

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 404**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2004 PCT/EP2004/001011**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2004 WO04069812**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2004 E 04707937 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 1597237**

54 Título: **Derivados de pirimidina para la prevención de infección por el VIH**

30 Prioridad:

07.02.2003 WO PCT/EP03/01291

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

27.01.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**HEERES, JAN;
LEWI, PAULUS, JOANNES;
DE JONGE, MARC, RENÉ;
KOYMANS, LUCIEN, MARIA, HENRICUS;
DAEYAERT, FREDERIK, FRANS, DESIRE;
VINKERS, HENDRIK, MAARTEN;
JANSSEN, PAUL, ADRIAAN, JAN;
GUILLEMONT, JÉRÔME, EMILE, GEORGES y
PASQUIER, ELISABETH, THERESE, JEANNE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 598 404 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina para la prevención de infección por el VIH

5 La presente invención se refiere a derivados de pirimidina para la prevención de infección por el VIH. En particular, la presente invención se refiere al uso de los derivados de pirimidina para la fabricación de un medicamento para la prevención de infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) por relaciones sexuales y contacto íntimo relacionado en la pareja, más en particular la prevención de infección por el VIH por sexo vaginal.

El SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) es la cuarta causa más frecuente de mortalidad en el mundo y la causa número uno de mortalidad en África. Todavía no existe un tratamiento o vacuna eficaz contra el SIDA.

10 Por lo tanto, con el fin de ser capaz controlar la epidemia del SIDA/VIH, es de máxima importancia prevenir la transmisión del virus IH.

15 La transmisión sexual es el modo principal de transmisión del VIH. Dicha transmisión sexual del VIH puede prevenirse perfectamente por el uso constante y correcto del preservativo. Sin embargo, a pesar de los intensivos programas de prevención para aumentar el uso del preservativo, los preservativos no se usan aún de manera sistemática, especialmente en las culturas del tercer mundo, y estas culturas están seriamente afectadas por la epidemia del SIDA/VIH. Especialmente en los países en desarrollo, los hombres no aceptan los preservativos, no les gusta usarlos y las mujeres frecuentemente carecen del poder para determinar cuándo, dónde y cómo tendrá lugar el acto sexual y, por lo tanto, frecuentemente no están en posición de imponer el uso de los preservativos.

Por lo tanto, son cruciales las alternativas al uso del preservativo para protegerse de las infecciones transmitidas sexualmente, especialmente el VIH.

20 Una alternativa eficaz a los preservativos son los microbicidas de uso tópico. Un microbicida es una entidad química que puede prevenir o reducir la transmisión de infecciones transmitidas sexualmente cuando se aplica al sitio donde tiene lugar la transmisión.

25 Ya se han evaluado varias categorías de microbicidas para su uso en la prevención de la transmisión del VIH: productos que tienen un modo de acción similar a un tensioactivo detergente (por ejemplo, nonoxinol-9), pero dichos productos pueden causar daño al epitelio vaginal; tampones ácidos; lactobacilos; productos naturales o sintéticos cargados negativamente que interfieren con la unión de VIH a las células diana (por ejemplo, polisacáridos sulfatados); agentes que inhiben la multiplicación de VIH.

La presente invención se refiere al uso de derivados de pirimidina para prevenir la infección por el VIH, para prevenir la transmisión de la infección por el VIH por relaciones sexuales y el contacto íntimo relacionado en la pareja.

30 Los compuestos de pirimidina exhiben actividad de inhibición de la replicación del VIH en animales de sangre caliente infectados por VIH. Se caracterizan particularmente por una capacidad mejorada de inhibir la replicación de cepas mutantes, es decir, cepas que se han vuelto resistentes a fármaco(s) conocido(s) en la técnica (cepas de VIH resistentes a fármaco o múltiples fármacos).

35 Además de su capacidad inhibidora de la replicación del VIH en animales de sangre caliente infectados por VIH, los compuestos también son capaces de prevenir la transmisión de la infección por el VIH en animales de sangre caliente, particularmente en seres humanos, por relaciones sexuales y contacto íntimo relacionado en la pareja. Los compuestos tienen la capacidad de trabajar en forma profiláctica, previniendo así que los animales de sangre caliente se infecten; también son capaces de proporcionar protección posterior a la exposición, que significa que, cuando los presentes compuestos se aplican después de que hayan tenido lugar las relaciones sexuales y el contacto íntimo relacionado en la pareja, todavía son capaces de prevenir la infección por el VIH. Además, los compuestos tienen poca o ninguna actividad inmunosupresora a una dosis terapéutica eficaz.

Se desvelan compuestos estructuralmente relacionados con los presentes compuestos en el estado de la técnica.

Los documentos WO 99/50250 y WO 00/27825 describen aminopirimidinas sustituidas que tienen propiedades de inhibición de la replicación del VIH.

45 El documento WO 97/19065 desvela 2-anilino pirimidinas sustituidas que son útiles como inhibidores de proteínas cinasa.

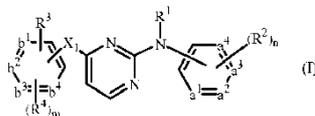
El documento WO 00/62778 se refiere a inhibidores cíclicos de la proteína tirosina cinasa.

El documento WO 98/41512 describe 2-anilino pirimidinas sustituidas útiles como inhibidores de proteínas cinasas.

El documento US 5.691.364 describe derivados de benzamida y su uso como anticoagulantes.

50 El documento WO 00/78731 describe derivados de 5-ciano-2-aminopirimidina como inhibidores de KDR cinasa o de FGFR cinasa útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis.

Así, un aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención de infección por el VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja, en el que el medicamento está en una forma adaptada para ser administrada por vía vaginal, y en el que el compuesto tiene la fórmula

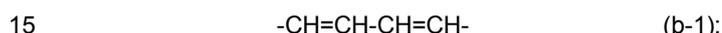


5 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

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



-b¹=b²-b³=b⁴- representa un radical bivalente de fórmula



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

m es 1, 2, 3 y en el caso de que -b¹=b²-b³=b⁴- sea (b-1), entonces m también puede ser 4;

R¹ es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carboniloxi; alquiloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-carbonilo sustituido con alquiloxi C₁₋₆-carbonilo;

25 cada R² es independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometilitio, -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



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

X₁ es NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcano C₁₋₄-diilo, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-alcano C₁₋₄-diil- o alcano C₁₋₄-diil-X₂-;

35 X₂ es NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-;

40 R³ es NHR¹³, NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ o R⁷ y en el que 2 átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono están sustituidos con alcano C₁₋₄-diilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-

5 NR⁹R¹⁰, -C(=O-O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(-O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquino C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; -C(-N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷;

X₃ es NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-alcano C₁₋₄-diil-, -alcano C₁₋₄-diil-X_{2a}-, -alcano C₁₋₄-diil-X_{2b}-alcano C₁₋₄-diilo, -C(=N-OR⁸)-alcano C₁₋₄-diil-;

siendo X_{2a} -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-; y

10 siendo X_{2b} -NH-NH-, -N=N-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-;

R⁴ es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, formilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o R⁷;

15 R⁵ es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo o alquil C₁₋₆-carbonilo; alquiloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-carbonilo sustituido con alquiloxi C₁₋₆-carbonilo;

R⁶ es alquilo C₁₋₄, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o polihaloalquilo C₁₋₄;

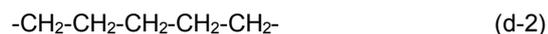
20 R⁷ es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en el que cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}-, -X₃-R^{7a} o R^{7a}-alquilo C₁₋₄;

25 R^{7a} es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en el que cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R⁸);

30 R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo o arilalquilo C₁₋₄;

35 R⁹ y R¹⁰ son, cada uno independientemente, hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo; -CH(=NR¹¹) o R⁷, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ anteriormente mencionados puede opcionalmente y cada uno individualmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, hidroxialquiloxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometilitio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; o

40 R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula



50 R¹¹ es ciano; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o aminocarbonilo; alquil C₁₋₄-carbonilo; alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

5 R¹⁵ es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R¹⁶ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, o R⁷;

p es 1 o 2;

10 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, R⁷ o -X₃-R⁷.

Como se usa anteriormente en este documento o en lo sucesivo, alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tal como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo C₂₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alcano C₁₋₄-diilo define radicales de hidrocarburo bivalente saturados de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metileno, 1,2-etanodilo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodilo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodilo o 1,4-butilideno y similares; cicloalquilo C₃₋₇ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; alqueno C₂₋₆ define radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares; alquino C₂₋₆ define radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un triple enlace tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares; un carbociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando dicho sistema de anillos compuesto de solo átomos de carbono y conteniendo dicho sistema de anillos solo enlaces sencillos; un carbociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando dicho sistema de anillos compuesto de solo átomos de carbono y comprendiendo al menos un doble enlace a condición de que el sistema de anillos no sea un sistema de anillos aromáticos; un carbociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos aromáticos que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando dicho sistema de anillos compuesto de solo átomos de carbono; el término aromático es muy conocido para un experto en la materia y designa sistemas cíclicamente conjugados de 4n + 2 electrones, que es con 6, 10, 14, etc. electrones π (regla de Hückel); un heterociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos que consiste en 1, 2 o 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, conteniendo dicho sistema de anillos solo enlaces sencillos; un heterociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos que consiste en 1, 2 o 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y al menos un doble enlace a condición de que el sistema de anillos no sea un sistema de anillos aromáticos; un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos aromáticos que consiste en 1, 2 o 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S.

Ejemplos particulares de carbociclos saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[4,2,0]octanilo, ciclononano, ciclodecano, decahidronaftaleno, tetradecahidroantraceno y similares.

45 Ejemplos particulares de carbociclos parcialmente saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclo-octenilo, biciclo[4,2,0]octenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo, octahidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidro-antraceno y similares.

Ejemplos particulares de carbociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son fenilo, naftaleno, antraceno.

50 Ejemplos particulares de heterociclos saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son tetrahidrofurano, pirrolidino, dioxolano, imidazolidino, tiazolidino, tetrahidrotieno, dihidrooxazolilo, isotiazolidino, isoxazolidino, oxadiazolidino, triazolidino, tiadiazolidino, pirazolidino, piperidino, hexahidropirimidino, hexahidropirazinilo, dioxano, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, tritiano, decahidroquinolino, octahidroindolilo y similares.

55 Ejemplos particulares de heterociclos parcialmente saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo y similares.

Ejemplos particulares de heterociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son azetilo, oxetilidenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinolizínilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolínilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzopiránilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazolopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazolopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazolopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, imidazolopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazolopiridazinilo, imidazooxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, isoxazolotriazinilo, isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, imidazolotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolotriazinilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo y similares.

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

Siempre que se use anteriormente en este documento o en lo sucesivo que los sustituyentes pueden seleccionarse cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones, tal como por ejemplo, para R^9 y R^{10} , están previstas todas las posibles combinaciones que son químicamente posibles y que conducen a moléculas químicamente estables.

El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Como se usa en lo anterior y en lo sucesivo, polihalometilo como grupo o parte de un grupo se define como metilo mono- o polihalosustituido, en particular metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo; polihaloalquilo C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-6} como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} mono- o polihalosustituido, por ejemplo, los grupos definidos en halometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihalometilo, polihaloalquilo C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-6} , pueden ser iguales o diferentes.

El término heterociclo en la definición de R^7 o R^{7a} pretende incluir todas las posibles formas isoméricas de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

El carbociclo o heterociclo en la definición de R^7 o R^{7a} puede unirse al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier carbono o heteroátomo del anillo según convenga, si no se especifica de otro modo. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares, o cuando el carbociclo es naftalenilo, puede ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo y similares.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^7 , X_2) se produce más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

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

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

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables que se mencionaron anteriormente en este documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las últimas pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. En cambio, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o de amina no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas

- apropiadas. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. En cambio, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.
- 5 El término sal de adición también comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.
- 10 El término "amina cuaternaria", como se usa anteriormente en este documento, 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 de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactantes con grupos salientes buenos, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno positivamente cargado. Contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.
- 15 Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno terciario se oxidan dando el llamado *N*-óxido.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimiento conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede generalmente llevarse a cabo haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxoico o ácido bencenocarboxoico sustituido con halógeno, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidro-peróxido de terc-butilo. 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 tales disolventes.
- 25 Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas puedan contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.
- 30 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa anteriormente en este documento 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 lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diaestereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica, además de cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir, asociadas a menos del 10 %, preferentemente menos del 5 %, en particular menos del 2 % y lo más preferentemente menos del 1 % de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (Z).
- 35 En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes puede tener tanto la configuración *cis* como *trans*. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (*entgegen*) o Z (*zusammen*) en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son muy conocidos para una persona experta en la materia.
- 40 Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) pretenden obviamente estar englobadas dentro del alcance de la presente invención.
- 45 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias y los productos intermedios usados en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta no fue experimentalmente determinada. En estos casos, la forma estereoisomérica que se aisló primero se designa "A" y la segunda "B", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas estereoisoméricas "A" y "B" pueden caracterizarse de forma inequívoca por, por ejemplo, su rotación óptica en el caso de que "A" y "B" tengan una relación enantiomérica. Una persona experto en la materia es capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo,
- 50
- 55

difracción de rayos X. En el caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisoméricas, pueden separarse adicionalmente, por lo que las primeras fracciones aisladas respectivas se designan "A1" y "B1" y la segunda "A2" y "B2", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real.

5 Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los presentes compuestos y los productos intermedios que participan en la síntesis química de los mismos pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden separarse diaestereoisómeros por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y métodos similares. Pueden obtenerse enantiómeros a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales diaestereoméricas o compuestos; separando luego físicamente dichas mezclas de sales diaestereoméricas o compuestos por, por ejemplo, cristalización selectiva o fraccionada o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales diaestereoméricas separadas o compuestos en los enantiómeros correspondientes, por ejemplo, mediante tratamiento con álcali. También pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas puras a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los productos intermedios y materiales de partida apropiados, a condición de que las reacciones intermedias se produzcan estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

20 Un modo alternativo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y los productos intermedios implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral.

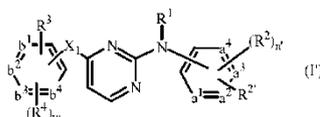
Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Tales formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

25 Siempre que se use en lo sucesivo, el término "compuestos de fórmula (I)" se indica que también incluyen sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas. Son de especial interés aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I)

en la que $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$ (a-1).

30 También son un grupo interesante de compuestos aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



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

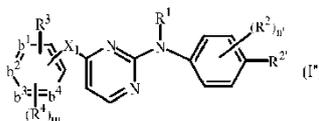
$-a^1=a^2-a^3=a^4-$, $-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y X_1 son como se definen anteriormente en este documento;

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

$R^{2'}$ es halógeno, alquilo C_{1-6} , trihalometilo, ciano, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo;

a condición de que $R^{2'}$ esté en la posición para con respecto al resto NR^1 .

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



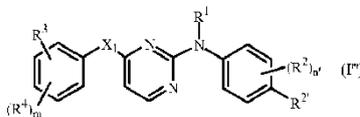
40 los *N*-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias o las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y X_1 son como se definen anteriormente en este documento;

n' es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^{2'} es halógeno, alquilo C₁₋₆, trihalometilo, ciano, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

Todavía otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



5 los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias o las formas esterequímicamente isoméricas de los mismos, en la que

R¹, R², R³, R⁴ y X₁ son como se definen anteriormente en este documento;

n' es 0, 1, 2, 3 o 4;

10 R^{2'} es halógeno, alquilo C₁₋₆, trihalometilo, ciano, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

También son compuestos particulares aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que aplican una o en cualquier sitio posible más de las siguientes condiciones:

a) m es 1, 2 o 3, en particular 2 o 3, más en particular 2, incluso más en particular m es 2 y dichos dos sustituyentes R⁴ están en la posición 2 y 6 (posición orto) con respecto al resto X₁;

15 b) m es 1, 2 o 3 y R³ está en la posición 4 (posición para) con respecto al resto X₁;

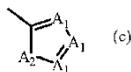
c) X₁ es NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcano C₁₋₄-diilo, -CHOH-, -S(=O)_p-, -X₂-alcano C₁₋₄-diil- o -alcano C₁₋₄-diil-X₂;

d) si procede, n' es 0;

20 e) si procede, n es 1 y dicho sustituyente R² está en la posición 4 (posición para) con respecto al conector NR¹-;

f) R² es hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinoxilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquilo C₁₋₆-carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometilitio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(O)R⁶, -C(NH)R⁶ o un radical de fórmula

25



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

A₂ es NH, O, S o NR⁶;

g) R² es halógeno, alquilo C₁₋₆, trihalometilo, ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo;

30 h) R² es ciano, aminocarbonilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo, en particular ciano;

i) R² es ciano, aminocarbonilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo, en particular ciano.

Una realización preferida de los presentes compuestos engloba aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en los que R³ es NHR¹³, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NHR¹³, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵, -CH-N-NH-C(O)-R¹⁶, alquilo C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁹R¹⁰, -C(O)-NR^{9a}R¹⁰, -C(O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con dos o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷ y en los que 2 átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono están sustituidos con alcano C₁₋₄-diilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquinoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquinoxilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; representando R^{9a} hidroxilo;

35

40

$C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} o R^7 ; alquínilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} o R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-$ alquilo C_{1-4} ; R^7 o $-X_3-R^7$; con R^{9a} como se define anteriormente en este documento.

- 5 También son interesantes aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} o R^7 ; alquénilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con ciano; alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano o R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-$ alquilo C_{1-4} ; R^7 o $-X_3-R^7$.

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que R^3 es R^7 .

- 10 Todavía otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, en particular alquilo C_{2-6} sustituido con ciano, más en particular etilo o propilo sustituido con ciano; o alquénilo C_{2-6} sustituido con ciano. Se prefiere alquénilo C_{2-6} sustituido con ciano.

También son un grupo interesante de compuestos aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con ciano y R^7 , o alquénilo C_{2-6} sustituido con ciano y R^7 .

- 15 Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con R^7 .

Todavía otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que R^3 es $-C(-N-O-R^8)-$ alquilo C_{1-4} .

- 20 También son un grupo interesante de compuestos aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano o R^7 .

También son un grupo interesante de compuestos aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que R^2 o R^2' es ciano o aminocarbonilo y R^1 es hidrógeno.

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que m es 2 o 3 y X_1 es $-NR^5-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, en particular en las que X_1 es $-NR^5-$ o $-O-$.

- 25 También son un grupo interesante de compuestos aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en las que aplican una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:

a) n es al menos 1, en particular 1; o n^1 es 0;

b) R^2 o $R^{2'}$ es ciano;

c) m es 1, 2 o 3;

- 30 d) R^4 es alquilo C_{1-6} , especialmente metilo; nitro; amino; halo; alquilo C_{1-6} o R^7 ;

- e) R^3 es R^7 , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)NHR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=N-OR^8)-$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, alquilo C_{1-6} sustituido dos veces con ciano, alquilo C_{1-6} sustituido con NR^9R^{10} , alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y ciano, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^7 , alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, alquénilo C_{2-6} sustituido con R^7 , alquénilo C_{2-6} sustituido con ciano, alquénilo C_{2-6} sustituido dos veces con ciano, alquénilo C_{2-6} sustituido con ciano y R^7 , alquénilo C_{2-6} sustituido con ciano y $-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-6} sustituido con ciano y halógeno, alquénilo C_{2-6} sustituido con $-C(=O)-NR^9R^{10}$, alquénilo C_{2-6} sustituido con halógeno, alquénilo C_{2-6} sustituido dos veces con halógeno o alquénilo C_{2-6} sustituido con NR^9R^{10} ;

f) X_3 es $-C(=O)-$, $-CH_2-C(=O)-$ o $-C(=N-OR^8)-$ alcano C_{1-4} -diil-;

- 40 g) X_1 es NH o O ;

h) R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Son compuestos preferidos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') los compuestos 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248, 255 (véanse las Tablas 1, 2 y 3), sus N -óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) se desvelan en el documento WO 2003/016306. Su preparación también se describe en su interior. Algunos de los productos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica o algunos de los compuestos de fórmula (I) o los productos intermedios descritos pueden prepararse según los procedimientos descritos en los documentos WO 99/50250 y WO 00/27825.

La presente invención también se refiere a un compuesto novedoso, es decir, 4-[[4-[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenoxi]-2-pirimidinil]amino]benzocitrilo (E) (compuesto 255); un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

Dicho compuesto novedoso puede prepararse del siguiente modo:

- 5 a) Se añadió NaH (60 %) (0,0233 moles) a una mezcla de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (0,0233 moles) en dioxano (35 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (35 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 4-[[4-(2-cloro-2-pirimidinil)amino]benzocitrilo (0,0212 moles). La mezcla se agitó a 155 °C durante 12 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se lavó varias veces con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente : CH₂Cl₂ 100; 35-70 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. La fracción obtenida se cristalizó en CH₃CN/éter diisopropílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 2,2 g del producto intermedio 1.
- 10
- b) Se añadió terc-butóxido de potasio (0,0065 moles) en porciones a 5 °C a una mezcla de éster dietílico del ácido cianometilfosfónico (0,0065 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución del producto intermedio 1 (0,0044 moles) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,8 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (1,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₃CN/AcNH₄ 50/50; 10 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,47 g de F1 y 0,44 g de F2. F1 se cristalizó en éter diisopropílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,4 g de 4-[[4-[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenoxi]-2-pirimidinil]amino]benzocitrilo (E) (compuesto 255).
- 15
- 20

Como ya se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula (I), (I'), (I''), (I''') muestran propiedades antirretrovirales (propiedades inhibitoras de la transcriptasa inversa) en animales de sangre caliente infectados por el VIH, en particular contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es el agente etiológico del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en los 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 tiene un número cada vez más disminuido de células T-4, que además se comportan en forma anormal. Por lo tanto, el sistema inmunológico de defensa es incapaz de combatir las infecciones y neoplasias y el sujeto infectado por el VIH normalmente muere por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas a la infección por el VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infecciones del sistema nervioso central caracterizados por desmielinización progresiva, que produce demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por el VIH se ha asociado además a neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y complejo relacionado con el SIDA (ARC).

25

30

Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-VIH, especialmente su actividad anti-VIH-1, los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH.

35

El efecto inhibitor de la replicación del VIH de los compuestos de fórmula (I) se describe en el documento WO 2003/016306. El compuesto 255 tiene un valor de pCl₅₀ de 9,00 cuando se prueba en la prueba descrita bajo el título "C. Ejemplo farmacológico" del documento WO 2003/016306.

40

Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) pueden usarse no solo para tratar animales de sangre caliente infectados por el VIH, sino que también pueden usarse para prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo a los seres humanos, se infecten por el VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja. Así, como ya se indicó anteriormente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento, en el que el medicamento está en una forma adaptada para administrarse por vía vaginal, para la prevención de infección por el VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja, en particular para prevenir infección por el VIH-1 y adicionalmente en particular para prevenir infección por el VIH o VIH-1 con cepas del VIH resistentes a (múltiples)fármacos, es decir, cepas del VIH, especialmente cepas del VIH-1, que han adquirido resistencia a uno o más de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica son aquellos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos distintos de los presentes compuestos y en particular los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos comerciales.

45

50

El término relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja comprende sexo vaginal, sexo anal, sexo oral y contacto con sitios corporales con fluidos infectados por VIH de la pareja sexual, en particular el semen. Particularmente, el término relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja constituye sexo vaginal, anal u oral, más particularmente sexo vaginal.

55

Se cree que los sitios de contacto más responsables de la transmisión del VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja son los genitales, el recto, la boca, las manos, el abdomen inferior, muslos superiores.

5 El término "pareja" como se mencionó anteriormente en este documento o en lo sucesivo define dos o más animales de sangre caliente, en particular seres humanos, que son sexualmente activos entre sí, es decir, que tienen relaciones sexuales entre sí o que tienen contacto íntimo entre sí relacionado con actividades sexuales.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), caracterizada porque la composición está en una forma adaptada para administración a la vagina.

10 Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones normalmente empleadas para ser administradas a la vagina, tales como, por ejemplo, geles, gelatinas, cremas, ungüentos, películas, esponjas, espumas, anillos intravaginales, capuchones cervicales, supositorios para administración vaginal o comprimidos vaginales.

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de administración. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones para administración oral tópica, puede emplearse 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 enjuagues bucales en forma de una suspensión, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de comprimidos. También se incluyen preparaciones de forma sólida que están previstas para convertirse poco antes de uso en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración cutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como una crema o gel.

25 Con el fin de aumentar el tiempo de residencia de la composición farmacéutica en el sitio de administración, puede ser ventajoso incluir en las composiciones de la presente invención un bioadhesivo, en particular un polímero bioadhesivo. Un bioadhesivo puede definirse como un material que se adhiere a una superficie biológica viva tal como, por ejemplo, una membrana mucosa o tejido cutáneo. El término bioadhesivo es muy conocido para la persona experta en la técnica. Así, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) caracterizada porque la composición farmacéutica es bioadhesiva al sitio de administración, y el sitio de administración es la vagina.

35 Ejemplos de bioadhesivos que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden derivados del ácido poliacrílico, tales como, por ejemplo, carbopol o policarbófilo, por ejemplo, carbopol 934P, carbopol 940, policarbófilo AA1; derivados de éter de celulosa tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, quitosano; polímeros naturales tales como, por ejemplo, alginatos, tragacanto, inulina; almidón pregelatinizado.

Una realización de la presente invención se refiere a un gel que contiene carbopol, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o almidón pregelatinizado.

45 Para ayudar a la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), pueden incluirse en las composiciones componentes adecuados, por ejemplo ciclodextrinas. Ciclodextrinas apropiadas son α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas donde uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidas con alquilo C₁₋₆, particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo, β -CD metiladas al azar; hidroxialquilo C₁₋₆, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C₁₋₆, particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquil C₁₋₆-carbonilo, particularmente acetilo. Son especialmente dignos de atención como complejantes y/o solubilizantes las β -CD, β -CD metiladas al azar, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

El término éter mixto indica derivados de ciclodextrina en los que por lo menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

55 La sustitución molar promedio (M.S.) se usa como una medida del número promedio de moles de las unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución promedio (D.S.) se refiere al número promedio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. El valor de M.S. y de D.S. puede determinarse mediante diversas técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masa (EM) y espectroscopia infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica usada, pueden obtenerse valores ligeramente diferentes para un derivado de

ciclodextrina determinado. Preferentemente, como se mide por espectrometría de masas, la M.S. oscila de 0,125 a 10 y el D.S. oscila de 0,125 a 3.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de partículas que consisten en una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables apropiados.

10 El término “una dispersión sólida”, usado en lo sucesivo, define un sistema en estado sólido (a diferencia de un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en este caso el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, donde un componente está disperso más o menos uniformemente en el otro componente o componentes (en caso de que se incluyan agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales conocidos en general en la técnica tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en todo él o consiste en una fase como se define en termodinámica, una dispersión sólida tal se llamará “una disolución sólida”. Las disoluciones sólidas son los sistemas físicos preferidos debido a que los componentes en las mismas están normalmente fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran. Esta ventaja puede explicarse probablemente por la facilidad con la que dichas disoluciones sólidas pueden formar disoluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de la disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una disolución sólida es inferior a la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

20 El término “una dispersión sólida” también comprende dispersiones que son menos homogéneas en toda ella que las disoluciones sólidas. Tales dispersiones no son química y físicamente uniformes en toda ella o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término “una dispersión sólida” también se refiere a un sistema que tiene dominios o pequeñas regiones en las que el compuesto amorfo, microcristalino o cristalino de fórmula (I), o un polímero soluble en agua amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, son dispersados más o menos uniformemente en otra fase que comprende el polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I) o una disolución sólida que comprende el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas claramente por alguna característica física, de tamaño pequeño, y distribuidas uniformemente y al azar a través de toda la dispersión sólida.

30 Existen diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas que incluyen extrusión del fundido, secado por pulverización y evaporación de la disolución.

El proceso de evaporación de la disolución comprende las siguientes etapas:

- 35 a) disolver el compuesto de fórmula (I) y del polímero soluble en agua en un disolvente apropiado, opcionalmente a temperaturas elevadas;
- b) calentar la disolución resultante bajo el punto a), opcionalmente a vacío, hasta que se evapora el disolvente. La disolución también puede verterse sobre una gran superficie para formar una película delgada, y evaporar el disolvente de la misma.

En la técnica de secado por pulverización, los dos componentes también se disuelven en un disolvente apropiado y luego se pulveriza la disolución resultante a través de la boquilla de una secadora de pulverización, seguido de evaporar el disolvente de las gotas resultantes a temperaturas elevadas.

40 La técnica preferida para preparar dispersiones sólidas es el procedimiento de extrusión del fundido que comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar un compuesto de fórmula (I) y un polímero soluble en agua apropiado,
- b) mezclar opcionalmente aditivos con la mezcla así obtenida,
- c) calentar y combinar la mezcla así obtenida hasta que se obtiene un fundido homogéneo,
- 45 d) forzar a pasar al fundido así obtenido a través de una o más boquillas;
- e) enfriar el fundido hasta que solidifique.

50 El término “fundido” y “fundir” debe interpretarse ampliamente. Estos términos no solo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino que también pueden referirse a una transición a un estado vítreo o a un estado gomoso, y en el que es posible que un componente de la mezcla quede incorporado más o menos homogéneamente dentro del otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el (los) otro(s) componente(s) se disolverá(n) en el fundido formando así una disolución, que tras enfriarse puede formar una disolución sólida que tiene ventajosas propiedades de disolución.

Después de preparar las dispersiones sólidas como se describió anteriormente en este documento, los productos obtenidos pueden opcionalmente triturarse y tamizarse.

El producto de dispersión sólida puede triturarse o molerse dando partículas con un tamaño de partícula de menos de 600 μm , preferiblemente de menos de 400 μm y lo más preferentemente de menos de 125 μm .

- 5 Las partículas preparadas como se describió anteriormente en este documento pueden entonces formularse por técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención.

Se apreciará que una persona experta en la técnica podrá optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de la dispersión sólida descritas anteriormente, tales como el disolvente más apropiado, la temperatura de trabajo, el tipo de aparato que se usa, la velocidad de secado por pulverización y la tasa de producción en la prensa extrusora del fundido.

10 Los polímeros solubles en agua en las partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20 °C en una disolución acuosa al 2 % (peso/volumen), de 1 a 5000 mPa.s, más preferiblemente de 1 a 700 mPa.s, y lo más preferido de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquicelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y polisacáridos tales como trehalosa, ácido algínico o sales de metales alcalinos y de amonio del mismo, carrageninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma xantana, ácidos poliacrílicos y sales de los mismos, ácidos polimetacrílicos y sales de los mismos, copolímeros de metacrilato, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, poli(óxidos de alquileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros solubles en agua preferidos son las hidroxipropilmetilcelulosas.

También pueden usarse una o más ciclodextrinas como polímero soluble en agua en la preparación de las partículas anteriormente mencionadas como se desvela en el documento WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas no sustituidas y sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, más particularmente α , β y γ ciclodextrinas o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Las ciclodextrinas sustituidas que pueden usarse para preparar las partículas anteriormente descritas incluyen los poliéteres descritos en la patente de EE.UU. 3.459.731. Ciclodextrinas sustituidas adicionales son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxi-alquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} -carbonilalquilo C_{1-6} o éteres mixtos de los mismos. En particular, tales ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de las ciclodextrinas está sustituido con alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-4} o carboxialquilo C_{1-2} o más en particular con metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

Son de particular utilidad los éteres de p-ciclodextrina, por ejemplo, la dimetil- β -ciclodextrina como se describe en Drugs of the Future, Vol. 9, No. 8, p. 577-578 por M. Nogradi (1984) y los poliéteres, por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrinas e hidroxietil- β -ciclodextrinas, son ejemplos. Un éter alquilico tal puede ser un éter metílico con un grado de sustitución de aproximadamente 0,125 a 3, por ejemplo aproximadamente 0,3 a 2. Una hidroxipropilciclodextrina tal puede formarse, por ejemplo, a partir de la reacción entre β -ciclodextrinas y óxido de propileno y puede tener un valor de MS de aproximadamente 0,125 a 10, por ejemplo, aproximadamente 0,3 a 3.

Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas son las sulfobutilciclodextrinas.

La relación del compuesto de fórmula (I) con respecto al polímero soluble en agua puede variar ampliamente. Por ejemplo, puede aplicarse relaciones de 1/100 a 100/1. Relaciones interesantes del compuesto de fórmula (I) con respecto a la ciclodextrina oscilan de aproximadamente 1/10 a 10/1. Relaciones más interesantes oscilan de aproximadamente 1/5 a 5/1.

45 Aquellos expertos en la prevención de la infección por el VIH podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de pruebas aquí presentados. La dosis exacta depende del compuesto particular de fórmula (I) usado.

Con el fin de proporcionar una mayor protección contra la infección por el VIH, los compuestos de fórmula (I) también pueden combinarse con otro u otros antirretrovirales. Así, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica según la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y que comprende además uno o más compuestos antirretrovirales adicionales. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención de la infección por el VIH. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfonoformiato trisódico); inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídica, por ejemplo, zidovudina (3'-azido-3'-desoximidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxinosina; ddl), zalcitabina (didesoxicidina, ddC) o lamivudina (2'-3'-didesoxi-3'-

tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos tales como nevirapina 11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6*H*-dipirido-[3,2-b : 2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TNC-120, TCM-125 y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa de fosfonato, por ejemplo, tenofovir y similares; compuestos del tipo de TIBO (tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1*H*)-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(1*H*)-tiona; compuestos del tipo de α -APA (α -anilino fenilacetamida), por ejemplo, α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y similares; inhibidores de las proteínas transactivadoras, tales como inhibidores TAT, por ejemplo RO-5-3335, o inhibidores REV y similares; inhibidores de la proteasa, 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 y similares; antagonistas receptores CXCR4, por ejemplo, AMD-3100 y similares; inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de transcriptasa inversa de tipo nucleotídico, por ejemplo, tenofovir y similares; inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos, por ejemplo, hidroxiurea y similares.

Mediante la administración de los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales que se dirigen a diferentes eventos en el ciclo de vida viral, el efecto profiláctico de estos compuestos puede potenciarse. Las terapias de combinación como se han descrito anteriormente pueden ejercer un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación de VIH debido a que cada componente de la combinación actúa en un sitio diferente de la replicación de VIH. El uso de tales combinaciones puede reducir la dosificación de un agente antirretroviral convencional dado que se requeriría para un efecto profiláctico deseado en comparación con cuando ese agente se administra como monoterapia. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a terapias con un solo agente, mientras que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones puede también aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

Además de la combinación anteriormente descrita de los presentes compuestos con otro u otros antirretrovirales, los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con microbicidas conocidos en la técnica. Pueden bloquear la infección creando una barrera entre el patógeno, en este caso el virus de la inmunodeficiencia humana, y el sitio en el que tendrá lugar la transmisión, por ejemplo, la vagina; pueden matar o inmovilizar el patógeno; pueden prevenir que un virus se replique una vez que infectó las células que revisten el sitio de transmisión, por ejemplo, las células que revisten la pared vaginal. Ejemplos de microbicidas son

a) Anticuerpos. Los científicos han encontrado vías para aislar anticuerpos que contrarrestan el VIH y producirlos en masa. Por lo tanto, estos anticuerpos del VIH pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (I) para prevenir la infección por el VIH.

b) Detergentes y tensioactivos. Estos compuestos son capaces de romper la cubierta exterior de los virus y, por lo tanto, son útiles como microbicidas y pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (I) para prevenir la infección por el VIH. Ejemplos de tales detergentes y tensioactivos son nonoxinol-9 y octoxinol-9, pero son igualmente adecuados todos los detergentes y tensioactivos que son comúnmente usados en champús, dentífricos y disoluciones de limpieza, disoluciones para lentes en contacto.

c) Recubrimientos para el sitio de transmisión, es decir, recubrimientos para el sitio de administración de la composición farmacéutica, tales como, por ejemplo, geles. Estos productos pueden prevenir que el VIH entre en las células que revisten el sitio de transmisión, por ejemplo, el revestimiento vaginal. Ejemplos son polímeros sulfatados y sulfonados tales como PC-515 (carragenina), Pro-2000, sulfato de dextrina 2.

d) Péptidos. Los péptidos son moléculas de proteínas pequeñas que revisten toda superficie del cuerpo, por ejemplo, la piel, lengua, tubo digestivo, y pueden matar patógenos en el plazo de minutos desde el contacto. Así, si se aplican en el sitio de la posible transmisión del VIH, los péptidos pueden matar a los agentes patógenos antes de que produzcan la infección.

e) Reguladores de pH, especialmente para la vagina. Estos compuestos regulan la acidez natural de la vagina, haciéndola inhóspita para el VIH. El entorno vaginal natural es demasiado ácido para que sobreviva el VIH, pero el semen es alcalino y la vagina se vuelve más alcalina durante las relaciones sexuales, permitiendo que el VIH sobreviva. Al administrar los compuestos reguladores del pH, el entorno alcalino que se crea por el semen puede ser contrarrestado. Los reguladores del pH engloban el uso de bacterias *Lactobacillus* que producen peróxido de hidrógeno y así ayudan a mantener el entorno vaginal saludable y ácido.

En las composiciones de la presente invención, una o más o todas las categorías de microbicidas enumeradas anteriormente pueden combinarse con un compuesto de fórmula (I). Así, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica según la invención que comprende un compuesto de la fórmula (I) y que comprende además uno o más componentes, en la que los componentes están seleccionados de anticuerpos, detergentes o tensioactivos, recubrimientos para el sitio de administración de la composición farmacéutica, péptidos, reguladores del pH. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más componentes seleccionados de anticuerpos, detergentes o tensioactivos, recubrimientos para el sitio de administración de la composición farmacéutica, péptidos, reguladores del pH, como una preparación combinada

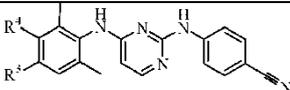
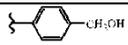
para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención de la infección por el VIH. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una preparación única junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

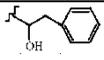
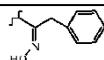
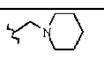
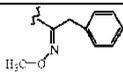
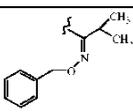
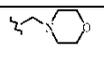
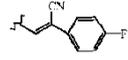
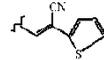
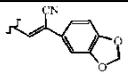
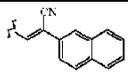
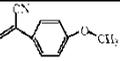
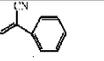
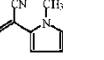
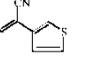
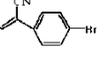
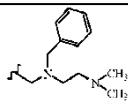
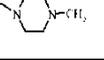
La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica como se explicó resumidamente anteriormente en este documento que comprende además un compuesto espermicida. Dichas composiciones son capaces de prevenir al mismo tiempo la concepción y la infección por el VIH. Espermicidas adecuados son, por ejemplo, nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol, cloruro de benzalconio, N-docasanol.

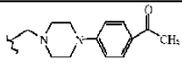
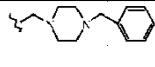
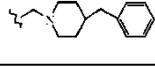
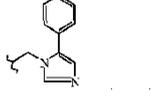
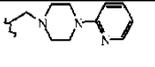
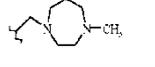
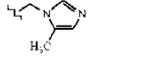
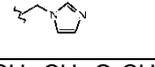
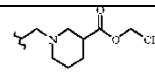
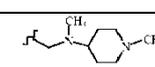
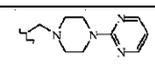
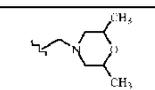
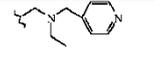
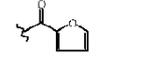
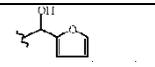
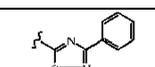
Aunque la presente invención se centra en el uso de los presentes compuestos para prevenir la infección por el VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja, los presentes compuestos también pueden usarse como agentes inhibidores para la prevención de infecciones producidas por otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para eventos obligatorios en su ciclo de vida.

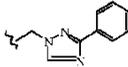
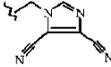
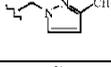
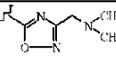
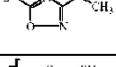
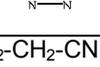
Las siguientes Tablas 1, 2 y 3 enumeran los compuestos de fórmula (I).

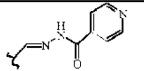
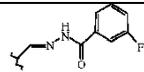
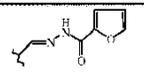
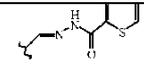
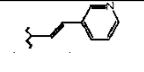
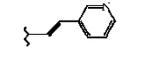
Tabla 1

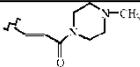
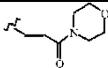
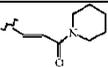
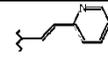
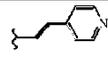
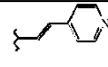
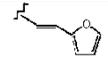
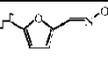
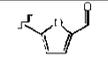
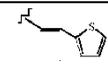
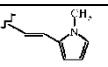
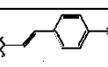
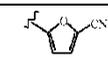
			
Comp. N.º	R ³	R ⁴	Datos físicos p.f. °C / (MH) ⁺ *
2	2-benzofuranilo	H	p.f. > 240
21	3-tienilo	H	p.f. 220
3	2-furanilo	H	p.f. 228
28	2-tienilo	H	p.f. 235
29	fenilo	H	p.f. 230
1	-CH=CH-CN	H	p.f. 245, (E)
30	2,4-diclorofenilo	H	(460)
31	2-benzo[b]tienilo	H	(448)
32	1-naftalenilo	H	(442)
33	3-clorofenilo	H	(426)
34	3-acetilfenilo	H	(434)
35	3-metilfenilo	H	(406)
36	2-naftalenilo	H	(442)
37	4-clorofenilo	H	(426)
38	4-metoxifenilo	H	(422)
39	4-metiltiofenilo	H	(438)
40		H	
19		H	p.f. 220
8	-C(-N-OH)-CH(CH ₃) ₂	H	p.f. 156
20		H	p.f. 205
27		H	p.f. 193

41		H	p.f. 200
42		H	p.f. 155
43		H	p.f. 110
44		H	p.f. 110
45	-C(-N-OH)-CH ₃	H	p.f. 135
9	-C(-N-O-CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	H	p.f. 185
46		H	p.f. 164
47	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	p.f. 150
48		H	p.f. 85
15		H	(461)
49		H	(449)
50		H	(487)
51		H	(493)
52		H	(473)
53		H	(443)
54		H	(446)
55		H	(449)
56		H	(521)
57		H	(457)
6	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(430)
58		H	(506)
59		H	(428)

60		H	(532)
61		H	(504)
62		H	(503)
63		H	(472)
64		H	(491)
65	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(415)
66		H	(442)
67		H	(410)
68	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(401)
69		H	(399)
70		H	(396)
71	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(461)
72		H	(485)
73		H	(456)
74		H	(492)
75	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(412)
76		H	(443)
77		H	(397)
78		H	(417)
79		H	(464)
80	-CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	p.f. 105
81		H	p.f. 240
82		H	p.f. 170
24	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	p.f. 208
83		H	p.f. >250 °C

14		H	p.f. 158
84	-C(CH ₃)-CH-CN	H	p.f. 224 °C (E)
18	-CH(OH)-CH ₂ -CN	H	p.f. 252 °C
85		H	(474)
86		H	(473)
87		H	(426)
88		H	(424)
89		H	(446)
90		H	(397)
91		H	(438)
92		H	(438)
93		H	(410)
94		H	(410)
95		H	(478)
96		H	(473)
103	-CH=C(CH ₃)-CN	H	p.f. 301 °C (E)
11	-CH-C(CH ₃)-CN	H	p.f. 246 °C (Z)
10	-CH=CH-CN	H	p.f. 258 °C (Z)
4	-CH ₂ -CN	H	
17		H	p.f. 110 °C
97		H	p.f. 240 °C
16		H	p.f. >250 °C
7	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	p.f. >260

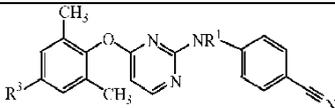
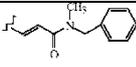
5	4-tiomorfolinilo	-NO ₂	p.f. 268
98	4-morfolinilo	-NO ₂	p.f. 210
22	1-piperidinilo	-NO ₂	p.f. 252
23	1-piperidinilo	-NH ₂	p.f. 262
12	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(E) (381)
13	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(Z) (381)
127	-N(CH ₃) ₂	H	p.f. 228 °C
123	-C(=O)-CH ₂ -CN	H	p.f. 150 °C
116		H	(463)
128		H	(480)
129		H	(452)
130	-CH-N-NH-C(-O)-CH ₃	H	(400)
131	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₂ -CN	H	(425)
132		H	(468)
115	-C(-O)-NH-CH ₃	H	(373)
134	-C(-O)-N(CH ₃) ₂	H	(387)
135	-C(-O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(401)
136	-C(-O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(415)
137	-C(-O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(387)
138	-C(=O)-NH-CH ₂ -CN	H	(398)
139	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(412)
140	-C(=O)-NH-CH ₂ -OCH	H	(397)
141	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	H	(399)
142	-C(-O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(401)
143	-N[CH ₂ -CH(CH ₃) ₂] ₂	H	p.f. 238 °C
144	-CH ₂ -CH(CN) ₂	H	p.f. 160 °C
106	-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH ₃) ₃	H	(E), p.f. 193 °C
145		H	(E), p.f. 229 °C
146		H	(Z), p.f. 258 °C
147	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z/E=88/12) (406)
148	-C(CH ₂ -CH ₃)=CH-CN	H	(E), p.f. 173 °C

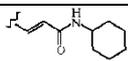
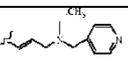
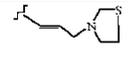
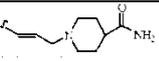
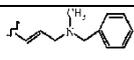
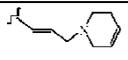
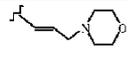
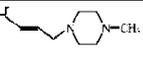
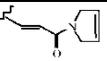
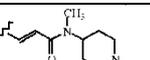
149	$-\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-CH-CN}$	H	(E), p.f. 132 °C
150	$-\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-CH-CN}$	H	(Z), p.f. 132 °C
151	$-\text{CH-C}(\text{CH}_3)\text{-CN}$	H	(Z), p.f. 246 °C
152	$-\text{CH-C}(\text{CH}_3)\text{-CN}$	H	(E), p.f. 201 °C
153	$-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CN}$	H	p.f. 187 °C
124	$-\text{C}(\text{Cl})=\text{CH-CN}$	H	
154	$-\text{CH}=\text{CH-C}(\text{=O})\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	(E)
112	$-\text{CH}=\text{CH-C}(\text{=O})\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E), p.f. >264 °C
155		H	(E), p.f. 156 °C
156		H	(E), p.f. 168 °C
157		H	(E), p.f. >265 °C
158	$-\text{CH}=\text{CH-C}(\text{=O})\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	(E), p.f. >260 °C
114	$-\text{CH-CH-C}(\text{=O})\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_2\text{-CN}$	H	(E), p.f. 168 °C
159	$-\text{CH-CH-C}(\text{=O})\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$	H	(E), p.f. 249 °C
160	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CN}$	H	(E)
107	$-\text{CH-CH-Cl}$	H	(Z), p.f. 250 °C
161	$-\text{CH}=\text{CH-Br}$	H	(Z), p.f. 248 °C
111	$-\text{CH}=\text{C}(\text{a})_2$	H	p.f. 223 °C
122		H	(E), p.f. 120 °C
162		H	(E), p.f. >260 °C
163		H	p.f. 128 °C
164		H	p.f. 104 °C
125		H	
104		H	
165		H	p.f. 112 °C
166		H	p.f. 194 °C
167		H	p.f. 191 °C
126		H	p.f. >260 °C

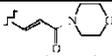
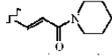
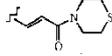
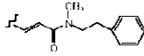
168	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	H	p.f. 201 °C
117	H	-N(CH ₃) ₂	p.f. 132 °C
120	-CH=C(CN) ₂	H	
253	-CH-CH-C(=O)NH ₂	H	(E)
254	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E) HCl

* (MH⁺) define la masa del compuesto protonado; se determinó con el espectrómetro MicroMass equipado con una sonda de electropulverización con un analizador de cuadrupolo.

Tabla 2:

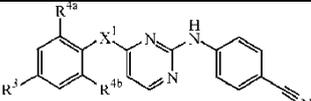
			
Comp. N.º	R ³	R ¹	Datos físicos p.f. °C / (MH ⁺)*
25	-CH=CH-CN	H	p.f. 256 °C
99	-CH ₂ -CN	H	p.f. 184 °C
100	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	p.f. 172 °C
102	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	p.f. 224 °C
101	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	p.f. 196 °C
26	-CH=CH-CN	CH ₃	p.f. 195 °C
169	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	p.f. 172 °C
170	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	
171		H	(398)
172		H	p.f. 158 °C
173	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	p.f. 196 °C
174	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH-N-CN	H	p.f. 254 °C
175	2-furanilo	CH ₃	p.f. 178 °C
118		H	164 °C
176		CH ₃	p.f. 188 °C
177	-CH=CH-Br	H	(Z), p.f. 169 °C
110	-CH=C(F)-CN	H	(E), p.f. 254 °C
178	-CH-C(CH ₃)-CN	H	(Z)
179	-CH-C(CH ₃)-CN	H	(E)
180		H	(E)
181	-CH=CH-C(=O)-NH-ciclopropilo	H	(E) (426)

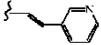
182	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (427)
183	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E) (458)
184	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (442)
185	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E) (439)
186		H	(E) (468)
187	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (471)
188	$-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (472)
189	$-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (414)
190	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E) (444)
191	$-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (428)
192		H	(E) (491)
193		H	(E) (444)
194	$-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E) (439)
195		H	(E) (483)
196	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (488)
197		H	(E) (476)
198	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (428)
199	$-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (485)
200	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	H	(E) (414)
201	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (456)
202	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (442)
203		H	(E) (438)
204		H	(E) (442)
205		H	(E) (455)
206	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{bencil})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (533)
207	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (457)
208	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{isopropil})_2$	H	(E)(456)
121	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	H	(E)
209		H	(E), p.f. 116 °C
210		H	(E), p.f. 254 °C

211	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	(E), p.f. 222 °C
212	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(E), p.f. 198 °C
213	-C(CH ₃)-CH-CN	H	(E)
214	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E), p.f. 204 °C
215	-CH-CH-C(O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(E), p.f. 211 °C
216		H	(E), p.f. 246 °C
217	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E), p.f. 226 °C
218		H	(E), p.f. 196 °C
219	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), p.f. 225 °C
220	-CH-C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z), p.f. 195 °C
109	-CH=CH-Cl	H	(E), p.f. 200 °C
108	-CH=CH-Cl	H	(Z), p.f. 165 °C
221	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₃	H	(E), p.f. 260 °C
222	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E), p.f. 158 °C
223		H	(E), p.f. 208 °C
224		H	(E), p.f. 208 °C
113	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E), p.f. 212 °C
225	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CN) ₂	H	p.f. 154 °C
226	2-furanilo	H	p.f. 162 °C
255	-CH=CH-CN	H	(E)

* (MH⁺) define la masa del compuesto protonado; se determinó con a el espectrómetro MicroMass equipado con una sonda de electropulverización con un analizador de cuadrípulo.

Tabla 3:

					
Comp. N.º	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	x ¹	Datos físicos P.f. °C
227	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	p.f. 186 °C
228	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	p.f. 138 °C
229	-CH-C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-NH	p.f. 190 °C
230	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), p.f. 254 °C
231	-CH-C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	p.f. 150 °C
232	-C(CH ₃)-CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), p.f. 234 °C

105	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	-O-	p.f. 140 °C
233	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	p.f. 214 °C
234	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	p.f. 199 °C
235	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	p.f. 195 °C
236	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	p.f. 161 °C
237	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-NH	(E), p.f. >264 °C
238	-CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	p.f. 184 °C
239	-CH=CH-CN	CH ₃	2-furanilo	-NH	(E), p.f. 175 °C
119	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	CH ₃	2-furanilo	-NH	
240		CH ₃	Cl	-NH	p.f. 248 °C Z/E=50/50
241	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Br	-NH	p.f. 148 °C
242	-CH=CH-CN	H	isopropilo	-NH	(E) 30 %-(Z) 70 %
243	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	p.f. 85 °C
244	-CH=CH-CN	H	Br	-NH	(E), p.f. 270 °C
245	-CH=CH-CN	H	-OCH ₃	-NH	(E), p.f. 258 °C
246	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	(E), p.f. 214 °C
247	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	p.f. 212 °C
248	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E), p.f. 250 °C
249	-CH=C(CH ₃)-CN	H	-OCH ₃	-NH	p.f. 166 °C
250	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Br	-NH	p.f. 186 °C
251	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	-OCH ₃	-NH	p.f. 228 °C
252	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Cl	-NH	p.f. 168 °C
133	-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E), p.f. 258 °C

Ejemplo farmacológico

A) Modelos *in vitro* para probar la capacidad de los compuestos para prevenir la infección por el VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja.

- 5 Con el fin de demostrar la capacidad de los presentes compuestos para prevenir la infección por el VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja, los compuestos de fórmula (I) se prueban en la siguiente prueba. Células dendríticas derivadas de monocitos inmaduros (immMO-DC) representan un buen modelo para las células dendríticas intersticiales, que son dianas tempranas durante la transmisión sexual del VIH e importantes iniciadores de la respuesta inmunitaria. Estas immMO-DC se usaron en modelos "in vitro" para probar la
- 10 prevención de la infección por el VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja.

Modelo *in vitro* a)

- Se pre-incuba la cepa monotrópica del VIH Ba-L con el compuesto de fórmula (I) (compuesto de prueba). A la mezcla de virus y compuesto de prueba se añaden immMO-DC y se incuban durante 2 horas a 37 °C. Después de la infección, las células se lavan 6 veces y se cultivan con linfocitos T CD4(+)autólogos (relación immMO-DC/T CD4(+):
- 15 1/10). Se vuelve a añadir compuesto de prueba y queda presente durante 14 días de cultivo primario, después de lo cual las células se lavan bien y se añaden blastos estimulados con PHA/IL-2 (cultivo secundario, no hay un compuesto de prueba presente). Los sobrenadantes se analizan en ELISA durante el cultivo primario y secundario. Para determinar la actividad antiviral, se mide la concentración del compuesto de prueba capaz de suprimir el 50 %

de la replicación viral al final de los cultivos primarios (CE50). Adicionalmente, se recogen las células después de 3 semanas de cultivo secundario y se analiza la presencia de ADN proviral del VIH (PCR) para verificar la esterilización y excluir el rescate viral.

Modelo b) *in vitro* (experimento de 24 horas de infección)

5 Se co-cultivaron células dendríticas derivadas de monocitos (MO-DC) con células T4 autólogas y se infectaron con la cepa del VIH Ba-L a una multiplicidad de infección (MOI) de 10^{-3} . Se añadió una dilución sucesiva del compuesto de prueba en el momento de la infección. Después de 24 horas, se lavaron 3 veces las placas de 96 pocillos (se lavaron el compuesto de prueba y los virus libres) y se añadió medio (sin compuesto de prueba). La mitad del medio de renovó dos veces a la semana. Los sobrenadantes de cultivo se recogieron después de 7 y 14 días de cultivo.
10 Después de 14 días, los cultivos se lavaron 3 veces y se añadieron CMSP estimulados con PHA/IL-2 para un cultivo secundario para verificar el rescate viral. Durante el cultivo secundario, se renovó la mitad del medio dos veces a la semana (medio IL-2, sin compuesto de prueba). Los sobrenadantes se recogieron después de 1 a 2 semanas de cultivo secundario. Después de 2 semanas de cultivo secundario, también se recogieron las células para el análisis por PCR. Los sobrenadantes se analizaron en ELISA para la presencia de ADN proviral del VIH durante el cultivo
15 primario y secundario.

Después de 7 días de cultivo primario, ninguno de los 6 pocillos dio positivo en ELISA para el compuesto 230 para concentraciones que oscilan de 10.000 a 100 nM. Después de 7 días de cultivo primario, ninguno de los 6 pocillos dio positivo en ELISA para el compuesto 255 para concentraciones que oscilan de 10.000 a 10 nM.

Modelo c) *in vitro* (experimento de infección estándar)

20 Se infectaron células dendríticas derivadas de monocitos (MO-DC) durante 2 horas con la cepa monotrópica del VIH Ba-L a una multiplicidad de infección (MOI) de 10^{-3} . Después de la infección, las células se lavaron 6 veces y se resuspendieron en BCS al 10 % con 400.000 células/ml. Se purificaron linfocitos T CD4(+) autólogos de la fracción linfocítica de la misma elutriación que las MO-DC y se usaron con una concentración de 2×10^6 células/ml (relación MO-DC/T CD4(+): 1/5).

25 Se añadió una dilución sucesiva de un compuesto de fórmula (I) (compuesto de prueba) a los co-cultivos de MO-DC/linfocitos T CD4(+). Cada experimento se hizo en placas de 96 pocillos, en las que cada pocillo contenía 50 µl de MO-DC, 50 µl de linfocitos T CD4(+) y 100 µl del compuesto de prueba. La mitad del medio de cultivo con el compuesto de prueba se renovó dos veces a la semana, durante 14 días. Los sobrenadantes se analizaron por ELISA después de 14 días de cultivo para la presencia de antígenos del VIH. Para determinar la actividad antiviral, se midió la concentración del compuesto de prueba capaz de suprimir el 50 % de la replicación viral al final de los cultivos primarios (CE₅₀).
30

B) Actividad inmunosupresora de los presentes compuestos probados en cultivo leucocítico mixto (MLC)

Los compuestos de fórmula (I) se probaron para su actividad inmunosupresora (definida como el valor ISC⁵⁰) en un MLC clásico, en el que las células dendríticas derivadas de monocitos (MO-DC) se usaron como estimuladores y los linfocitos T CD4(+) alógenos como respondedores.
35

Se añadió una serie de dilución del compuesto de prueba a los co-cultivos de MO-DC/linfocitos T CD4(+). Después de 5 días de cultivo, se añadieron 20 µl de [metil-³H]-timidina a cada pocillo y los cultivos se recogieron después de 7 horas. El análisis se hizo en un contador de centelleo Topcount. La concentración inmunosupresora (ISC₅₀) se define como la concentración del compuesto de prueba que inhibe el 50 % de la proliferación inmunitaria normal (concentración del compuesto de prueba que inhibe el 50 % de la incorporación de [metil-³H]-timidina) (ensayo MLC estándar).
40

Para el ensayo de 24 horas, el compuesto de prueba solo estuvo presente durante las primeras 24 horas del periodo de cultivo de 5 días. Después de 24 horas, los cultivos se lavaron (tres veces) y se añadió medio de cultivo sin compuesto. La configuración experimental a partir de este momento es similar al ensayo MLC estándar descrito anteriormente.
45

Las Tablas 4 y 5 enumeran los resultados obtenidos en las pruebas anteriormente indicadas. A partir de estos resultados puede llegarse a la conclusión de que los compuestos probados bloquean eficientemente la infección por el VIH en co-cultivos de MO-DC/ linfocitos T CD4(+). Solo se encontró inmunosupresión a concentraciones mucho mayores. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden considerarse microbicidas novedosos.

50 Tabla 4 :

Comp. N.º	CE ₅₀ (nM) (modelo <i>in vitro</i> c)	ISC ₅₀ (nM) (prueba B, ensayo estándar)
248	0,55	1.5553
24	0,55	675

ES 2 598 404 T3

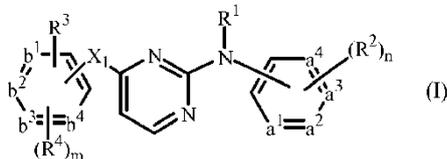
Comp. N.º	CE ₅₀ (nM) (modelo <i>in vitro</i> c)	ISC ₅₀ (nM) (prueba B, ensayo estándar)
151	2	385
231	3	18.690
1	0,42	1.216
230	0,24	43.208
162	5,5	1.141
250	3	4.500
242	3	
255	0,05	20.240

Tabla 5:

Comp. N.º	EC ₅₀ (nM) (modelo <i>in vitro</i> b)	ISC ₅₀ (nM) (prueba B, ensayo de 24 horas)
1	1	22.221
230	8	> 100.000
255	2	24.635

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención de infección por el VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja, en el que el medicamento está en una forma adaptada para ser administrado por vía vaginal, y en el que el compuesto tiene la fórmula



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

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

- 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);

-b¹=b²-b³=b⁴- representa un radical bivalente de fórmula

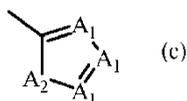
- CH=CH-CH=CH- (b-1);
- N=CH-CH=CH- (b-2);
- N=CH-N=CH- (b-3);
- N=CH-CH=N- (b-4);
- N=N-CH=CH- (b-5);

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

m es 1, 2, 3 y en el caso de que -b¹=b²-b³=b⁴- sea (b-1), entonces m también puede ser 4;

R¹ es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo; alquiloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-carbonilo sustituido con alquiloxi C₁₋₆-carbonilo;

cada R² es independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometilito, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o un radical de fórmula



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

A₂ es NH, O, S o NR⁶;

X₁ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcano C₁₋₄-diil-CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-alcano C₁₋₄-diil- o -alcano C₁₋₄-diil-X₂-;

X₂ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-;

R³ es NHR¹³, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NHR¹³, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno

- independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} o R^7 y en los que 2 átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono están sustituidos con alcano C_{1-4} -diilo; alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} o R^7 ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} o R^7 ; alqueno C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} o R^7 ; alquino C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} o R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ -alquilo C_{1-4} ; R^7 o $-\text{X}_3-\text{R}^7$;
- 5
- 10 X_3 es $-\text{NR}^5$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$, $-\text{X}_2$ -alcano C_{1-4} -diil-, $-\text{alcano C}_{1-4}$ -diil- X_{2a} -, $-\text{alcano C}_{1-4}$ -diil- X_{2b} -alcano C_{1-4} -diilo, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)$ -alcano C_{1-4} -diil-;
- siendo X_{2a} $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$; y
- siendo X_{2b} $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$;
- 15 R^4 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, formilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino o R^7 ;
- R^5 es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} -carbonilo; alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo o alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo C_{1-6} -alquil C_{1-6} -carbonilo sustituido con alquilo C_{1-6} -carbonilo;
- 20 R^6 es alquilo C_{1-4} , amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino o polihaloalquilo C_{1-4} ;
- R^7 es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en el que cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , mono o di(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -carbonilo, alquilo C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, $-\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$, R^{7a} , $-\text{X}_3-\text{R}^{7a}$ o R^{7a} -alquilo C_{1-4} ;
- 25 R^{7a} es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en el que cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , mono o di(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -carbonilo, alquilo C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, $-\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$;
- 30 R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo o arilalquilo C_{1-4} ;
- R^9 y R^{10} son, cada uno independientemente, hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo C_{1-6} -carbonilo; amino; mono- o di(alquil C_{1-6})amino; mono- o di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo; $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ o R^7 , en los que cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} anteriormente mencionados puede opcionalmente y cada uno individualmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, polihaloalquilo, polihaloalquilo, polihaloalquilo, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$, R^7 ; o
- 40 R^9 y R^{10} pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula
- 45 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (d-1)
- $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (d-2)
- $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (d-3)
- $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (d-4)
- $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (d-5)
- $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (d-6)
- 50 $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (d-7)

R¹¹ es ciano; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o aminocarbonilo; alquil C₁₋₄-carbonilo; alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

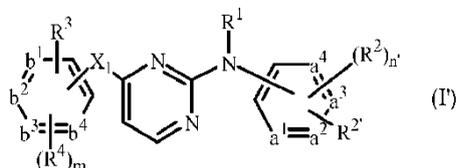
R¹⁵ es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R¹⁶ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, o R⁷;

10 p es 1 o 2;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, R⁷ o -X₃-R⁷.

15 2. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula



en la que

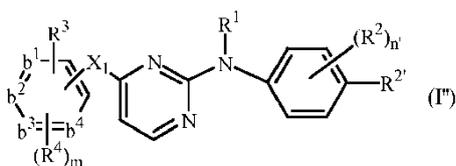
-a¹=a²-a³=a⁴-, -b¹=b²-b³=b⁴-, R¹, R², R³, R⁴, m y X₁ son como se definen en la reivindicación 1;

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

20 R^{2'} es halógeno, alquilo C₁₋₆, trihalometilo, trihalometiloxi, ciano, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo;

a condición de que R^{2'} esté en la posición para con respecto al resto NR¹.

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto tiene la fórmula

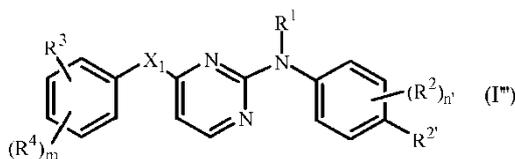


25 en la que

-b¹=b²-b³=b⁴-, R¹, R², R³, R⁴, m y X₁ son como se definen en la reivindicación 1;

n' y R^{2'} son como se definen en la reivindicación 2.

4. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto tiene la fórmula



30 en la que

R¹, R², R³, R⁴ y X₁ son como se definen en la reivindicación 1;

n' y R^{2'} son como se definen en la reivindicación 2.

5. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 es NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^5$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; alquilo C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} sustituido con NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con dos o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 y en los que 2 átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono están sustituidos con alcano C_{1-4} -diilo; alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-alquilo C_{1-4}$; R^7 o $-X_3-R^7$; representando R^{9a} hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo C_{1-6} -carbonilo; amino; mono- o di(alquil C_{1-6})amino; mono- o di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, $-CH(=NR^{11})$ o R^7 , en los que cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} anteriormente mencionados en la definición de R^{9a} puede opcionalmente y cada uno individualmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; R^{9a} también puede tomarse conjuntamente con R^{10} para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) o (d-7) como se define en la reivindicación 1.

6. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 es NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; alquilo C_{1-6} sustituido con NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con dos o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 y en los que 2 átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono están sustituidos con alcano C_{1-4} -diilo; alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-alquilo C_{1-4}$; R^7 o $-X_3-R^7$; representando R^{9a} hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo C_{1-6} -carbonilo; amino; mono- o di(alquil C_{1-6})amino; mono- o di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, $-CH(=NR^{11})$ o R^7 , en los que cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} anteriormente mencionados en la definición de R^{9a} puede opcionalmente y cada uno individualmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; R^{9a} también puede tomarse conjuntamente con R^{10} para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) o (d-7) como se define en la reivindicación 1.

7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 es $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; alquilo C_{1-6} sustituido con NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con dos o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 y en los que 2 átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono están sustituidos con alcano C_{1-4} -diilo; alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$ o R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-alquilo C_{1-4}$; R^7 o $-X_3-R^7$; representando R^{9a} hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo C_{1-6} -carbonilo; amino; mono- o di(alquil C_{1-6})amino; mono- o di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, $-CH(=NR^{11})$ o R^7 ; en los que cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} anteriormente mencionados en la definición de R^{9a} puede opcionalmente y cada uno individualmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; R^{9a} también puede tomarse conjuntamente con R^{10} para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) o (d-7) como se define en la reivindicación 1.

8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es alqueno C_{2-6} sustituido con ciano.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ es etilo sustituido con ciano.
10. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en el que R^{2'} es ciano, aminocarbonilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.
11. Uso según la reivindicación 10, en el que R^{2'} es ciano.
- 5 12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que n' es 0.
13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que m es 2.
14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆; nitro; amino; halógeno; alquiloxi C₁₋₆ o R⁷.
15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que X₁ es NH o O.
- 10 16. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R¹ es hidrógeno.
17. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en la que el compuesto está seleccionado de
- 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;
- 4-[[4-[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenoxi]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[4-[4-[2-cianoetenil]-2-metilfenoxi]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 15 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.
18. Uso según la reivindicación 17, en el que el compuesto está seleccionado de
- 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (E);
- 4-[[4-[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenoxi]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E);
- 20 4-[[4-[4-[2-cianoetenil]-2-metilfenoxi]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E).
19. Compuesto para su uso en la prevención de infección por el VIH por relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en la pareja, en el que el compuesto está en una forma adaptada para ser administrado por vía vaginal, y en el que el compuesto tiene la fórmula definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
20. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o compuesto según la reivindicación 19, en el que las relaciones sexuales es sexo vaginal.
- 25 21. Uso o compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que el medicamento está en una forma adaptada para ser administrada al sitio en el que tiene lugar la relación sexual o contacto íntimo relacionado en la pareja.
22. Uso o compuesto según la reivindicación 21, en el que el medicamento está en forma de un gel, gelatina, crema, pomada, película, esponja, espuma, anillo intravaginal, capuchón cervical, supositorio para administración vaginal, comprimido vaginal.
- 30 23. Uso o compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que la infección por el VIH es una infección por el VIH resistente a múltiples fármacos.
24. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, 31 o 32, caracterizada porque la composición farmacéutica es bioadhesiva al sitio de administración, y el sitio de administración es la vagina.
- 35 25. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, 31 o 32, caracterizada porque la composición farmacéutica está en una forma adaptada para ser administrada a la vagina.
- 40 26. Una composición farmacéutica según la reivindicación 25 que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, 31 o 32 y caracterizada adicionalmente porque la composición farmacéutica es un gel, gelatina, crema, película, esponja, espuma, anillo intravaginal, capuchón cervical, supositorio para administración vaginal, comprimido vaginal.
- 45

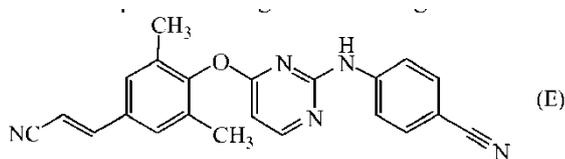
27. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26 que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, 31 o 32, caracterizada adicionalmente porque la composición farmacéutica está en forma de un gel que contiene carbopol, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o almidón pregelatinizado.

28. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27 que comprende además uno o más compuestos antirretrovirales adicionales.

29. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28 que comprende además uno o más componentes seleccionados de un anticuerpo, un detergente o tensioactivo, un recubrimiento para el sitio de administración de la composición farmacéutica, un péptido o un regulador del pH.

30. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29 que comprende además un compuesto espermicida.

31. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula



15 o

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

32. Un compuesto según la reivindicación 31, en el que el compuesto es la base

