



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 760**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 239/50 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02018455 .2**

96 Fecha de presentación : **01.11.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1270560**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2003**

54 Título: **Pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH.**

30 Prioridad: **10.11.1998 US 107792 P**
15.07.1999 US 143962 P
24.09.1999 PCT/EP99/07417

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2010

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **De Cort, Bart;**
De Jonge, Marc Rene;
Heeres, Jan;
Ho, Chih Yung;
Janssen, Paul Andriaan Jan;
Kavash, Robert W.;
Koymans, Lucien Maria Henricus;
Kukla, Michael Joseph;
Ludovici, Donald William;
Van Aken, Koen Jeanne Alfons y
Andries, Koenraad Jozef Lodewijk Marcel

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

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

DESCRIPCIÓN

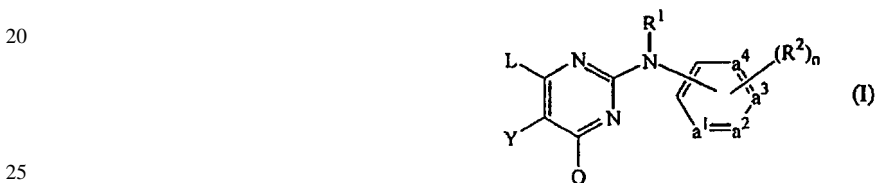
Pirimidinas inhibidoras de la replicación del VIH.

5 La presente invención se refiere a la utilización de derivados de pirimidina que presentan propiedades inhibidoras de la replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se refiere asimismo a un nuevo grupo de derivados de pirimidina, a su utilización como medicina, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10 El documento EP-0.834.507 da a conocer derivados de diamino-1,3,5-triazina sustituidos que presentan propiedades inhibidoras de la replicación del VIH. Los presentes compuestos se diferencian de las 1,3,5-triazinas conocidas por la estructura y por sus propiedades inhibidoras de la replicación del VIH mejoradas.

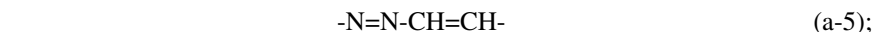
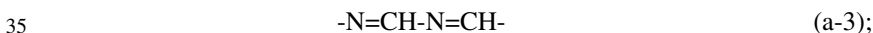
15 El documento WO 98/41512 se refiere a 2-anilino pirimidinas útiles como inhibidores de quinasas proteínicas. El documento EP 945,443 describe derivados de pirimidina que inhiben el HIV.

La presente invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula (I)



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

30 $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - representa un radical bivalente de fórmula



n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

45 R^1 es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} ; alquiloxi (C_{1-6})-alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido con alquiloxicarbonilo C_{1-6} ;

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



60 en la que

cada A es independientemente N, CH o CR^6 ;

65 B es NH, O, S o NR^6 ;

p es 1 ó 2; y

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

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

*cicloalquilo C₃₋₇,

*indolilo o isoindolilo, sustituido cada uno opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquilcarbonilo C₁₋₆,

*fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre los sustituyentes definidos para R²; o

L es $-X-R^3$ en el que

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

X es -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

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

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂, alquilcarbonilo C₁₋₁₂, alquilocarbonilo C₁₋₁₂, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo en los que cada uno de los grupos alquilo C₁₋₁₂ anteriormente mencionados puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alquilocarbonilo C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometilo, polihalometilo, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, arilo y Het; o

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

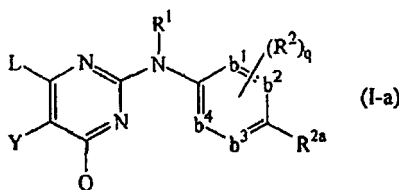
Y representa hidroxi, halo, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, alquilo C₁₋₆, alquilo carbonilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilol, polihalometiloxi, polihalometiloxi, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o arilo;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquiloxi C_{1-6} , ciano, nitro, polihalo-alquilo C_{1-6} y polihalo-alquiloxi C_{1-6} ;

Het es un radical heterocíclico alifático o aromático; dicho radical heterocíclico alifático se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidrotienilo en los que cada uno de dichos radicales heterocíclicos alifáticos puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo en los que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;

para la preparación de una medicina para el tratamiento de sujetos que padecen de una infección por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).

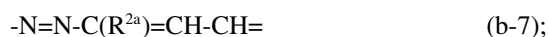
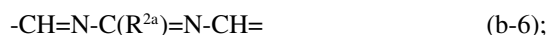
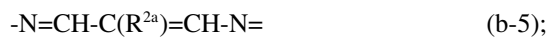
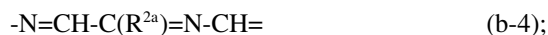
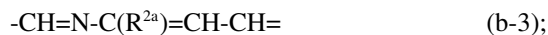
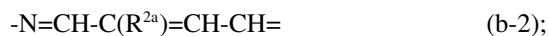
La presente invención se refiere asimismo a nuevos compuestos que presentan la fórmula



ES 2 338 760 T3

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

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

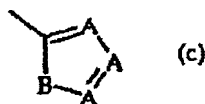


q es 0, 1, 2; o, cuando posible, q es 3 ó 4;

R^1 es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} ; alquiloxi (C_{1-6})-alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido con alquiloxicarbonilo C_{1-6} ;

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

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



en la que

cada A es independientemente N, CH o CR^6 ;

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

p es 1 ó 2; y

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

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

*cicloalquilo C_{3-7} ,

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

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

L es $-X-R^3$ en el que

R^3 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre los sustituyentes definidos para R^2 ; y

ES 2 338 760 T3

X es -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

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

5 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂, alquilcarbonilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo en los que cada uno de los grupos alquilo C₁₋₁₂ anteriormente mencionados puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometilo, 10 C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometilo, polihalometilo, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, arilo y Het; o

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

Y representa hidroxi, halo, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, alquilo C₁₋₆, alquilo oxycarbonilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometileno, polihalometiloxi, polihalometiloxi, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o arilo;

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

30 Het es un radical heterocíclico alifático o aromático; dicho radical heterocíclico alifático se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidrotienilo en los que cada uno de dichos radicales heterocíclicos alifáticos puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo en los que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, alquilo C_{1-6} , como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que presentan de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo y otros similares; alquilo C_{1-10} como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que presentan de 1 a 10 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo C_{1-6} y heptilo, octilo, nonilo, decilo y otros similares; alquilo C_{1-12} como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena
40 lineal o ramificada que presentan de 1 a 12 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo C_{1-10} y undecilo, dodecilo y otros similares; alquilideno C_{1-4} define radicales hidrocarbonados bivalentes saturados de cadena lineal o ramificada que presentan de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metileno, 1,2-etanodifilo, 1,2-etilideno, 1,3-propanodifilo, 1,3-propilideno, 1,4-butanodifilo o 1,4-butilideno y otros similares; cicloalquilo C_{3-7} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; alqueno C_{2-6} define radicales hidrocarbonados de
45 cadena lineal o ramificada que presentan de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un doble enlace, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y otros similares; alqueno C_{2-10} define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que presentan de 2 a 10 átomos de carbono que contienen un doble enlace, tales como los grupos definidos para alqueno C_{2-6} y heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y otros similares; alquino C_{2-6} define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que presentan de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un triple
50 enlace, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y otros similares; alquino C_{2-10} define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que presentan de 2 a 10 átomos de carbono que contienen un triple enlace, tales como los grupos definidos para alquino C_{2-6} y heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y otros similares.

55 Tal como se ha utilizado anteriormente en la presente memoria, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un grupo sulfóxido cuando está unido una vez a un átomo de azufre y un grupo sulfonilo cuando está unido dos veces a un átomo de azufre.

El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Tal como se ha utilizado anteriormente y en lo sucesivo, polihalometilo como un grupo o parte de un grupo se define como metilo sustituido con mono- o polihalo, en particular metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo; polihalo-alquilo C_{1-6} como un grupo o parte de un grupo se define como alquilo C_{1-6} sustituido con mono- o polihalo, por ejemplo, los grupos definidos para halometilo, 1,1-difluoro-etilo y otros similares. En el caso de que más de un átomo de halógeno estén unidos a un grupo alquilo dentro de la definición de polihalometilo o polihalo-alquilo C_{1-6} , éstos pueden ser iguales o diferentes.

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

ES 2 338 760 T3

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

- 5 Cuando cualquier variable (p.ej., arilo, R^2 , R^6 , etc.) se encuentra más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

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

10

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

- 15 La expresión “formas estereoquímicamente isoméricas” tal como se ha utilizado anteriormente en la presente memoria define todas las formas estereoisoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I) o (I-a), y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales pueden poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de compuestos designa la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) o (I-a) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir, asociadas con una proporción inferior al 10%, con preferencia inferior al 5%, en particular inferior al 2% y con la mayor preferencia inferior al 1% de los otros isómeros. En particular, los centros estereogénicos pueden presentar la estructura *R* o *S*; los sustituyentes sobre radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden presentar ya sea una configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que comprenden
20 dobles enlaces pueden presentar una estereoquímica *E* o *Z* en dicho doble enlace. Se entiende, evidentemente, que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) o (I-a) están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

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

- 35 Se entiende que las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables, tales como las anteriormente mencionadas en la presente memoria, comprenden las formas de sal de adición de ácido o de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) o (I-a) son capaces de formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálidos, p.ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y otros similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-tolueno-sulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y otros similares.

45

A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

- 50 Los compuestos de fórmula (I) o (I-a) que contienen un protón ácido se pueden convertir asimismo en sus formas de sales de adición de metales o aminas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p.ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y otros similares, sales con bases orgánicas, p.ej., las sales de benzatrina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabramina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y otros similares.

55

La expresión sal de adición, tal como se ha utilizado anteriormente en la presente memoria, comprende asimismo solvatos que los compuestos de fórmula (I) o (I-a) así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Dichos solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y otros similares.

- 60 Algunos de los compuestos de fórmula (I) o (I-a) pueden existir asimismo en su forma tautomérica. Dichas formas, aunque no explícitamente indicadas en la fórmula anterior, se entiende que están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

- 65 Donde quiera que se utilice en lo sucesivo la expresión “compuestos de fórmula (I)” o “compuestos de fórmula (I-a)”, se entiende que incluyen asimismo los *N*-óxidos, las sales de adición, las aminas cuaternarias y todas las formas estereoisoméricas.

ES 2 338 760 T3

Un grupo especial de compuestos contiene los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es hidrógeno, arilo, formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquiloxycarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} y alquiloxycarbonilo C_{1-6} .

5 Otro grupo especial de compuestos contiene los compuestos de fórmula (I) en la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- i) R^1 es hidrógeno;
- 10 ii) n es 1;
- iii) R^2 es ciano, con preferencia en la posición *para* con respecto al grupo $-NR^1$;
- 15 iv) Y es ciano, $-C(=O)NH_2$ o un halógeno, con preferencia un halógeno;
- v) Q es hidrógeno o $-NR^4R^5$ en el que R^4 y R^5 son con preferencia hidrógeno;
- 20 vi) L es $-X-R^3$ en el que X es con preferencia NR^1 , O o S, con la mayor preferencia X es NH, y R^3 es fenilo sustituido con alquilo C_{1-6} , halógeno y ciano como sustituyentes preferidos.

25 Todavía otro grupo especial de compuestos contiene los compuestos de fórmula (I-a) en la que R^1 es hidrógeno, arilo, formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquiloxycarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxycarbonilo C_{1-6} .

Otro grupo especial de compuestos contiene asimismo compuestos de fórmula (I-a) en la que se aplica una o más de las siguientes restricciones.

- 30 i) q es 0;
- ii) R^{2a} es ciano o $-C(=O)NH_2$, con preferencia R^{2a} es ciano;
- iii) Y es ciano, $-C(=O)NH_2$ o un halógeno, con preferencia halógeno;
- 35 iv) Q es hidrógeno o $-NR^4R^5$ en el que R^4 y R^5 son con preferencia hidrógeno;
- v) L es $-X-R^3$ en el que X es con preferencia NR^1 , O o S, con la mayor preferencia X es NH, y R^3 es fenilo sustituido con alquilo C_{1-6} , halógeno y ciano como sustituyentes preferidos.

40

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

45

Son asimismo interesantes los compuestos de fórmula (I) o (I-a) en la que Y es cloro o bromo y Q es hidrógeno o amino.

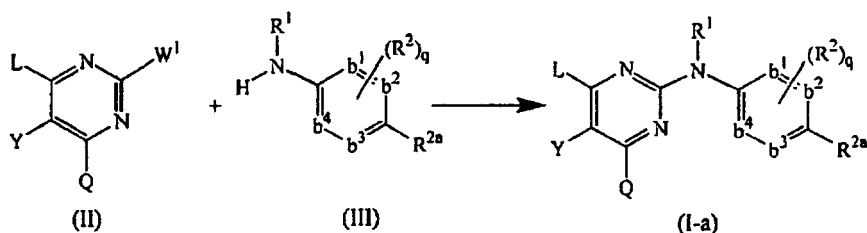
50 Son compuestos particulares los compuestos de fórmula (I) o (I-a) en la que el resto en la posición 2 del anillo de pirimidina es un grupo 4-ciano-anilino.

Son compuestos preferidos los compuestos de fórmula (I) o (I-a) en la que el resto en la posición 2 del anillo de pirimidina es un grupo 4-ciano-anilino, L es $-X-R^3$ en el que R^3 es un fenilo trisustituido en 2,4,6, Y es un halógeno y Q es hidrógeno o NH_2 .

55

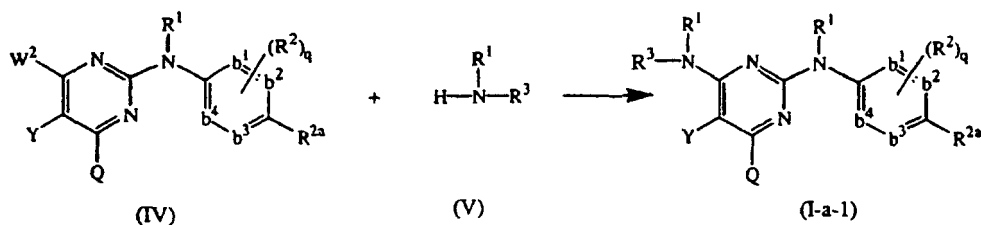
En general, los compuestos de fórmula (I-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II) en la que W^1 es un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, un halógeno, hidroxilo, triflato, tosilato, tiometilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo y otros similares, con un derivado de amino de fórmula (III), opcionalmente en condiciones exentas de disolvente o en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, etanol, 1-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, sulfóxido de dimetilo, tetralina, sulfolano, acetonitrilo y otros similares, bajo una atmósfera inerte para la reacción tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno exento de oxígeno, y opcionalmente en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N en éter dietílico u otros similares. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía entre 50°C y 250°C.

65

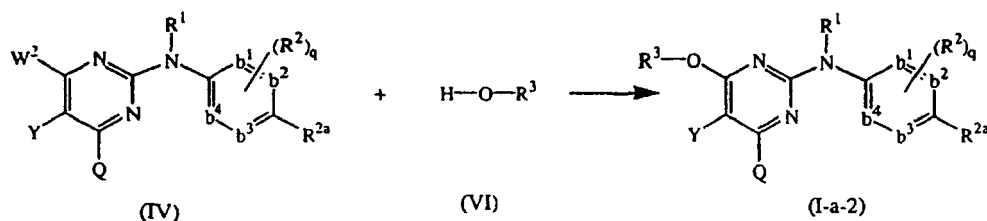


En ésta y en las siguientes preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar a partir del medio de reacción y, si es necesario, se purifican adicionalmente de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración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

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



Los compuestos de fórmula (I-a) en la que L es un radical de fórmula $-O-R^3$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-2), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) en la que W^2 es un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, un halógeno o un triflato, con un compuesto intermedio de fórmula (VI) en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, sulfóxido de dimetilo, tetralina, sulfolano y otros similares bajo una atmósfera inerte para la reacción tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno exento de oxígeno, y en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio u otra similar. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía entre 50°C y 250°C.



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

Los compuestos de fórmula (I-a) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxidos siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir una forma de nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I-a) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, p.ej., peróxido de sodio y peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxi-ácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halo, p.ej., ácido 3-clorobenzenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, p.ej. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p.ej. hidro-peróxido de *t*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p.ej. etanol y otros similares, hidrocarburos, p.ej. tolueno, cetonas, p.ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p.ej. diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

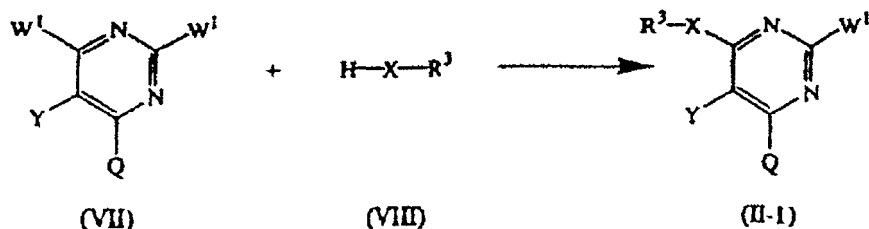
Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I-a) en la que Q es un halógeno se pueden convertir en los correspondientes compuestos en los que Q es $-NR^4H$ utilizando NH_2R^4 como reactivo en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano y otros similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletil-amina u otras similares. En el caso de que R^4 contenga un resto hidroxí, puede ser conveniente realizar la reacción anteriormente mencionada con una forma protegida de NH_2R^4 en la que el resto hidroxí lleva un grupo protector adecuado P, siendo, por ejemplo, un grupo trialquilsililo, y eliminando posteriormente el grupo protector de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica.

Algunos de los compuestos de fórmula (I-a) y algunos de los compuestos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Se pueden obtener formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y de dichos compuestos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden separar diastereoisómeros mediante procedimientos físicos tales como técnicas de cristalización selectiva o cromatográficas, p.ej. procedimientos de distribución en contracorriente, cromatografía líquida y otros similares. Se pueden obtener enantiómeros a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisomérico; a continuación se separan físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos, por ejemplo, mediante técnicas de cristalización selectiva o cromatográficas, p.ej. procedimientos de cromatografía líquida y otros similares; y finalmente se convierten dichas sales o compuestos diastereoisoméricos separados en los correspondientes enantiómeros. Se pueden obtener asimismo formas estereoquímicamente isoméricas puras a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones que intervienen tengan lugar de manera estereoespecífica.

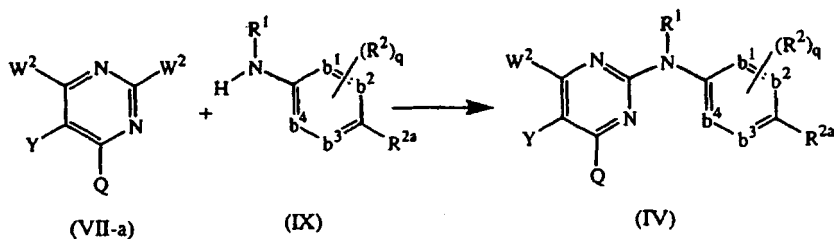
Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I-a) y de los compuestos intermedios consiste en una cromatografía líquida, en particular una cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

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

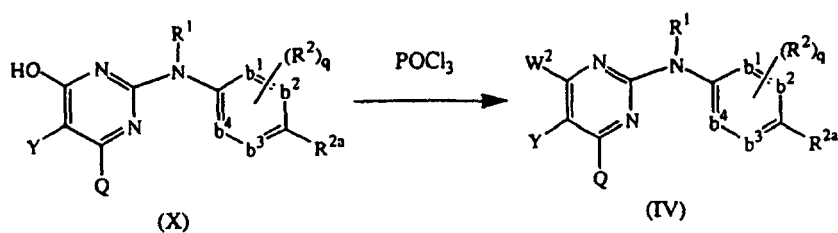
Los compuestos intermedios de fórmula (II) en la que L es $-XR^3$, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (II-1), se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de pirimidina de fórmula (VII) en la que cada W^1 es como se ha definido anteriormente, con HXR^3 (VIII) en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, 2-propanol u otros similares, y en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropil-etilamina u otra similar. Se pueden formar preparar diferentes isómeros regio-específicos y se pueden separar entre sí utilizando técnicas de separación adecuadas tales como, por ejemplo, una cromatografía.



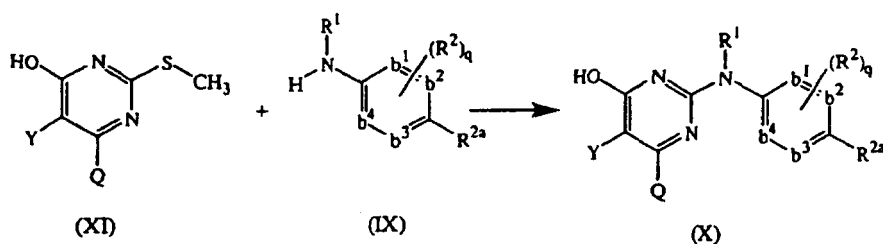
Los compuestos intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VII-a) en la que W^2 es un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, un halógeno, con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,4-dioxano u otros similares, en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N en éter dietílico. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía entre 50°C y 250°C.



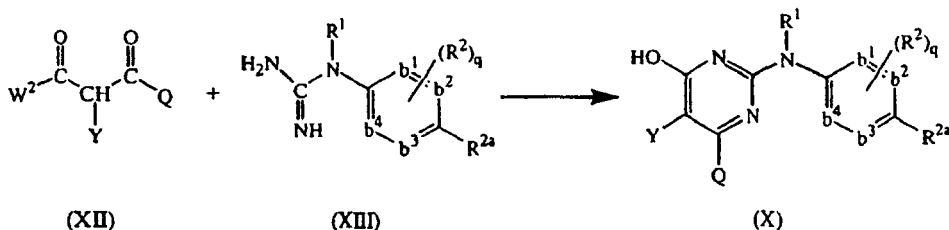
Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (X) con oxícloruro de fósforo, anhídrido triflico o un derivado funcional de los mismos bajo una atmósfera inerte para la reacción tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno exento de oxígeno. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía entre 20°C y 150°C.



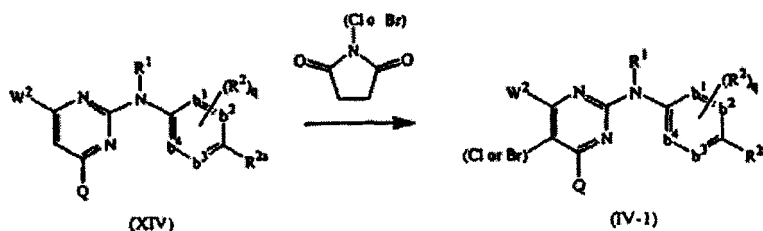
10 Los compuestos intermedios de fórmula (X) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI) o un derivado funcional del mismo, con un compuesto intermedio de fórmula (IX). Esta reacción se puede realizar en condiciones exentas de disolvente o en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, diglima, tetralina u otro similar bajo una atmósfera inerte para la reacción tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno exento de oxígeno, y opcionalmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio u otro similar. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía entre 100°C y 250°C.



25 Los compuestos intermedios de fórmula (X) se pueden preparar asimismo haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XII), en la que W² es un grupo lábil adecuado e Y y Q son como se han definido para un compuesto de fórmula (I-a), con un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, etanol u otro similar, y en presencia de una base tal como, por ejemplo, etóxido de sodio u otra similar, bajo una atmósfera inerte para la reacción tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno exento de oxígeno. La reacción se puede realizar a una temperatura que varía entre 20°C y 125°C.



35 Una manera conveniente de preparar un compuesto intermedio de fórmula (IV) en la que Y es un átomo de bromo o de cloro, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (IV-1), consiste en la introducción de un átomo de bromo o de cloro en un compuesto intermedio de fórmula (XIV), en la que W² es como se ha definido anteriormente, utilizando N-bromosuccinimida o N-cloro-succinimida en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, cloroformo, tetracloruro de carbono u otro similar. Esta reacción se puede realizar a una temperatura que varía entre 20°C y 125°C.



45 De una manera análoga a la conversión de compuestos de fórmula (I-a) en la que Q es un halógeno en compuestos de fórmula (I-a) en la que Q es -NHR⁴, se pueden convertir asimismo los compuestos intermedios de fórmula (II), (IV) y (VII).

Los compuestos de fórmula (I-a) tal como se preparan en los procedimientos anteriormente descritos se pueden sintetizar como una mezcla de formas estereoisoméricas, en particular en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I-a) se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoisoméricas mediante reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sales diastereoisoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I-a) consiste en una cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras se pueden derivar asimismo de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Con preferencia, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante procedimientos de preparación estereoespecíficos. Dichos procedimientos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

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

Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo (p.ej., *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenil-sililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropirano. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen *t*-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo C₁₋₆ o de bencilo.

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

La utilización de grupos protectores se describe ampliamente en las publicaciones "Protective Groups in Organic Chemistry", edición de J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª edición, T. W. Green y P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

Los compuestos de fórmula (I) y (I-a) muestran propiedades antirretrovirales, en particular contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), que es el agente etiológico del Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida (SIDA) en seres humanos. El virus VIH infecta preferentemente células T-4 humanas y las destruye o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunitario. Como resultado de ello, un paciente infectado presenta un número continuamente decreciente de células T-4, que además se comportan anormalmente. Debido a ello, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir infecciones y neoplasmas y el sujeto infectado por VIH muere usualmente por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas con una infección por VIH incluyen trombo-citopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizado por una desmielinación progresiva, que da como resultado demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por VIH ha sido asociada asimismo adicionalmente con la neuropatía periférica, la linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y el complejo relacionado con el SIDA (ARC).

Los presentes compuestos presentan asimismo una actividad contra cepas del VIH-1 que han adquirido resistencia frente a inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica. Éstos presentan asimismo poca o ninguna afinidad de unión a glicoproteína de ácido α -1 humana.

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

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden utilizar por consiguiente como medicinas contra las afecciones anteriormente mencionadas. Dicha utilización como medicina o como procedimiento de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados por VIH de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, especialmente el VIH-1.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones usualmente empleadas para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de una sal de adición, como ingrediente activo, se combina en una mezcla íntima con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual excipiente puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Dichas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para una administración por vía oral, rectal, percutánea o mediante

una inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y otros similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones o soluciones; o excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes de desintegración, y otros similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean evidentemente excipientes farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el excipiente comprenderá usualmente agua estéril, por lo menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el excipiente comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de una solución salina y una solución de glucosa. Se pueden preparar asimismo suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear excipientes líquidos apropiados, agentes de suspensión y otros similares. Se incluyen asimismo preparaciones en forma sólida que se destinan a ser convertidas, poco antes de su utilización, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para una administración percutánea, el excipiente comprende opcionalmente un agente activador de penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones secundarias, los cuales aditivos no introducen un efecto perjudicial importante sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para la preparación de las composiciones deseadas. Dichas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, p.ej., en forma de un parche transdérmico, en forma de un toque o en forma de una pomada.

Para ayudar a la solubilidad de los compuestos de fórmula (I-a), se pueden incluir en las composiciones ingredientes adecuados, p.ej. ciclodextrinas. Las ciclodextrinas adecuadas son α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas en las que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , particularmente metilo, etilo o isopropilo, p.ej., β -CD aleatoriamente metilado; hidroxialquilo C_{1-6} , particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C_{1-6} , particularmente carboximetilo o carboxi-etilo; alquilcarbonilo C_{1-6} , particularmente acetilo. Son especialmente dignos de mención como complejantes y/o solubilizantes β -CD, β -CD aleatoriamente metilado, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- γ -CD, 2-hidroxipropil- γ -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

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

La sustitución molar media (M.S.) se utiliza como medida del número medio de moles de unidades alcoxi por cada mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución media (D.S.) se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por cada unidad de anhidroglucosa. Los valores de M.S. y D.S. se pueden determinar mediante diversas técnicas analíticas, tales como resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de masas (MS) y espectrometría infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica que se utilice, se pueden obtener valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Con preferencia, tal como se mide por espectrometría de masas, la M.S. varía de 0,125 a 10 y el D.S. varía de 0,125 a 3.

Otras composiciones adecuadas para una administración por vía oral o rectal comprenden partículas que se pueden obtener extruyendo en fusión una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I-a) y un polímero soluble en agua apropiado y triturando posteriormente dicha mezcla extruida en fusión. Dichas partículas se pueden formular a continuación mediante técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéuticas tales como tabletas y cápsulas.

Dichas partículas consisten en una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I-a) y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables. La técnica preferida para la preparación de dispersiones sólidas es el procedimiento de extrusión en fusión que comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar un compuesto de fórmula (I-a) y un polímero soluble en agua apropiado,
- b) opcionalmente mezclar aditivos con la mezcla así obtenida,
- c) calentar la mezcla así obtenida hasta que se obtiene una masa fundida homogénea,
- d) forzar la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas; y
- e) enfriar la masa fundida hasta que se solidifica.

El producto de dispersión sólida se muele o se tritura para formar partículas que presentan un tamaño de partículas inferior a $1.500\text{ }\mu\text{m}$, con preferencia inferior a $400\text{ }\mu\text{m}$, con mayor preferencia inferior a $250\text{ }\mu\text{m}$ y con la mayor preferencia inferior a $125\text{ }\mu\text{m}$.

Los polímeros solubles en agua en las partículas son polímeros que presentan una viscosidad aparente, cuando se disuelven a una temperatura de 20°C en una solución acuosa al 2% (en p/v) de 1 a $5.000\text{ mPa}\cdot\text{s}$, con mayor preferencia de 1 a $700\text{ mPa}\cdot\text{s}$, y con la mayor preferencia de 1 a $100\text{ mPa}\cdot\text{s}$. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquil-alquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales con me-

tales alcalinos de carboxialquil-celulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, polisacáridos, poli(ácidos acrílicos) y las sales de los mismos, poli(ácidos metacrílicos) y las sales y ésteres de los mismos, copolímeros de metacrilato, poli(alcohol vinílico), poli(óxidos de alquilenos) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros solubles en agua preferidos son Eudragit E® (Röhm GmbH, Alemania) e hidroxipropil-metilcelulosas.

Asimismo, se pueden utilizar una o más ciclodextrinas como polímeros solubles en agua en la preparación de las partículas anteriormente mencionadas, tal como se da a conocer en el documento WO 97/18.839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas no sustituidas y sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, más particularmente α -, β - o γ -ciclodextrinas o los derivados de las mismas farmacéuticamente aceptables.

Las ciclodextrinas sustituidas que se pueden utilizar incluyen los poliéteres descritos en la patente de los EE.UU. N° 3.459.731. Ciclodextrinas sustituidas adicionales son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina está reemplazado por alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilo C₁₋₆ o alquiloxycarbonil (C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ o éteres mixtos de los mismos. En particular, dichas ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina está reemplazado por alquilo C₁₋₃, hidroxil-alquilo C₂₋₄ o carboxi-alquilo C₁₋₂ o más en particular por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboxi-metilo o carboxietilo.

De utilidad particular son los éteres de β -ciclodextrina, p.ej. dimetil- β -ciclodextrina tal como se describe en Drugs of the Future, Vol. 9, N° 8, págs. 577-578 de M. Nogradi (1984) y poliéteres, siendo ejemplos p.ej., hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxietil- β -ciclodextrina. Dicho éter alquílico puede ser un éter metílico con un grado de sustitución de aproximadamente 0,125 a 3, p.ej. de aproximadamente 0,3 a 2. Dicha hidroxipropil-ciclodextrina se puede formar, por ejemplo, a partir de la reacción entre β -ciclodextrina y óxido de propileno y puede presentar un valor de MS de aproximadamente 0,125 a 10, p.ej. de aproximadamente 0,3 a 3.

Un tipo más nuevo de ciclodextrinas sustituidas está constituido por sulfobutilciclodextrinas.

La relación del compuesto de fórmula (I-a) a ciclodextrina puede variar ampliamente. Por ejemplo, se pueden aplicar relaciones de 1/100 a 100/1. Relaciones interesantes del compuesto de fórmula (I-a) a ciclodextrina varían de aproximadamente 1/10 a 10/1. Relaciones más interesantes varían de aproximadamente 1/5 a 5/1.

Puede ser conveniente además formular los compuestos de fórmula (I-a) en forma de nanopartículas que presentan un modificador superficial adsorbido sobre la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partículas medio eficaz inferior a 1.000 nm. Se cree que los modificadores superficiales útiles incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I-a), pero que no se unen químicamente a dicho compuesto.

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

Todavía otra manera interesante de formular los compuestos de fórmula (I-a) consiste en una composición farmacéutica en la que los compuestos de fórmula (I-a) se incorporan en polímeros hidrófilos y aplicando esta mezcla en forma de una película de revestimiento sobre muchos pequeños glóbulos, proporcionando así una composición que se puede preparar convenientemente y que es adecuada para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas para una administración por vía oral.

Dichos glóbulos comprenden un núcleo central, redondeado o esférico, una película de revestimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I-a) y una capa de polímero de revestimiento de sellado.

Los materiales adecuados para su utilización como núcleos en los glóbulos son múltiples, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y presenten dimensiones y una consistencia apropiadas. Ejemplos de dichos materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos y derivados de los mismos.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el excipiente farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son tabletas (incluyendo tabletas fraccionables o revestidas), cápsulas, píldoras, bolsitas de polvo, sellos, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y otras similares, y múltiples agrupados de los mismos.

Las personas expertas en el tratamiento de una infección por VIH podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de ensayos que se presentan en esta memoria. En general, se considera que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de

peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias que contienen, por ejemplo, de 1 a 1.000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de ingrediente activo por cada forma de dosificación unitaria.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) o (I-a) que se utilice, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por las personas expertas en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidades diarias eficaces anteriormente mencionadas en la presente memoria son, por consiguiente, únicamente pautas y no se pretende limitar el alcance o la utilización de la invención en ningún grado.

Asimismo, la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de fórmula (I) o (I-a) se puede utilizar como una medicina. Por tanto, la presente invención se refiere asimismo a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) o (I-a), y (b) otro compuesto antirretroviral, en forma de una preparación combinada para una utilización simultánea, independiente o secuencial en un tratamiento anti-VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una preparación única junto con excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser compuestos anti-rretrovirales conocidos, tales como inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos, p.ej., zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (didesoxi-inosina; ddl), zalcitabina (didesoxicitidina, ddC) o lamivudina (3'-tia-2'-3'-didesoxicitidina, 3TC) y otros similares; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, efavirenz, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono-formiato de trisodio), nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-ona), tacrina (tetrahidroaminoacridina) y otros similares; compuestos del tipo de TIBO (tetrahidro-imidazo [4,5,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-2(1H)-ona y -tiona), p.ej., (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tiona; compuestos del tipo de α -APA (α -anilino-fenil-acetamida), p.ej. α -(2-nitro-fenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y otros similares; inhibidores de TAT, p.ej., RO-5-3335 y otros similares; inhibidores de proteasas, p.ej., indinavir, ritanovir, saquinovir, ABT-378 y otros similares; o agentes inmunomoduladores, p.ej. levamisol y otros similares. El compuesto de fórmula (I) o (I-a) se puede combinar asimismo con otro compuesto de fórmula (I) o (I-a).

Con los siguientes ejemplos se pretende ilustrar la presente invención.

Parte experimental (Ilustrativo)

A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

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

Ejemplo A2

a) Se combinaron 4-hidroxi-5-cloro-2-metiltio-pirimidina (0,0156 mol) y 4-aminobenzonitrilo (0,078 mol) en forma de una masa fundida y se agitaron a una temperatura de 180 a 200°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se trituró secuencialmente con CH₂Cl₂ y CH₃CN hirviendo para obtener un compuesto con una pureza del 95%, que se secó, para proporcionar 1,27 g (33%) de 4-[(5-cloro-4-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (compuesto intermedio 3; pf. >300°C).

b) Se añadió POCl₃ (10 ml) al compuesto intermedio (3) (0,0028 mol). El matraz se equipó con un condensador y se calentó a una temperatura de 80°C durante 35 minutos. El material se enfrió sobre hielo y se dejó en reposo y el precipitado resultante se recogió y se lavó con agua (50 ml). La muestra se secó. Una fracción de la misma se purificó adicionalmente por cromatografía en columna. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, para proporcionar 4-[(4,5-dicloro-2-pirimidinil)-amino]benzonitrilo (compuesto intermedio 4).

c) La mezcla del compuesto intermedio (4) (0,0132 mol) en tetrahidrofurano (75 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 15 min. Se añadió lentamente HCl en éter dietílico (0,0145 mol), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, para proporcionar 3,98 g de monohidrocloreto de 4-[(4,5-dicloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (compuesto intermedio 5).

ES 2 338 760 T3

Ejemplo A3

a) Se añadieron 2,4,5,6-tetracloropirimidina (0,0134 mol), 1,4-dioxano (30 ml), 2,4,6-trimetil-anilina (0,0134 mol), y *N,N*-bis(1-metiletil)etanamina (0,0136 mol) a un matraz bajo una atmósfera de argón y se agitaron a una temperatura de 55°C durante 16 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, y a continuación se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/hexano 1/4, y 1/2). Las fracciones deseadas se recogieron y sus disolventes se evaporaron, para proporcionar 0,15 g de 4,5,6-tricloro-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-2-pirimidinamina (compuesto intermedio 6) y 3,15 g de 2,5,6-tricloro-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-4-pirimidinamina (compuesto intermedio 7).

b) Una mezcla del compuesto intermedio 7 (0,00474 mol) en NH₃, (2,0 M en 2-propanol; 20 ml) se calentó en un recipiente a presión a una temperatura de 75 a 80°C durante 40 horas. La temperatura se aumentó a un valor de 110 a 115°C. El disolvente se evaporó para producir 1,85 g de residuo. La muestra se calentó con NH₃, (0,5 M en 1,4-dioxano; 20 ml) a una temperatura de 125°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó, para proporcionar 1,7 g de una mezcla de dos isómeros, es decir 2,5-dicloro-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-4,6-pirimidindiamina (compuesto intermedio 8) y 5,6-dicloro-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-2,4-pirimidindiamina (compuesto intermedio 9).

Ejemplo A4

a) Una mezcla de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo, (0,12 mol) en POCl₃ (90 ml) se agitó y se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre 750 ml de hielo/agua, y el sólido se separó por filtración. El sólido se suspendió en 500 ml de agua, y el pH de la suspensión se ajustó a neutralidad añadiendo una solución de NaOH al 20%. El sólido se separó de nuevo por filtración, se suspendió en 200 ml de 2-propanona, y se añadieron 1.000 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se calentó hasta que todo el sólido se hubo disuelto. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la capa acuosa se separó, y la capa orgánica se secó. Durante la eliminación del agente de secado por filtración, se formó un sólido de color blanco en el filtrado. Un enfriamiento adicional del filtrado en el congelador, seguido de una filtración, proporcionó 21,38 g (77,2%) de 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (compuesto intermedio 10).

b) El compuesto intermedio (10) (0,005 mol), 1-bromo-2,5-pirrolidindiona (0,006 mol) y triclorometano (10 ml) se combinaron en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a una temperatura de 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice (2 g), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/hexano 9/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, para proporcionar 1,31 g (84,5%) de 4-[(5-bromo-4-cloro-2-pirimidinil)amino]-benzonitrilo (compuesto intermedio 11).

Ejemplo A5

A un matraz bajo una atmósfera de argón se añadieron 4-amino-2,5,6-tricloropirimidina (0,08564 mol), 4-amino-benzonitrilo (0,1071 mol), 1-metil-2-pirrolidinona (17 ml) y HCl en éter dietílico (1 M; 85,6 ml). La mezcla se dispuso en un baño de aceite a una temperatura de 130°C bajo una corriente de nitrógeno hasta que se hubo eliminado el éter. Se añadieron 10 ml adicionales de 1-metil-2-pirrolidinona. La mezcla se calentó a una temperatura de 145°C durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. Se añadió 1,4-dioxano. La mezcla se calentó a reflujo, se enfrió y a continuación se filtró. El filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaOH 1 N, y a continuación se filtró. El sólido se disolvió en 2-propanona, se evaporó sobre gel de sílice y se cromatografió utilizando 2-propanona del 1 al 3% en hexano como eluyente. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, para proporcionar 1,63 g (6,8%) de 4-[(4-amino-5,6-dicloro-2-pirimidinil)amino]-benzonitrilo (compuesto intermedio 12).

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

a) A un matraz bajo una atmósfera de argón que contenía el compuesto intermedio (1) (0,00107 mol) se añadió éter. A esta solución homogénea se le añadió HCl/éter dietílico (1 M; 0,00109 mol). El disolvente se evaporó y se añadieron 1,4-dioxano (35 ml) y 4-aminobenzonitrilo (0,00322 mol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 4 días. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,79 g de un aceite de color ámbar. El aceite se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, para proporcionar los residuos 1 y 2.

El residuo 1 se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 0 y 2% de CH₃OH:CH₂Cl₂). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, para proporcionar 0,0079 g (2,0%) de 4-[[5-cloro-2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidinil]amino]benzonitrilo (compuesto 1).

El residuo 2 se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 0 y 2% de CH₃OH:CH₂Cl₂). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, para proporcionar 0,0044 g (1,0%) de 4-[[5-bromo-2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidinil]-amino]benzonitrilo (compuesto 2).

ES 2 338 760 T3

b) A un matraz que contenía el compuesto intermedio 2 (0,00285 mol) se añadió éter. A esta solución homogénea se le añadió HCl en éter dietílico (1 M; 0,00855 mol). El disolvente se evaporó y se añadió 1,4-dioxano (20 ml). Finalmente, se añadieron 4-amino-benzonitrilo (0,00291 mol) y 1,4-dioxano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante siete días. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH 1 M y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y el precipitado se separó por filtración y se secó, para proporcionar 0,15 g (13%) de 4-[[5-bromo-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (compuesto 3).

Ejemplo B2

a) Una mezcla 3:1 del compuesto intermedio (8) y el compuesto intermedio (9) [tal como se prepararon en el ejemplo A3b] y 4-aminobenzonitrilo (0,01422 mol) se calentó en un recipiente a presión a una temperatura de 180°C durante 5 horas. La muestra se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 diluido, se secó sobre K_2CO_3 , se filtró y se evaporó. Se agitó CH_3CN en la misma, y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, para proporcionar 0,17 g de trifluoroacetato de 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (1:1) (compuesto 4).

Ejemplo B3

Se añadió HCl en éter dietílico (1 M; 0,0045 mol) a una suspensión del compuesto intermedio (4) (0,003 mol) en 1,4-dioxano (5 ml), y se agitó bajo una atmósfera de argón en un tubo que se podía cerrar herméticamente. La mezcla se calentó para evaporar el éter dietílico, y se añadió 2,4,6-trimetilbencenamina (0,009 mol). El tubo se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 150°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente, gel de sílice (2,2 g) y CH_3OH (50 ml). Después de evaporarse el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente del eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5:0,45:0,05 hasta 99:0,9:0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, para proporcionar 0,80 g (73,4%) de 4-[[5-cloro-4-[(2,4,6-trimetil-fenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (compuesto 5).

Ejemplo B4

Una mezcla del compuesto intermedio (5) (0,0025 mol) y 2,6-dibromo-4-metilbencenamina (0,0075 mol) en 1,3-dioxano (5,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente bajo una atmósfera de argón se calentó y se agitó a una temperatura de 160°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotativa sobre gel de sílice (2,0 g). El material se purificó por cromatografía instantánea (eluyente 1:1 de hexanos: CH_2Cl_2 ; CH_2Cl_2 puro; 0,5% y 1% de NH_4OH al 10% en CH_3OH) en CH_2Cl_2 para una pureza del 90%. Una recristalización proporcionó 0,15 g (12,2%) de 4-[[5-cloro-4-[(2,6-dibromo-4-metilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (compuesto 10; pureza del 95%).

Ejemplo B5

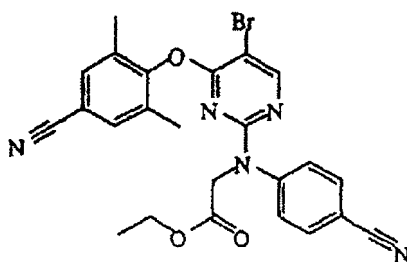
Se añadió NaH (0,0075 mol; suspensión al 60% en aceite) a una suspensión de 2,4,6-trimetilfenol (0,0075 mol) en 1,4-dioxano (5 ml) en un tubo que se podía cerrar herméticamente bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 15 minutos, y se añadió el compuesto intermedio (4) (0,0025 mol). El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

Ejemplo B6

a) Se añadieron NaH, una suspensión al 60% en aceite (0,003 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) a una suspensión de 4-hidroxi-3,5-hidroxi-3,5-dimetilbenzo-nitrilo (0,003 mol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un tubo que se podía cerrar herméticamente bajo una atmósfera de argón. Después de que se hubo desprendido el H_2 , se añadió el compuesto intermedio (11) (0,001 mol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 160°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un vaso con pico y se diluyó con metanol (20 ml). Se añadió agua (200 ml) gota a gota. La mezcla acuosa se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 (3 x 300 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice (1 g). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ de 100/0/0 a 98/1,8/0,2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con CH_3CN caliente, se separó por filtración, y a continuación se secó, para proporcionar 0,20 g (47,6%) de 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzo-nitrilo (compuesto 17).

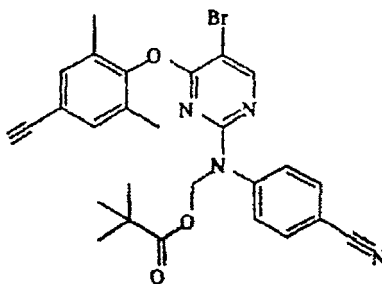
ES 2 338 760 T3

b) Se añadió n-butil-litio (0,010 mol) a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,010 mol) en tetrahydrofurano (250 ml), sometido a agitación a una temperatura de 0°C. Después de una agitación en frío durante 30 min, se añadió el compuesto (17) (0,005 mol). La mezcla resultante se agitó en frío durante 15 minutos, en cuyo momento se añadió 2-bromoetanoato de etilo (0,015 mol) y se dejó que la temperatura se elevara a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, lo cual llevó a la reacción al 50% de su terminación. Sofocada con 0,5 ml de H₂O, la muestra se concentró mediante evaporación rotativa sobre gel de sílice, y se purificó por cromatografía instantánea (Biotage Flash 40M, eluyendo con 0, 0,5 y 1% de (NH₄OH al 10% en CH₃OH) en CH₂Cl₂) para proporcionar un sólido de color blanco que consistía en material de partida A:producto 1:1. Una purificación por HPLC preparativa eluyendo detro de tubos que contenían NaHCO₃ 1 mmol efectuó la purificación final. El material liofilizado se recogió en agua/CH₂Cl₂ (1:1 (50 ml en total)) y se separó. La fase acuosa se extrajo 2 veces más con 25 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron con rotación para formar un sólido de color blanco secado a vacío a una temperatura de 65°C durante 18 horas. Producción: 0,33 g de



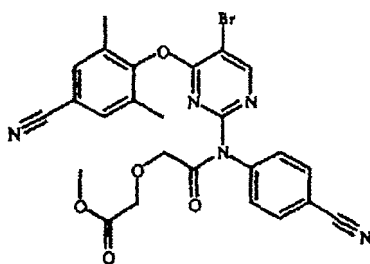
(13%, sólido de color blanco); pf. 185-190°C (compuesto 59).

c) Reacción bajo una corriente de Ar. Se agitó NaH al 60% (0,00600 mol) en tetrahydrofurano (20 ml). Se añadió el compuesto (17) (0,00476 mol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió 2,2-dimetilpropanoato de clorometilo (0,00600 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, a continuación se agitó y se calentó a reflujo durante 4,5 horas, y seguidamente se enfrió. Se añadió tetrahydrofurano (20 ml). Se añadieron NaH al 60% (0,00600 mol) y 2,2-dimetilpropanoato de clorometilo (0,00600 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 y 99,5/0,5). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre el Gilson. Esta fracción se cristalizó en 2-propanol, se separó por filtración y se secó. Producción: 0,60 g de



(23,6%, sólido de color blanco) (compuesto 60).

d) Una suspensión del compuesto (17) (0,0020 mol) en tetrahydrofurano (40 ml) se trató con 0,24 g de NaH en una única porción. La mezcla efervescente se agitó durante 2 horas para proporcionar una suspensión brillante de color amarillo. Se preparó una solución de cloruro de 2,2'-oxibisacetilo (0,020 mol) en tetrahydrofurano (10 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Por medio de una cánula, la suspensión de A/B resultante se transfirió a la solución fría de cloruro de 2,2'-oxibisacetilo gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se añadieron otros 0,24 g de NaH y después de 2 días la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató con una mezcla de metanol (0,150 mol) y *N,N*-dietiletanamina (0,150 mol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 16 horas se vertió en éter y se extrajo con NaHCO₃ saturado. La fracción acuosa se extrajo 2 veces con éter y los extractos en éter combinados se retrolavaron 3 veces con agua y se secaron sobre MgSO₄. Una concentración proporcionó 2,91 g de un residuo aceitoso que se sometió a una HPLC preparativa de fase inversa. Una liofilización de las fracciones apropiadas proporcionó 0,16 g de la muestra



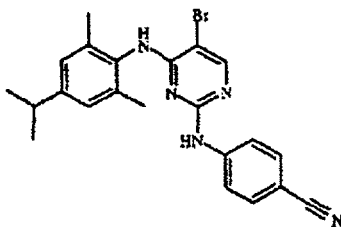
en forma de un polvo de color pajizo (rendimiento purificado del 14,5%) (compuesto 61).

Ejemplo B7

A un recipiente a presión bajo una atmósfera de argón se añadieron el compuesto intermedio 12 (0,00286 mol), 4-ciano-2,6-dimetilanilina (0,00571 mol), HCl 1 M en éter dietílico (0,00140 mol) y 1,4-dioxano (8 ml). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite bajo una corriente de nitrógeno hasta que todos los disolventes se hubieron evaporado. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml), y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 220 a 240°C durante 3 horas. El calentamiento se continuó a una temperatura de 210 a 220°C durante 6 horas. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano, se evaporó, se repartió entre CH₂Cl₂ y NaOH 1 N, se filtró, las capas orgánicas se secaron con carbonato de potasio y se evaporaron. El compuesto deseado se aisló y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, para proporcionar 0,0165 g (1,1% después de liofilización) de trifluoroacetato de 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]-amino] benzonitrilo (1:1) (compuesto 19).

Ejemplo B8

Una mezcla del compuesto intermedio (11) (0,0011 mol), 2,6-dimetil-4-(2-propil)bencenamina (0,0011 mol), *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalendiamina (0,0022 mol) y HCl 1 M en éter (2,3 ml) (0,0023 mol) en 1,4-dioxano (25 ml) se agitó y se calentó a una temperatura de 95°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó por evaporación rotativa y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones combinadas que contenían el material deseado se liofilizaron para proporcionar 0,23 g de



(48%); pf. 198-201°C (compuesto 40).

Ejemplo B9

Se añadió *N,N*-di(metiletil)etanamina (0,0024 mol) a 4-amino-2,5-dimetil-3,4-benzonitrilo (0,00219 mol) y 4-[[5-bromo-4,6-dicloro-2-pirimidinil]amino]-benzo-nitrilo (0,00218 mol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a una temperatura de 155 a 160°C con agitación durante 1,5 días. La muestra se enfrió a temperatura ambiente. La muestra se trató por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂). Se completó una purificación por medio de una HPLC preparativa para proporcionar 0,05 g de 4-[[5-bromo-4-cloro-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (5,0%); pf. 259-260°C (compuesto 42).

Ejemplo B10

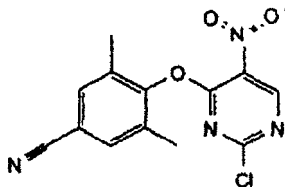
Se añadieron secuencialmente 2,4,6-trimetil-bencenamina (0,0022 mol) y *N,N*-di(metiletil)-etanamina (0,0024 mol) a una solución de 4-[[5-bromo-4,6-dicloro-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (0,00218 mol) en 1,4-dioxano (10 ml). El tubo se cerró herméticamente y la suspensión se calentó a una temperatura de 120 a 130°C en un baño de aceite mientras que se agitaba durante 90 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de *N,N*-di(metiletil)-etanamina (15 ml), y la muestra se calentó de nuevo a una temperatura de 120 a 130°C durante 64 horas. La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 6 días. La muestra se enfrió a temperatura ambiente. La muestra se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con NaOH 1 M frío. La fase acuosa se retrolavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Una cromatografía instantánea en columna

ES 2 338 760 T3

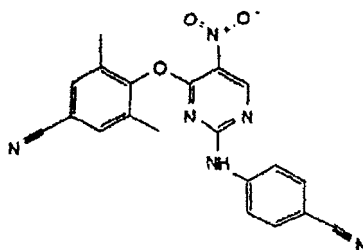
sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2). La muestra se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar 0,53 g de 4-[[5-bromo-4-cloro-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo (54,9%); pf. 220-221°C (compuesto 41).

Ejemplo B11

Una mezcla de 4-aminobencenonitrilo (0,0043 mol) y



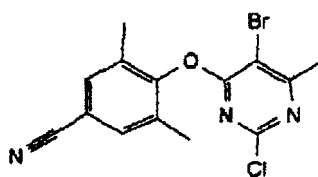
(0,0021 mol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó a una temperatura de 100°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó por evaporación rotativa. El residuo sólido se trituro y el residuo se secó a vacío a una temperatura de 40°C durante 16 horas, para proporcionar 0,452 g de



(55%); pf. >300°C (compuesto 43).

Ejemplo B12

A un recipiente a presión se añadieron



(0,00567 mol), 4-aminobenzonitrilo (0,01163 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 140°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetonitrilo y agua. El precipitado resultante se filtró, y el sólido se recrystalizó con acetonitrilo para proporcionar 1,27 g de 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-metil-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (52); pf. 260-262°C (compuesto 44).

Ejemplo B13

Se combinaron el compuesto intermedio (11) (0,001 mol) y 2,6-dimetil-4-aminobenzonitrilo (0,00473 mol) y se calentaron a una temperatura de 150°C mientras que se agitaba durante 16 horas. La muestra se disolvió en CH_3OH y se evaporó sobre gel de sílice (1 g) y se eluyó con hexanos: CH_2Cl_2 1:1, CH_2Cl_2 :hexanos 4:1, y CH_2Cl_2 puro (2 l). Las fracciones deseadas se evaporaron y el residuo se secó a vacío durante 16 horas a una temperatura de 45°C. El material así obtenido se transfirió a un vial con una capacidad de 4 ml en CH_2Cl_2 y el disolvente se evaporó, para proporcionar 0,120 g de 4-[[5-bromo-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo (28,6%); pf. 277-280°C (compuesto 45).

Ejemplo B14

Se calentaron 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-6-cloro-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (0,00250 mol) y $\text{NH}_3/1,4$ -dioxano 0,5 M (0,015 mol) en un recipiente a presión a una temperatura de 150°C durante 4 días. La muestra se dejó en reposo en condiciones ambientales durante 2 días. Se añadió agua lentamente a la mezcla hasta que se formó un precipitado. La mezcla se agitó durante 2 horas y se filtró. El sólido se recrystalizó en CH_3CN para obtener 0,58 g (fracción 1). El filtrado se evaporó (fracción 2). Las dos fracciones se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 . El residuo resultante de la fracción deseada se recrystalizó en CH_3CN para proporcionar 0,44 g de 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfeniloxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (40,5%). La muestra se secó a una temperatura de 80°C durante 16 horas a una presión de 0,2 mm Hg (compuesto 46).

Ejemplo B15

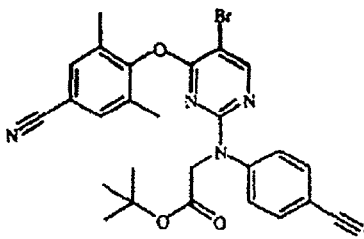
Se añadieron 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-6-cloro-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (0,000660 mol), tetrahydrofurano (1 ml) y 1-pirrolidin-etanamina (0,00198 mol) a un recipiente a presión. La mezcla se calentó a una temperatura de 75°C durante 16 horas. Se añadió CH_2Cl_2 , y la mezcla se lavó con agua, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó. Una purificación utilizando una cromatografía instantánea en columna eluyendo con metanol:cloruro de metileno 1:9 proporcionó un sólido que se volvió a disolver en CH_3CN . Se añadió HCl /éter dietílico 1,0 M (0,48 ml), y la mezcla se enfrió en hielo. Una filtración proporcionó 0,19 g de hidrocloreto de 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-6-[(1-pirrolidinil)etilamino]-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo (1:1) (50,6%); pf. 208-210°C (compuesto 47).

Ejemplo B16

A un recipiente a presión se añadieron 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-cloro-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo (0,00064 mol), tetrahydrofurano (3 ml), *O*-metilhidroxilamina (0,06 g), tetrahydrofurano y NaOH 1 N (0,00067 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, a continuación durante 1 día a una temperatura de 75°C, durante 1 día a 90°C y durante 2 días a 110°C. A *O*-metilhidroxilamina (0,60 g) se le añadió tetrahydrofurano (4 ml) y NaOH al 50% (0,00719 mol). El líquido se decantó dentro del matraz de reacción y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 110°C durante 3 días. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH_3CN , se separó por filtración y se secó, para proporcionar 0,15 g de 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-(metoxiamino)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (51%); pf. 185-186°C. La muestra se secó (0,2 mm Hg, 80°C, 16 horas) (compuesto 48).

Ejemplo B17

a) Se añadió *n*-butil-litio (2,0 l, 0,005 mol) a una solución sometida a agitación a una temperatura de 0°C de 1-(metiletil)-2-propanamina (0,70 ml, 0,005 mol) y tetrahydrofurano (300 ml). Después de una agitación en frío durante 30 min, se añadió el compuesto (17) (0,005 mol). La mezcla resultante se agitó en frío durante 30 min en cuyo momento se añadió bromoacetato de 1,1-dimetiletilo (1,5 ml, 10 mmol) y se dejó que la temperatura se elevara a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante tres. En un matraz independiente, se añadió *n*-butil-litio (2,0 ml, 5 mmol) a una solución sometida a agitación a una temperatura de 0°C de 1-(metiletil)-2-propanamina (0,70 ml, 5 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) y se dejó que reaccionara durante 30 min en cuyo momento se transfirió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió. Sofocada con 0,5 ml de H_2O , la muestra se concentró por evaporación rotativa sobre gel de sílice, y se purificó por cromatografía instantánea (eluyendo con acetato de etilo al 0, 10 y 20% en hexanos) para proporcionar un sólido de color blanco de

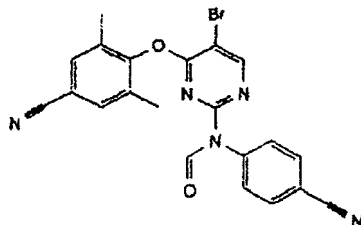


pf. 195-197°C (compuesto 56).

b) Una suspensión del compuesto (17) en 40 ml de *N,N*-dimetilformamida se trató con 0,24 g de NaH . La mezcla efervescente se agitó durante 90. Se preparó una solución de 1,4-dicloro-1,4-butanodiona en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla preparada a partir del compuesto (17) se transfirió a la solución fría de 1-(metiletil)-1-propanamina y se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 42 horas. Se

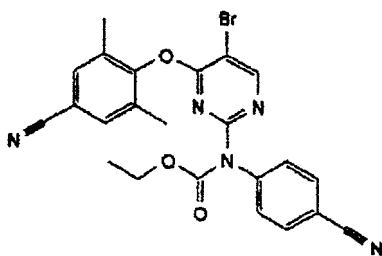
ES 2 338 760 T3

añadieron otros 0,24 g de NaH, la mezcla de reacción se agitó durante 3 días, y se diluyó con éter y se vertió sobre hielo. El precipitado se eliminó por filtración. El filtrado de 2 fases se separó y la fracción acuosa ácida se extrajo dos veces más con éter. Las fracciones de éter combinadas se lavaron con pequeños volúmenes de agua destilada y se secaron. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice. Una HPLC preparativa de fase inversa con un enfriamiento inmediato para liofilización de las fracciones apropiadas proporcionó 0,07 g de



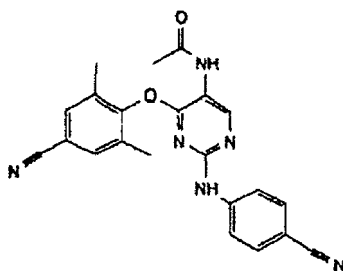
(7,8%); pf. 232-233°C (compuesto 57).

c) A un matraz bajo una atmósfera de argón se añadió NaH al 60% y tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió el compuesto (17). Después de agitarse durante 1 h, se añadió carbonocloridato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 h y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió parcialmente en sulfóxido de dimetilo y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa y se liofilizó para proporcionar 0,47 g (18%) de



(compuesto 58).

d) Una mezcla de 4-[[5-amino-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo (0,00147 mol) en anhídrido de ácido etanoico (10 ml) y 2-propanona (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se calentó a continuación a una temperatura de 55°C, y se añadió más cantidad de anhídrido de ácido etanoico (3 ml). La mezcla se retiró de la fuente de calor después de 18 horas y se agitó durante 6 días a temperatura ambiente. La muestra se concentró por evaporación rotativa para formar un sólido. Una purificación por cromatografía en columna (eluyendo con 0, 0,5, 1, 1,5 y 2% de (NH₄OH al 10% en CH₃OH) en cloruro de metileno) proporcionó



pf. 290-295°C. El sólido se secó a vacío durante 16 horas a una temperatura de 60°C (compuesto 49).

Ejemplo B18

Una mezcla de 4-[[4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-5-nitro-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (0,0005 mol) en tetrahidrofurano (20 ml) se hidrogenó durante una noche con Pd/C al 10% (0,100 g) como catalizador. Después de la absorción de H₂ (3 equivalentes; 0,0015 mol), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró por evaporación rotativa y se secó a vacío durante 16 horas a una temperatura de 40°C, para proporcionar 0,15 g de 4-[[5-amino-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (84%); pf. >300°C (compuesto 50).

ES 2 338 760 T3

Ejemplo B19

Se combinaron 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-5-nitro-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (0,001 mol), Pd/C al 10% (0,025 g) etanol (20 ml) e hidrazina (0,030 mol) para formar una suspensión y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó por evaporación rotativa. El residuo se recogió en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (1 ml). Se añadió una segunda porción de hidrazina (0,5 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una tercera porción de hidrazina (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. La muestra se concentró por evaporación rotativa sobre gel de sílice (1 g) y se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: 0,5, 1,2% y 10% de (NH₄OH en CH₃OH) en CH₂Cl₂). Las fracciones deseadas se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar 0,24 g de 4-[[5-amino-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (70%); pf. 224-225°C (compuesto 51).

Ejemplo B20

Se combinaron el compuesto (3) (0,001 mol), trimetil-silanocarbonitrilo (0,0012 mol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020 g), CuI (0,010 g) y CF₃COOH/H₂O (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a una temperatura de 110°C durante 10 horas. Se añadieron segundas porciones de los catalizadores Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020 g) y CuI (0,010 g), y CF₃COOH/H₂O (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 horas a una temperatura de 110°C. El material se concentró por evaporación rotativa. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa y se secaron con una corriente de N₂, y a continuación a vacío a una temperatura de 40°C durante 16 horas. Producción: 0,011 g de 4-[[5-etinil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo; pf. 165-175°C (compuesto 52).

Ejemplo B21

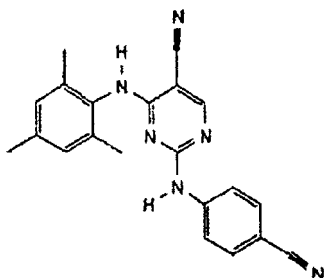
Se combinaron el compuesto (3) (0,000906 mol), tributilfenil-estannano (0,000906 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,002718 mol), y 1,4-dioxano (3 ml) bajo una atmósfera de N₂ en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a una temperatura de 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró por evaporación rotativa. La muestra se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, y a continuación se secó bajo una corriente de Ar. Un secado a vacío proporcionó 0,0845 g de 4-[[5-fenil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo; pf. 209-214°C (compuesto 53).

Ejemplo B22

Se combinaron el compuesto (3) (0,001 mol), tetraetenil-estannano (0,22 ml), 1,4-dioxano (2 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0,112 g) en un tubo cerrado herméticamente bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó y se calentó a una temperatura de 100°C durante 16 horas. Se añadió más cantidad de tetraetenil-estannano y Pd(PPh₃)₄. La mezcla de reacción se dispuso bajo una atmósfera de Ar, se agitó y se calentó. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotativa y se purificó por HPLC preparativa. El material se secó con una corriente de N₂, y se secó a vacío durante 4 horas a una temperatura de 60°C para obtener 0,422 g de 4-[[5-etenil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo; pf. 237-242°C (compuesto 54).

Ejemplo B23

Se combinaron el compuesto (3) (0,001225 mol), CuCN (0,001470 mol) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente bajo una atmósfera de argón, y a continuación se agitaron y se calentaron a una temperatura de 160°C durante 16 horas. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: CH₂Cl₂/hexano 1/1, y a continuación CH₂Cl₂ puro). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. El sólido se secó (vacío, 40°C, 24 horas) para proporcionar 0,0864 g de

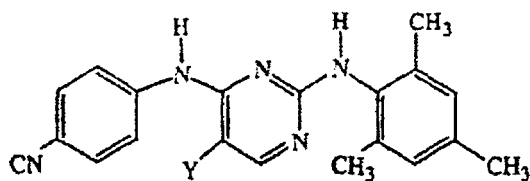


(24%); pf. 254-259°C (compuesto 55).

Las tablas 1, 2, 3 y 4 relacionan compuestos de fórmula (I-a) que se prepararon de una manera análoga a uno de los ejemplos anteriores (ilustrativos).

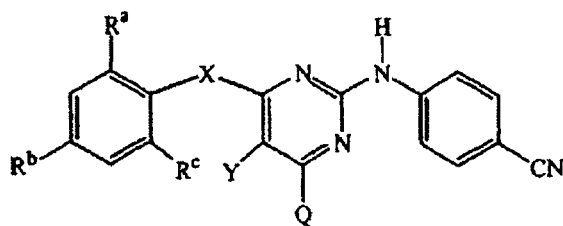
ES 2 338 760 T3

TABLA 1



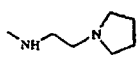
Comp. N°	Ejemp. N°	Y	Datos físicos
1	B1a	Cl	-
2	B1a	Br	pf. 227-228°C
22	B11	NO ₂	pf. 224-226°C

TABLA 2



Co. N°	Ej. N°	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	pf./sal
3	B1b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	H	pf. 227-228°C
4	B2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	pf. 241-242°C; trifluoroacetato (1:1)
5	B3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	H	pf. 224-226°C
6	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	H	pf. 218-219°C
7	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S	Cl	H	pf. 264-266°C
8	B5	CH ₃	Br	CH ₃	O	Cl	H	pf. 237-238°C
9	B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Cl	H	pf. 217-219°C
10	B4	Br	CH ₃	Br	NH	Cl	H	pf. 262-263°C
11	B4	Br	Br	F	NH	Cl	H	pf. 200-202°C
12	B4	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	NH	Cl	H	pf. 214-215°C
13	B4	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	H	pf. 281-283°C
14	B4	Cl	Cl	CH ₃	NH	Cl	H	pf. 243-245°C
15	B5	Cl	Br	CH ₃	O	Cl	H	pf. 244-247°C
16	B5	CH ₃	Cl	CH ₃	O	Cl	H	pf. 232-235°C

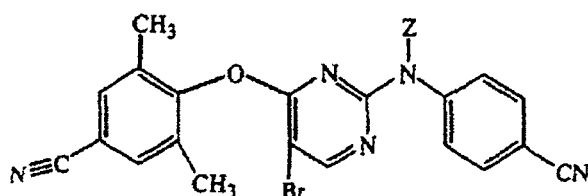
ES 2 338 760 T3

	Co. N°	Ej. N°	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	pf./sal
5	17	B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	pf. 288-289°C
	18	B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	H	pf. 283-284°C
	19	B7	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	pf. 266-268°C;
10									trifluoroacetato (1:1)
	20	B3	Cl	Cl	CH ₃	NH	Br	H	pf. 253-254°C
	21	B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Br	H	pf. 243-245°C
15	23	B23	CH ₃	CN	CH ₃	NH	CN	H	pf. 275-290°C;
									trifluoroacetato (1:1)
	24	B23	CH ₃	Br	CH ₃	NH	CN	H	pf. 291-299°C
20	25	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	pf. 248-250°C
	26	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	pf. 255-256°C
	27	B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH ₂	-
25	28	B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	pf. 213-214°C
	29	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-C ₂ H ₅	pf. 263-264°C
	30	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	NH ₂	pf. 272-274°C
30	31	B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	NH ₂	pf. 199-202°C
	32	B11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	NO ₂	H	pf. >300°C
	33	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	H	pf. 207-215°C
35	34	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Cl	pf. 225-226°C
	35	B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Cl	pf. 273-276°C
	36	B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Br	pf. 281-282°C
40	37	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Br	pf. 214-215°C
	40	B8	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	NH	Br	H	pf. 198°C;
									trifluoroacetato (1:2)
45	41	B10	CH ₃		CH ₃	NH	Br	Cl	pf. 220°C
	42	B9	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	Cl	pf. 259°C
	43	B11	CH ₃	CN	CH ₃	O	NO ₂	H	pf. >300°C
50	44	B12	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	CH ₃	pf. 260°C
	45	B13	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Br	H	pf. 277°C
	46	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	pf. 255°C
55	47	B15	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br		pf. 208°C; HCl (1:1)
				CN				-NH-O-CH ₃	
	48	B16	CH ₃		CH ₃	O	Br	H	pf. 185-186°C
60	49	B17d	CH ₃	CN	CH ₃	O	-NH-COCH ₃	H	pf. 290-295°C
	50	B18	CH ₃	CN	CH ₃	O	-NH ₂	H	pf. >300°C

ES 2 338 760 T3

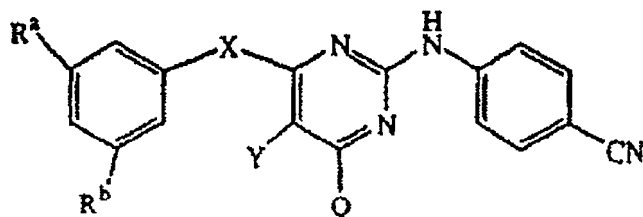
Co. N°	Ej. N°	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	pf./sal
51	B18	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-NH ₂	H	pf. 224-225°C; trifluoroacetato (1:1)
52	B20	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	CN	H	pf. 165-175°C
53	B21	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	fenilo	H	pf. 209-214°C
54	B22	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-CH=CH ₂	H	pf. 237-242°C; trifluoroacetato (1:1)
55	B23	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-CH=CH ₂	H	pf. 254-259°C

TABLE 3



Comp. N°	Ej. N°	Z	
38	B17C	-C(=O)-CH ₃	pf. 194-196°C
56	B17a	-CH ₂ -CO-O-C(CH ₃) ₃	pf. 195-197°C
57	B17b	-CH=O	pf. 232-233°C
58	B17c	-CO-O-C ₂ H ₅	pf. 209-210°C
59	B6b	-CH ₂ -CO-OC ₂ H ₅	pf. 185-190°C
60	B6c	-CH ₂ -O-CO-C(CH ₃) ₃	pf. 168-169°C
61	B6d	-CO-CH ₂ -OCH ₂ -CO-OCH ₃	pf. 184-185°C

TABLA 4



Comp. N°	Ej. N°	R ^a	R ^b	X	Y	Q	
39	B5	Cl	Cl	S	Br	H	pf. 198-200°C

C. Ejemplo farmacológico

Ejemplo C.1

Se utilizó un procedimiento de ensayo rápido, sensible y automatizado para la evaluación *in vitro* de agentes anti-VIH. Una línea de células T4 transformadas con VIH-1, MT-4, que se mostró previamente (Koyanagi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 36, 445-451, 1985), que era muy susceptible a, y permisiva para una infección por VIH, sirvió como línea celular diana. La inhibición del efecto citopático inducido por VIH se utilizó como el punto final. La viabilidad de las células tanto infectadas con el VIH como falsamente infectadas se determinó espectrométricamente por medio de la reducción *in situ* de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). La concentración citotóxica del 50% (CC₅₀ en μ M) se definió como la concentración del compuesto que reducía la absorbancia de la muestra testigo falsamente infectada en un 50%. El porcentaje de protección conseguida por el compuesto en células infectadas por VIH se calculó mediante la siguiente fórmula:

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

en la que (OD_T)_{VIH} es la densidad óptica medida con una concentración dada del compuesto de ensayo en células infectadas por VIH; (OD_C)_{VIH} es la densidad óptica medida para las células testigo infectadas por VIH no tratadas; (OD_C)_{MOCK} es la densidad óptica medida para las células testigo falsamente infectadas no tratadas; todos los valores de densidad óptica se determinaron a una longitud de onda de 540 nm. La dosis que consiguió una protección del 50% de acuerdo con la fórmula anterior se definió como la concentración inhibitoria del 50% (IC₅₀ en μ M). La relación de CC₅₀ a IC₅₀ se definió como el índice de selectividad (SI). Se mostró que los compuestos de fórmula (I) inhiben eficazmente el VIH-1. En la siguiente Tabla 5 se relacionan valores de IC₅₀, CC₅₀ y SI particulares.

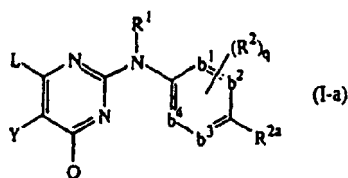
ES 2 338 760 T3

TABLA 5
(Ilustrativo)

Comp. N°	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Comp. N°	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
2	0,030	82,6	2730	10	0,005	0,4	92
3	0,006	4,4	738	11	0,002	0,4	183
1	0,004	10,9	2787	12	0,020	48,5	2393
4	0,002	10,0	5555	13	0,0005	0,4	860
5	0,002	0,4	178	14	0,002	0,4	191
6	0,009	>100	>11049	15	0,010	>100	>9661
7	0,084	>100	>1182	16	0,010	>100	>10416
8	0,012	>100	>8298	17	0,002	>10	>6451
9	0,003	1,2	376	18	0,001	>10	>7142
46	0,002	>200	>71428	60	0,002	74,52	39223
61	0,002	>100	>52631				

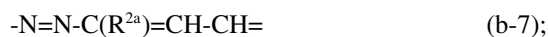
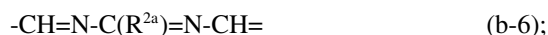
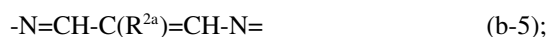
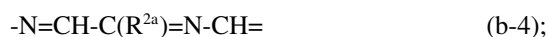
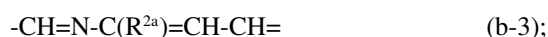
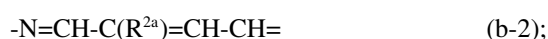
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que presenta la fórmula



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

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

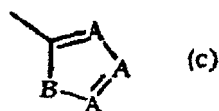


q es 0, 1, 2; o cuando posible q es 3 ó 4;

R^I es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquiloxi (C₁₋₆)-alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₆;

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

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



en la que

cada A es independientemente N, CH o CR⁶;

Bes NH, O, S o NR⁶;

p es 1 ó 2; y

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

ES 2 338 760 T3

L es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, en los que cada uno de dichos grupos alifáticos puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre

*cicloalquilo C₃₋₇,

*indolilo o isoindolilo, sustituido cada uno opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquilcarbonilo C₁₋₆,

*fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre los sustituyentes definidos para R²; o

L es -X-R³ en el que

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

X es -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

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

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂, alquilcarbonilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo en los que cada uno de los grupos alquilo C₁₋₁₂ anteriormente mencionados puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, arilo y Het; o

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

Y representa hidroxilo, halo, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o arilo;

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

Het es un radical heterocíclico alifático o aromático; dicho radical heterocíclico alifático se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo y tetrahydrotietenilo en los que cada uno de dichos radicales heterocíclicos alifáticos puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo en los que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno, arilo, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆.

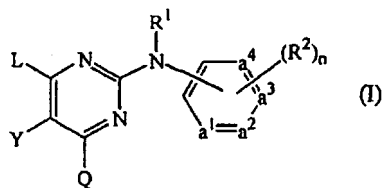
3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que L es -X-R³ en el que R³ es fenilo trisustituido en 2,4,6.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es ciano, -C(=O)NH₂ o un halógeno.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es hidrógeno o NR⁴R⁵.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como medicina.

7. La utilización de un compuesto de fórmula



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

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

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

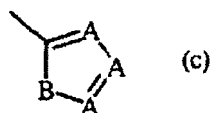
-N=CH-CH=N- (a-4);

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

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R¹ es hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquilocarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilocarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquiloxi (C₁₋₆)-alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido con alquilocarbonilo C₁₋₆;

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



en la que

cada A es independientemente N, CH o CR⁶;

B es NH, O, S o NR⁶;

p es 1 ó 2; y

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

L es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, en los que cada uno de dichos grupos alifáticos puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre

*cicloalquilo C₃₋₇,

*indolilo o isoindolilo, sustituido cada uno opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquilcarbonilo C₁₋₆,

*fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre los sustituyentes definidos para R²; o

L es -X-R³ en el que

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

X es -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

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

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂, alquilcarbonilo C₁₋₁₂, alquilocarbonilo C₁₋₁₂, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo en los que cada uno de los grupos alquilo C₁₋₁₂ anteriormente mencionados puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alquilocarbonilo C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometilo, polihalometilo, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, arilo y Het; o

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

Y representa hidróxido, halo, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, alquilo C₁₋₆, alquilo carbonilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitró, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, polialquilometilo, polialquilometiloxi, polialquilometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o arilo;

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

Het es un radical heterocíclico alifático o aromático; dicho radical heterocíclico alifático se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo en los que cada uno de dichos radicales heterocíclicos alifáticos puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo en los que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;

para la preparación de una medicina para el tratamiento de sujetos que padecen de una infección por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).

8. La utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de una medicina para el tratamiento de sujetos que padecen de una infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

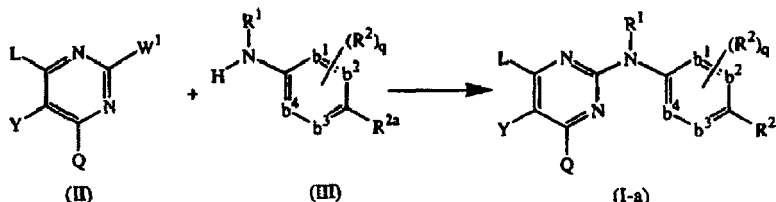
9. La utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es hidrógeno, arilo, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆ o alquiloxicarbonilo C₁₋₆ para la preparación de una medicina para el tratamiento de sujetos que padecen una infección por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).

10. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 10, **caracterizado** porque una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 se mezcla íntimamente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

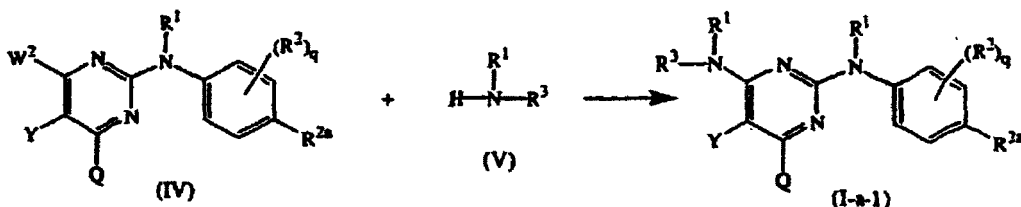
12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** por

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



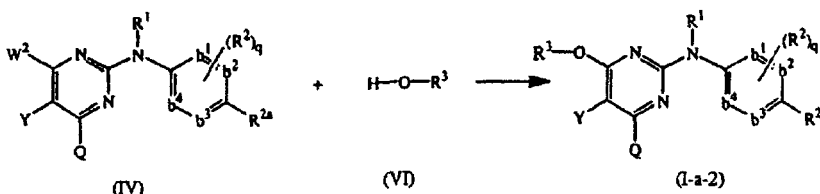
en la que W¹ es un grupo lábil adecuado y L, Y, Q, R¹, R², R^{2a}, q y -b¹=b²-C(R^{2a})=b³-b⁴= son como se han definido en la reivindicación 1;

- b) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) con un compuesto intermedio de fórmula (V) en condiciones exentas de disolvente o en un disolvente apropiado bajo una atmósfera inerte para la reacción



en la que W² es un grupo lábil adecuado e Y, Q, R¹, R², R^{2a}, R³, q y -b¹=b²-C(R^{2a})=b³-b⁴= son como se han definido en la reivindicación 1;

- c) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) con un compuesto intermedio de fórmula (VI) en un disolvente apropiado bajo una atmósfera inerte para la reacción en presencia de una base adecuada



en la que W² es un grupo lábil adecuado e Y, Q, R¹, R², R^{2a}, R³, q y -b¹=b²-C(R^{2a})=b³-b⁴= son como se han definido en la reivindicación 1;

o, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I-a) entre sí siguiendo reacciones de transformación conocidas en la técnica; y, además, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I-a), en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con un álcali; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

13. La combinación de un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 ó 7 y otro compuesto antirretroviral.

14. Una combinación según la reivindicación 13, para su utilización como medicina.

15. Un producto que contiene (a) un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 ó 7, y (b) otro compuesto antirretroviral, en forma de una preparación combinada para una utilización simultánea, independiente o secuencial en un tratamiento anti-VIH.

16. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos (a) un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 ó 7, y (b) otro compuesto antirretroviral.