

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 559 273**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/46 (2006.01)
C07D 239/48 (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 01933925 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 1282607**

(54) Título: **Profármacos de pirimidinas que inhiben la replicación del VIH**

(30) Prioridad:

08.05.2000 US 202471 P

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

11.02.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**KUKLA, MICHAEL JOSEPH;
LUDOVICI, DONALD WILLIAM;
KAVASH, ROBERT W.;
DE CORTE, BART LIEVEN DANIEL;
HEERES, JAN;
JANSSEN, PAUL ADRIAAN JAN;
KOYMANS, LUCIEN MARIA HENRICUS;
DE JONGE, MARC RENÉ;
VAN AKEN, KOEN JEANNE ALFONS y
KRIEF, ALAIN**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 559 273 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

Profármacos de pirimidinas que inhiben la replicación del VIH

La presente invención se refiere a profármacos de pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH (virus de inmunodeficiencia humana). También se refiere a su uso como medicamento, en particular a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas, a su preparación y a composiciones que los comprenden.

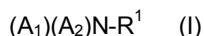
Los documentos WO 99/50250 y WO 00/27825 describen derivados de aminopirimidinas sustituidas que tienen propiedades inhibidoras del VIH.

El documento EP-B1-0.270.111 describe derivados de pirimidinas que tienen actividad fungicida.

10 El documento WO 95/10506 se refiere a N-alquil-N-aryl-pirimidinaminas, incluyendo acetonitrilo, [[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil](4,6-dimetil-2-pirimidinil)amino]-; acetonitrilo, [[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil](4,6-dimetil-2-pirimidinil)amino]-, monohidrocloruro; 1,2-etanodiamina, N-[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil]-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-N',N'-diethilo; y 1,2-etanodiamina, N-[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil]-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-N',N'-dimetilo. Dichos compuestos se describen como antagonistas en el receptor del CRF (factor liberador de corticotropina), y se reivindica que tienen un efecto terapéutico sobre trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas.

15 La presente invención se refiere a derivados de aminopirimidinas sustituidas que difieren en estructura y perfil farmacológico de los compuestos de la técnica anterior. Los presentes compuestos son profármacos de compuestos inhibidores de la replicación del VIH. Esto implica que se convierten tras ser administrados al sujeto que los necesita en los inhibidores de la replicación del VIH de tipo pirimidina correspondientes per se.

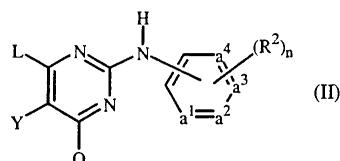
20 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



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

25 R^1 es $-S(=O)-R^8$, $-S(=O)_2-R^8$, alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo; hidroxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo; aril 1 -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo; Het 1 -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo; $R^9R^{10}N$ -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo;

(A_1)(A_2) N - es la forma enlazada covalentemente del intermedio correspondiente de fórmula (A_1)(A_2) $N-H$, en la que dicho intermedio de fórmula (A_1)(A_2) $N-H$ es una pirimidina de fórmula



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

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa un radical bivalente de fórmula

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

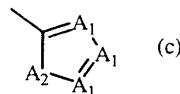
35 -N=CH-N=CH- (a-3);

-N=CH-CH=N- (a-4);

-N=N-CH=CH- (a-5);

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y en el caso de que $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ sea (a-1), entonces n puede ser también 5;

40 cada R^2 es independientemente hidroxi, halo, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)R^6$, cicloalquilo de C_{3-7} , alquenilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, carboxilo, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometilo, polihalometilo, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula



en la que cada A₁ es independientemente N, CH o CR⁶; y

A₂ es NH, O, S o NR⁶; L es alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alquinilo de C₂₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, en el que cada uno de dichos grupos puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

- 5 * cicloalquilo de C₃₋₇,
 * indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, hidroxi, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquil C₁₋₆-carbonilo,
 * fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los sustituyentes definidos para R²; o

10 L es -X¹-R³ o -X²-Alk-R¹¹ en el que

Alk es alcano C₁₋₄-diilo;

15 R³ y R¹¹ son, cada uno independientemente, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los sustituyentes definidos en R²; y

X¹ y X² son, cada uno independientemente, -NR⁷-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂;

Q representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, halo, polihalo-alquilo de C₁₋₆ o -NR⁴R⁵; y

20 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, alquilo de C₁₋₁₂, alquil C₁₋₁₂-oxi, alquil C₁₋₁₂-carbonilo, alquil C₁₋₁₂-oxicarbonilo, alquil C₁₋₁₂-tiocarbonilo, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo, en los que cada uno de los grupos alquilo de C₁₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxi, alquil C₁₋₆-oxi, hidroxi-alquil C₁₋₆-oxi, carboxilo, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR¹², -NH-S(=O)_pR¹², -C(=O)R¹², -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R¹², -C(=NH)R¹², arilo y Het; o

25 R⁴ y R⁵, tomados juntos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azido o mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino- alcano C₁₋₄-diilo;

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

30 R⁷ es hidrógeno; arilo; formilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; alquilo de C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; alquilo de C₁₋₆ sustituido con formilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆-oxicarbonilo, alquilo C₁₋₆-carboniloxi; alquil C₁₋₆-oxi-alquil C₁₋₆-carbonilo sustituido con alquilo C₁₋₆-oxicarbonilo;

R⁸ es alquilo de C₁₋₆, arilo¹ o Het¹;

35 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄; o

R⁹ y R¹⁰ se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH₂-CH₂-Z-CH₂-CH₂-; siendo Z O, NR¹³, CH₂, o un enlace directo;

R¹² es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

R¹³ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄;

R¹⁴ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

40 Y representa hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquenilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquinilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R¹⁴, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR¹⁴, -NH-S(=O)_pR¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R¹⁴, -C(=NH)R¹⁴ o arilo;

45 p es 1 o 2;

5 arilo¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalo-alquilo de C₁₋₆ y polihalo-alquil C₁₋₆-oxi;

5 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, nitro, polihalo-alquilo de C₁₋₆ y polihalo-alquil C₁₋₆-oxi;

10 Het¹ es un radical heterocíclico (aromático) saturado, parcialmente saturado o insaturado; dicho radical heterocíclico saturado se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo; dicho radical heterocíclico parcialmente saturado se selecciona de imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, dihidrofuranilo, dihidrotienilo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄;

15 Het es un radical heterocíclico (aromático) saturado, parcialmente saturado o insaturado; dicho radical heterocíclico saturado se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos saturados puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; dicho radical heterocíclico parcialmente saturado se selecciona de imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, dihidrofuranilo, dihidrotienilo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con hidroxi;

20 con la condición de que no estén incluidos

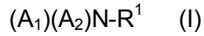
25 acetonitrilo, [[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil](4,6-dimetil-2-pirimidinil)-amino]-;

acetonitrilo, [[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil](4,6-dimetil-2-pirimidinil)amino]-, monohidrocloruro;

1,2-etanodiamina, N-[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil]-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-N',N'-diethilo;

25 1,2-etanodiamina, N-[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil]-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-N',N'-dimetilo.

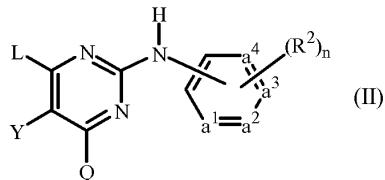
La presente invención también se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana), en el que el compuesto es un compuesto de fórmula



30 un forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma, en la que

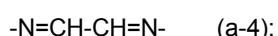
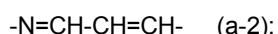
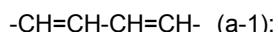
35 R¹ es -S(=O)-R⁸, -S(=O)₂-R⁸; alquil C₁₋₆-oxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo; hidroxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo; aril¹-alquil C₁₋₆-oxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo; Het¹-alquil C₁₋₆-oxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo; R⁹R¹⁰N-alquil C₁₋₆-oxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo;

35 (A₁)(A₂)N- es la forma enlazada covalentemente del intermedio correspondiente de fórmula (A₁)(A₂)N-H, en la que dicho intermedio de fórmula (A₁)(A₂)N-H es una pirimidina de fórmula



40 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma, en la que

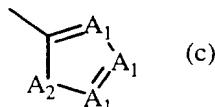
-a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula



-N=N-CH=CH- (a-5);

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y en el caso de que $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - sea (a-1), entonces n puede ser también 5;

cada R^2 es independientemente hidroxi, halo, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)R^6$, cicloalquilo de C_{3-7} , alquenilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, carboxilo, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula



10 en la que cada A_1 es independientemente N, CH o CR^6 ; y

A_2 es NH, O, S o NR^6 ;

L es alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-10} , alquinilo de C_{2-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , en el que cada uno de dichos grupos puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

* cicloalquilo de C_{3-7} ,

15 * indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C_{1-6} , hidroxi, alquil C_{1-6} -oxi, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquil C_{1-6} -carbonilo,

20 * 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 independientemente de los sustituyentes definidos para R^2 ; o

L es $-X^1-R^3$ o $-X^2-Alk-R^{11}$, en el que

Alk es alcano C_{1-4} -diólo;

25 R^3 y R^{11} son, cada uno independientemente, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los sustituyentes definidos en R^2 ; y

X^1 y X^2 son, cada uno independientemente, $-NR^7$, $-NH-NH$, $-N=N$, $-O$, $-C(=O)$, $-CHOH$, $-S$, $-S(=O)$ o $-S(=O)_2$;

Q representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , halo, polihalo-alquilo de C_{1-6} o $-NR^4R^5$; y

30 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, alquilo de C_{1-12} , alquil C_{1-12} -oxi, alquil C_{1-12} -carbonilo, alquil C_{1-12} -oxicarbonilo, alquil C_{1-12} -tiocarbonilo, arilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-12})amino, mono- o di(alquil C_{1-12})aminocarbonilo, en los que cada uno de los grupos alquilo de C_{1-12} mencionados anteriormente puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxi, alquil C_{1-6} -oxi, hidroxi-alquilo C_{1-6} -oxi, carboxilo, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^{12}$, $-NH-S(=O)_pR^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-C(=NH)R^{12}$, arilo y Het; o

35 R^4 y R^5 , tomados juntos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azido o mono- o di(alquil C_{1-12})amino-alcano C_{1-4} -diólo;

R^6 es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

40 R^7 es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo de C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -oxicarbonilo; alquilo de C_{1-6} sustituido con formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, alquil C_{1-6} -carboniloxi; alquil C_{1-6} -oxi-alquilo C_{1-6} -carbonilo sustituido con alquil C_{1-6} -oxicarbonilo;

R^8 es alquilo de C_{1-6} , arilo¹ o Het¹;

45 R^9 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , mono- o di(alquil C_{1-4})amino-alquilo de C_{1-4} ; o

R^9 y R^{10} se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-CH_2-CH_2-Z-CH_2-CH_2-$, siendo Z O, NR^{13} , CH_2 , o un enlace directo;

R¹² es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

R¹³ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, mono - o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄;

R¹⁴ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

Y representa hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquenilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquinilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R¹⁴, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR¹⁴, -NH-S(=O)_pR¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R¹⁴, -C(=NH)R¹⁴ o arilo;

p es 1 o 2;

10 arilo¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalo-alquilo de C₁₋₆ y polihalo-alquil C₁₋₆-oxi;

15 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, nitro, polihalo-alquilo de C₁₋₆ y polihalo-alquil C₁₋₆-oxi;

20 Het¹ es un radical heterocíclico (aromático) saturado, parcialmente saturado o insaturado; dicho radical heterocíclico saturado se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo; dicho radical heterocíclico parcialmente saturado se selecciona de imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, dihidrofuranilo, dihidrotienilo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄;

25 Het es un radical heterocíclico (aromático) saturado, parcialmente saturado o insaturado; dicho radical heterocíclico saturado se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos saturados puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; dicho radical heterocíclico parcialmente saturado se selecciona de imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, dihidrofuranilo, dihidrotienilo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con hidroxi.

30 Como se usa en las definiciones anteriores y en lo sucesivo, alquilo de C₁₋₄, como grupo o parte de un grupo, engloba los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo y similares; alquilo de C₁₋₆, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo de C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo de C₁₋₁₀,

35 como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo de C₁₋₆ y heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares; alquilo de C₁₋₁₂, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo de C₁₋₁₀ y undecilo, dodecilo y similares; alquilo de C₇₋₁₂, como grupo o parte de un grupo, engloba los radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 7 a 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, 2-metil-heptilo, 4-etyl-nonilo y similares; alcano C₁₋₄-diilo

40 define radicales hidrocarbonados bivalentes, saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metileno, 1,2-etanodilo o 1,2-etylideno, 1,3-propanediilo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiilo o 1,4-butilideno y similares; cicloalquilo de C₃₋₇ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; alquenilo de C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, que contienen un doble enlace, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares; alquenilo de C₂₋₁₀ define radicales hidrocarbonados 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 de C₂₋₆ y

45 heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares; alquinilo de C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o 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 de C₂₋₁₀ define radicales hidrocarbonados 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 de C₂₋₆ y heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares.

55 Tal como se ha usado aquí anteriormente, 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.

El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Tal como se ha usado anteriormente y en lo sucesivo, polihalometilo, como un 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; polihalo-alquilo de C₁₋₆, como un grupo o parte de un grupo, se define como alquilo de C₁₋₆ mono- o polihalosustituido, por ejemplo los grupos definidos para halometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En el caso de que más de un átomo de halógeno estén unidos a un grupo alquilo dentro de la definición de polihalometilo o polihalo-alquilo de C₁₋₆, éstos pueden ser iguales o diferentes.

Het o Het¹ se entiende que incluye todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos mencionados en la definición de Het o Het¹, por ejemplo pirrolilo incluye también 2H-pirrolilo.

10 El radical Het o Het¹ puede estar unido al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo anular, según sea apropiado. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es piridinilo, éste puede ser 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo.

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

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

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

20 Se entiende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables, como se mencionan aquí anteriormente, comprenden las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas 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 ácido clorhídrico, bromhídrico y similar; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similar; o ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos 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, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico, y similares. Por el contrario, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

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

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

35 La expresión “amonia cuaternaria”, como se usa aquí anteriormente, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar mediante 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 agentes reaccionantes con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraíones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraíón de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

40 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 existen como formas estereoquímicamente isoméricas.

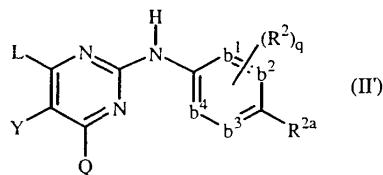
La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", tal como se ha usado aquí anteriormente, define todas las formas estereoisoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I), y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales pueden poseer. A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de compuestos designa la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros 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 de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferible menos de 1% de los otros isómeros. En particular, los centros estereogénicos pueden presentar la configuración R o S; los sustituyentes sobre radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Se pretende, evidentemente, que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) estén englobadas dentro del alcance de esta invención.

Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al denominado *N*-óxido.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se entiende que dichas formas, aunque no explícitamente indicadas en la fórmula anterior, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Dondequier que se utilice en lo sucesivo, la expresión "compuestos de fórmula (I)" se entiende que incluye también sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas. De especial interés son aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que el resto $(A_1)(A_2)N^-$ es la forma enlazada covalentemente del intermedio correspondiente de fórmula $(A'_1)(A'_2)N^-H$, estando dichos compuestos representados por la fórmula $(A'_1)(A'_2)N^-R^1$ (I'), en la que dicho intermedio correspondiente de fórmula $(A'_1)(A'_2)N^-H$ es una pirimidina de fórmula



un *N*-óxido, una sal de adición, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma en la que

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

30 $-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1);

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

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

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

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

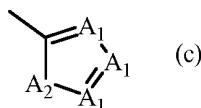
35 $-CH=N-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-6);

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

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 de C_{1-6} sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(metil)aminocarbonilo, alquenilo de C_{2-6} sustituido con ciano, o alquinilo de C_{2-6} sustituido con ciano;

40 cada R^2 es independientemente hidroxi, halo, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)R^6$, cicloalquilo de C_{3-7} , alquenilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula



en la que cada A_1 es independientemente N , CH o CR^6 ; y

A_2 es NH , O , S o NR^6 ;

p es 1 o 2;

5 R^6 es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

y L , Y y Q son como se definen aquí anteriormente para los intermedios de fórmula (II).

10 Un grupo especial de compuestos contiene aquellos compuestos de fórmula (I) o (I') en la que R^1 es $-S(=O)_2-R^8$ siendo R^8 alquilo de C_{1-6} , arilo¹ o Het¹; $R^9R^{10}N$ -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo, siendo R^9 y R^{10} seleccionados cada uno independientemente de alquilo de C_{1-4} , mono- o di(alquil C_{1-4})amino-alquilo de C_{1-4} o R^9 y R^{10} se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$.

Otro grupo especial de compuestos contiene aquellos compuestos de fórmula (I) en la que se aplica una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones en la forma enlazada covalentemente del compuesto de pirimidina de fórmula (II):

i) $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ es un radical de fórmula (a-1);

15 ii) n es 1;

iii) R^2 es ciano, preferiblemente en la posición para con respecto al grupo $-NH-$;

iv) Y es hidrógeno, ciano, $-C(=O)NH_2$ o un halógeno, preferiblemente un halógeno;

v) Q es hidrógeno o $-NR^4R^5$, en el que R^4 y R^5 son preferiblemente hidrógeno;

20 vi) L es $-X-R^3$; preferiblemente en el que X es NR^7 , O o S , más preferiblemente en el que X es NH , y preferiblemente en el que R^3 es fenilo sustituido, más preferiblemente fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo de C_{1-6} , halo y ciano.

Otro grupo especial de compuestos contiene aquellos compuestos de fórmula (I') en la que se aplica una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones en la forma enlazada covalentemente del compuesto de pirimidina de fórmula (II'):

25 i) $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4-$ es un radical de fórmula (b-1);

ii) q es 0;

iii) R^{2a} es ciano o $-C(=O)NH_2$, preferiblemente R^{2a} es ciano;

iv) Y es hidrógeno, ciano, $-C(=O)NH_2$ o un halógeno, preferiblemente un halógeno;

v) Q es hidrógeno o $-NR^4R^5$, en el que R^4 y R^5 son preferiblemente hidrógeno;

30 vii) L es $-X-R^3$; preferiblemente en el que X es NR^7 , O o S , más preferiblemente en el que X es NH , y preferiblemente en el que R^3 es fenilo sustituido, más preferiblemente fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo de C_{1-6} , halo y ciano.

35 Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) o (I') en la que L es $-X-R^3$, en el que R^3 es fenilo 2,4,6-trisustituido, cada sustituyente seleccionado independientemente de cloro, bromo, fluoro, ciano o alquilo de C_{1-4} .

También son interesantes aquellos compuestos de fórmula (I) o (I') en la que Y es hidrógeno, cloro o bromo, y Q es hidrógeno o amino.

40 Compuestos particulares son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que, en la fórmula de la pirimidina correspondiente de fórmula (II), $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$ (a-1), R^2 es 4-ciano y n es 1.

También son compuestos particulares aquellos compuestos de fórmula (I') en la que, en la fórmula de la pirimidina correspondiente de fórmula (II'), $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4-$ representa un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1), R^{2a} es ciano y q es 0.

Compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que, en la fórmula de la pirimidina correspondiente de fórmula (II), $-a^1=a^2-a^3=a^4$ representa un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$ (a-1), R^2 es 4-ciano y n es 1, L es $-X-R^3$ en el que R^3 es un fenilo 2,4,6-trisustituido, Y es hidrógeno o halo y Q es hidrógeno o NH_2 .

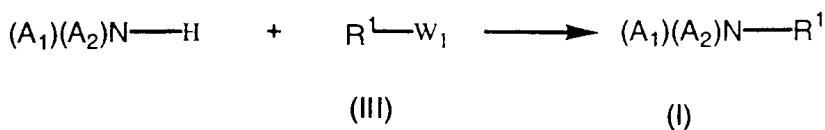
- 5 También son compuestos preferidos aquellos compuestos de fórmula (I') en la que, en la fórmula de la pirimidina correspondiente de fórmula (II'), $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4$ representa un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1), R^{2a} es ciano y q es 0, L es $-X-R^3$, en el que R^3 es un fenilo 2,4,6-trisustituido, Y es hidrógeno o halo y Q es hidrógeno o NH_2 .

- 10 Compuestos más preferidos de fórmula (I) o (I') son aquellos compuestos en los que el compuesto pirimidina correspondiente de fórmula (II) o (II') es:

4-[[4-amino-5-cloro-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;
 4-[[5-cloro-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;
 15 4-[[5-bromo-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
 4-[[4-amino-5-cloro-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;
 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; y
 4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo;

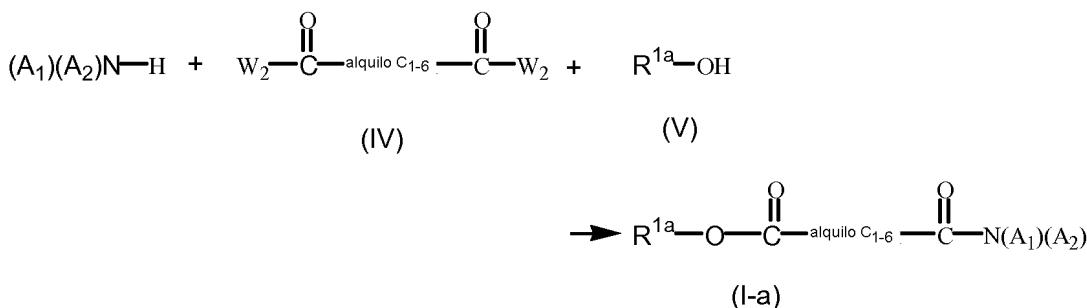
- 20 los N-óxidos, las sales de adición, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

- En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reacción un intermedio inhibidor de la replicación del VIH de fórmula $(A_1)(A_2)N-H$ con un intermedio de fórmula (III), en la que W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, por ejemplo cloro, bromo y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, butil-litio, hidróxido de sodio o N -(1-metiletil)-2-propanamina, y un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



En ésta y en las siguientes preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar a partir del medio de reacción y, si es necesario, se purifican adicionalmente de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

- 30 Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo, aril 1 -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo, Het 1 -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo o $R^9R^{10}N$ -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo, estando dicho R^1 representado por $R^{1a}-O-C(=O)-alquil C_{1-6}-C(=O)$, y dichos compuestos por la fórmula (I-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio inhibidor de la replicación del VIH de fórmula $(A_1)(A_2)N-H$ con un intermedio de fórmula (IV), en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, por ejemplo cloro, bromo, y similar, y un intermedio de fórmula (V) en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, y un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como N,N -dimetilformamida.



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar adicionalmente convirtiendo los compuestos de fórmula (I) entre sí de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

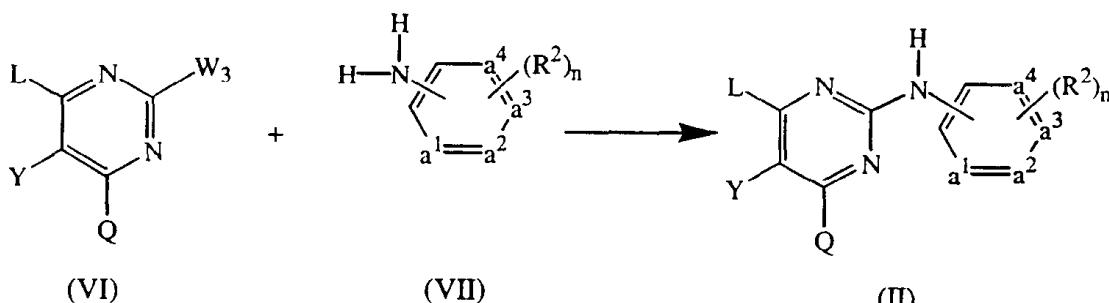
Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxi-ácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halosustituido, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de t.butilo. 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.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Se pueden obtener formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y de dichos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como técnicas de cristalización selectiva o cromatográficas, por ejemplo métodos de distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos, y similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir 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 diastereoisoméricos; separando físicamente después dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos, por ejemplo mediante técnicas de cristalización selectiva o cromatográficas, por ejemplo métodos de cromatografía de líquidos y similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras se pueden obtener asimismo a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los intermedios y materiales de partida apropiados, con la condición de que las reacciones que intervienen tengan lugar de manera estereoespecífica.

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

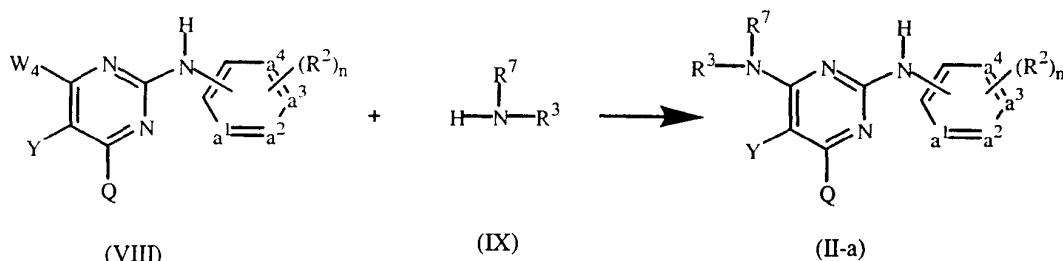
Algunos de los intermedios y de los materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar comercialmente disponibles, o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos descritos en los documentos WO99/50250 y WO00/27825.

En general, los derivados de pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) en la que W_3 es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un halógeno, hidroxi, triflato, tosilato, tiometilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, y similares, con un amino derivado de fórmula (VII), opcionalmente en condiciones libres de disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, etanol, 1-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, tetralina, sulfolano, acetonitrilo, y similares, bajo una atmósfera inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno libre de oxígeno, y opcionalmente en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N en éter dietílico o similar. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre 50°C y 250°C.

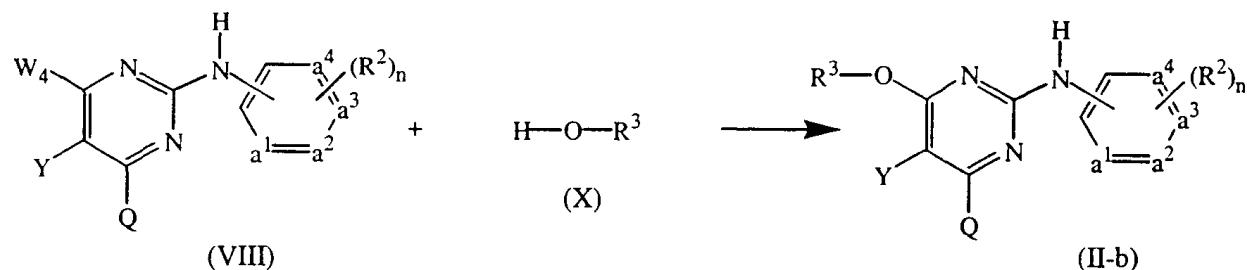


Los intermedios de pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH de fórmula (II), en la que L es un radical de fórmula $-NR^7R^3$, estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VIII), en la que W_4 es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, un halógeno o un triflato, con un intermedio de fórmula (IX) en condiciones libres de disolvente o en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, etanol, 1-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, tetralina, sulfolano, acetonitrilo y similar, bajo una atmósfera inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno libre de oxígeno, y opcionalmente en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido

clorhídrico 1 N en éter dietílico. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía entre 50°C y 250°C.



5 Los intermedios de pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH de fórmula (II), en la que L es un radical de fórmula $-O-R^3$, estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VIII), en la que W_4 es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, un halógeno o un triflato, con un intermedio de fórmula (X) en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido, tetralina, sulfolano y similares, bajo una atmósfera inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno libre de oxígeno, y en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio o similar. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre 50°C y 250°C.
 10

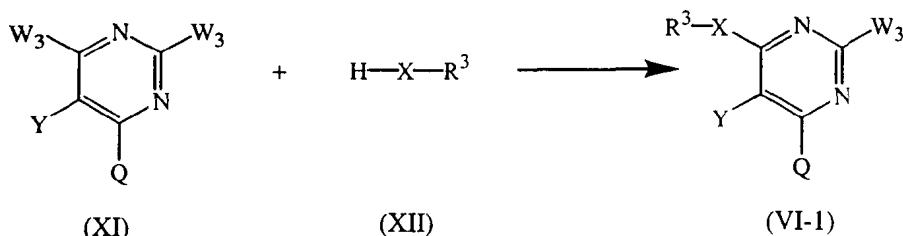


15 Los intermedios de pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH de fórmula (II) se pueden preparar adicionalmente convirtiendo los intermedios de fórmula (II) entre sí de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.
 15

Los intermedios de pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH de fórmula (II) se pueden convertir en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica como se describen aquí anteriormente para la preparación de las formas de N-óxido de los compuestos de fórmula (I).

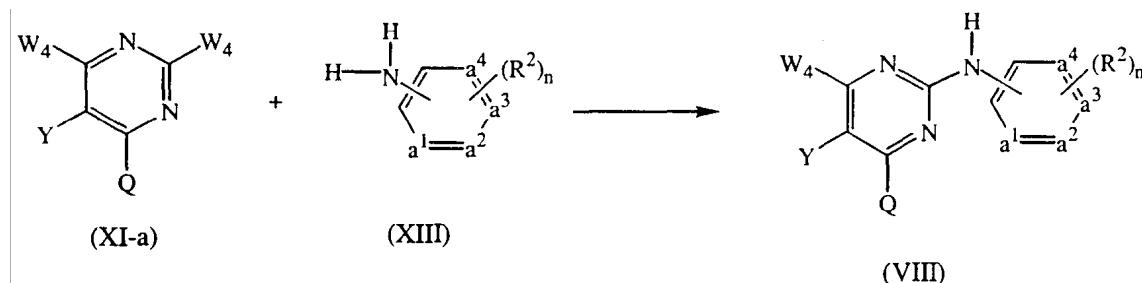
20 Por ejemplo, los intermedios de pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH de fórmula (II), en la que Q es un halógeno, se pueden convertir en los intermedios correspondientes, en los que Q es $-NR^4H$, usando NH_2R^4 como reactivo en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano y similar, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *N,N*-diétiletanamina o *N,N*-diisopropiletilamina o similar. En el caso de que R^4 contenga un resto hidroxi, puede ser conveniente realizar la reacción anterior con una forma protegida de NH_2R^4 , en la que el resto hidroxi lleva un grupo protector adecuado P, siendo, por ejemplo, un grupo trialquilsililo, y eliminando posteriormente el grupo protector de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica.
 25

25 Los intermedios de fórmula (VI), en la que L es $-X-R^3$, estando representados dichos intermedios por la fórmula (VI-1), se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de pirimidina de fórmula (XI), en la que cada W_3 es como se ha definido anteriormente, con HXR^3 (XII) en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, 2-propanol o similar, y en presencia de una base, tal como, por ejemplo, *N,N*-diétiletanamina o *N,N*-diisopropiletilamina o similar. Los isómeros regio-específicos diferentes se pueden formar y se pueden separar entre sí usando técnicas de separación adecuadas tales como, por ejemplo, cromatografía.
 30

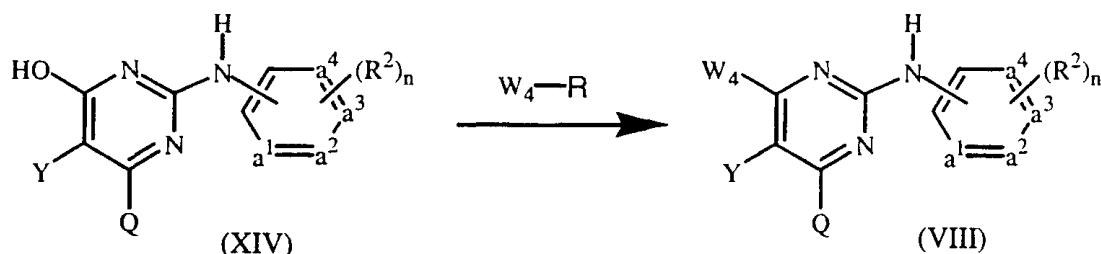


Los intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XI-a), en la que W_4 es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, un halógeno, con un intermedio de fórmula (XIII) en un

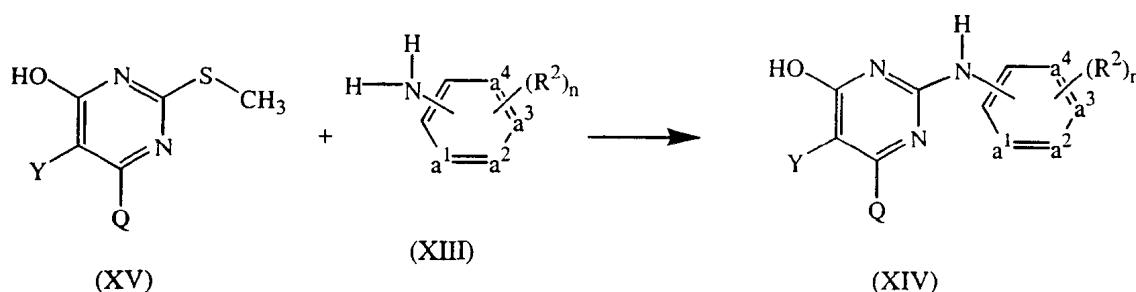
disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,4-dioxano o similar, en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N en éter dietílico. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre 50°C y 250°C.



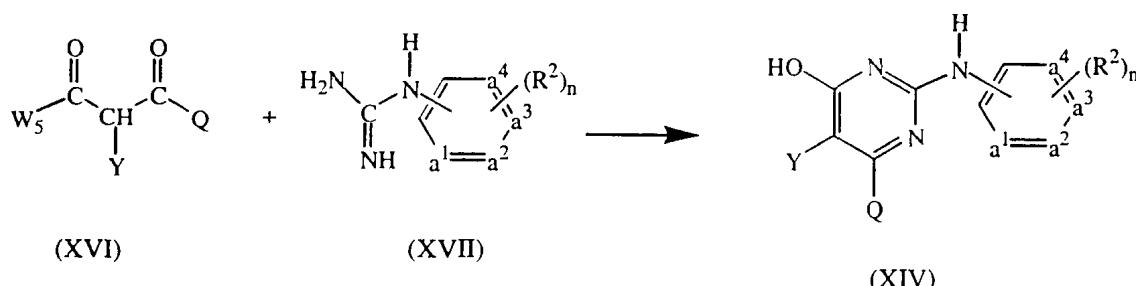
- 5 Alternativamente, los intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XIV) con un agente que introduce un grupo saliente, en la que W_4 representa el grupo saliente y R representa el resto del agente que introduce un grupo saliente; los ejemplos de agentes que introducen un grupo saliente adecuados son oxicloruro de fósforo, anhídrido trílico, o un derivado funcional de los mismos, bajo una atmósfera inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno libre de oxígeno. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre 20°C y 150°C.
- 10



- 15 Los intermedios de fórmula (XIV) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XV), o un derivado funcional del mismo, con un intermedio de fórmula (XIII). Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones libres de disolventes, o en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, diglima, tetralina o similar, bajo una atmósfera inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno libre de oxígeno, y opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio o similar. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre 100°C y 250°C.

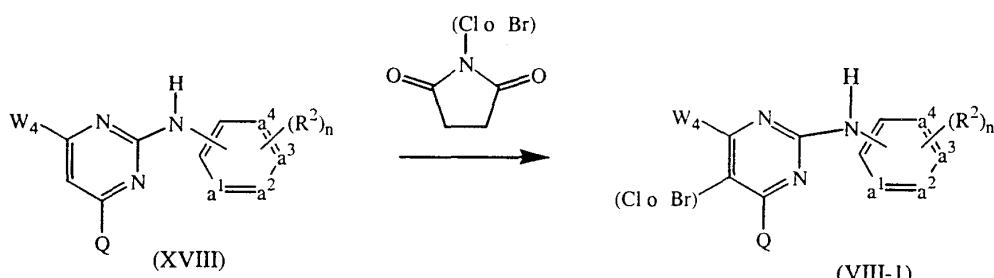


- 20 Los intermedios de fórmula (XIV) también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XVI), en la que W_5 es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, alquiloxi de C_{1-6} , e Y y Q son como se han definido para un intermedio de fórmula (II), con un intermedio de fórmula (XVII) en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, etanol o similar, y en presencia de una base, tal como, por ejemplo, etóxido de sodio o similar, bajo una atmósfera inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno libre de oxígeno. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre 20°C y 125°C.



5

Una manera conveniente de preparar un intermedio de fórmula (VIII), en la que Y es un átomo de bromo o de cloro, estando representados dichos intermedios por la fórmula (VIII-1), implica la introducción de un átomo de bromo o de cloro en un intermedio de fórmula (XVIII), en la que W_4 es como se ha definido anteriormente, usando *N*-bromosuccinimida o *N*-clorosuccinimida en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, cloroformo, tetracloruro de carbono o similar. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre 20°C y 125°C.



De una manera análoga a la conversión de intermedios de fórmula (II), en la que Q es un halógeno, en intermedios de fórmula (II), en la que Q es $-\text{NHR}^4$, también se pueden convertir los intermedios de fórmula (VI), (VIII) y (XI).

- 10 Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos anteriormente 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 formas de sales diastereoisoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoisoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica una cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras se pueden derivar también de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Con preferencia, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Dichos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.
- 15
- 20

Se apreciará por las personas expertas en la técnica que en los procedimientos descritos anteriormente los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser bloqueados mediante grupos protectores.

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

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

El uso de grupos protectores se describe ampliamente en las publicaciones 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2^a edición, T. W. Green y P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

- 35 Como se describe aquí anteriormente, los compuestos de la presente invención son profármacos. Los profármacos son derivados farmacológicamente aceptables de fármacos per se. Tras la administración al sujeto que los necesita, los profármacos sufren una conversión a la especie fisiológicamente activa. Esta conversión puede implicar una escisión enzimática o química de una funcionalidad en el profármaco, dando así como resultado la liberación del compuesto activo correspondiente. Se incorpora aquí de ese modo la referencia de Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8^a ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15) que describe profármacos de forma general.

- 40 Los presentes compuestos se hidrolizan en condiciones fisiológicas, liberando los derivados de pirimidinas inhibidoras de la replicación del HIV correspondientes (inhibidores de la transcriptasa inversa) de fórmula (II) o (II'). La ventaja de los profármacos es que pueden proporcionar una mayor biodisponibilidad que la que se podría obtener si se administrase el compuesto activo per se; una biodisponibilidad retrasada; una distribución potenciada en tejidos seleccionados, o una mayor penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central); un metabolismo y velocidad de excreción alterados; una mayor solubilidad. Una mayor solubilidad puede permitir la administración mediante inyección o mediante disolución, siendo esta última especialmente preferida cuando los pacientes son niños, personas ancianas o personas con dificultades para tragar. Una mayor solubilidad puede potenciar la biodisponibilidad, y también puede contribuir a una mejora de la carga de fármaco por forma de dosificación unitaria, lo que puede reducir la carga de pastillas del paciente y por tanto mejorar
- 45
- 50

el cumplimiento del paciente. También puede proporcionar la posibilidad de incrementar la cantidad de fármaco administrada diariamente.

Debido a su conversión en condiciones fisiológicas en pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH de fórmula (II) o (II'), los presentes compuestos muestran propiedades antirretrovirales, en particular contra el Virus de la

5 Inmunodeficiencia Humana (VIH), que es el agente etiológico del Síndrome de Inmuno-Deficiencia 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 inmunitario. Como resultado, un paciente infectado presenta un número continuamente decreciente de células T-4, que además se comportan anormalmente. Por tanto, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir infecciones y neoplasias, y el sujeto infectado por VIH muere usualmente por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas con infección por VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central, caracterizado por una desmielinización progresiva, que da como resultado demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por VIH también se ha asociado además con la neuropatía periférica, la linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y el complejo relacionado con el SIDA (ARC).

10 15 Los presentes compuestos también muestran actividad contra cepas del VIH mutirresistentes a fármacos, en particular cepas del VIH-1 mutirresistentes a fármacos; en particular, los presentes compuestos muestran actividad contra cepas del VIH, especialmente cepas del VIH-1, que han adquirido resistencia frente a 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 20 las especies activas de los profármacos de la presente invención. También presentan poca o ninguna afinidad de unión por glicoproteína ácida α -1 humana.

25 Debido a su conversión en compuestos que tienen propiedades antirretrovirales, particularmente propiedades anti-VIH, especialmente actividad anti-VIH-1, los compuestos de fórmula (I) o (I'), sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, son útiles en el tratamiento o prevención de infecciones víricas. En general, los compuestos de la presente invención 30 pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia está mediada por, o depende de, la enzima transcriptasa inversa. Las afecciones que pueden ser prevenidas o tratadas con los compuestos de la presente invención, especialmente las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo relacionado con SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), así como enfermedades crónicas del SNC causadas por retrovirus, tales como, por ejemplo, la demencia mediada por VIH y la esclerosis múltiple.

35 Los presentes compuestos de fórmula (I) o (I'), o cualquier subgrupo de los mismos, se pueden usar por lo tanto como medicinas, especialmente contra afecciones mencionadas anteriormente. Se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de las afecciones mencionadas anteriormente. Dicho uso como medicina o 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 el VIH-1.

40 45 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I) o (I'), se proporciona un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que sufren, o un método para prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, sufran infecciones víricas, especialmente infecciones por VIH. Dicho método comprende la administración, preferiblemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímica posible del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

50 55 La presente invención también proporciona composiciones para tratar infecciones víricas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I') y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 Los compuestos de la presente invención, o cualquier subgrupo de los mismos, se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, se pueden citar todas las composiciones usualmente empleadas para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de una sal de adición, como ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo el cual puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para una administración por vía oral, rectal, percutánea, o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones o disoluciones; 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 cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, por lo menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Se pueden preparar 5 disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende una disolución salina, una disolución de glucosa o una mezcla de una disolución salina y una disolución 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 preparaciones en forma sólida que se destinan a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el 10 vehículo comprende opcionalmente un agente activador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos los cuales no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo como un parche transdérmico, como una unción puntual, o como una 15 pomada.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por inhalación o insuflamiento por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración por esta vía. De este modo, en general, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones, suspensiones o 20 polvos secos por inhalación oral o insuflamientos es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosis unitaria, como se usa aquí, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad 25 una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosis unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables, y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Puesto que los presentes compuestos son profármacos, que se han de convertir en los compuestos activos per se, se apreciará que su dosis a administrar será tal para liberar una cantidad terapéutica o profiláctica eficaz del compuesto activo per se con la conversión. Como se usa aquí anteriormente o aquí en lo sucesivo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I') definirá tal cantidad de un compuesto de fórmula (I) o (I') que permita la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo correspondiente per se con la conversión. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz del derivado de pirimidina inhibidor de la 30 replicación del VIH correspondiente per se sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, 35 cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias que contienen, por ejemplo, 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por dosis farmacéutica unitaria.

La dosis y la frecuencia exacta de administración dependen del compuesto de fórmula (I) o (I') particular usado, de la 40 afección particular que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, peso, del estado de salud general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad eficaz diaria se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del 45 médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidad eficaz diaria mencionados anteriormente aquí son únicamente orientativos, y no pretenden limitar el alcance o uso de la invención de ninguna manera.

Los presentes profármacos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como 50 antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones víricas. También se pueden usar solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de las infecciones víricas. Los presentes compuestos se pueden usar en vacunas y métodos para proteger a los individuos frente a las 55 infecciones víricas durante un período de tiempo prolongado. Los profármacos se pueden emplear en dichas vacunas ya sea solos o junto con otros compuestos de esta invención, o junto con otros agentes antivirales, de manera consistente con la utilización convencional de inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. De este modo, los presentes compuestos se pueden combinar con adyudantes farmacéuticamente aceptables, empleados convencionalmente en vacunas, y se pueden administrar en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a individuos durante un período de tiempo prolongado frente a la infección por el VIH.

La combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de fórmula (I) o (I') se puede usar como una medicina. De este modo, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) o (I'), y (b) otro compuesto antirretroviral, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en un tratamiento anti-VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una única 60 preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden

ser compuestos antirretrovirales conocidos, tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanoespermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfonoformiato trisódico); inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por ejemplo zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxi-inosina; ddI), zalcitabina (didesoxicitidina, ddC) o lamivudina (2'-3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir, y similares; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, tales como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delarvidina, TMC-120, TMC-125, y similares; compuestos del tipo TIBO (tetrahidroimidazo-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-ona y tiona), por ejemplo (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-tiona; compuestos de tipo α -APA (α -anilinofenilacetamida), por ejemplo α -(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y similares; inhibidores de las proteínas transactivantes, 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 la fusión, por ejemplo T-20, T-1249, AMD-3100, y similares; inhibidores de la integrasa vírica; inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por ejemplo tenofovir y similares; inhibidores de la ribonucleótido reductasa, por ejemplo hidroxiurea y similares.

Administrando los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales que atacan diferentes sucesos en el 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, debido a que cada componente de la combinación actúa en un sitio diferente de la replicación del VIH. El uso de tales combinaciones puede reducir la dosis de un determinado agente antirretroviral convencional que sería necesaria para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación a cuando ese agente se administra como una monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la terapia antirretroviral individual convencional, a la vez que no interfieren con la actividad antiviral de los agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a las terapias con un solo agente, minimizando a la vez cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

Los profármacos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con agentes inmunomoduladores, por ejemplo levamisol, bropirimina, anticuerpo anti-interferón alfa humano, interferón alfa, interleucina 2, metionina encefalina, dietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y similares; antibióticos, por ejemplo isetionato de pentamidina y similares; agentes colinérgicos, por ejemplo tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina y similares, para prevenir o combatir la infección y las enfermedades o los síntomas de enfermedades asociadas con infecciones por el VIH, como SIDA y ARC, por ejemplo demencia. Un compuesto de fórmula (I) o (I') también se puede combinar con otro compuesto de fórmula (I) o (I').

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

Parte experimental

En las preparaciones descritas más abajo de los compuestos intermedios y compuestos finales, HPLC representa cromatografía de líquidos de altas prestaciones.

40 A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

Reacción en una atmósfera de argón. Una disolución de 2,4,6-trimetilbencenamina (0,00461 moles) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió a una disolución de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (0,00439 moles) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió *N,N*-bis(1-metiletil)etanamina (0,00548 moles). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 20 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 1:5, 1:2 y 1:1 CH₂Cl₂:hexano). Se recogieron dos grupos de fracciones puras, y su disolvente se evaporó, produciendo 0,35 g (24%) de 5-bromo-4-cloro-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-2-pirimidinamina (interm. 1) y 0,93 g (65%) de 5-bromo-2-cloro-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-4-pirimidinamina (interm. 2).

Ejemplo A2

- 55 a) Se combinaron 4-hidroxi-5-cloro-2-metiltiopirimidina (0,0156 moles) y 4-aminobenzonitrilo (0,078-moles) como una masa fundida y se agitaron a 180-200°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se trituró secuencialmente con CH₂Cl₂ hirviendo y CH₃CN para obtener compuesto puro 95%, que se secó, produciendo 1,27 g (33%) de 4-[(5-cloro-4-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (interm. 3; p.f. >300°C).
- b) Se añadió POCl₃ (10 ml) al intermedio (3) (0,0028 moles). El matraz se equipó con un condensador y se calentó hasta 80°C durante 35 minutos. El material se paralizó en hielo, y el precipitado resultante se recogió

5 y se lavó con agua (50 ml). La muestra se secó. Una fracción de la misma se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna. Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 4-[(4,5-dicloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (interm. 4).

10 c) La mezcla de intermedio (4) (0,0132 moles) en tetrahidrofurano (75 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente HCl en éter dietílico (0,0145 moles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, produciendo 3,98 g de monohidrocloruro de 4-[(4,5-dicloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (interm. 5).

Ejemplo A3

15 a) Se añadieron 2,4,5,6-tetracloropirimidina (0,0134 moles), 1,4-dioxano (30 ml), 2,4,6-trimetilanilina (0,0134 moles), y *N,N*-bis(1-metiletil)etanamina (0,0136 moles) a un matraz bajo argón, y se agitó a 55°C durante 16 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /hexano 1/4, y 1/2). Las fracciones deseadas se recogieron y su disolvente se evaporó, produciendo 0,15 g 4,5,6-tricloro-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-2-pirimidinamina (interm. 6) y 3,15 g 2,5,6-tricloro-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-4-pirimidinamina (interm. 7).

20 b) Una mezcla de intermedio 7 (0,00474 moles) en NH_3 , (2,0 M en 2-propanol; 20 ml) se calentó en una vasija de presión a 75-80°C durante 40 horas. La temperatura se aumentó hasta 110-115°C. El disolvente se evaporó para producir 1,85 g de residuo. La muestra se calentó con NH_3 (0,5 M en 1,4-dioxano; 20 ml) a 125°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó, produciendo 1,7 g de una mezcla de dos isómeros, es decir, 2,5-dicloro-*N*4-(2,4,6-trimetilfenil)-4,6-pirimidindiamina (interm. 8) y 5,6-dicloro-*N*4-(2,4,6-trimetilfenil)-2,4-pirimidindiamina (interm. 9).

Ejemplo A4

25 a) Una mezcla de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (0,12 moles) en POCl_3 (90 ml) se agitó y se puso a reflujo en argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 750 ml de hielo/agua, y el sólido se separó mediante filtración. El sólido se suspendió en 500 ml de agua, y el pH de la suspensión se ajustó a neutro añadiendo una disolución de NaOH al 20%. El sólido se separó nuevamente mediante filtración, se suspendió en 200 ml de 2-propanona, y se añadieron 1000 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla se calentó hasta que todo el sólido se hubo disuelto. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la capa acuosa se separó, y la capa orgánica se secó. Durante la eliminación del agente de secado mediante filtración, se formó un sólido blanco en el filtrado. Tras el enfriamiento del filtrado en el congelador, seguido de filtración, se produjeron 21,38 g (77,2%) de 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (interm. 10).

30 b) El intermedio (10) (0,005 moles), 1-bromo-2,5-pirrolidindiona (0,006 moles) y triclorometano (10 ml) se combinaron en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice (2 g), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /hexano 9/1). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,31 g (84,5%) de 4-[(5-bromo-4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (interm. 11).

Ejemplo A5

35 A un matraz bajo argón se añadió 4-amino-2,5,6-tricloropirimidina (0,08564 moles), 4-amino-benzonitrilo (0,1071 moles), 1-metil-2-pirrolidinona (17 ml) y HCl en éter dietílico (1M; 85,6 ml). La mezcla se colocó en un baño de aceite a 130°C bajo una corriente de nitrógeno hasta que el éter desapareció. Se añadieron otros 10 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. La mezcla se calentó a 145°C durante 16 horas en argón. Se añadió 1,4-dioxano. La mezcla se puso a reflujo, se enfrió, y después se filtró. El filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH 1 N, y después se filtró. El sólido se disolvió en 2-propanona, se evaporó sobre gel de sílice, y se cromatógrafió usando 1-3% de 2-propanona en hexano como eluyente. Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,63 g (6,8%) de 4-[(4-amino-5,6-dicloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (interm. 12).

Ejemplo A6

40 a) A un matraz bajo argón que contiene intermedio (1) (0,00107 moles) se añadió éter. A esta disolución homogénea se añadió HCl/éter dietílico (1M; 0,00109 moles). El disolvente se evaporó, y se añadieron 1,4-dioxano (35 ml) y 4-aminobenzonitrilo (0,00322 moles). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 4 días. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó para dar 0,79 g de aceite ámbar. El aceite se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo los residuos 1 y 2. El residuo 1 se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 0 y 2% de $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,0079 g (2,0%) de 4-[[5-cloro-2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidinil]amino]benzonitrilo (interm. 13).

El residuo 2 se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 0 y 2% de $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,0044 g (1,0%) de 4-[[5-bromo-2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidinil]amino]benzonitrilo (interm. 14).

5 b) A un matraz que contiene intermedio 2 (0,00285 moles) se añadió éter. A esta disolución homogénea se añadió HCl en éter dietílico (1M; 0,00855 moles). El disolvente se evaporó, y se añadió 1,4-dioxano (20 ml). Finalmente, se añadieron 4-aminobenzonitrilo (0,00291 moles) y 1,4-dioxano (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó y se puso a reflamo durante siete días. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH 1 M, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), y el precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 0,15 g (13%) de 4-[[5-bromo-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (interm. 15). El 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (interm. 16) se preparó según un procedimiento análogo.

Ejemplo A7

15 a) Una mezcla 3:1 de intermedio (8) e intermedio (9) [según se preparó en el ejemplo A3b] y 4-aminobenzonitrilo (0,01422 moles) se calentó en una vasija de presión a 180°C durante 5 horas. La muestra se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 diluido, se secó sobre K_2CO_3 , se filtró, y se evaporó. Se agitó en CH_3CN , y el precipitado resultante se eliminó mediante filtración. El filtrado se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,17 g de trifluoroacetato de 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (1:1) (interm. 17).

Ejemplo A8

20 20 Se añadió HCl en éter dietílico (1M; 0,0045 moles) a una suspensión de intermedio (4) (0,003 moles) en 1,4-dioxano (5 ml), y se agitó en argón en un tubo sellable. La mezcla se calentó para evaporar el éter dietílico, y se añadió 2,4,6-trimetilbencenamina (0,009 moles). El tubo se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó hasta 150°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente gel de sílice (2,2 g) y CH_3OH (50 ml). Tras evaporar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5:0,45:0,05 hasta 99:0,9:0,1). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, produciendo 0,80 g (73,4%) de 4-[[5-cloro-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (interm. 18). El 4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo (interm. 19) se preparó según un procedimiento análogo.

Ejemplo A9

30 Una mezcla de intermedio (5) (0,0025 moles) y 2,6-dibromo-4-metilbencenamina (0,0075 moles) en 1,3-dioxano (5,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente en argón se calentó y se agitó a 160°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporación giratoria sobre gel de sílice (2,0 g). El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente hexano: CH_2Cl_2 1:1; CH_2Cl_2 puro; 0,5%, 1% (NH_4OH al 10% en CH_3OH) en CH_2Cl_2) para 90% de pureza. La recristalización produjo 0,15 g (12,2%) de 4-[[5-cloro-4-[(2,6-dibromo-4-metilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (interm. 20; 95% de pureza).

Ejemplo A10

40 Se añadió NaH (0,0075 moles; suspensión al 60% en aceite) a una suspensión de 2,4,6-trimetilfenol (0,0075 moles) en 1,4-dioxano (5 ml) en un tubo sellable en argón. La mezcla se agitó durante 15 minutos, y se añadió intermedio (4) (0,0025 moles). El tubo se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó hasta 150°C durante 15 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Tras añadir gel de sílice (2,0 g), el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de eluyente: CH_2Cl_2 :hexano 9:1 hasta 100:0; después $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 100:0:0 hasta 97:2,7:0,3). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, produciendo 0,73 g (80,2%) de 4-[[5-cloro-4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (interm. 21).

Ejemplo A11

50 Se añadieron NaH, suspensión al 60% en aceite (0,003 moles) y 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) a una suspensión de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (0,003 moles) en 1,4-dioxano (3 ml) en un tubo sellable en argón. Después de que el H_2 se hubo desprendido, se añadió intermedio (11) (0,001 moles). El tubo se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó hasta 160°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se transfirió a un vaso de precipitados y se diluyó con metanol (20 ml). Se añadió agua (200 ml) gota a gota. La mezcla acuosa se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 (3 x 300 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice (1 g). El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ desde 100/0/0 hasta 98/1,8/0,2). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con CH_3CN caliente, se separó por filtración, y después se secó, produciendo 0,20 g (47,6%) de 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (interm. 22).

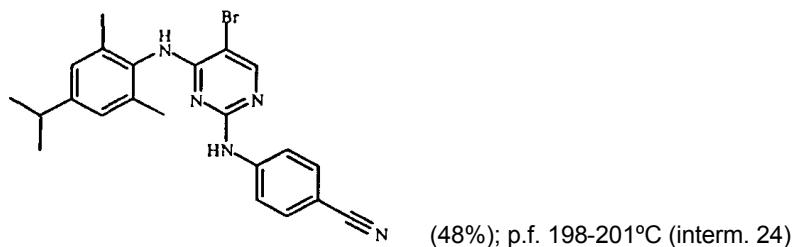
Ejemplo A12

5 A una vasija de presión bajo argón se añadió intermedio 12 (0,00286 moles), 4-ciano-2,6-dimetilanilina (0,00571 moles), HCl 1M en éter dietílico (0,00140 moles) y 1,4-dioxano (8 ml). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite bajo una corriente de nitrógeno hasta que todos los disolventes se evaporaron. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 220-240°C durante 3 horas. El calentamiento se continuó a 210-220°C durante 6 horas. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano, se evaporó, se repartió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1 N, se filtró, las capas orgánicas se secaron con carbonato de potasio y se evaporaron. El compuesto deseado se aisló y se purificó mediante cromatografía de fase inversa preparativa. Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,0165 g (1,1% tras la liofilización) de trifluoroacetato de 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (1:1) (interm. 23).

10

Ejemplo A13

15 Una mezcla de intermedio (11) (0,0011 moles), 2,6-dimetil-4-(2-propil)bencenamina (0,0011 moles), N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalendiamina (0,0022 moles) y HCl 1 M en éter (2,3 ml) (0,0023 moles) en 1,4-dioxano (25 ml) se agitó y se calentó hasta 95°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones combinadas que contienen el material deseado se liofilizaron para producir 0,23 g de

**Ejemplo A14**

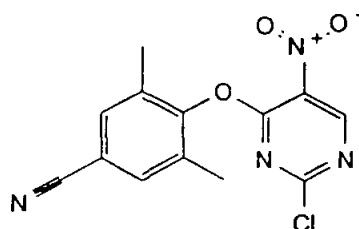
20 Se añadió N,N-di(metiletil)etanamina (0,0024 moles) a 4-amino-2,6-dimetil-3,4-benzonitrilo (0,00219 moles) y 4-[[5-bromo-4,6-dicloro)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (0,00218 moles). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 155-160°C con agitación durante 1,5 días. La muestra se enfrió hasta la temperatura ambiente. La muestra se trató con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2). La purificación se terminó a través de HPLC preparativa para producir 0,05 g de 4-[[5-bromo-4-cloro-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (5,0%); p.f. 259-260°C (interm. 25).

Ejemplo A15

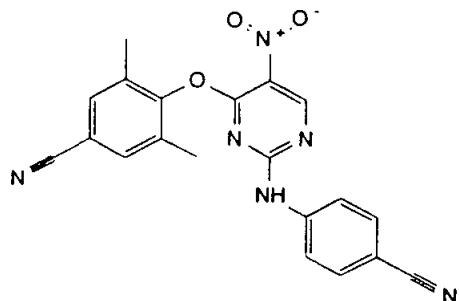
25 Se añadieron secuencialmente 2,4,6-trimetilbencenamina (0,0022 moles) y N,N-di(metiletil)-etanamina (0,0024 moles) a una disolución de 4-[[5-bromo-4,6-dicloro)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (0,00218 moles) en 1,4-dioxano (10 ml). El tubo se cerró herméticamente, y la suspensión se calentó hasta 120-130°C en un baño de aceite mientras se agitaba durante 90 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió más N,N-di(metiletil)-etanamina (15 ml), y la muestra se volvió a calentar hasta 120-130°C durante 64 horas. La reacción se calentó a 150°C durante 6 días. La muestra se enfrió hasta la temperatura ambiente. La muestra se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con NaOH 1M frío. La fase acuosa se volvió a lavar con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2). La muestra se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para producir 0,53 g de 4-[[5-bromo-4-cloro-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (54,9%); p.f. 220-221°C (interm. 26).

Ejemplo A16

Una mezcla de 4-aminobenzonitrilo (0,0043 moles) y



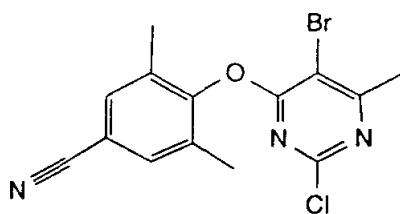
40 (0,0021 moles) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó a 100°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El residuo sólido se trituró, y el residuo se secó a vacío a 40°C durante 16 horas, produciendo 0,452 g de



(55%); p.f. >300°C (interm. 27).

Ejemplo A17

A una vasija de presión se añadió



5

(0,00567 moles), 4-aminobenzonitrilo (0,01163 moles) y 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron acetonitrilo y agua. El precipitado resultante se filtró, y el sólido se recristalizó con acetonitrilo para dar 1,27 g de 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-metil-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (52); p.f. 260-262°C (interm. 28).

10 Ejemplo A18

Se combinaron intermedio (11) (0,001 moles) y 2,6-dimetil-4-aminobenzonitrilo (0,00473 moles) y se calentaron hasta 150°C, mientras se agitaba durante 16 horas. La muestra se disolvió en CH₃OH y se evaporó sobre gel de sílice (1 g) y se eluyó con hexano:CH₂Cl₂ 1:1, CH₂Cl₂:hexano 4:1, y CH₂Cl₂ puro (2 l). Las fracciones deseadas se evaporaron, y el residuo se secó a vacío durante 16 horas a 45°C. El residuo así obtenido se transfirió a un vial de 4 ml en CH₂Cl₂, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,120 g de 4-[[5-bromo-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (28,6%); p.f. 277-280°C (interm. 29).

Ejemplo A19

Se calentaron 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-cloro-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (0,00250 moles) y NH₃/1,4-dioxano 0,5M (0,015 moles) en una vasija de presión a 150°C durante 4 días. La muestra se dejó reposar en condiciones ambientales durante 2 días. Se añadió agua lentamente a la mezcla hasta que se formó un precipitado. La mezcla se agitó durante 2 horas y se filtró. El sólido se recristalizó en CH₃CN para obtener 0,58 g (fracción 1). El filtrado se evaporó (fracción 2). Ambas fracciones se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂. El residuo resultante de la fracción deseada se recristalizó en CH₃CN para producir 0,44 g de 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (40,5%). La muestra se secó a 80°C durante 16 horas a 0,2 mm Hg (interm. 30). El 4-[[4-amino-5-cloro-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (interm. 31) se preparó según un procedimiento análogo.

Ejemplo A20

30 Se añadieron 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-cloro-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (0,000660 moles), tetrahidrofurano (1 ml), y 1-pirrolidinetanamina (0,00198 moles) a una vasija de presión. La mezcla se calentó a 75°C durante 16 horas. Se añadió CH₂Cl₂, y la mezcla se lavó con agua, se secó, se filtró, y el filtrado se evaporó. La purificación usando cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con metanol:cloruro de metileno 1:9, produjo un sólido que se redissolvió en CH₃CN. Se añadió HCl/éter dietílico 1,0M (0,48 ml), y la mezcla se enfrió en hielo. La filtración produjo 0,19 g de hidrocloruro de 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-[(1-pirrolidinil)etilamino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (1:1) (50,6%); p.f. 208-210°C (interm. 32).

35 Ejemplo A21

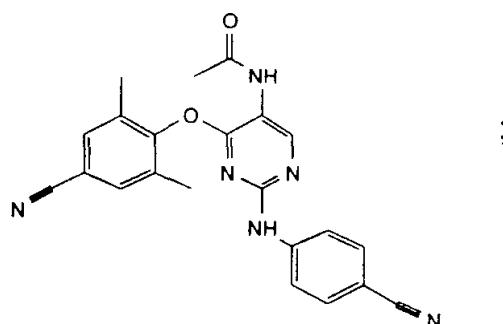
A una vasija de presión se añadió 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-cloro-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (0,00064 moles), tetrahidrofurano (3 ml), O-metilhidroxilamina (0,06 g), tetrahidrofurano y NaOH 1N (0,00067 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, después durante 1 día a 75°C, durante 1 día a 90°C y durante 2 días a 110°C. A O-metilhidroxilamina (0,60 g) se añadió tetrahidrofurano (4 ml) y NaOH al 50%

(0,00719 moles). El líquido se decantó en el matraz de reacción, y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 3 días. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ y con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó.

5 El residuo se cristalizó en CH₃CN, se separó por filtración y se secó, produciendo 0,15 g de 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-(metoxiamino)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (51%); p.f. 185-186°C. La muestra se secó (0,2 mm Hg, 80°C, 16 horas) (interm. 33).

Ejemplo A22

10 Una mezcla de 4-[[5-amino-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (0,00147 moles) en anhídrido de ácido etanoico (10 ml) y 2-propanona (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se calentó entonces hasta 55°C, y se añadió más anhídrido de ácido etanoico (3 ml). La mezcla se retiró del calor después de 18 horas y se agitó durante 6 días a temperatura ambiente. La muestra se concentró mediante evaporación giratoria hasta un sólido. La purificación mediante cromatografía en columna (eluyendo con 0, 0,5, 1, 1,5, 2% (NH₄OH al 10% en CH₃OH) en cloruro de metileno) produjo



15 p.f. 290-295°C. El sólido se secó a vacío durante 16 horas a 60°C (interm. 34).

Ejemplo A23

20 Una mezcla de 4-[[4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-5-nitro-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (0,0005 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) se hidrogenó toda la noche con Pd/C al 10% (0,100 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (3 equiv.; 0,0015 moles), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró mediante evaporación giratoria y se secó a vacío durante 16 horas a 40°C, produciendo 0,15 g de 4-[[5-amino-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (84%); p.f. >300°C (interm. 35).

Ejemplo A24

25 Se combinaron 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-5-nitro-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (0,001 moles), Pd/C al 10% (0,025 g), etanol (20 ml), e hidrazina (0,030 moles) hasta formar una suspensión y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El residuo se recogió en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (1 ml). Se añadió una segunda porción de hidrazina (0,5 g), y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una tercera porción de hidrazina (0,5 ml), y la reacción se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La muestra se concentró mediante evaporación giratoria sobre gel de sílice (1 g) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: 0,5, 1,2%, 10% (NH₄OH en CH₃OH) en CH₂Cl₂). Las fracciones deseadas se purificaron mediante HPLC preparativa para producir 0,24 g de 4-[[5-amino-4-(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (70%); p.f. 224-225°C (interm. 36).

Ejemplo A25

30 Se combinaron intermedio (15) (0,001 moles), trimetil silanoacetileno (0,0012 moles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020 g), Cul (0,010 g) y CF₃COOH/H₂O (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó hasta 110°C durante 10 horas. Se añadieron segundas porciones de los catalizadores Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020 g) y Cul (0,010 g), y CF₃COOH/H₂O (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 horas a 110°C. El material se concentró mediante evaporación giratoria. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa. Las fracciones deseadas se concentraron y se purificaron mediante HPLC de fase inversa preparativa y se secaron con una corriente de N₂, y después a vacío a 40°C durante 16 horas. Rendimiento: 0,011 g de 4-[[5-eticil-4-(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; p.f. 165-175°C (interm. 37).

Ejemplo A26

35 Se combinaron intermedio (15) (0,000906 moles), tributilfenilestannano (0,000906 moles), Pd(PPh₃)₄ (0,002718 moles), y 1,4-dioxano (3 ml) en N₂ en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron hasta 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró mediante evaporación giratoria. La muestra se purificó

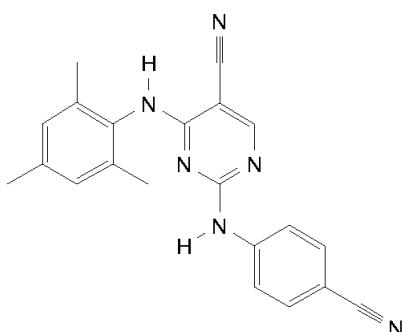
mediante HPLC preparativa de fase inversa, y después se secó en una corriente de argón. El secado a vacío produjo 0,0845 g de 4-[[5-fenil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; p.f. 209-214°C (interm. 38).

Ejemplo A27

- 5 Se combinaron intermedio (15) (0,001 moles), tetraetenilestannano (0,22 ml), 1,4-dioxano (2 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,112 g) en un tubo cerrado herméticamente en argón. La mezcla se agitó y se calentó hasta 100°C durante 16 horas. Se añadieron más tetraetenilestannano y $Pd(PPh_3)_4$. La reacción se colocó en argón, se agitó y se calentó. La reacción se concentró mediante evaporación giratoria y se purificó sobre HPLC preparativa. El material se secó con una corriente de N_2 , y se secó a vacío durante 4 horas a 60°C para obtener 0,422 g de 4-[[5-etenil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo; p.f. 237-242°C (interm. 39).
- 10

Ejemplo A28

- 15 Se combinaron intermedio (15) (0,001225 moles), $CuCN$ (0,001470 moles) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente en argón, después se agitaron y se calentaron hasta 160°C durante 16 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH_2Cl_2 /hexano 1/1, después CH_2Cl_2 puro). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. El sólido se secó (vacío, 40°C, 24 horas, produciendo 0,0864 g de

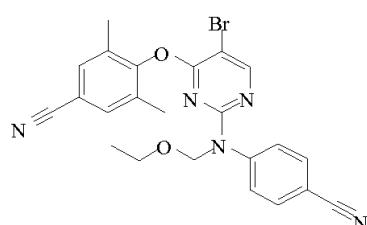


(24%); p.f. 254-259°C (interm. 40).

B. Preparación de los profármacos finales

20 **Ejemplo B1**

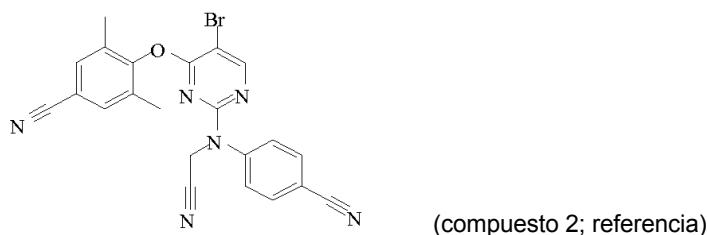
a) Preparación de



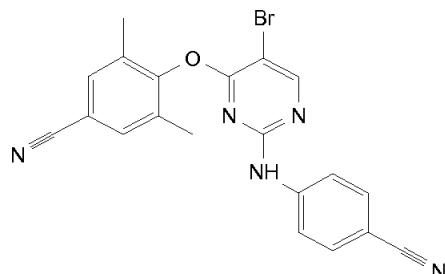
(Compuesto 1; referencia)

- 25 A un matraz bajo argón se añadió NaH al 60% y tetrahidrofurano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió intermedio (22). Tras agitar durante 1 hora, se añadió (clorometoxi)etano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas, y el disolvente se evaporó para dar 2,76 g de un sólido blanco. El sólido se disolvió en acetonitrilo/cloruro de metileno y se evaporó sobre 36 g de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 10% y 20% de acetato de etilo:hexano, dio un sólido blanco. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 :hexano 1:1 y 2:1. Una recristalización con acetonitrilo dio 0,47 g (19%) de compuesto 1 como un sólido blanco; p.f. 181-182°C.

- 30 b) Preparación de



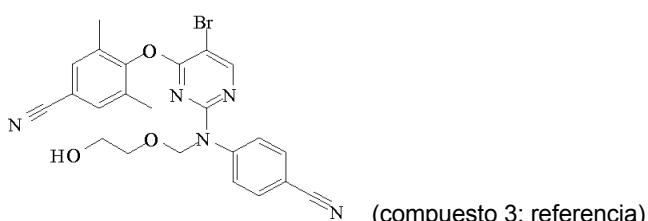
Se añadió *n*-butil-litio (0,010 moles) a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,010 moles) en tetrahidrofurano (300 ml), y se agitó a 0°C. Tras agitar en frío durante 30 minutos,



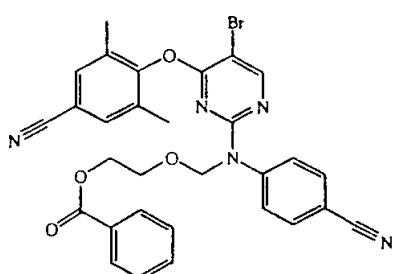
- 5 se añadió (interm. 22) (0,005 moles). La mezcla resultante se agitó en frío durante 15 minutos, momento en el cual se añadió bromoacetonitrilo (0,015 moles), y la temperatura se dejó subir hasta la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días, lo que condujo a la reacción hasta el 50% de terminación. Se paralizó con 0,5 ml de H₂O, la muestra se concentró mediante evaporación giratoria sobre gel de sílice, y se purificó mediante chromatografía ultrarrápida (Biotage Flash 40M, eluyendo con 0, 0,5, 1% (NH₄OH al 10% en CH₃OH) en CH₂Cl₂). La purificación mediante HPLC preparativa, eluyendo en tubos que contienen 1 mmol de NaHCO₃, llevó a cabo la purificación final. El material liofilizado se recogió en agua/CH₂Cl₂ (1:1, total 50 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo 2 veces más con 25 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron de forma giratoria hasta un sólido blanco que se secó a vacío a 65°C durante 18 horas. Rendimiento: 0,10 g (9%) de compuesto 2; p.f. 205-210°C.
- 10

15 Ejemplo B2

Preparación de



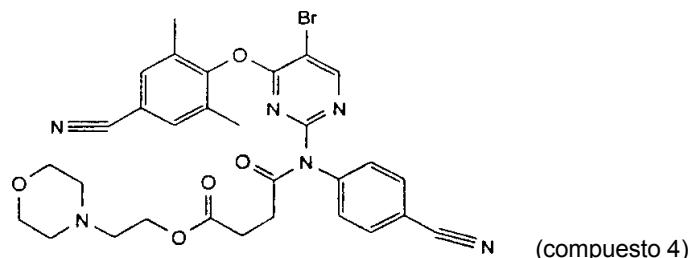
A una disolución homogénea de



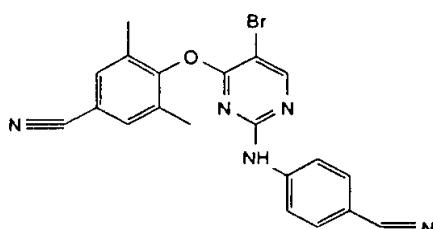
- 20 (0,00162 moles), preparada según el ejemplo B1a, tetrahidrofurano (8 ml) y H₂O (2 ml), se añadió LiOH.H₂O (0,00178 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, el disolvente se evaporó, el sólido se disolvió en cloruro de metileno, la disolución se filtró, y el filtrado se chromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con 0 y 1% de metanol:cloruro de metileno para dar 0,87 g de un sólido blanco. Dos recristalizaciones con acetonitrilo dieron 0,39 g (48,7%) de compuesto 3; p.f. 199-200°C.

25 Ejemplo B3

Preparación de



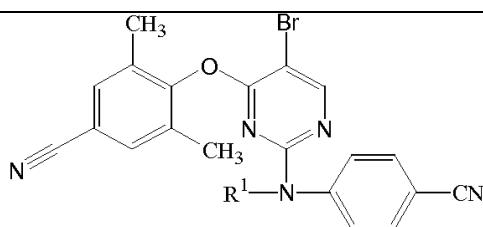
Una suspensión de

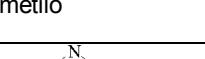


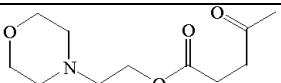
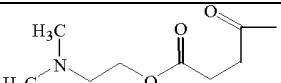
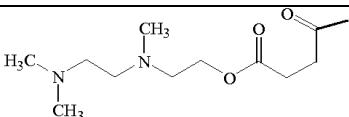
- 5 (interm. 22) (0,0020 moles) en *N*, *N*-dimetilformamida (40 ml) se trató con 0,24 g de NaH en una porción. La mezcla
 10 efervescente se agitó durante 90 minutos para producir una suspensión amarilla brillante. Una mezcla de Cl-C(=O)-
 15 (CH₂)₂-C(=O)-Cl (0,020 moles) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se preparó a -60°C en un baño de hielo seco/2-
 propanol. El resultado de la suspensión anterior se transfirió gota a gota durante 20 minutos vía una cánula a la
 disolución fría de Cl-C(=O)-(CH₂)₂-C(=O)-Cl. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante
 3 días. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió 4-morfolin-etanol (0,063 moles) gota a gota
 durante 15 minutos. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y, tras 18 horas, se vertió en
 éter y se trató con NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo 3 veces con éter, y los
 extractos etéreos combinados se volvieron a lavar 5 veces con agua y se secaron sobre MgSO₄. La concentración
 produjo 1,07 g de un residuo ceroso que se sometió a HPLC de fase inversa preparativa. La liofilización de las
 fracciones apropiadas proporcionó 0,14 g (9,4%) de compuesto 4; p.f. 84-85°C.

La Tabla 1 enumera los compuestos que se prepararon según uno de los Ejemplos anteriores.

Tabla 1



Comp. nº	Ej. nº	R'	Datos físicos (p.f. en °C)
1 (ref.)	B1a	etoximetilo	181-182
5 (ref.)	B1a		144-145
6 (ref.)	B1a	octiloximetilo	115-116
7 (ref.)	B1a	2-metoxietoximetilo	99-100
8	B1a		269-272
9	B1a	Metilsulfonilo	195-196
10	B1a	Fenilsulfonilo	211-214

11	B1a	[4-(trifluorometil)fenil]sulfonilo	239-241
12 (ref.)	B1a	1-oxooctilo	137-138
2 (ref.)	B1b	Cianometilo	205-210
3 (ref.)	B2	2-hidroxietoximetilo	199-200
4	B3		84-85
13	B3		112-114
14	B3		112-114

C. Ejemplo farmacológico

La actividad farmacológica de los presentes compuestos se examinó usando los siguientes ensayos.

Ejemplo C.1

- 5 El metabolismo de los presentes compuestos se estudió en fracciones hepáticas subcelulares (12000 xg) de rata, perro o ser humano. Los compuestos se incubaron a una concentración final de proteína de 30 μ M; las incubaciones se llevaron a cabo hasta 120 minutos a una concentración final de proteína equivalente a 1 mg/ml de proteínas microsómicas. Las reacciones se detuvieron mediante adición de un volumen igual (2 ml) de *N,N*-dimetilsulfóxido. Las muestras se almacenaron a $\leq 18^{\circ}\text{C}$ hasta el análisis. La actividad anti-VIH (IC_{50}) de los incubados se determinó mediante el ensayo descrito más abajo como Ejemplo C.2, y la actividad anti-VIH tras la incubación se comparó con dicha actividad antes de la incubación (también determinada con el ensayo descrito más abajo). La Tabla 2 enumera los valores de IC_{50} antes y después de la incubación en fracciones hepáticas subcelulares.

Ejemplo C.2

- 15 Se usó un procedimiento de ensayo rápido, sensible y automatizado para la evaluación *in vitro* de agentes anti-VIH. Una estirpe de células T4 transformadas con VIH-1, MT-4, que se mostró previamente (Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) que era muy susceptible a y permisiva para una infección por VIH, sirvió como línea celular diana. La inhibición del efecto citopático inducido por VIH se utilizó como el punto final. La viabilidad de las células tanto infectadas con el VIH como falsamente infectadas se evaluó espectrométricamente por medio de la reducción *in situ* de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). La concentración citotóxica del 50% (CC_{50} en μ M) se definió como la concentración del compuesto que reducía la absorbancia de la muestra de control falsamente infectada en un 50%. El porcentaje de protección lograda por el compuesto en células infectadas por VIH se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{OD}_T)_{\text{VIH}} - (\text{OD}_C)_{\text{VIH}}}{(\text{OD}_C)_{\text{MOCK}} - (\text{OD}_C)_{\text{VIH}}} \text{ expresado en \%},$$

- 25 en la que $(\text{OD}_T)_{\text{VIH}}$ es la densidad óptica medida con una concentración dada del compuesto de ensayo en células infectadas por VIH; $(\text{OD}_C)_{\text{VIH}}$ es la densidad óptica medida para las células de control infectadas por VIH no tratadas; $(\text{OD}_C)_{\text{MOCK}}$ es la densidad óptica medida para las células de control falsamente infectadas no tratadas; todos los valores de densidad óptica se determinaron a 540 nm. La dosis que logró una protección del 50% de acuerdo con la fórmula anterior se definió como la concentración inhibitoria del 50% (IC_{50} en μ M).

Tabla 2

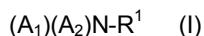
Comp. n°	IC_{50} antes (μ M)	Medio de incubación/tiempo	IC_{50} después (μ M)
5	> 1,000	Rata/120 minutos	0,423

ES 2 559 273 T3

5	> 1,000	Perro/120 minutos	0,785
3	> 1,000	Perro/120 minutos	0,809
1	> 1,000	Perro/120 minutos	0,138
1	> 1,000	Rata/120 minutos	0,175
1	> 1,000	Ser humano/30 minutos	0,293
1	> 1,000	Ser humano/120 minutos	0,165

REIVINDICACIONES

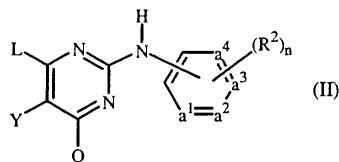
1. Un compuesto de fórmula



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

5 R^1 es $-S(=O)-R^8$, $-S(=O)_2-R^8$, alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo; hidroxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo; aril 1 -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo; Het 1 -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo; $R^9R^{10}N$ -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo;

10 $(A_1)(A_2)N$ - es la forma enlazada covalentemente del intermedio correspondiente de fórmula $(A_1)(A_2)N-H$, en la que dicho intermedio de fórmula $(A_1)(A_2)N-H$ es una pirimidina de fórmula



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

$-a^1=a^2=a^3=a^4$ - representa un radical bivalente de fórmula

15 $-CH=CH-CH=CH-$ (a-1);

$-N=CH-CH=CH-$ (a-2);

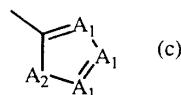
$-N=CH-N=CH-$ (a-3);

$-N=CH-CH=N-$ (a-4);

$-N=N-CH=CH-$ (a-5);

20 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y en el caso de que $-a^1=a^2=a^3=a^4$ - sea (a-1), entonces n puede ser también 5;

cada R^2 es independientemente hidroxi, halo, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)R^6$, cicloalquilo de C_{3-7} , alquenilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, carboxilo, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometoxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula



en la que cada A_1 es independientemente N , CH o CR^6 ; y

30 A_2 es NH , O o NR^6 ; L es alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-10} , alquinilo de C_{2-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , en el que cada uno de dichos grupos puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

* cicloalquilo de C_{3-7} ,

* indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C_{1-6} , hidroxi, alquil C_{1-6} -oxi, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometoxi y alquil C_{1-6} -carbonilo,

35 * fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los sustituyentes definidos para R^2 ; o

L es $-X^1-R^3$ o $-X^2-Alk-R^{11}$ en el que

Alk es alcano C_{1-4} -diilo;

R³ y R¹¹ son, cada uno independientemente, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los sustituyentes definidos en R²; y

X¹ y X² son, cada uno independientemente, -NR⁷-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

5 Q representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, halo, polihalo-alquilo de C₁₋₆ o -NR⁴R⁵; y

10 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, alquilo de C₁₋₁₂, alquil C₁₋₁₂-oxi, alquil C₁₋₁₂-carbonilo, alquil C₁₋₁₂-oxicarbonilo, alquil C₁₋₁₂-tiocarbonilo, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo, en los que cada uno de los grupos alquilo de C₁₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxi, alquil C₁₋₆-oxi, hidroxi-alquil C₁₋₆-oxi, carboxilo, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR¹², -NH-S(=O)R¹², -C(=O)R¹², -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R¹², -C(=NH)R¹², arilo y Het; o

15 R⁴ y R⁵, tomados juntos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azido o mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino-alcano C₁₋₄-diilo;

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

20 R⁷ es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilo de C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; alquilo de C₁₋₆ sustituido con formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquil C₁₋₆-carboniloxi; alquil C₁₋₆-oxi-alquil C₁₋₆-carbonilo sustituido con alquil C₁₋₆-oxicarbonilo;

25 R⁸ es alquilo de C₁₋₆, arilo¹ o Het¹;

20 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄; o

30 R⁹ y R¹⁰ se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH₂-CH₂-Z-CH₂-CH₂-; siendo Z O, NR¹³, CH₂, o un enlace directo;

35 R¹² es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

25 R¹³ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄;

30 R¹⁴ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

35 Y representa hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquenilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquinilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R¹⁴, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR¹⁴, -NH-S(=O)R¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R¹⁴, -C(=NH)R¹⁴ o arilo;

40 p es 1 o 2;

35 arilo¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalo-alquilo de C₁₋₆ y polihalo-alquil C₁₋₆-oxi;

40 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, nitro, polihalo-alquilo de C₁₋₆ y polihalo-alquil C₁₋₆-oxi;

45 Het¹ es un radical heterocíclico (aromático) saturado, parcialmente saturado o insaturado; dicho radical heterocíclico saturado se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo; dicho radical heterocíclico parcialmente saturado se selecciona de imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, dihidrofuranilo, dihidrotienilo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄;

50 Het es un radical heterocíclico (aromático) saturado, parcialmente saturado o insaturado; dicho radical heterocíclico saturado se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos saturados puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; dicho radical heterocíclico parcialmente saturado se selecciona de imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, dihidrofuranilo, dihidrotienilo; y dicho radical

heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con hidroxi;

con la condición de que no estén incluidos

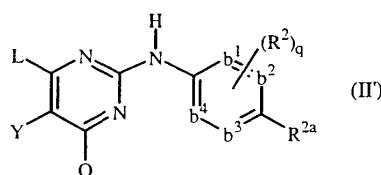
acetonitrilo, [[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil](4,6-dimetil-2-pirimidinil)-amino]-;

5 acetonitrilo, [[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil](4,6-dimetil-2-pirimidinil)amino]-, monohidrocloruro;

1,2-etanodiamina, N-[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil]-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-N',N'-diethilo;

1,2-etanodiamina, N-[2-bromo-4-(1-metiletil)fenil]-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-N',N'-dimetilo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el resto $(A_1)(A_2)N-$ es la forma enlazada covalentemente del intermedio correspondiente de fórmula $(A'_1)(A'_2)N-H$, estando dichos compuestos representados por la fórmula $(A'_1)(A'_2)N-R^1$ (I'), en la que dicho intermedio correspondiente de fórmula $(A'_1)(A'_2)N-H$ es una pirimidina de fórmula



un N -óxido, una sal de adición, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma en la que $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ representa un radical bivalente de fórmula

15 $-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1);

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

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

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

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

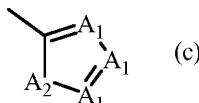
20 $-CH=N-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-6);

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

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 de C_{1-6} sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(metil)aminocarbonilo, alquenilo de C_{2-6} sustituido con ciano, o alquinilo de C_{2-6} sustituido con ciano;

25 cada R^2 es independientemente hidroxi, halo, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)R^6$, cicloalquilo de C_{3-7} , alquenilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -oxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula



30

en la que cada A_1 es independientemente N , CH o CR^6 ; y

A_2 es NH , O , S o NR^6 ;

p es 1 o 2;

R^6 es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

35 y L, Y y Q son como se definen aquí anteriormente para los intermedios de fórmula (II).

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en el que R^1 es $-S(=O)_2R^8$, siendo R^8 alquilo de C_{1-6} , arilo¹ o Het¹; $R^9R^{10}N$ -alquil C_{1-6} -oxicarbonil-alquil C_{1-6} -carbonilo, siendo R^9 y R^{10} seleccionados cada uno

independientemente de alquilo de C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄, o R⁹ y R¹⁰ se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-.

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que L es -X-R³, en el que R³ es fenilo 2,4,6-trisustituido.

5 5. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es hidrógeno, ciano, -C(=O)NH₂ o un átomo de halo.

6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Q es hidrógeno o NR⁴R⁵.

10 7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que -a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH- (a-1), R² es 4-ciano y n es 1.

15 8. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el intermedio de fórmula (II) o (II') es 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; 4-[[5-cloro-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; 4-[[5-bromo-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; 4-[[4-amino-5-cloro-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo; 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; y 4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo;

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

20 9. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como una medicina.

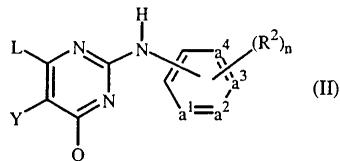
10. El uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana), en el que el compuesto es un compuesto de fórmula



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

R¹ es -S(=O)-R⁸; -S(=O)₂-R⁸; alquil C₁₋₆-oxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo; hidroxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo; aril¹-alquil C₁₋₆-oxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo; Het¹-alquil C₁₋₆-oxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo; R⁹R¹⁰N-alquil C₁₋₆-oxicarbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo;

30 (A₁)(A₂)N- es la forma enlazada covalentemente del intermedio correspondiente de fórmula (A₁)(A₂)N-H, en la que dicho intermedio de fórmula (A₁)(A₂)N-H es una pirimidina de fórmula



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

-a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula

35 -CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

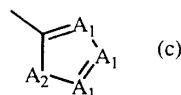
-N=CH-CH=N- (a-4);

-N=N-CH=CH- (a-5);

40 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y en el caso de que -a¹=a²-a³=a⁴- sea (a-1), entonces n puede ser también 5;

cada R² es independientemente hidroxi, halo, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, cicloalquilo de C₃₋₇, alquenilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo,

carboxilo, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -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



- 5 en la que cada A₁ es independientemente N, CH o CR⁶; y
A₂ es NH, O, S o NR⁶;

L es alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alquinilo de C₂₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, en el que cada uno de dichos grupos puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

* cicloalquilo de C₃₋₇,

- 10 * indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, hidroxi, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquil C₁₋₆-carbonilo,
* fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los sustituyentes definidos para R²; o

15 L es -X¹-R³ o -X²-Alk-R¹¹ en el que

Alk es alcano C₁₋₄-diilo;

- 20 R³ y R¹¹ son, cada uno independientemente, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los sustituyentes definidos en R²; y

X¹ y X² son, cada uno independientemente, -NR⁷-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂;

Q representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, halo, polihalo-alquilo de C₁₋₆ o -NR⁴R⁵; y

- 25 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, alquilo de C₁₋₁₂, alquil C₁₋₁₂-oxi, alquil C₁₋₁₂-carbonilo, alquil C₁₋₁₂-oxicarbonilo, alquil C₁₋₁₂-tiocarbonilo, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo, en los que cada uno de los grupos alquilo de C₁₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxi, alquil C₁₋₆-oxi, hidroxi-alquillo C₁₋₆-oxi, carboxilo, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR¹², -NH-S(=O)_pR¹², -C(=O)R¹², -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R¹², -C(=NH)R¹², arilo y Het; o

- 30 R⁴ y R⁵, tomados juntos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azido o mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino- alcano C₁₋₄-diilo;

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

- 35 R⁷ es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilo de C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; alquilo de C₁₋₆ sustituido con formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquil C₁₋₆-carboniloxi; alquil C₁₋₆-oxi-alquillo C₁₋₆-carbonilo sustituido con alquil C₁₋₆-oxicarbonilo;

R⁸ es alquilo de C₁₋₆, arilo¹ o Het¹;

- 35 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄; o

- 40 R⁹ y R¹⁰ se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH₂-CH₂-Z-CH₂-CH₂-; siendo Z O, NR¹³, CH₂, o un enlace directo;

R¹² es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

R¹³ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄;

R¹⁴ es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

- 45 Y representa hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquenilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquinilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

alquilo de C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R¹⁴, alquil C₁₋₆-oxi, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR¹⁴, -NH-S(=O)_pR¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R¹⁴, -C(=NH)R¹⁴ o arilo;

p es 1 o 2;

5 arilo¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalo-alquilo de C₁₋₆ y polihalo-alquil C₁₋₆-oxi;

10 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi, ciano, nitro, polihalo-alquilo de C₁₋₆ y polihalo-alquil C₁₋₆-oxi;

15 Het¹ es un radical heterocíclico (aromático) saturado, parcialmente saturado o insaturado; dicho radical heterocíclico saturado se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano y tetrahidrotienilo; dicho radical heterocíclico parcialmente saturado se selecciona de imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, dihidrofurano, dihidrotienilo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄;

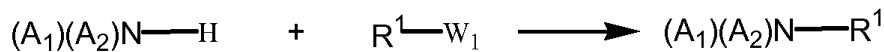
20 Het es un radical heterocíclico (aromático) saturado, parcialmente saturado o insaturado; dicho radical heterocíclico saturado se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano y tetrahidrotienilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos saturados puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; dicho radical heterocíclico parcialmente saturado se selecciona de imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, dihidrofurano, dihidrotienilo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con hidroxi.

25 11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

30 12. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 11, caracterizado por que se mezcla íntimamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado por

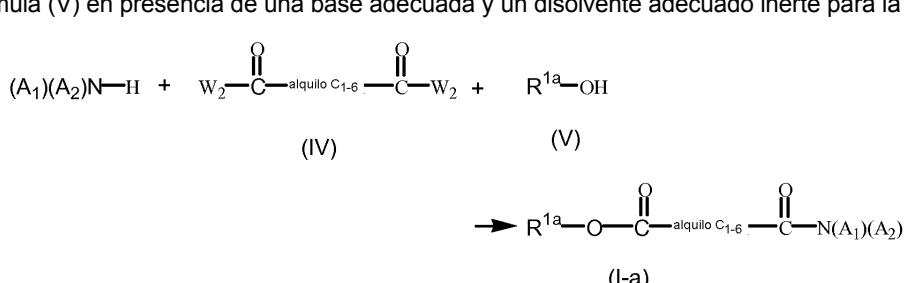
a) hacer reaccionar un intermedio de fórmula (A₁)(A₂)N-H con un intermedio de fórmula (III) en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado inerte para la reacción



(III) (I)

35 siendo W₁ un grupo saliente adecuado, y R¹ y (A₁)(A₂)N- son como se definen en la reivindicación 1;

b) hacer reaccionar un intermedio de fórmula (A₁)(A₂)N-H con un intermedio de fórmula (IV), y un intermedio de fórmula (V) en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado inerte para la reacción



40 siendo W₂ un grupo saliente adecuado, (A₁)(A₂)N-H es como se define en la reivindicación 1, y R^{1a} representa alquilo de C₁₋₆, aril¹-alquilo de C₁₋₆, Het¹-alquilo de C₁₋₆ o R⁹R¹⁰N-alquilo de C₁₋₆;

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 ácidos no tóxica terapéuticamente activa mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, convertir la forma de sal de adición de ácidos en la base libre mediante tratamiento con álcali; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas o formas de *N*-óxido de los mismos.

5 14. Un producto que contiene (a) un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y (b) otro compuesto antirretroviral, como una preparación combinada para uso simultáneo, independiente o secuencial en el tratamiento de la infección por VIH.

10 15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingredientes activos, (a) un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y (b) otro compuesto antirretroviral.