y 2-metil-2-propanol en dioxano seco, se añadió catalizador Pd(PPh₃)₄. Se calentó la solución hasta 100 °C con agitación hasta que se hubo consumido por completo la 2-cloro-4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-(1-imidazolil)-pirimidina. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente, se recogió en éter (30 ml) y se lavó con salmuera (15 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se suspendió el producto bruto en HCl al 15 % y se separó el sólido por filtración. Se purificó el producto bruto por elución en gradiente desde una columna de gel de sílice 60 (acetona al 0-25 % en hexano). Rendimiento: compuesto 39 (p.f.: 275-285 °C).

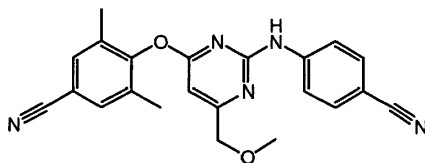
e) Preparación del compuesto 43 (ilustrativo)



Se disolvieron el compuesto 1 (0,001 mol) y O-2-propenil-hidroxilamina (0,0022 mol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un tubo que se podía cerrar herméticamente, y se añadió NaOH 3 M (0,002 mol). Se purgó el tubo con argón, se cerró herméticamente y se calentó durante 2 horas a 95 °C, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a 60 °C bajo una fuerte corriente de nitrógeno, y se purificó el residuo por HPLC de fase inversa. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,330 g de compuesto 43 (77,3 %, sólido blanco) (p.f.: 225-227 °C).

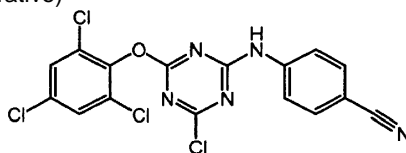
Ejemplo B2

a) Preparación del compuesto 2



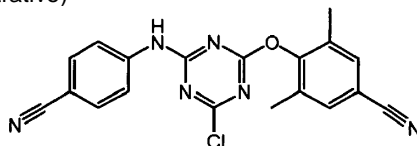
5 Se añade NaH (0,00120 mol) a una solución del producto intermedio (5) (0,00109 mol), 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (0,00120 mol), 1,4-dioxano (15 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (15 ml) en un matraz bajo argón. Una vez cesada la formación de gas, se calentó la reacción en un baño de aceite a 135-140 °C durante 16 horas. Se evaporó el disolvente, se añadió acetonitrilo, se filtró el precipitado y se lavó con CH₃CN frío, dando 3,95 g de la fracción 1. Se filtró el filtrado, dando 0,46 g de la fracción 2. Se combinaron los sólidos y se cromatografiaron sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0 y 1 %: cloruro de metileno, dando 3,25 g de sólido blanco. Se agitó este sólido en CH₃CN a reflujo y se filtró, dando 2,56 g del compuesto (2) (p.f.: 203-204 °C).

b) Preparación del compuesto 72 (Ilustrativo)

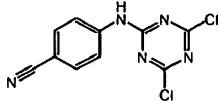


15 Se añadió una solución de 2,4,6-triclorofenol (0,0075 mol) en THF seco (35 ml) gota a gota durante 30 minutos a una suspensión de NaH limpio (0,0075 mol) en THF seco (5 ml). Tras 30 minutos de agitación (algo de efervescencia), la mezcla era una solución transparente, y se añadió el producto intermedio (3) (0,0076 mol) en una porción seguido de más THF (40 ml). Se agitó la mezcla heterogénea durante el fin de semana. Se añadió más NaH (0,09 g) en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se inactivó la reacción vertiéndola en 250 ml de hielo. Se formó un precipitado. Se trataron la muestra y el filtrado con acetato de etilo y se separaron las capas. Se ajustó el pH acuoso con NaOH 1 M y se volvió a realizar la extracción. Se extrajo la fracción acuosa básica adicionalmente con acetato de etilo y se secaron las fracciones orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron, y se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ al 100 %). Se recogieron dos grupos de fracciones puras. Se combinaron las fracciones de la diadición apropiadas, dando 0,28 g de sólido blanquecino que se trituró en éter dietílico, y luego se secó. Se combinaron las fracciones de la mono-adición apropiadas y, cuando fue necesario, se recrystalizaron en acetato de etilo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía. Rendimiento: 1,28 g de compuesto 72 (p.f.: 238-239 °C).

c) Preparación del compuesto 60 (Ilustrativo)



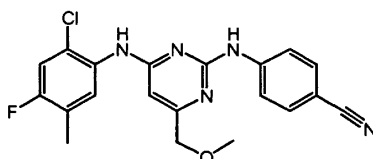
Se añadió NaOH (0,0036 mol) a una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo en acetona (3,6 ml). Se suspendió



35 el producto en acetona/H₂O (50 ml). Se añadió la solución de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo a la suspensión y se mezcló durante la noche a la temperatura del laboratorio. Se diluyó la mezcla de reacción con agua hasta 100 ml y se neutralizó con ácido acético. Se separó el producto en bruto por filtración, se secó al aire y se cristalizó en cloroformo. Rendimiento: 1,04 g (92 %) del compuesto 60 (p.f. 260-265 °C).

Ejemplo B3

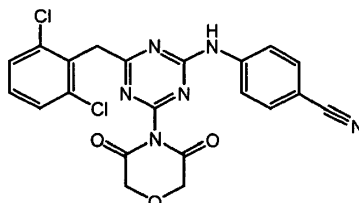
40 Preparación del compuesto 3



Reacción en un matraz a presión bajo argón. Se calentó una mezcla del producto intermedio (5) (0,00364 mol), 2-cloro-4-fluoro-5-metilbencenammina (0,00401 mol), *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanammina (0,00401 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) en un baño de aceite a 140 °C durante 3 días. Se aumentó el calor hasta 160-165 °C, y se calentó la mezcla durante 2 días. Se aumentó el calor hasta 180-185 °C, y se calentó la mezcla durante 4 días. Se vertió la mezcla en H₂O, se extrajo (Et₂O), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, produciendo 1,55 g de un sólido de color amarillo pálido. Se trató el sólido con ultrasonidos en CH₂Cl₂, se filtró y se recristalizó en CH₃CN, produciendo 0,32 g del compuesto (3) (22,1 %) (p.f.: 213-214 °C).

Ejemplo B4

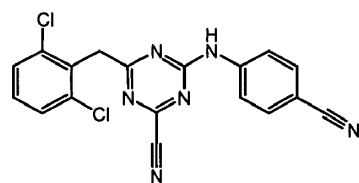
Preparación del compuesto 4 (Ilustrativo)



Se añadieron 1,4-dioxano-2,6-diona (0,067 mol) y 4-[-4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzonitrilo (0,00135 mol) a un matraz y se calentaron en un baño de aceite mientras se agitaban, dando una solución transparente. La reacción alcanzó 165 °C en 15 minutos, y se mantuvo a 165 °C durante 35 minutos. Entonces, se retiró la mezcla de reacción del baño de aceite, se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se trató entre agua fría y éter dietílico, usando tratamiento de ultrasonidos para romper toda la masa sólida. Se transfirió la mezcla a un embudo de separación, lo que dio una cantidad de material insoluble. Se filtró la mezcla por succión (recogidos 0,33 g de polvo blanco) y se devolvió el filtrado al embudo. Se lavó el Et₂O con agua destilada hasta que se llevó el pH de aproximadamente 3,0 a la neutralidad. Se secó la mezcla sobre Na₂SO₄, dando 0,24 g de cera blanca y esponjosa de la extracción. Se volvió a combinar todo el material y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con gel de sílice recubierto con un disolvente usando CH₂Cl₂/CH₃CN y un precursor de 250 ml de CH₂Cl₂. Se cambió el disolvente a CH₂Cl₂/Et₂O (95:5), a continuación, 90:10. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se recristalizó una vez más. Rendimiento: 0,090 g de compuesto (4) (14,2 %) (p.f.: 268-269 °C).

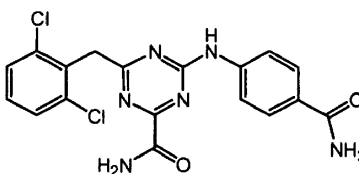
Ejemplo B5

Preparación del compuesto 5



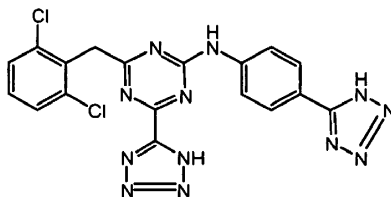
Se agitó una mezcla del compuesto (1) (0,00768 mol), NaCN (0,00971 mol) y Pd(PPh₃)₄ (0,0247 mol) en *N,N*-dimetilacetamida (200 ml, recién destilada) durante 40 minutos a 120 °C. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua enfriada con hielo y se separó el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó (vacío). A continuación, se eliminaron algunas impurezas mediante doble extracción con éter dietílico. Se purificó esta fracción (2,70 g) por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃ sat) de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,7 g del compuesto (5) (p.f.: 221-230 °C).

b) Preparación del compuesto 40



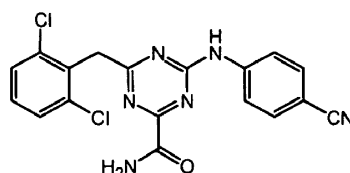
Se suspendió el compuesto 5 (preparado de acuerdo con B5a) en HCOOH (25 ml) con agitación en un agitador magnético. A continuación, se pasó una corriente de HCl gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 1 hora. Se agitó la mezcla durante 20 horas. Precipitó un producto mediante el vertido de la mezcla de reacción en agua. Se separó el sólido precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó en secadora de vacío. Rendimiento: 4,10 g (89,3 %) del compuesto 40 (p.f.: 287-295 °C).

c) Preparación del compuesto 42 (Ilustrativo)



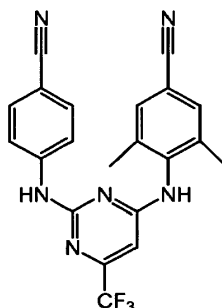
- 5 Se combinaron el compuesto 5 (preparado de acuerdo con B5a)) (0,0015 mol), NaN_3 (0,030 mol), NH_4Cl (0,030 mol) y *N,N*-dimetilacetoacetamida (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 140 °C durante 2 horas. Se vertió la mezcla en 150 ml de HCl al 5 %. Se separó el producto en bruto por filtración, se lavó con agua fría y se secó. Se recristalizó el producto en ácido acético glacial. Rendimiento: 0,67 g (96 %) del compuesto 42 (p.f.: 249-252 °C).

10 d) Preparación del compuesto 38



- 15 Se suspendió el compuesto 5 (preparado de acuerdo B5a)) (5,24 mmol) en HCOOH (15 ml) con agitación en un agitador magnético. A continuación, se hizo pasar una corriente de HCl gaseoso a través de la mezcla de reacción. Se vertió la mezcla en agua después de 45 minutos. Se separó el sólido precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó en la secadora de vacío. Se recristalizó el producto en bruto (1,91 g) en acetonitrilo. Rendimiento: 1,53 g (73,1 %) del compuesto 38 (p.f.: 262-263°C).

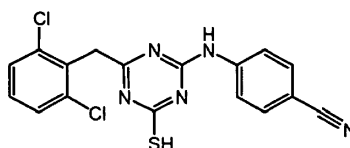
20 e) Preparación del compuesto 33



- 25 En un matraz de 25 ml dotado de agitación magnética y refrigeración, se vertieron compuesto 32 (preparado de acuerdo con B1c)) (0,47 mmol) y CuCN (2 eq.) en 1-metil-2-pirrolidiona (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 150 °C durante la noche (18 horas.). Tras enfriar, se diluyó la mezcla con H_2O fría (8 ml) y se colocó en un baño de hielo durante 30 minutos. Se filtró el precipitado y se lavó con éter, se trituro cuidadosamente y se filtró de nuevo. Rendimiento: 208 mg de compuesto 33 (p.f.: 249-251 °C).

30 Ejemplo B6

Preparación del compuesto 6

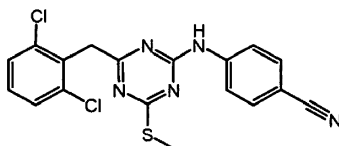


- 35 Reacción bajo atmósfera de argón. Se añadió sulfuro de sodio (0,01024 mol) al compuesto (1) (0,00512 mol) en 1,4-dioxano (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante tres días y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N (30 ml), una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente, dando 2,49 g de sólido blanco. Se recristalizó esta fracción una vez en acetonitrilo, dando 0,58 g de la fracción 1.
- 40

Se concentró el filtrado. Se enfrió el concentrado y se filtró, dando 0,59 g de la fracción 2. Se combinaron las fracciones 1 y 2, y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0,99/1 y 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se recrystalizó el residuo en acetonitrilo. Se separó el precipitado por filtración y se secó (0,02 kPa, 80 °C, 16 horas). Rendimiento: 0,76 g de compuesto (6) (38,3 %) (p.f.: 254-255 °C).

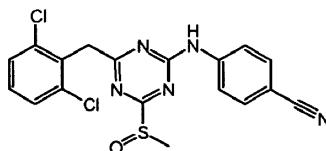
Ejemplo B7

a) Preparación del compuesto 7



Reacción bajo atmósfera de argón. Se agitó una mezcla del compuesto (1) (0,00256 mol) y NaSCH_3 (0,00269 mol) en dimetilsulfóxido (10 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo esta mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó con carbonato de potasio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en metanol, después se recrystalizó en acetonitrilo. Se secó la muestra a 80 °C, 0,02 kPa durante 16 horas. Rendimiento: 0,70 g del compuesto (7) (68,0 %) (p.f. 184-185 °C).

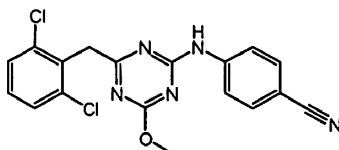
b) Preparación del compuesto 8



Reacción bajo atmósfera de argón. Se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (0,00373 mol) a una solución del compuesto (7) (0,00249 mol) en etanol (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos, se vertió en 600 ml de agua con hielo, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con carbonato de potasio, se filtró y se evaporó el disolvente, dando un sólido blanquecino. Se agitó el sólido en metanol al 2 %:cloruro de metileno (50 ml) y se filtró. Se purificó el filtrado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0,99/1 y 98/2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, dando 0,39 g de producto. Se recrystalizó esta fracción en metanol. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Se secó la muestra a 80 °C, 0,02 kPa durante 16 horas. Rendimiento: 0,20 g de compuesto (8) (19,2 %) (p.f. 219-221 °C).

Ejemplo B8

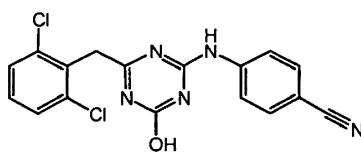
Preparación del compuesto 9



Se trató una suspensión del compuesto (1) (0,0205 mol) en metanol (20 ml) con LiOCH_3 (0,0021 mol) en una porción y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción heterogénea a temperatura ambiente durante 28 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con éter y se trató con HCl 1 M en hielo frío. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa cuatro veces más con éter. Se secaron las capas de éter combinadas sobre $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$, se filtraron y se evaporó el filtrado. Se recrystalizó el residuo dos veces en acetonitrilo. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,43 g del compuesto (9) (54,3 %) (p.f. 198-199 °C).

Ejemplo B9

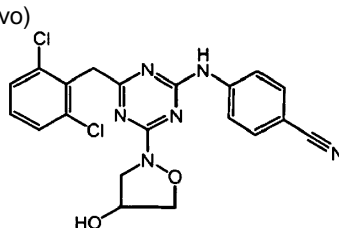
Preparación del compuesto 10



5 Se añadió acetato de sodio (0,00463 mol) a una solución del compuesto (1) (0,00153 mol) en dimetilsulfóxido (15 ml) y se agitó la mezcla durante 72 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en una suspensión de 100 ml de agua con hielo que causó la formación de un precipitado voluminoso; se colocó la mezcla en el refrigerador durante la noche. Se separó el precipitado por filtración, se lavó extensamente con agua fría, y luego se secó, dando 1,17 g de sólido blanco. Se pulverizó este material y después se trituroó con éter, dando 0,53 g de polvo blanco. Se disolvió la mitad (0,26 g) de este material en piridina (5 ml) y se trató con cloruro de acetilo (0,07 ml, 0,00098 mol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas, después se concentró al vacío, y se extrajo entre CH₂Cl₂ y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Un sólido voluminoso fue insoluble en cualquier fracción. Se filtró la mezcla trifásica con succión y se lavó bien el sólido recogido con agua, luego se secó al aire. Rendimiento: 0,19 g del compuesto (10) (p.f. > 300 °C).

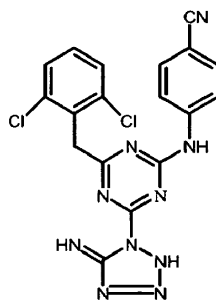
15 Ejemplo B10

a) Preparación del compuesto 11 (Ilustrativo)



20 Se disolvieron el compuesto (1) (0,00075 mol) y HCl de 4-isoxazolidinol (0,0008 mol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un tubo cerrable herméticamente, y se añadió NaOH 3 M (0,0018 mol). Se lavó el tubo con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó durante 3 horas a 90 °C, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de metileno (5 ml) y metanol (2 ml), se agitó el tubo vigorosamente, y se retiró la capa inferior (acuosa) con una pipeta. Se secó la capa orgánica sobre carbonato de potasio, y se centrifugó el tubo. Se separó el sobrenadante y se evaporó a 50 °C bajo un flujo de nitrógeno constante. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,160 g de compuesto (11) (49,7 %) (p.f. 175 °C).

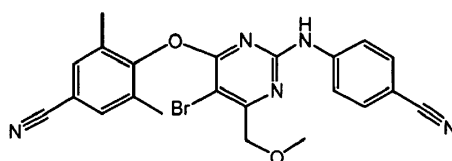
b) Preparación del compuesto 46



30 Se combinaron compuesto 1 (0,002 mol), 1H-tetrazol-5-amina (0,004 mol), N,N-dimetilacetamida (6 ml) y K₂CO₃ (0,004 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 60 minutos. Se vertió la mezcla en agua fría. Se separó un producto por filtración, se lavó con agua caliente y se secó. Se cristalizó el producto en la mezcla de tetrahydrofurano/n-heptano. Rendimiento: 0,79 g (90 %) del compuesto 46 (p.f.: 302-304 °C).

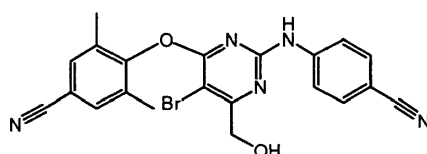
35 Ejemplo B11

a) Preparación del compuesto 12



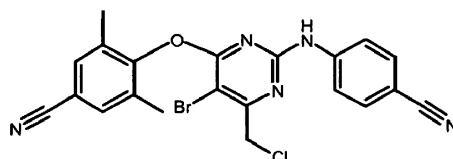
Se añadió Br_2 (0,12523 mol) a una solución del compuesto (2) (0,00475 mol) y THF (55 ml). Tras 9 horas, se añadieron *N,N*-dietiletanamina (1,32 ml), Br_2 (0,22 ml), THF (10 ml) y agua (10 ml), y se agitó la solución transparente homogénea durante la noche. Se añadió agua (100 ml), y se extrajo la mezcla (éter), se lavó (agua, salmuera) y se secó (K_2CO_3). Se lavó la fase acuosa (éter). Se lavó la fase de éter (salmuera). Se combinaron las fases orgánicas y se evaporaron, produciendo 3,75 g de sólido blanco. Se recristalizó el sólido en CH_3CN , se secó a 80 °C durante 16 horas a 0,02 kPa, dando 2,19 g del compuesto (12) (89 %) (p.f. 198-199 °C).

b) Preparación del compuesto 13



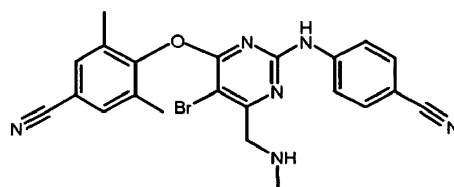
Se añadió BBr_3 en CH_2Cl_2 (0,01825 mol) gota a gota durante 5 minutos al compuesto (12) (0,00332 mol) en CH_2Cl_2 (16 ml) en atmósfera de argón a -78°C en un baño de hielo seco/2-propanol. Se agitó la mezcla a -78°C durante 20 minutos. Se reemplazó el baño por un baño de agua con hielo, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 50 minutos. Se añadieron agua y CH_2Cl_2 hasta que la solución se volvió homogénea. Se separó la fase orgánica y se secó (K_2CO_3). La cromatografía de columna a través un lecho corto de gel de sílice (eluyente de metanol al 5 %: CH_2Cl_2) produjo 1,71 g de sólido blanquecino. Se recogió el sólido en CH_2Cl_2 , se lavó (NaH_3), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Se recristalizó el residuo en 2-propanol (250 ml), dando 1,14 g del compuesto (13) (71,7 %) (279-281 °C). Se secó el sólido a 80 °C durante 4 horas a 0,02 kPa.

c) Preparación del compuesto 73



Se añadió SOCl_2 (0,00157 mol) a THF (7 ml) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de argón. Se añadieron el compuesto 13 (preparado de acuerdo con B11b) (0,0013 mol) y *N,N*-dietiletanamina (0,0013 mol) en THF (10 ml). Se agitó la reacción hasta que se fundió el hielo, y la reacción volvió a la temperatura ambiente. Se añadió SOCl_2 (0,100 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la reacción durante 2 horas. Se añadió más SOCl_2 (0,05 ml), y se agitó la reacción durante 1,5 horas. Se filtró la mezcla y se enjuagó el sólido blanco con THF. Se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,600 g de compuesto 73 (97,9 %, sólido amarillo claro) (p.f.: 238-240 °C).

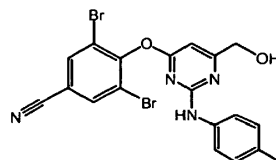
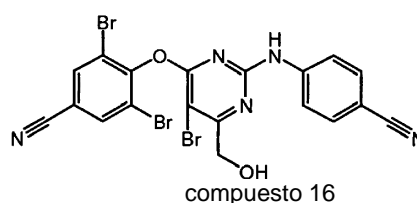
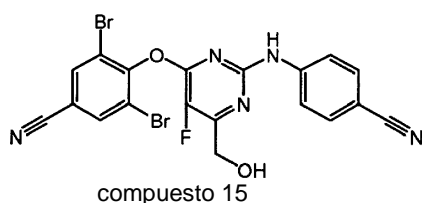
d) Preparación del compuesto 74



Se disolvió el compuesto 73 (preparado de acuerdo con B11c) (0,000416 mol) en metilamina (0,008 mol) en un matraz cerrado y se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Se evaporaron el disolvente y el exceso de amina. Se recogió el sólido resultante en acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio y se evaporó, dando 0,123 g de un sólido de color amarillo. Se recristalizó el material en etanol (3 veces). Se secó el sólido al vacío con tolueno a reflujo durante la noche. Rendimiento: 0,025 g de compuesto 74 (13 %, sólido de color amarillo anaranjado) (p.f.: 223-224 °C).

Ejemplo B12

Preparación de

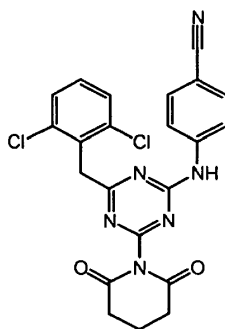


5 A un matraz en atmósfera de argón que contiene (preparado de acuerdo con el ejemplo B11b)), acetoniitrilo (10 ml) y CHCl_3 (10 ml), se añadió 1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, 1-(clorometil)-4-fluoro-, bis[tetrafluoroborato(1-)] (0,000639 mol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 15,5 horas, se evaporó, se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua, se filtró, se secó con carbonato de potasio y se evaporó. La cromatografía sobre LC Prep de Gilson dio 0,0017 g del compuesto (15) (0,5 %) (240-241 °C) y 0,0097 g del compuesto (16) (2,6 %) (p.f.: 250-251 °C).

10

Ejemplo B13

Preparación del compuesto 37 (Ilustrativo)



15

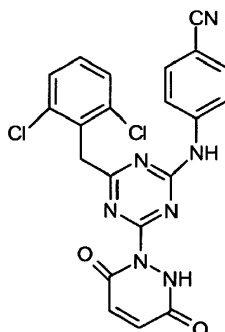
Se añadió dicloruro de pentanodioilo (24 mmol) (en porciones) a la solución agitada y solución calentada a reflujo del producto intermedio (2) (6,4 mmol) en dioxano (100 ml). Se monitorizó la conversión del producto intermedio (2) en el compuesto (37) mediante HPLC. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el dioxano al vacío. Se lavó el residuo obtenido con metanol (50 ml) y se recogió por succión. Se purificó este sólido por cristalización lenta en metanol (1.000 ml). Rendimiento: 1,09 g (36,5 %) del compuesto (37) (p.f.: 278-282 °C).

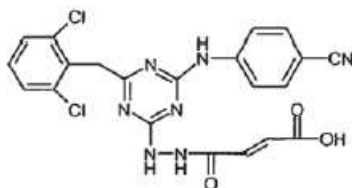
20

Ejemplo B14

Preparación del compuesto 36 (Ilustrativo)

25

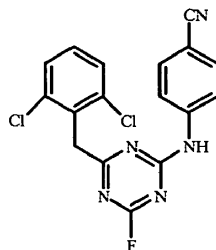




Se añadió (producto intermedio 8) (2,5 mmol) a la suspensión de acetato de sodio (0,3 g) en anhídrido de ácido acético (12 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 55 °C. Se monitorizó la reacción por HPLC. Se vertió la mezcla de reacción en una solución de metanol (8 ml) y se agitó durante 20 minutos. Se recogió el sólido precipitado por succión, se lavó con metanol (3 ml) y se secó. Se extrajo el producto bruto con CHCl₃ (70 ml). Se filtró la solución de CHCl₃ y se concentró por destilación. Se añadió heptano (30 ml) a la solución de CHCl₃ concentrada (20 ml). Se recogió el sólido precipitado por succión y se secó. Finalmente, se purificó este sólido mediante el lavado con metanol caliente (2 x 10 ml) y acetona caliente (1 x 3 ml). Se recogió el sólido por succión y se secó. Rendimiento: 0,18 g (16 %) del compuesto 36.

Ejemplo B15

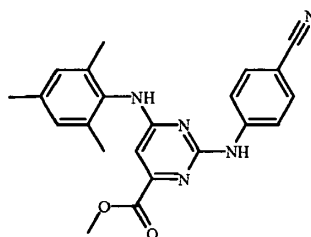
Preparación del compuesto 49 (Ilustrativo)



Se disolvió el compuesto 1 (0,00512 mol) en sulfolano (90 ml) (seco, destilado). Se añadió KF (0,01455 mol) (recién quemado) a 90 °C. Se monitorizó la reacción mediante análisis de HPLC. Tras 8,5 horas, se enfrió la mezcla hasta la temperatura del laboratorio y se vertió bajo un buen mezclado en 500 ml de agua destilada. Se separó el precipitado por filtración y se mezcló con 500 ml de agua, y se sometió la suspensión a ultrasonidos y se filtró. Se repitió este procedimiento una vez más. Finalmente, se lavó el sólido con 150 ml de agua y se secó en secadora de vacío a 70 °C. Rendimiento: 1,87 g de compuesto 49 (sólido blanco) (p.f.: 199-201 °C).

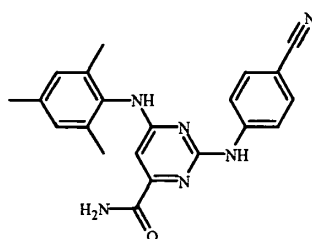
Ejemplo B16

a) Preparación del compuesto 62



Se disolvió 1,00 gramo (2,67 mmol) de ácido 2-*N*-(4-cianoanilina)-4-*N*-(2,4,6-trimetilanilina)pirimidina-6-carboxílico en 10 ml de MeOH y 1,13 ml (5 equiv.) de dimetilcarbonato, y se añadieron 40 gotas de H₂SO₄ concentrado. Se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 1 semana. Tras ello, se inactivó la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado y se evaporó el MeOH. Se extrajo el producto con acetato de etilo y se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (SiO₂/acetato de etilo), proporcionando 579 mg (56 %) del compuesto 62.

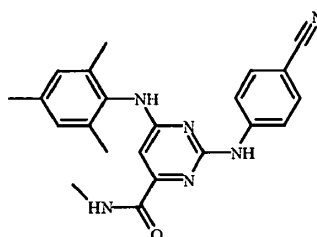
b) Preparación del compuesto 61



Se disolvieron 80 mg (0,206 mmol) del compuesto 62 (preparado de acuerdo con B16a)) en 1,5 ml de THF seco y se añadieron 1,5 ml de una solución 7 N de NH₃ en metanol. Se agitó la mezcla a 20 °C durante la noche. Tras ello, se separó el producto por filtración, se lavó con THF y se secó, produciendo 74 mg (96 %) del compuesto 61.

5

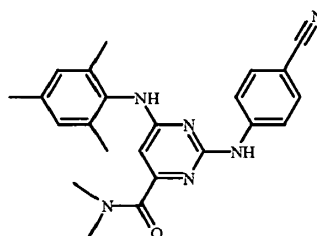
c) Preparación del compuesto 63



Se disolvieron 80 mg (0,197 mmol) del compuesto 62 (preparado de acuerdo con B16a)) en 4 ml de THF/MeOH 1/1 y se añadieron 133 mg (10 eq.) de H₂NMe•HCl y 0,5 ml (15 equiv.) de *N,N*-diisopropiletanamina. Se agitó la reacción durante la noche a 20 °C y tras ello, se evaporaron los disolventes. Se recogió el residuo en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con KHSO₄ acuoso 0,5 N (2 veces) y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se agitó el residuo en *n*-heptano/éter diisopropílico 1/1, y se separó el producto por filtración y se secó, dando 60 mg (75 %) del compuesto 63.

15

d) Preparación del compuesto 66



Se disolvieron 50 mg (0,123 mmol) del compuesto 62 (preparado de acuerdo con B16a)) en 3 ml de THF seco y se

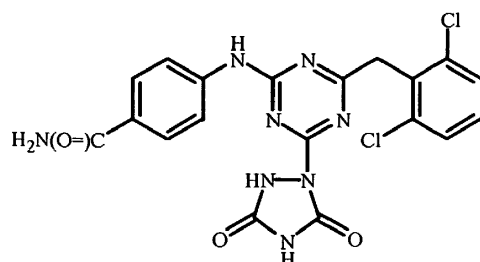
añadieron 0,200 ml (1,25 equiv.) de $\text{Cl}-\text{Al}(\text{Me})\text{NMe}_2$ (0,76 M en hexano/tolueno). Se agitó la mezcla durante la noche a

20 °C; se añadieron 0,050 ml de $\text{Cl}-\text{Al}(\text{Me})\text{NMe}_2$ y se agitó la mezcla durante otra noche. Tras ello, se evaporó el THF y se recogió el residuo en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se agitó el residuo en *n*-heptano/éter diisopropílico 1/1 y se separó el producto por filtración y se secó, dando 44 mg (85 %) del compuesto 66.

25

Ejemplo B17

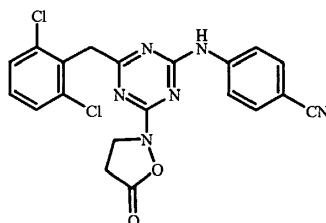
30 Preparación del compuesto 41 (Ilustrativo)



- 5 Se calentaron 20 ml de solución $C(=O)Cl_2$ en dioxano (aproximadamente el 20 %) a 75 °C. Se añadió el producto intermedio 7 (preparado de acuerdo con A5) en pequeñas porciones en 4,5 horas. Se comprobó el contenido de $C(=O)Cl_2$ (anilina) en mezcla de reacción y se mantuvo el exceso mediante la adición de solución $C(=O)Cl_2$. Se evaporó el dioxano a sequedad y se trató el sólido de color amarillo con acetona. Se filtró el sólido blanco obtenido y se recristalizó en metanol. Rendimiento: 0,87 g (39,3 %) del compuesto 41 (p.f.: 192-195 °C).

Ejemplo B18

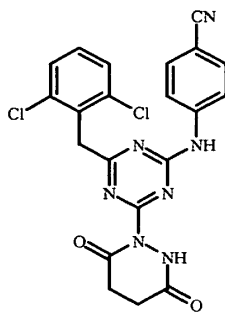
- 10 Preparación del compuesto 35 (Ilustrativo)



- 15 Se agitó la mezcla de 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-(hidroxiamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzonitrilo (9 mmol) y THF (50 ml), y se añadió $ClCH_2CH_2C(=O)Cl$ enfriado (-12 °C) (10,5 mmol) en THF (15 ml) gota a gota a la mezcla preparada anteriormente durante aproximadamente 15 minutos. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió la parte del producto bruto a cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 /acetona 95:5). Se recristalizó el sólido obtenido en mezcla de cloroformo-heptano (cloroformo al 25 %). Rendimiento: 0,1 g (2,5 %, sólido blanco) del compuesto 35 (p.f.: 168-173 °C).

20 Ejemplo B19

Preparación del compuesto 34 (Ilustrativo)

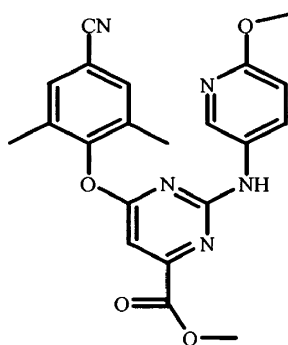


- 25 Se calentó a reflujo la mezcla de compuesto 47 (preparado de acuerdo con B14) (0,4 mmol) en metanol (50 ml) y se agitó durante 5,5 horas. Se monitorizó la conversión del compuesto 47 en el compuesto 34 mediante HPLC. Se concentró la mezcla de reacción por destilación. Se recogió el sólido precipitado por succión y se secó. Rendimiento: 102 mg (55 %, sólido blanco) de compuesto 34 (p.f.: 155-157 °C).

30

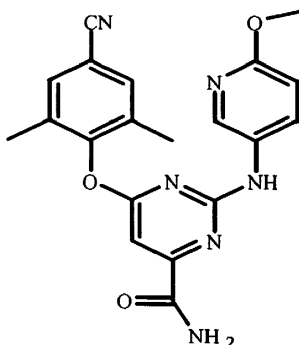
Ejemplo B20

a) Preparación del compuesto 52



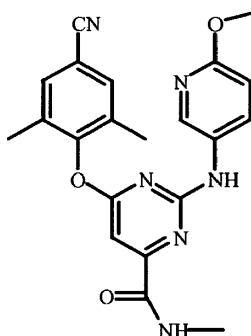
5 Se disolvieron 500 mg (1,57 mmol) de producto intermedio (9), 586 mg (3 equiv.) de 5-amino-2-metoxi-piridina y 47 mg (0,2 % en mol) de NaI en 10 ml de 1,2-dimetoxi-etano, y se agitó a 60°C durante 3 días. A continuación, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con KHSO₄ 0,5 N acuoso (2 veces) y con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice usando acetato de etilo/*n*-heptano 1/1 como eluyente, obteniéndose 306 mg (48 %) del compuesto 52.

10 b) Preparación del compuesto 56



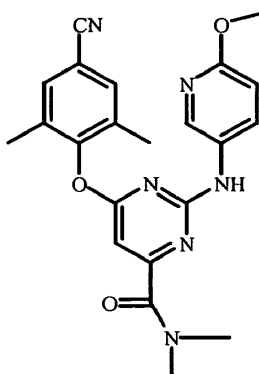
15 Se disolvieron 100 mg (0,247 mmol) del compuesto 52 en 2,5 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 2,5 ml de una solución de NH₃ 7 N en metanol. Se agitó la mezcla durante la noche en un refrigerador a ± 4 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con éter diisopropílico y se evaporó. Se añadió más éter diisopropílico y se enfrió la mezcla. Se separó el producto por filtración, dando 93 mg (96 %) del compuesto 56.

c) Preparación del compuesto 54

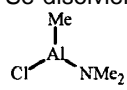


20
25 Se disolvieron 80 mg (0,197 mmol) del compuesto 52, 133 mg (10 equiv.) de H₂NMe•HCl y 0,5 ml (15 equiv.) de *N,N*-diisopropiletanamina en 4 ml de THF/MeOH 1/1, y se agitaron durante la noche a 20 °C. Tras ello, se evaporaron los disolventes, y se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con KHSO₄ 0,5 N (2 veces) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se agitó el residuo en *n*-heptano/éter diisopropílico 1/1 y se separó el producto por filtración y se secó, dando 60 mg (75 %) del compuesto 54.

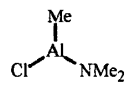
d) Preparación del compuesto 65



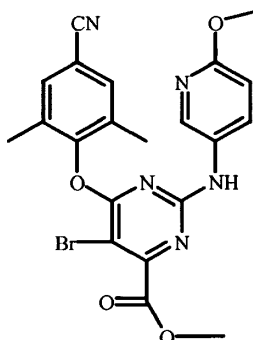
Se disolvieron 50 mg (0,123 mmol) del compuesto 52 en 3 ml de THF seco y se añadieron 200 μ l (1,25 equiv.) de



(0,76 M en hexano/tolueno). Se agitó la mezcla durante la noche a 20 °C. Se añadieron 50 μ l de

5  y se continuó la agitación durante otra noche. A continuación, se evaporó el THF, y se recogió el residuo en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se agitó el residuo en *n*-heptano/éter diisopropílico 1/1, y se separó el producto por filtración y se secó, dando 44 mg (85 %) del compuesto 65.

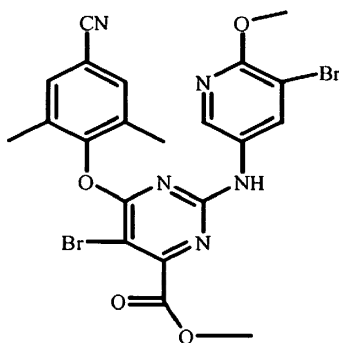
10 e) Preparación del compuesto 95



15 Se disolvieron 31 mg (0,0765 mmol) del compuesto 52 en 0,73 ml de solución 0,1 N de Br₂ en ácido acético (0,95 equiv.). Tras la agitación durante la noche a 20 °C, se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en acetato de etilo/NaHCO₃ acuoso saturado hasta que cesó la formación de gas. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía preparativa en capa fina de sílice usando acetato de etilo/*n*-heptano 1/4 como eluyente. Se raspó la banda principal de la placa de cromatografía de capa fina y se extrajo. Se evaporó el extracto y se secó, dando 21 mg (58 %) del compuesto 95.

20

f) Preparación del compuesto 55

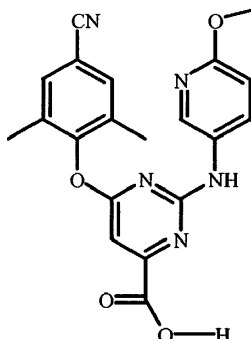


25 Se suspendieron 20 mg (0,0494 mmol) del compuesto 52 en 2 ml de H₂O y se añadieron 23 mg (3 equiv.) de Br₂. Se agitó la mezcla a 60 °C durante la noche. Después, se enfrió la mezcla hasta 20 °C y se filtró. Se purificó el residuo por cromatografía preparativa en capa fina de sílice usando acetato de etilo/*n*-heptano 1/2 como eluyente. Se raspó

la banda principal de la placa de cromatografía de capa fina y se extrajo. Se evaporó el extracto y se secó, dando 10 mg (36 %) del compuesto 55.

g) Preparación del compuesto 53

5

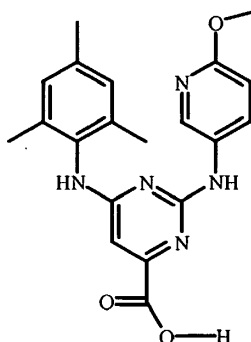


10 Se disolvieron 100 mg (0,247 mmol) del compuesto 52 en 7,5 ml de MeOH y se añadieron 1,75 ml de una solución acuosa de LiOH 0,4 N. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 4 horas. A continuación, se añadió material de intercambio iónico de amberlita (forma H⁺) y 2 ml de MeOH. Cuando la solución se volvió neutra, se separó la amberlita por filtración, se evaporó el MeOH y se agitó el residuo en éter diisopropílico, se separó por filtración y se secó, dando 80 mg (83 %) del compuesto 53.

Ejemplo B21

15

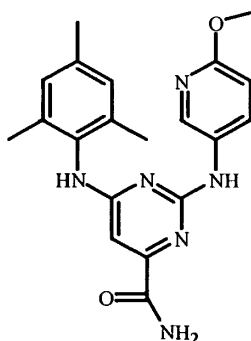
a) Preparación del compuesto 50



20 Se disolvieron 200 mg (0,654 mmol) de 2-cloro-4-N-(2,4,6-trimetilanilil)-pirimidin-6-carboximetiléster, preparados de acuerdo con A2a) y se disolvieron 244 mg (3 equiv.) de 5-amino-2-metoxi-piridina en 2 ml de *n*-BuOH, y se añadieron 2 ml de H₂O y 3 gotas de HCl acuoso al 37 %. Se agitó la mezcla de reacción a 85 °C durante 2 días. A continuación, se evaporaron los disolventes, se agitó el residuo en 15 ml de H₂O/15 ml de CH₂Cl₂, y se separó el material sólido por filtración. Se lavó el residuo con H₂O, con éter dietílico y con CH₂Cl₂, dando 127 mg (51 %) del compuesto 50.

25

b) Preparación del compuesto 51



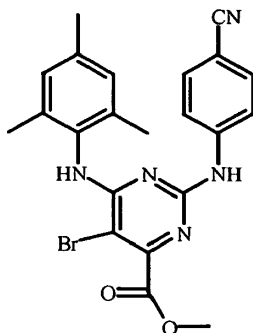
30 Se suspendieron 60 mg (0,158 mmol) del compuesto 50 en DMF seco y se añadieron 58 µl (5 equiv.) de SOCl₂. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante la noche y se eliminó el exceso de SOCl₂ por evaporación. Se enfrió la solución de DMF hasta 0 °C y se añadieron 2 ml de NH₄OH a 37 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a

0 °C. A continuación, se evaporaron los disolventes y se agitó el residuo en MeOH durante 2 horas, se filtró y se lavó con éter diisopropílico, produciendo 30 mg (50 %) del compuesto 51.

Ejemplo B22

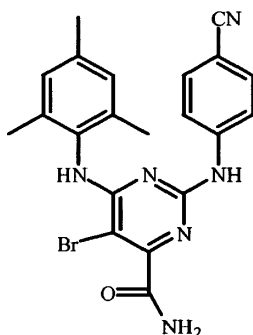
5

a) Preparación del compuesto 96



10 Se disolvieron 60 mg (0,155 mmol) del compuesto 62, preparado de acuerdo con B16a), en 1,7 ml de solución 0,1 N de Br₂ en ácido acético (1,1 equiv.). Tras 1 hora, se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en acetato de etilo/NaHCO₃ acuoso saturado hasta que cesó la formación de gas. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se separó el residuo por destilación con *n*-heptano y se agitó en *n*-heptano/éter diisopropílico 1/1, y se separó el producto por filtración y se secó, dando 72 mg (100 %) del compuesto 96.

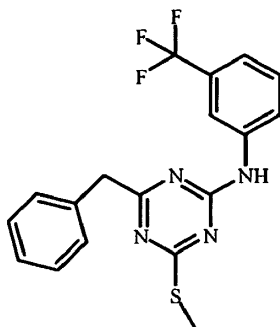
15 b) Preparación del compuesto 98



20 Se disolvieron 105 mg (0,225 mmol) del compuesto 96 en 2 ml de MeOH y 2 ml de una solución de NH₃ 7 N en MeOH. Se agitó la reacción a 20 °C durante el fin de semana. Se evaporó el disolvente y se separó el residuo con CH₂Cl₂, se agitó en éter diisopropílico y se separó por filtración, dando 64 mg (63 %) del compuesto 98.

Ejemplo B23

25 Preparación del compuesto 93

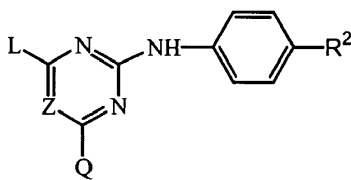


30 Se agitó una mezcla de producto intermedio 12 (0,00028 mol) y cloruro de bencenoacetilo (0,00028 mol) en acetonitrilo (10 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se añadió acetato de sodio (0,00084 mol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos en un baño de hielo, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió carbamimidatoato de metilo (0,00056 mol). Se añadió Na₂CO₃ (0,0011 mol) y se agitó la mezcla durante la noche a 80 °C, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió agua (2 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró la mezcla a través de Extrelut y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo

por HPLC sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, dando el compuesto 93.

5 Las siguientes tablas muestran los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores (Ej. N°)

Tabla 1

						
Comp. N°	Ej. N°	Z	R ²	L	Q	Datos físicos/p.f.
17*	B1a-2	CH	Br	(2,4,6-trimetilfenil)amino	CF ₃	198-201°C
18	B5a	N	CN	(2,4,6-trimetilfenil)amino	CN	309-313 °C
19	B5d	N	CN	(2,4,6-trimetilfenil)amino	C(=O)-NH ₂	
20	B7	N	CN	(2,4,6-trimetilfenil)amino	SCH ₃	108-109 °C

ES 2 542 326 T3

Comp . Nº	Ej. Nº	Z	R ²	L	Q	Datos físicos/p.f.
21	B5e	CH	C N	(2,4,6-trimetilfenil)amino	CF ₃	179-182 °C
22	B21a	CH	C N	(2,4,6-trimetilfenil)amino	COOH	
23	B5a	N	C N	(2,4,6-trimetilfenil)oxi	CN	
24*	B1a-4	CH	Br	(2,4,6-trimetilfenil)oxi	CF ₃	129 °C
25	B5e	CH	C N	(2,4,6-trimetilfenil)oxi	CF ₃	202 °C
26	B5d	N	C N	(2,4,6-trimetilfenil)oxi	C(=O)-NH ₂	280-286 °C
27	B2	CH	C N	(2,6-dibromo-4-ciano-fenil)oxi	CH ₂ -O-CH ₃	218-220 °C
14	B12	CH	C N	(2,6-dibromo-4-ciano-fenil)oxi	CH ₂ -OH	277-278 °C
15	B12	C-F	C N	(2,6-dibromo-4-ciano-fenil)oxi	CH ₂ -OH	240-241 °C
16	B12	C- Br	C N	(2,6-dibromo-4-ciano-fenil)oxi	CH ₂ -OH	250-251 °C
28	B5	N	C N	(4-ciano-2,6-dimetilfenil)oxi	CN	288-291,5 °C
29	B5e	CH	C N	(2,6-dimetilfenil)amino	CF ₃	
30	B5e	CH	C N	(2,6-dimetilfenil)oxi	CF ₃	
31*	B1a-4	CH	Br	(2,6-dimetilfenil)oxi	CF ₃	
3*	B3	CH	C N	(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)amino	CH ₂ -O-CH ₃	213-214 °C
32	B1c	CH	C N	(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)amino	CF ₃	209-211 °C
33	B5e	CH	C N	(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)amino	CF ₃	249-251 °C
2	B2	CH	C N	(4-ciano-2,6-dimetil fenil)oxi	CH ₂ -O-CH ₃	203-204 °C
12	B11a	C- Br	C N	(4-ciano-2,6-dimetil fenil)oxi	CH ₂ -O-CH ₃	198-199 °C
13	B11b	C- Br	C N	(4-ciano-2,6-dimetil fenil)oxi	CH ₂ -OH	279-281 °C
57*	B2b	N	C N	(2,4,6-trimetilfenil)oxi	Cl	234-236 °C
60*	B2c	N	C N	(4-ciano-2,6-dimetil fenil)oxi	Cl	260-265 °C
61	B16b	CH	C N	(2,4,6-trimetilfenil)amino	C(=O)-NH ₂	
62	B16a	CH	C N	(2,4,6-trimetilfenil)amino	C(=O)-OCH ₃	
63	B16c	CH	C N	(2,4,6-trimetilfenil)amino	C(=O)-NHCH ₃	
66	B16d	CH	C N	(2,4,6-trimetilfenil)amino	C(=O)-N(CH ₃) ₂	
67*	B1a-2	N	C N	(2,4,6-trimetilfenil)amino	Cl	275-276 °C
79*	B1a-2	N	C	(2,6-etilfenil)amino	Cl	

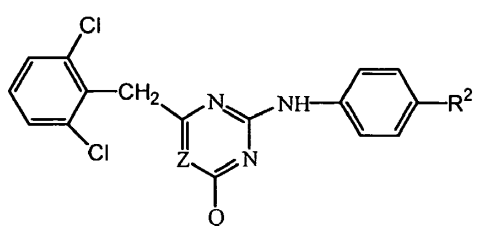
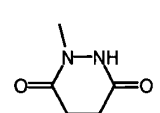
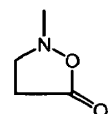
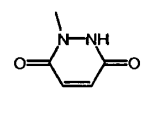
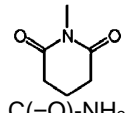
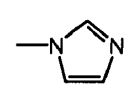
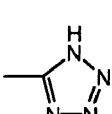
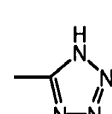
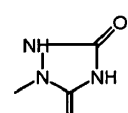
ES 2 542 326 T3

Comp Nº	Ej. N°	Z	R ²	L	Q	Datos físicos/p.f.
			N			
80*	B1a-2	N	C N	(2-oxometil-5-metilfenil)amino	Cl	
81*	B1a-2	N	C N	(4-bromo-2,6-dimetilfenil)amino	Cl	
82*	B1a-2	N	C N	(5-bromo-2,4,6-trimetilfenil)amino	Cl	
83*	B1a-2	N	C N	(2-etil-6-metilfenil)amino	Cl	
84*	B1a-2	N	C N	(2-bromo-4,6-difluorofenil)amino	Cl	
85*	B1a-2	N	C N	(2,4,6-triclorofenil)amino	Cl	295-296 °C
70*	B1a-3	N	C N	(2,6-diclorofenil)amino	Cl	268-269 °C
86*	B1a-2	N	C N	(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)amino	Cl	247-248 °C
87*	B1a-2	N	C N	(2,4-dicloro-6-trifluorometilfenil)amino	Cl	275-276 °C
88*	B1a-2	N	C N	(2,4,6-tribromofenil)amino	Cl	292-294 °C
89*	B1a-2	N	C N	(2,6-dibromo-4-metilfenil)amino	Cl	283-284 °C
90*	B1a-2	N	C N	(2,6-dibromo-4- <i>i</i> -propilfenil)amino	Cl	263-264 °C
91*	B1a-2	N	O C H ₃	(4-metoxifenil)amino	Cl	
96	B22a	C- Br	C N	(2,4,6-trimetilfenil)amino	COOCH ₃	
71	B1c	CH	C N	(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino	COOCH ₃	258-259 °C
97	B1c	CH	C N	(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino	COOH	258-259 °C
98	B22b	C- Br	C N	(2,4,6-trimetilfenil)amino	CONH ₂	
73	B11c	C- Br	C N	(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino	CH ₂ Cl	238-240 °C
74	B11d	C- Br	C N	(4-ciano-2,6-dimetilfenil)oxi	CH ₂ NHCH ₃	223-224 °C
100	B11d	C- Br	C N	(4-ciano-2,6-dimetilfenil)oxi	CH ₂ N(CH ₃) ₂	189-191 °C
101	B11d	C- Br	C N	(4-ciano-2,6-dimetilfenil)oxi	CH ₂ NHCH ₂ CH ₃	202-203 °C
103*	B2a	N	C N	(2,6-diclorofenil)oxi	Cl	
104*	B1b	N	C N	(2-cloro-4-fluorofenil)metilo	Cl	201-202 °C
105*	B1b	N	C N	(2,4-diclorofenil)metilo	Cl	191-192 °C
106*	B1a	N	C N	(2,6-diclorofenil)amino	Cl	
107*	B1a-1	N	C N	(2,6-dimetilfenil)amino	Cl	

Comp. N°	Ej. N°	Z	R ²	L	Q	Datos físicos/p.f.
69*	B1a-2	N	C N	(2-cloro-6-metilfenil)amino	Cl	
108*	B1a-2	N	C N	(2- <i>i</i> -propil-6-metilfenil)amino	Cl	
109*	B1a-2	N	C N	(2,4-dicloro-6-metilfenil)amino	Cl	
110*	B1a-2	N	C N	(3-cloro-2,6-dimetilfenil)amino	Cl	142-143 °C
72*	B2b	N	C N	(2,4,6-triclorofenil)oxi	Cl	238-239 °C

*ilustrativo

Tabla 2

						
Comp. N	Ej. N°	Z	R ²	Q	Datos físicos/p.f.	
34*	B19	N	CN		155-157 °C	
35*	B18	N	CN		168-173 °C	
36*	B14	N	CN		278-282 °C	
37*	B13	N	CN		262-263 °C 275-285 °C	
38 39*	B5d B1d	N CH	CN CN	C(=O)-NH ₂	221-230 °C 287-295 °C 192-195 °C	
5 40 41*	B5 B5b B17	N N N	CN C(=O)-NH ₂ C(=O)-NH ₂	 CN C(=O)-NH ₂	221-230 °C 287-295 °C 192-195 °C	
42*	B5c	N	 		249-252 °C	

ES 2 542 326 T3

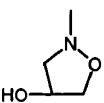
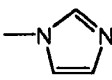
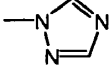
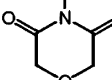
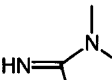
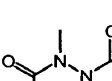
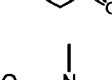
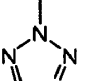
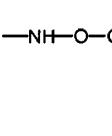
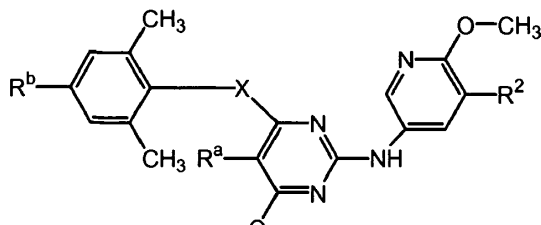
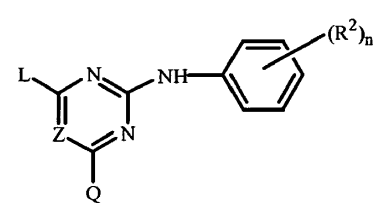
Comp. N	Ej. N°	Z	R ²	Q	Datos físicos/p.f.
11*	B10a	N	CN		trifluoroacetato (1:1); 175 °C
1*	B1	N	CN	HO	243-244 °C
7	B7a	N	CN	Cl	184-185 °C
8	B7b	N	CN	S-CH ₃	219-221 °C
9	B8	N	CN	S(=O)-CH ₃	198-199 °C
6	B6	N	CN	OCH ₃	254-255 °C
10	B9	N	CN	SH	>300 °C
44*	B10b	N	CN		
45*	B10b	N	CN		267-270 °C
4*	B4	N	CN		268-269 °C
46*	B10b	N	CN		302-304 °C
47*	B14	N	CN		213-215 °C
48*	B13	N	CN		223-226 °C
49*	B15	N	CN	F	196 °C
58	B8	N	CN	OC ₂ H ₅	302-304 °C
59*	B10a	N	CN		196-197 °C
43*	B1e	N	CN	NH-O-CH ₂ -C=CH	trifluoroacetato (1:1); 225-227 °C
68*	B1e	N	CN		trifluoroacetato (1:1); >80 °C
*Ilustrativo					

Tabla 3 (ilustrativa)



Comp. N°	Ej. N°	X	R ^a	R ^b	R ²	Q	Datos físicos
50	B21a	NH	H	CH ₃	H	COOH	
51	B21b	NH	H	CH ₃	H	C(=O)-NH ₂	
52	B20a	O	H	CN	H	COOCH ₃	
53	B20g	O	H	CN	H	COOH	
54	B20c	O	H	CN	H	C(=O)-NH-CH ₃	
55	B20f	O	Br	CN	Br	COOCH ₃	
56	B20b	O	H	CN	H	C(=O)-NH ₂	
65	B20d	O	H	CN	H	C(=O)-N(CH ₃) ₂	
95	B20e	O	Br	CN	H	COOCH ₃	

Tabla 4 (ilustrativa)



Comp. N°	Ej. N°	Z	R ²	L	Q	Datos físicos/p.f.
92	B23	N	2,3-dicloro	bencilo	SCH ₃	
93	B23	N	3-trifluorometilo	bencilo	SCH ₃	
94	B23	N	3-trifluorometilo	bencilo	OCH ₃	

5 C. Ejemplo farmacológico

Se examinó la actividad farmacológica de los presentes compuestos usando el siguiente ensayo.

Se usó un procedimiento de ensayo rápido, sensible y automatizado para la evaluación *in vitro* de agentes contra el VIH. Una línea de células T4 transformada con VIH-1, MT-4, que previamente había mostrado (Koyanagi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 36, 445-451, 1985) ser altamente susceptible a y permisiva para la infección por VIH, sirvió como línea de células diana. Se usó la inhibición del efecto citopático inducido por el VIH como punto final. Se ensayó espectrofotométricamente la viabilidad de las células tanto infectadas por el VIH como infectadas de manera simulada a través de la reducción *in situ* de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Se definió el 50 % de la concentración citotóxica (CC₅₀ en μM) como la concentración de compuesto que redujo la absorbancia de la muestra de control infectada de manera simulada en un 50 %. El porcentaje de protección alcanzado por el compuesto en las células infectadas con VIH se calculó mediante la siguiente fórmula:

Error! Expresado en %,

$$\text{Error!} = \frac{(\text{DO}_T)_{\text{VIH}} - (\text{DO}_C)_{\text{VIH}}}{(\text{DO}_C)_{\text{SIMULADA}} - (\text{DO}_C)_{\text{VIH}}} \times 100$$

en la que (DO_T)_{VIH} es la densidad óptica medida con una concentración dada del compuesto de ensayo en las células infectadas por VIH; (DO_C)_{VIH} es la densidad óptica medida para las células infectadas por VIH no tratadas de control; (DO_C)_{SIMULADA} es la densidad óptica medida para las células infectadas de manera simulada no tratadas de control; todos los valores de densidad óptica se determinaron a 540 nm. La dosis que alcanzó el 50 % de protección de acuerdo con la fórmula anterior se definió como el 50 % de concentración inhibidora (CI₅₀ en μM). La proporción de la CC₅₀ con respecto a la CI₅₀ se definió como el índice de selectividad (IS). La Tabla 5 enumera los valores de CI₅₀, CC₅₀ e IS para los compuestos de fórmula (I).

Tabla 5

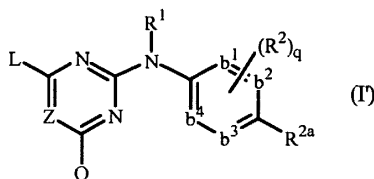
Comp. N°	CI ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IS
7	0,02	39,81	1.990
9	0,01	>100	>10.000
67	0,001995	>10	>5.012
4	0,00158	39,81	25.197

ES 2 542 326 T3

Comp. Nº	Cl ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	IS
48	0,0079	>200	>12.658
25	0,079	>100	>1.266
20	0,002	3,981	1.990
58	0,0251	50,12	1.997
35	0,0631	50,12	794
33	0,00316	5,012	1.586
38	0,00251	>100	>39.841
5	0,01995	10	501
43	0,01585	63,096	3.981
11	0,00251	63,096	25.138
68	0,01585	19,95	1.259
19	0,001259	3,981	3.162
2	0,001585	50,12	31.621
12	0,0040	>100	>25.000
13	0,0040	>100	>25.000
26	0,001	1,995	1.995
3	0,0501	>100	>1.996
27	0,01	>10	>1.000
14	0,0040	>10	2.500
56	0,0631	>100	1.585
16	0,0251	>100	>39.841
65	0,07943	79,43	1.000
62	0,0063	7,943	1.261
61	0,00251	50,12	19.968
63	0,00501	39,81	7.946
66	0,001585	31,62	19.950
71	0,0251	>100	>3.984
109	0,00398	12,59	3.163
85	0,02	50,12	2.506
89	0,00501	10	1.996
98	0,00316	50,12	15.861

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ representa un radical bivalente de fórmula:

10 $-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-2);

15 $-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-3);

$-N=CH-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-4);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-N=$ (b-5);

20 $-CH=N-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-6);

$-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-7);

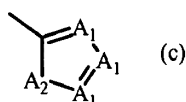
25 R^1 es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilocarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilocarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido con alquilocarbonilo C_{1-6} ;

q es 0, 1, 2; o cuando sea posible q es 3 o 4;

R^{2a} es ciano, aminocarbonilo, mono- o di-(metil)aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di-(metil)aminocarbonilo, alquenilo C_{2-6} sustituido con ciano o alquinilo C_{2-6} sustituido con ciano;

30 cada R^2 es, de forma independiente, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)R^6$, cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquiloxi C_{1-6} , alquilocarbonilo C_{1-6} , carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometilitio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula:

35



en la que:

40 cada A_1 es, de forma independiente, N, CH o CR^6 ; y A_2 es NH o, S o NR^6 ;

p es 1 o 2;

45 L es alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , estando cada uno de dichos grupos sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre:

* cicloalquilo C_{3-7} ,

50 * indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquilcarbonilo C_{1-6} ,

* fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, pudiendo estar cada uno de dichos anillos aromáticos opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R^2 ; o

55 L es $-X^1-R^3$ o $-X^2-Alk-R^4$, en la que:

R³ es fenilo 2,4,6-trisustituido, estando cada uno de los sustituyentes seleccionado, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R²;

Alk es alcanediilo C₁₋₄;

R⁴ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, pudiendo estar cada uno de dichos anillos aromáticos opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado, de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R²; y

X¹ o X² es cada uno, de manera independiente, -NR⁷-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-;

Q representa ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, formilo, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, mercaptoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-S(=O)_p, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxipolihaloalquilo C₁₋₆, un radical de fórmula (c) o alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆;

Z es C-Y o N en el que:

Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R⁸, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁸, -NH-S(=O)_pR⁸, -C(=O)R⁸, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁸, -C(=NH)R⁸ o arilo;

R⁶ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

R⁷ es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₆;

R⁸ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

p es 1 o 2;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno, de manera independiente, entre halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, aminocarbonilo, tetrazolilo;

siempre que cuando Q sea polihaloalquilo C₁₋₆, entonces Y es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1, en el que Q es ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo o alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-S(=O)_p, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ o un radical de fórmula (c).

3. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el resto de la posición 2 del anillo de pirimidina es un grupo 4-ciano-anilino, L es -X-R³, en el que R³ es un fenilo 2,4,6-trisustituido, Z es N o C-Y, siendo Y halo o hidrógeno, y Q es hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, ciano o un radical de fórmula (c).

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es C-Y.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Z es N.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que Z es C-Y, y Q es hidroxialquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, imidazolilo, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Q es hidroxialquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, imidazolilo, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, pudiendo estar cada átomo de hidrógeno opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆.

8. Un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1, siendo el compuesto

4-[[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-hidroximetil]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;

4-[[[6-trifluorometil-2-(4-cianofenilamino)]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo;

6-[(4-cianofenil)amino]-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-1,3,5-triazina-2-carboxamida;

4-[[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-metoximetil]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;

4-[[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dibromofenoxi)-6-hidroximetil]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;

2-[(4-cianofenil)amino]-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidin-carboxamida;

5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidin-carboxamida;

un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

5 9. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como un medicamento.

10. El uso de un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

10 11. El uso de un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 10 para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la infección por VIH resistente a múltiples fármacos.

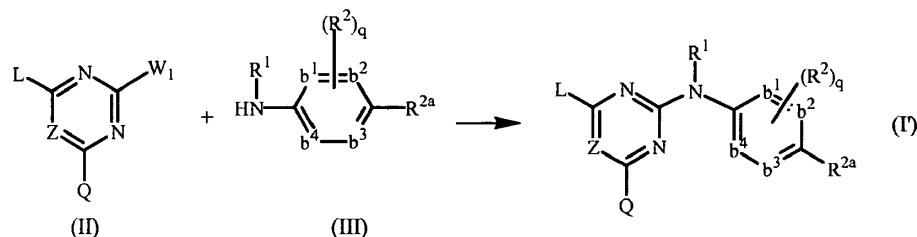
12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

13. Un producto que contiene (a) un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y (b) otro compuesto antirretroviral, como un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la infección por VIH.

14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principios activos, (a) un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y (b) otro compuesto antirretroviral.

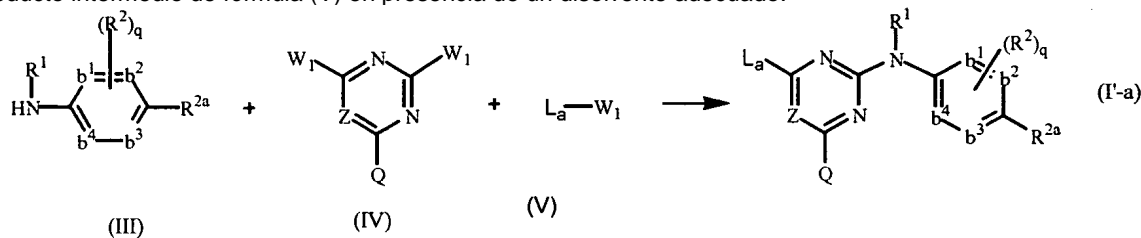
15. Un proceso de preparación de un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1, caracterizado por:

a) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un derivado de amino de fórmula (III), opcionalmente, en condiciones exentas de disolvente o en un disolvente inerte a la reacción bajo una atmósfera inerte a la reacción



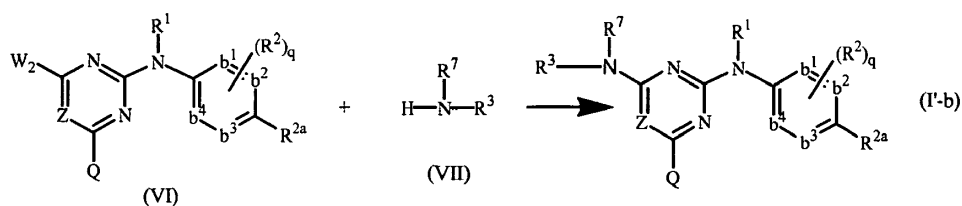
siendo W_1 un grupo saliente adecuado, y L, Q, Z, R^1 , R^2 , q y $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ como se ha definido en la reivindicación 1;

35 b) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (III) con un producto intermedio de fórmula (IV) y un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado:



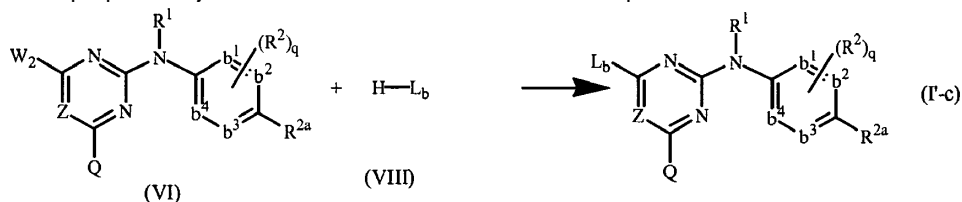
45 siendo W_1 un grupo saliente adecuado, Q, Z, R^1 , R^2 , q y $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ como se ha definido en la reivindicación 1, y L_a siendo alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , estando cada uno de dichos grupos sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre cicloalquilo C_{3-7} ; indolilo o isoindolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno de manera independiente, entre halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilo C_{1-6} , ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquilcarbonilo C_{1-6} ; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, estando cada uno de dichos anillos aromáticos opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados, cada uno de manera independiente, entre los sustituyentes definidos en R^2 ;

c) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) con un producto intermedio de fórmula (VII) en condiciones exentas de disolvente o en un disolvente apropiado bajo una atmósfera inerte a la reacción



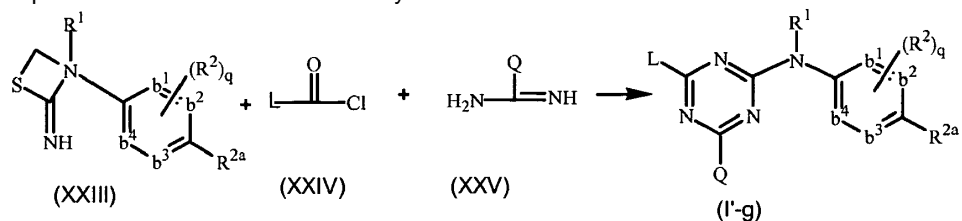
siendo W_2 un grupo saliente adecuado, y $Q, Z, R^1, R^2, R^3, R^7, q$ y $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ como se ha definido en la reivindicación 1;

- 5 d) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) con un producto intermedio de fórmula (VIII) en un disolvente apropiado bajo una atmósfera inerte a la reacción en presencia de una base adecuada:



siendo W_2 un grupo saliente adecuado, y Q, Z, R^1, R^2, q y $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ como se ha definido en la reivindicación 1, y siendo L_b un radical de fórmula $-X^1-R^3$ o $-X^2-Alk-R^4$ con X^1, X^2, Alk, R^3 y R^4 como se ha definido en la reivindicación 1;

- 10 e) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXIII) con un producto intermedio de fórmula (XXIV) y (XXV) en presencia de una base adecuada y de un disolvente adecuado



con L, Q, R^1, R^2, q y $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ como se ha definido en la reivindicación 1; y, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I) entre sí siguiendo transformaciones conocidas en la técnica; y además, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I) en una sal de adición de ácido no tóxica terapéuticamente activa mediante el tratamiento con un ácido o, por el contrario, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante el tratamiento con un álcali; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas o formas de *N*-óxido de los mismos.

15