

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709690-9 A2**

(22) Data de Depósito: 30/03/2007
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/12 2006.01
C07D 405/12 2006.01
C07D 409/12 2006.01
C07D 417/12 2006.01
A61K 31/506 2006.01
A61P 31/18 2006.01

(54) Título: **5-AMIDO PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS INIBINDO HIV**

(30) Prioridade Unionista: 30/03/2006 EP 06 112044.0

(73) Titular(es): Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

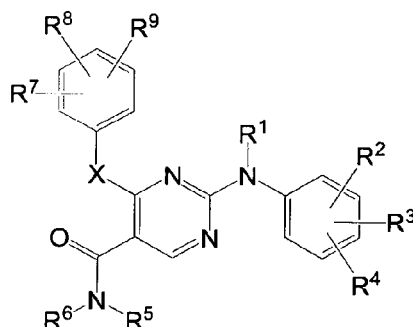
(72) Inventor(es): Bruno François Marie Delest, Jérôme Emile Georges Guillemont, Mikaël Paugam

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007053111 de 30/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/113254 de 11/10/2007

(57) Resumo: 5-AMIDO PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS INIBINDO HIV. A presente invenção refere-se aos derivados de pirimidina de fórmula tendo propriedades de inibição de replicação de HIV (Vírus de Imunodeficiência Humana), a preparação desses e composições farmacêuticas compreendendo esses compostos.



(I)



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "5-AMIDO PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS INIBINDO HIV".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a 5-amido pirimidinas substituídas tendo propriedades de inibição de replicação de HIV (Vírus de Imunodeficiência Humana), a preparação dessas e composições farmacêuticas compreendendo esses compostos.

Antecedentes da Invenção

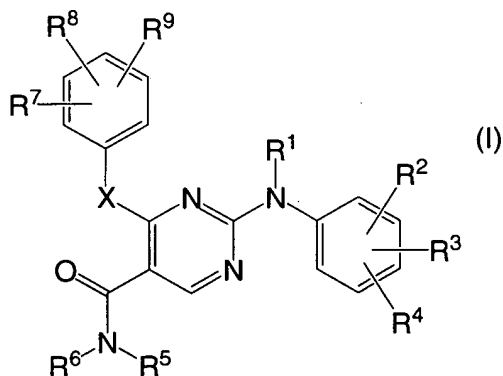
A resistência do vírus HIV contra fármacos para HIV atualmente disponíveis continua a ser principal causa de falha na terapia. Isso levou à introdução de terapia de combinação de dois ou mais agentes anti-HIV usualmente tendo diferente perfil de atividade. Progresso significativo foi feito pela introdução de terapia HAART (Terapia Anti-Retroviral Altamente Ativa), que resultou em uma redução significativa de morbidez e mortalidade em populações de pacientes com HIV tratados com ela. HAART envolve várias combinações de inibidores de transcriptase reversa a nucleosídeos (NRTIs), inibidores de transcriptase reversa a não nucleosídeos (NNRTIs) e inibidores de protease (PIs). Mas mesmo essas terapias de múltiplos fármacos não eliminam completamente o HIV e o tratamento em longo prazo frequentemente leva a resistência aos múltiplos fármacos. Em muitos casos, o vírus resistente é carregado a indivíduos recentemente infectados, resultando em opções de terapia limitada para tais pacientes virgens de fármacos.

Portanto, há uma necessidade continuada por novas combinações de ingredientes ativos que são eficazes contra HIV. Novos tipos de agentes anti-HIV, diferindo em estrutura química e perfil de atividade, são necessários em novos tipos de terapia de combinação. Encontrar tais ingredientes ativos, portanto, é um objetivo altamente desejável de se alcançar.

A presente invenção tem como objetivo fornecer novas séries particulares de derivados de pirimidina tendo propriedades de inibição de replicação de HIV. WO 99/50250, WO 00/27825 e WO 01/85700 descrevem certas aminopirimidinas substituídas tendo propriedades de inibição de replicação de HIV.

Os compostos da invenção diferem dos compostos da técnica anterior considerando sua estrutura bem como seu perfil farmacológico. Descobriu-se que a introdução de certos substituintes na posição 5 de pirimidina especificamente substituída resulta em compostos, estes não somente agindo favoravelmente em termos de sua capacidade de inibir a replicação de Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), mas também sua capacidade aperfeiçoada de inibir a replicação de cepas mutantes, em particular, cepas que se tornaram resistentes a um ou mais fármacos NNRTI conhecidos, cepas que são referidas como cepas de fármacos ou múltiplos fármacos resistentes a HIV.

Assim, em um aspecto, a presente invenção considera compostos de fórmula



as fórmulas estereoquimicamente isoméricas, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis dessas, os hidratos ou solvatos farmacologicamente aceitáveis dessas, os N-óxidos desses, onde

cada R^1 independentemente é hidrogênio; arila; formila; C_{1-6} alquilcarbonila; C_{1-6} alquila; C_{1-6} alquilocarbonila;

R^2 , R^3 , R^7 e R^8 independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alquilóxi; carboxila; C_{1-6} alquilocarbonila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquila; polihalo C_{1-6} alquilóxi; $-C(=O)R^{10}$; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halo, ciano, ou $-C(=O)R^{10}$; C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída com halo, ciano ou $-C(=O)R^{10}$; C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída com halo, ciano, ou $-C(=O)R^{10}$;

R^4 e R^9 independentemente são hidróxi; halo; C_{3-7} cycloalkyl; C_{1-6}

- alquilóxi; carboxila; C₁₋₆alquiloxicarbonila; formila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; polihaloC₁₋₆alquila; polihaloC₁₋₆alquilóxi; -C(=O)R¹⁰; -S(=O)_rR¹⁰; -NH-S(=O)_rR¹⁰; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; -NHC(=O)R¹⁰; Het; -Y-Het; C₁₋₁₂alquila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R¹⁰, Het ou com C₁₋₆alquilóxi; C₂₋₁₂alquenila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R¹⁰, Het ou com C₁₋₆alquilóxi; C₂₋₁₂alquinila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R¹⁰, Het, ou com C₁₋₆alquilóxi;
- 10 R⁵ é C₃₋₇cicloalquila; C₁₋₆alquilóxi; arila; Het; C₁₋₆alquila substituída com um radical selecionado a partir de hidróxi, C₁₋₆alquilóxi, ciano, amino, mono- e di-C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, arila, Het, dioxolanila opcionalmente substituída com um ou dois radicais C₁₋₆alquil, tetraidrofurani-
- 15 la, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, piperazinila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alquilcarbonila, C₁₋₆alquiloxicarbonila, arilaC₁₋₆alquiloxicarbonila, e C₃₋₇cicloalquila; ou R⁵ é C₁₋₆alquila substituída com dois radicais C₁₋₆alquilóxi;
- R⁶ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila; ou
- R⁵ e R⁶ obtidos juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles
- 20 são ligados formam pirrolidinila; piperidinila; morfolinila; piperazinila; piperazinila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alquilcarbonila;
- Cada R¹⁰ independentemente é C₁₋₆alquila, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, ou polihalo-C₁₋₆alquila;
- X é -NR¹-, -O-, -C(=O)-, -CH₂-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_r-;
- 25 cada Y independentemente é -NR¹-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_r-;
- cada r independentemente é 1 ou 2;
- cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila, oxazolila, tiazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, quinolinila, benzotienila, benzofuranila, benzoxazolila, benzotiazolila; onde cada uma pode ser opcionalmente substituída com
- 30 um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de C₁₋₆alquila, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₆alquilóxi, C₂₋₁₂alquenila substituída com

halo, hidróxi ou com ciano;

5 cada arila independentemente é fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes independentemente selecionados a partir de halo, hidróxi, mercapto, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquini-
la, hidróxiC₁₋₆alquila, aminoC₁₋₆alquila, mono e di(C₁₋₆alquil)-aminoC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₃₋₇cicloalquila, C₁₋₆alquilóxi, fenilC₁₋₆alquilóxi, C₁₋₆alquilo-
xicarbonila, aminosulfonila, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, polihaloC₁₋₆alquila, poli-
haloC₁₋₆alquilóxi, aminocarbonila, fenila, Het, e -Y-Het.

10 Como usado anteriormente e a seguir C₁₋₄alquila como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarboneto saturados de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono tal como metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metilpropila, t-butila; C₁₋₆alquila como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarboneto saturados de
15 cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono tal como o grupo definido para C₁₋₄alquila e 1-pentila, 2-pentila, 1-hexila, 2-hexila, 3-hexila, 2-metilbutila, 3-metilpentila e seus similares; C₁₋₂alquila define metila ou etila; C₃₋₇cicloalquila é genérico a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, e cicloheptila. Preferencial dentre C₁₋₆alquila são C₁₋₄alquila ou C₁₋₂alquila. Preferencial dentre C₃₋₇cicloalquila são ciclopentila e ciclohexila.

20 O termo "C₂₋₆alquenila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e de cadeia ramificada tendo ligações carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação dupla, e tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tal como, por exemplo, etenil (ou vinil), 1-propenila, 2-propenila (ou alila), 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-
25 2-propenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 2-metil-1-butenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 2-metil-2-pentenila, 1,2-dimetil-1-butenila e seus similares. Preferenciais são C₂₋₆alquenilas tendo uma ligação dupla. De interesse dentre os radicais C₂₋₆alquenila são os radicais C₂₋₄alquila. O termo "C₃₋₆alquenila" é como C₂₋₆alquenila, mas é limitado a
30 radicais hidrocarboneto insaturados tendo de 3 a 6 átomos de carbono. Nos casos onde um C₃₋₆alquenila é ligado a um heteroátomo, o átomo de carbono ligado ao heteroátomo por preferência é saturado. O termo "C₂₋₁₂alque-

nila" é como C_{2-6} alquenila, mas tem de 2 a 12 átomos de carbono e inclui os radicais C_{2-6} alquenila e os homólogos mais altos tais como 1-heptenila, 2-heptenila, 3-heptenila, 1-metil-1-hexenila, 1,2-dimetil-1-pentenila, 2-metil-1-hexenila, 2-etil-2-pentenila, 3-propil-2-hexenila, 1-octenila, 2-octenila, 1-
 5 nonenila, 1-decenila, 1-undecenila, 1-dodecenila e seus similares. Preferencial dentre C_{2-12} alquenila são os radicais C_{2-6} alquenila.

O termo " C_{2-6} alquinila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo ligações carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação tripla, e tendo de 2 a
 10 6 átomos de carbono, tal como, por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 2-metil-2-propinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila, 2-metil-2-butinila, 2-metil-2-pentinila e seus similares. Preferenciais são C_{2-6} alquinilas tendo uma ligação tripla. São de interesse dentre os radicais C_{2-6} alquinila os radicais C_{2-4} alquila. O termo
 15 " C_{3-6} alquinila" é como C_{2-6} alquinila, mas é limitado a radicais hidrocarboneto insaturados tendo de 3 a 6 átomos de carbono. Nos casos onde uma C_{3-6} alquinila é ligada a um heteroátomo, o átomo de carbono ligado ao heteroátomo por preferência é saturado. O termo " C_{2-12} alquinila" é como C_{2-6} alquinila, mas tem de 2 a 12 átomos de carbono e inclui os radicais
 20 C_{2-6} alquinila e os homólogos mais altos tais como 1-heptinila, 2-heptinila, 1-octinila, 2-octinila, 1-noninila, 1-decinila, 1-undecinila, 1-dodecinila e seus similares. Preferenciais dentre C_{2-12} alquinila são os radicais C_{2-6} alquinila.

Como usado aqui anteriormente, o termo (=O) forma uma porção carbonila quando ligado a um átomo de carbono, uma porção sulfóxido
 25 quando ligada a um átomo de enxofre, e uma porção sulfonila quando dois dos ditos termos são ligados a um átomo de enxofre.

Os termos carboxila, carbóxi ou hidroxycarbonila referem-se a um grupo -COOH.

O termo "halo" é genérico a flúor, cloro, bromo ou iodo.

30 O termo "polihalo C_{1-6} alquila" como um grupo ou parte de um grupo, por exemplo, polihalo C_{1-6} alcóxi, é definido como C_{1-6} alquila substituída com mono- ou polihalo, em particular C_{1-6} alquila substituída com até um,

dois, três, quatro, cinco, seis ou mais átomos halo, tal como metil ou etil com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluórmetil, trifluórmetil, trifluóretil. Preferencial é trifluórmetil. Também incluídos são grupos perflúorC₁₋₆alquila, que são grupos C₁₋₆alquila onde todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de flúor, por exemplo, pentafluóretil. No caso de mais do que um átomo de halogênio ser ligado a um grupo alquila na definição de polihaloC₁₋₆alquila, os átomos de halogênio podem ser os mesmos ou diferentes.

Quaisquer dos heterociclos mencionados nas definições de Het compreendem qualquer isômero tal como, por exemplo, oxadiazol pode ser 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, ou 1,2,3-oxadiazol; igualmente para tiadiazol que pode ser 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tia-diazol, ou 1,2,3-tiadiazol; similarmente, imidazol pode ser 1H-imidazol ou 3H-imidazol.

Sempre que um radical ocorre na definição dos compostos de fórmula (I) ou em qualquer dos sub-grupos especificados aqui, o dito radical independentemente é como especificado acima na definição dos compostos de fórmulas (I) ou nas definições mais restritas como especificado aqui.

Dever-se-ia também notar que as posições do radical em qualquer porção molecular usada nas definições podem estar em qualquer lugar em tal porção contanto que seja quimicamente estável. Por exemplo, piridina inclui 2-piridina, 3-piridina, e 4-piridina; pentila inclui 1-pentila, 2-pentila, e 3-pentila.

Quando qualquer variável (por exemplo, halogênio, C₁₋₆alquila, arila, Het, etc.) ocorre mais do que uma vez em qualquer porção, cada definição é independente.

Quaisquer definições limitadas dos radicais especificados aqui significa ser aplicável ao grupo de compostos de fórmula (I) bem como a qualquer sub-grupo definido ou mencionado aqui.

As linhas desenhadas a partir de substituintes em sistemas em anel indicam que a ligação pode ser ligada a qualquer dos átomos de anel adequados.

O termo "compostos de fórmula (I)", ou quaisquer termos simila-

res tais como "compostos da invenção" e seus similares, significa também compreender quaisquer formas de N-óxido dos compostos de fórmula (I), que são compostos de fórmula (I) onde um ou vários átomos de nitrogênio são oxidizados para a forma N-óxido.

- 5 Os sais de adição farmaceuticamente aceitáveis que os compostos da presente invenção são capazes de formar podem convenientemente ser preparados usando ácidos apropriados, tais como, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos hidrohálicos, por exemplo, ácido hidrolórico ou hidrobrômico, ácido sulfúrico, hemisulfúrico, nítrico, fosfórico e seus similares;
- 10 res; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, aspártico, dodecil-sulfúrico, heptanóico, hexanóico, nicotínico, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malônico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toulenossulfônico, ciclâmico, salicílico, p-amino-salicílico, pamóico e seus
- 15 similares. De forma oposta, as ditas formas de sal com adição de ácido podem ser convertidas por tratamento com uma base apropriada na forma de base livre.

- Os compostos de fórmula (I) contendo prótons ácidos podem ser convertidos em suas formas de metal farmaceuticamente aceitável ou sal com adição de amina por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas
- 20 apropriadas. As formas de sal básico compreendem, por exemplo, os sais de amônio, sais metálicos alcalinos e alcalino-terrosos, por exemplo, o lítio, sódio, potássio, magnésio, sais de cálcio e seus similares, sais com bases orgânicas, por exemplo, aminas alifáticas primárias, secundárias, e terciárias e
- 25 aminas aromáticas tais como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isômeros de butilamina, dimetil-amina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, a benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-
- 30 (hidroximetil)-1,3-propanodiol, sais de hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e seus similares. De forma oposta, a forma de sal pode ser convertida por tratamento com ácido na forma de áci-

do livre.

A invenção também compreende as formas de adição de hidratos e solvente que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos de tais formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e seus similares.

Aprecia-se que alguns dos compostos de fórmula (I) e os sais com adição desses podem conter um ou mais centros de quiralidade e existem como formas estereoquimicamente isoméricas. São de especial interesse aqueles compostos de fórmula (I), que são estereoquimicamente puros.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como usado aqui anteriormente define todas as formas estereoisoméricas possíveis, que os compostos de fórmula (I) e os sais com adição desses podem possuir. A menos que de outra forma mencionado ou indicado, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas isoméricas estereoquimicamente possíveis, as ditas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica bem como cada uma das formas isoméricas individuais de fórmula (I) e seus sais ou solvatos substancialmente livres, isto é, associados com menos de 10%, preferencialmente menos de 5%, em particular menos de 2%, e mais preferencialmente menos de 1% dos outros isômeros. Assim, quando um composto de fórmula (I) é, por exemplo, especificado como (E), isso significa que o composto é substancialmente livre do isômero (Z). Em particular, os centros estereogênicos podem ter a configuração R- ou S-; substituintes em radicais (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes podem ter ou configuração cis- ou trans-.

Os compostos tendo ligações duplas podem ter uma E-estereoquímica (entgegen) ou Z-estereoquímica (zusammen) na dita ligação dupla. Os termos cis, trans, R, S, E e Z são bem conhecidos a uma pessoa versada na técnica.

Alguns dos compostos de fórmula (I) podem também existir em sua forma tautomérica. Tais formas embora não explicitamente indicadas na fórmula acima pretendem estar incluídas no escopo da presente invenção.

A presente invenção pretende também incluir quaisquer isótopos

de átomos presentes nos compostos da invenção. Por exemplo, os isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério e os isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

Sempre que usados acima ou a seguir, os termos "compostos de fórmula (I)", "os presentes compostos", "os compostos da presente invenção" ou quaisquer termos equivalentes, e similarmente, os termos "sub-grupos de compostos de fórmula (I)", "sub-grupos dos presentes compostos", "sub-grupos dos compostos da presente invenção" ou quaisquer termos equivalentes, significam incluir os compostos de fórmula geral (I), ou sub-grupos dos compostos de fórmula geral (I), bem como seus sais e estereoisômeros.

Sempre que menção é feita aqui, esses substituintes podem ser selecionados, cada um independentemente de uma lista de definições, tal como, por exemplo, para R^8 e R^9 , quaisquer combinações possíveis pretendem ser incluídas, as quais são quimicamente possíveis ou que levam a moléculas de tal estabilidade química que elas podem ser processadas em procedimentos farmacêuticos padrão.

A modalidade A da presente invenção compreende aqueles compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I) onde R^1 é hidrogênio.

A modalidade B da presente invenção compreende aqueles compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles da modalidade A, onde

- (a) R^2 , R^3 , R^7 e R^8 independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C_{1-6} alquila; C_{3-7} ciclo-alquila; C_{1-6} alquilóxi; carboxila; C_{1-6} alquilocarbonila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquila; polihalo C_{1-6} alquilóxi; $-C(=O)R^{10}$;
- (b) R^2 , R^3 , R^7 e R^8 independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C_{1-6} alquila; C_{16} alquilóxi; carboxila; C_{1-6} alquilocarbonila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquila; $-C(=O)R^{10}$;
- (c) R^2 , R^3 , R^7 e R^8 independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C_{1-6} alquila; C_{1-6} alquilóxi; ciano; amino; mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino; poli-

haloC₁₋₆alquila;

- (d) R², R³, R⁷ e R⁸ independentemente são hidrogênio; halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alquilóxi; ciano;
- (e) R², R³, R⁷ e R⁸ independentemente são hidrogênio; halo; C₁₋₆alquila; ciano;
- (f) R² e R³ são hidrogênio e R⁷ e R⁸ independentemente são hidrogênio; halo; ciano.

A modalidade C da presente invenção compreende aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles da modalidade A ou B, onde

- (a) R⁴ e R⁹ independentemente são hidróxi; halo; C₁₋₆alquilóxi; carboxila; C₁₋₆alquilocarbonila; formila; ciano; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; polihaloC₁₋₆alquila; -C(=O)R¹⁰; Het; -Y-Het; C₁₋₁₂alquila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- e di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R¹⁰, Het; C₂₋₁₂alquenila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- e di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R¹⁰, Het; C₂₋₁₂alquinila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R¹⁰, Het;
- (b) R⁴ e R⁹ independentemente são hidróxi; halo; C₁₋₆alquilóxi; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; formila; ciano; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; polihaloC₁₋₆alquila; -C(=O)R¹⁰; Het; -Y-Het; C₁₋₁₂alquila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R¹⁰, Het; C₂₋₁₂alquenila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R¹⁰, Het; C₂₋₁₂alquinila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, -C(=O)-R¹⁰, Het; e onde cada Het em particular é independentemente selecionado a partir de tienil, furanil, oxazolil, tiazolil, opcionalmente substituída com halo, C₁₋₆alquila, ciano, carboxila, -C(=O)-R¹⁰;
- (c) R⁴ e R⁹ independentemente são hidróxi; halo; C₁₋₆alquilóxi; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; ciano; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; -C(=O)R¹⁰; Het; -Y-Het; C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com cia-

- no, $-C(=O)-R^{10}$, Het; C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída com ciano, $-C(=O)-R^{10}$, Het; C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída com ciano, $-C(=O)-R^{10}$, Het; e onde cada Het em particular é independentemente selecionado a partir de tienila, furanila, oxazolila, tiazolila, opcionalmente substituída com halo, C_{1-6} alquila, ciano, carboxila, $-C(=O)-R^{10}$;
- 5 (d) R^4 e R^9 independentemente são halo; carboxila; C_{1-6} alquiloxicarbonila; ciano; $-C(=O)-R^{10}$, Het; $-Y-Het$; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com ciano, $-C(=O)-R^{10}$, Het; C_{2-12} alquenila opcionalmente substituída com ciano, $-C(=O)-R^{10}$, Het; e onde cada Het em particular é independentemente selecionado a partir de tienila, furanila, oxazolila, tiazolila, opcionalmente substituída com halo, C_{1-6} alquila, ciano, carboxila, $-C(=O)-R^{10}$;
- 10 (e) R^4 e R^9 independentemente são ciano; $-C(=O)R^{10}$; Het; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com ciano, $-C(=O)-R^{10}$, Het; C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída com ciano, $-C(=O)-R^{10}$, Het; e onde cada Het em particular é independentemente selecionado a partir de tienila ou furanila, cada um opcionalmente substituída com ciano, $-C(=O)-R^{10}$;
- 15 (f) R^4 e R^9 independentemente são ciano; C_{1-6} alquila substituída com ciano; C_{2-6} alquenila substituída com ciano.
- 20

A modalidade D da presente invenção compreende aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles das modalidades A, B ou C, onde

- (a) R^5 é C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alquilóxi; arila; Het; C_{1-6} alquila substituída com um radical selecionado a partir de hidróxi, C_{1-6} alquilóxi, ciano, amino, mono- ou di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, arila, Het, dioxolanila opcionalmente substituída com um ou dois radicais C_{1-6} alquila, tetraidrofurana, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, piperazinila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, aril C_{1-6} alquiloxicarbonila, e C_{3-7} cicloalquila;
- 25 R^6 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; ou
- 30 R^5 e R^6 obtidos em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles

são substituídos a partir pirrolidinila; piperidinila; morfolinila; piperazinila opcionalmente substituídos com C₁₋₆alquila;

- (b) R⁵ é C₃₋₇cicloalquila; C₁₋₆alquilóxi; arila; Het; C₁₋₆alquila substituída com um radical selecionado a partir de hidróxi, C₁₋₆alquilóxi, ciano, di-
 5 C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquil-carbonil-amino, arila, Het, dioxolanila substituída com dois radicais C₁₋₆alquila, tetraidrofurana, pirrolidinila, C₁₋₆alquiloxicarbonila, e C₃₋₇cicloalquila;
 R⁶ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila; ou
 R⁵ e R⁶ obtidos junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são
 10 substituídos a partir de morfolinila; piperazinila substituída com C₁₋₆alquila;
- (c) R⁵ é C₃₋₇cicloalquila; C₁₋₆alquilóxi; C₁₋₆alquila substituída com um radical selecionado a partir de hidróxi, C₁₋₆alquilóxi, ciano, C₁₋₆alquilcarbonilamino, arila, Het, C₁₋₆alquilóxi-carbonila;
 15 R⁶ é hidrogênio;
- (d) R⁵ é C₁₋₆alquila substituída com um radical substituído com um radical selecionado a partir de ciano, Het;

onde em (a), (b), (c) ou (d) arila e Het são como nas definições dos compostos de fórmula (I) ou (I'), ou sub-grupos desses compostos; ou onde em (a),
 20 (b), (c) ou (d) arila é fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi, halo, aminosulfonila, diC₁₋₆alquilamino; e/ou Het é piridila, tienila, furanila, cada um opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou onde em (a), (b), (c) ou (d) Het preferencialmente é piridila; ou
 onde em (a), (b), (c) ou (d) C₃₋₇cicloalquila é ciclopropila.

25 A modalidade E da presente invenção compreende aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles das modalidades A, B, C ou D, onde cada arila independentemente pode ser como definido aqui ou em particular cada arila independentemente pode ser fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆al-
 30 quila, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilóxi, aminosulfonila, Het, o último mais em particular sendo tiadiazolila.

A modalidade F da presente invenção compreende aqueles

compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles das modalidades A, B, C, D ou E, onde cada Het independentemente pode ser definido aqui, ou em particular cada Het independentemente pode ser piridila, tienila, tiazolila, furanila, cada um dos quais
 5 pode ser opcionalmente substituído com um radical selecionado a partir de C₁₋₆alquila; ou mais em particular cada Het independentemente pode ser piridila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila, tienila, tiazolila, furanila opcionalmente substituída com C₁₆alquila.

A modalidade G da presente invenção compreende aqueles
 10 compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles das modalidades A, B, C, D, E ou F, onde cada R¹⁰ independentemente é C₁₋₆alquila, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino.

A modalidade H da presente invenção compreende aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles das modalidades A, B, C, D, E, F e G, onde
 15

X é -NR¹-, -O-, -S-, -S(=O)_r-;

X é -NR¹-, -O-;

X é -NR¹-;

X é -NH-;

20 A modalidade I da presente invenção compreende aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles das modalidades A, B, C, D, E, F, G e H, onde cada Y independentemente é -NR¹-, -O-, -S-, -S(=O)_r-; ou cada Y independentemente é -NR¹-.

25 A modalidade J da presente invenção compreende aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles das modalidades A, B, C, D, E, F, G, H e I, onde cada r independentemente é 2.

A modalidade K da presente invenção compreende aqueles
 30 compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles das modalidades A, B, C, D, E, F, G, H, I e J, onde cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila, oxazolila, isoxazo-

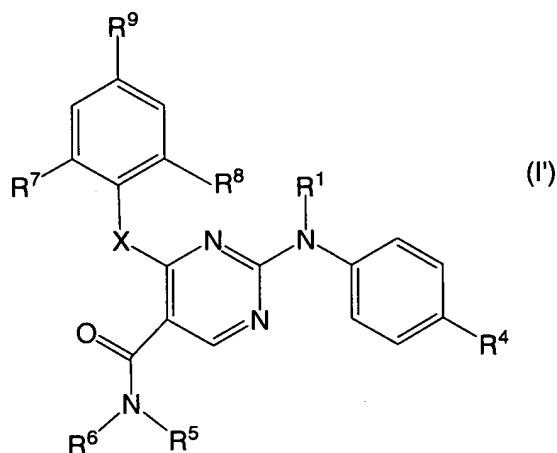
lila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, quinolinila, benzotienila, benzofuranila; cada um dos quais pode opcionalmente ser substituído com um ou dois substituintes, cada um independentemente selecionado a partir de C₁₋₆alquila, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₆alquilóxi, C₂₋₁₂alquenila substituída com halo, hidróxi ou com ciano.

A modalidade L da presente invenção compreende aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos sub-grupos de compostos de fórmula (I), tal como aqueles das modalidades A, B, C, D, E, F, G, H, I, J e K, onde cada arila independentemente é fenila ou fenila substituída com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente selecionado a partir daqueles mencionados acima ou em particular a partir de:

(a) halo, hidróxi, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila, hidróxi C₁₋₆alquila, aminoC₁₋₆alquila, mono e di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquil, C₁₋₆alquilcarbonila, C₃₋₇cicloalquila, C₁₋₆alquilóxi, fenilC₁₋₆alquilóxi, C₁₋₆alquiloxicarbonila, aminosulfonila, ciano, nitro, polihaloC₁₋₆alquila, polihaloC₁₋₆alquilóxi, aminocarbonila, fenila, Het, e -Y-Het; ou a partir de

(b) halo, hidróxi, C₁₋₆alquila, hidróxiC₁₋₆alquila, aminoC₁₋₆alquila, mono e di(C₁₋₆alquil)-aminoC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi, fenilC₁₋₆alquilóxi, C₁₋₆alquiloxicarbonila, ciano, polihaloC₁₋₆alquila, aminocarbonila.

Uma modalidade da presente invenção considera compostos de fórmula



Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis ou formas isoméricas estereoquimicamente desses, onde X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são como definido acima.

Em uma modalidade particular, R^9 nos compostos de fórmula (I) ou (I'), ou qualquer sub-grupo desses, é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$, ou $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CN}$. De particular interesse são aqueles compostos onde R^9 é o isômero (E) de $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$.

- 5 Outra modalidade refere-se àqueles compostos de fórmula (I) ou (I'), ou qualquer sub-grupo desses, onde uma ou mais das seguintes restrições se aplicam:
- (i) cada R^1 independentemente é hidrogênio, arila, formila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiloxicarbonila;
 - 10 (ii) R^4 é hidróxi, halo, C_{1-6} alquila, carboxila, ciano, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, nitro, amino, mono ou di(C_{1-6} alquil)amino, polihalometila;
 - (iii) X é $-\text{NR}^1-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_r-$;
 - (iv) R^7 é H, C_{1-6} alquila, halo;
 - (v) R^8 é H, C_{1-6} alquila, halo;
 - 15 (vi) R^5 é C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alquilóxi; arila; Het; C_{1-6} alquila substituída com um radical selecionado a partir de hidróxi, C_{1-6} alquilóxi, ciano, di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, arila, Het, dioxolanila substituída com dois radicais C_{1-6} alquila, tetraidrofurânila, pirrolidinila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, e C_{3-7} cicloalquila;
 - 20 R^6 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; ou
 R^5 e R^6 obtidos juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são substituídos formam morfolinila; piperazinila substituída com C_{1-6} alquila;
 - (vii) R^6 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; ou em particular, R^6 é hidrogênio;
 - 25 (viii) cada arila é fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes, cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidróxi, mercapto, C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, amino C_{1-6} alquila, mono e di(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiloxicarbonila, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, polihalo C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquilóxi, aminocarbonila.
 - 30

Outra modalidade refere-se àqueles compostos de fórmula (I) ou (I'), ou qualquer sub-grupo desse, onde uma ou mais das seguintes restri-

ções se aplicam:

- (i) R^9 é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$; ou em particular onde R^9 é $-\text{CH}=\text{CHCN}$
- (ii) R^1 é hidrogênio formila C_{1-6} alquilcarbonila C_{1-6} alquila
 5 C_{1-6} alquiloxicarbonila;
 (ii-a) R^1 é hidrogênio C_{1-6} alquila;
 (ii-b) R^1 é hidrogênio metila;
 (ii-c) R^1 é hidrogênio
- (iii) R^4 é ciano, aminocarbonila; ou onde (iii-a) R^2 é ciano.
- 10 (iv) X é $-\text{NR}^1-$, $-\text{O}-$;
 (iv-a) X é $-\text{NR}^1-$,
 (iv-b) X é $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquila})-$, $-\text{O}-$;
 (iv-c) X é $-\text{NH}-$; R^7 é H, C_{1-6} alquila halo;
- (v) R^7 é H, C_{1-6} alquila, halo;
 15 (v-a) R^7 é H, C_{1-4} alquila, halo;
 (v-b) R^7 é C_{1-4} alquila;
- (vi) R^8 é H, C_{1-6} alquila, halo;
 (vi-a) R^8 é H, C_{1-4} alquila, halo;
 (vi-b) R^8 é C_{1-4} alquila.
- 20 (vii) R^5 é C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alquilóxi; arila; Het; C_{1-6} alquila substituída com um radical selecionado a partir de hidróxi, C_{1-6} alquilóxi, ciano, di C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, arila, Het, dioxolanila substituída com dois radicais C_{1-6} alquila, tetraidrofurana, pirrolidinila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, e C_{3-7} cicloalquila;
- 25 R^6 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; ou
 R^5 e R^6 obtidos junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são substituídos formam morfolinila; piperazinila substituída com C_{1-6} alquila;
- (viii) R^6 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; ou em particular, R^6 é hidrogênio.
- 30 Ainda outros subgrupos dos compostos de fórmula (I) ou (I') são aqueles compostos de fórmula (I) ou (I'), ou qualquer sub-grupo desses, onde

(a) R^{10} é hidrogênio, C_{1-4} alquila; ou onde (b) R^{10} é hidrogênio ou C_{1-2} alquila.

Outros sub-grupos dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I) ou (I'), ou qualquer sub-grupo daqueles compostos,

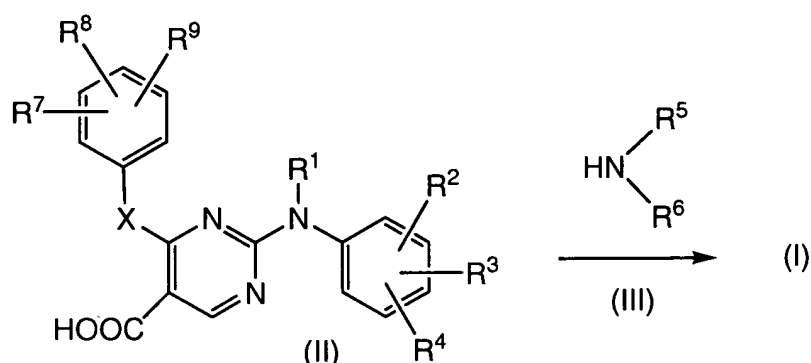
5 onde

- (a) arila é fenila ou fenila substituída com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidróxi, mercapto, C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, amino C_{1-6} alquila, mono e di(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiloxicarbonila, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, polihalo C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquilóxi, aminocarbonila.
- 10
- (b) arila é fenila ou fenila substituída com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidróxi, mercapto, C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, amino C_{1-6} alquila, mono e di(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiloxicarbonila, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, trifluórmétila, trifluórmétóxi, aminocarbonila.
- 15
- (c) arila é fenila ou fenila substituída com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila, mono e di(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiloxicarbonila, ciano, nitro, trifluórmétila.
- 20
- (d) arila é fenila ou fenila substituída com um, dois ou três substituintes, cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, ciano, nitro, trifluórmétila.
- 25

De particular interesse são os compostos nos. 9, 10, 12, 14, 15, 19, 21, 23, 33, 37, 45, 46, 47, 49, 53, 54, e em particular os compostos nos. 15 e 46, listados nas Tabelas da parte experimental.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados reagindo-se um ácido carboxílico ou uma forma ativa desse (II) com uma amina (III), em uma reação de formação de ligação de amido.

30

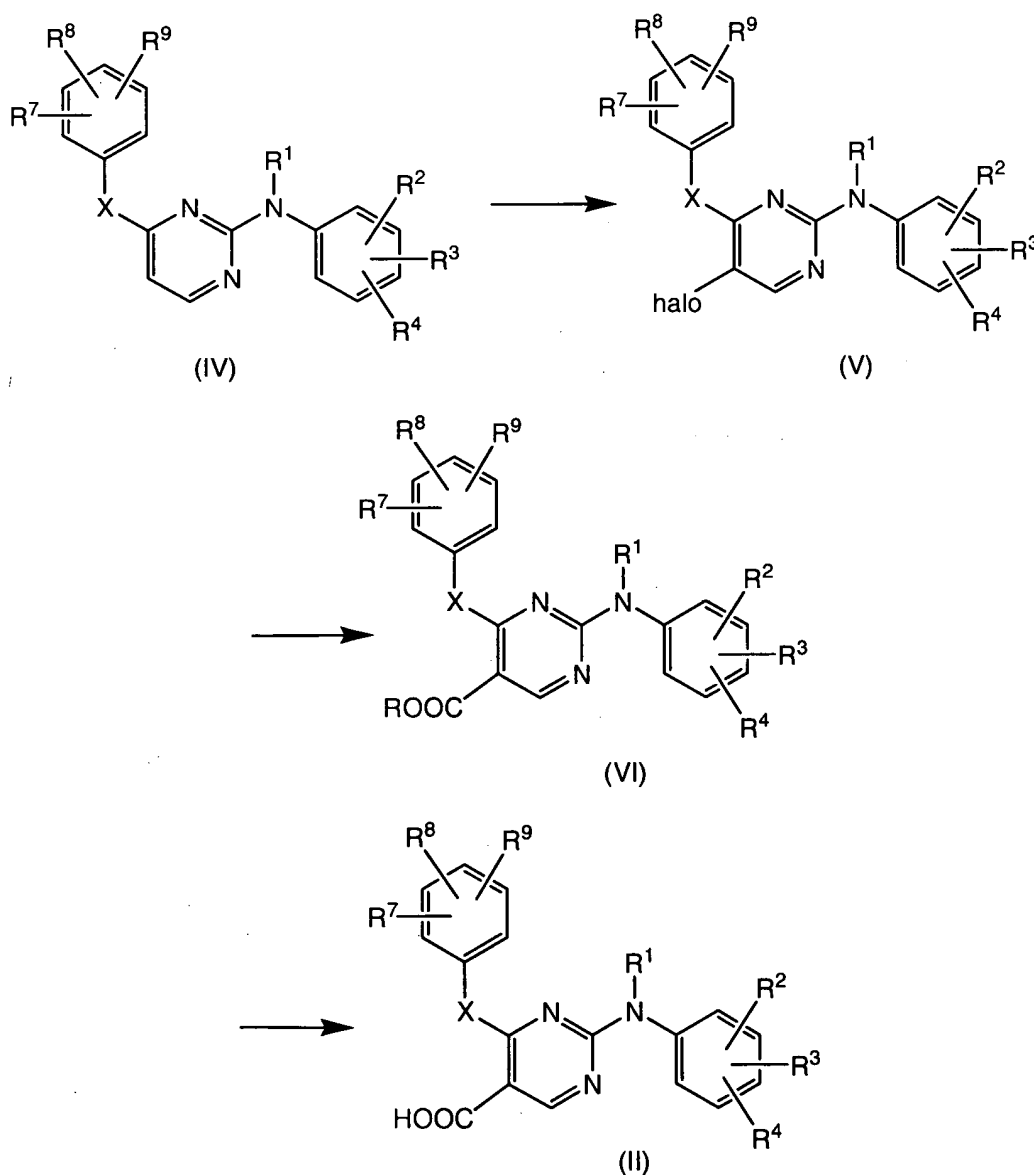


A reação de formação de ligação de amido pode ser executada reagindo-se o material de partida (II) na presença de um agente de acoplamento com uma amina (III) ou convertendo-se a funcionalidade de carboxila em (II) em uma forma ativa tal como um éster ativo ou um haleto de ácido carboxílico, em particular um cloreto ácido ou brometo, azida, anidrido de ácido carboxílico-carbônico misturado (por exemplo, através da reação com cloroformato de isobutila), ou um éster ativo (por exemplo, um éster de p-nitrofenila, pentaclorofenil éster, éster imido N-hidróxisuccínico). A amina (III) pode também ser reagida com um éster alquila inferior de ácido carboxílico, derivado de (III), em particular metil éster ou etil éster. Exemplos de agentes de acoplamento incluem as carbodiimidas (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, ou carbodiimida solúvel em água tal como N-etil-N'-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida) ou carbonildiimidazóis. A adição de um catalisador adequado pode ser recomendada para aperfeiçoar a taxa de reação, por exemplo, no método de carbodiimida adicionando 1-hidroxibenzotriazol ou 4-DMAP.

As reações de formação de ligação de amida preferencialmente são conduzidas em solventes inertes em reação, tal como hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, solventes apróticos dipolares, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetaminda, éteres tal como tetraidrofurano. Em muitos casos, as reações de acoplamento acontecem na presença de uma base adequada tal como uma amina terciária, por exemplo, trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, ou 4-DMAP.

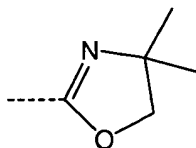
Os intermediários (II) podem ser preparados primeiro halogenando um material de partida de fórmula (IV), que pode ser preparado como

- descrito em WO 03/016306. Outros grupos de saída podem ser introduzidos substituindo-se o grupo halo usando reagentes adequados. Os intermediários assim obtidos (V) são convertidos nos intermediários correspondentes (VI), que têm um grupo $-\text{COOR}$ na posição 5 da porção pirimidina. R nesse grupo pode ser um radical C_{1-6} alquila, em particular um radical C_{1-2} alquila. Em uma próxima etapa, os intermediários (VI) são reagidos com gás CO pressurizado na presença de um C_{1-6} alcanol, em particular, metanol ou etanol, e um catalisador adequado, por exemplo, diclorobis(trifenil-fosfina)-paládio(II). Os intermediários (VI), por sua vez, são convertidos nos ácidos correspondentes (II) pela reação de conversão de éster em ácido conhecida na técnica sob condições básicas ou ácidas.

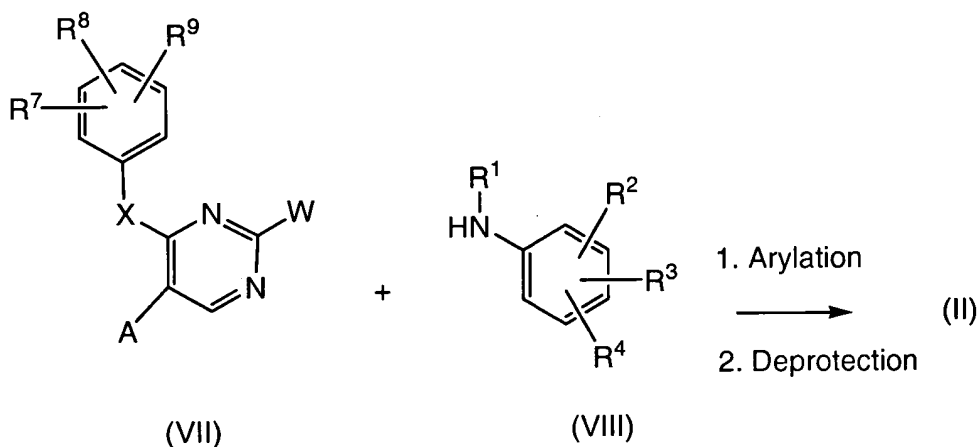


Os intermediários (IV) no esquema da reação acima foram descritos em WO 99/50250 ou podem ser preparados seguindo procedimentos de síntese descritos nessa referência.

Os intermediários de fórmula (II) podem também ser preparados reagindo-se um intermediário de fórmula (VII), onde W representa um grupo de saída adequado, como especificado acima, e A representa um grupo carboxila protegido, tal como um grupo



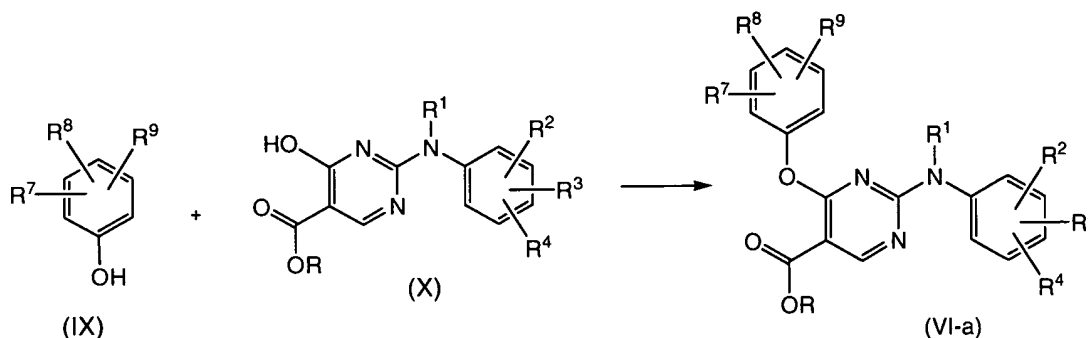
com um intermediário de fórmula (VIII).



A reação de (VII) com (VIII) tipicamente é conduzida na presença de um solvente adequado. Os solventes adequados são, por exemplo, alcoóis, tais como, por exemplo, etanol, 2-propanol; solventes apróticos dipolares, tais como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona; éteres, tais como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou propileno glicol monometiléter. As condições para a remoção do grupo de proteção carboxila dependem da natureza do grupo que é usado. Por exemplo, para o grupo diidrooxazol mencionado acima, a remoção será por tratamento com um ácido.

Os intermediários de fórmula (VI) onde X é O, os ditos intermediários são representados pela fórmula (VI-a), podem ser preparados reagindo-se um intermediário de fórmula (IX) com um intermediário de fórmula

(X) em um tipo de reação Mitsunobu, isto é, reagindo-se os materiais de partida com um reagente azodicarboxilato/trifenil fosfina, por exemplo, diisopropilazodicarboxilato (DIAD), em um solvente tal como metanol ou THF.



Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos nas formas de N-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio terciário em sua forma N-óxido. A dita reação de N-oxidação pode geralmente ser executada reagindo-se o material de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou de metal alcalino terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peroxiácidos, tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído com halo, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, tert.butil hidro-peróxido. Os solventes adequados são, por exemplo, água, alcoóis inferiores, por exemplo, etanol e seus similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

Os compostos de fórmula (I) podem adicionalmente ser convertidos em cada outro usando reações de transformação de grupo funcional conhecidas na técnica. Os compostos de fórmula (I) onde R^2 ou R^3 é hidrogênio, podem ser convertidos em compostos de fórmula (I) onde um ou mais dentre R^2 , R^3 , R^7 ou R^8 representa halo, por reação com um agente de introdução de halo adequado, por exemplo, N-clorosuccinimida ou N-bromossuccinimida, na presença de um solvente adequado, por exemplo, ácido acético.

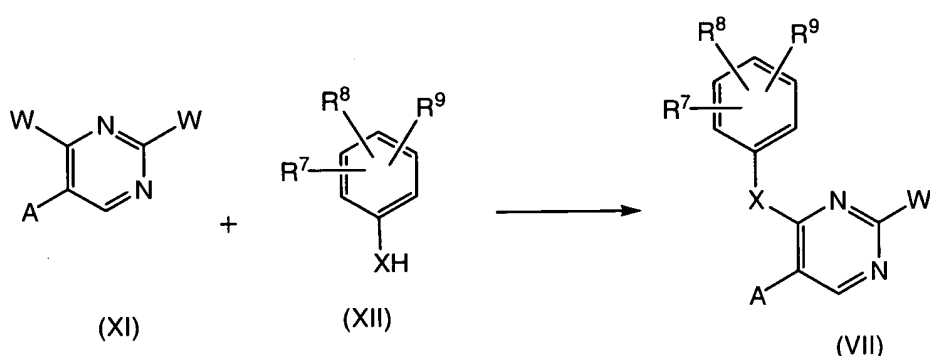
Os compostos de fórmula (I) onde R¹ representa C₁₋₆alquiloxicarbonila, podem ser convertidos em um composto de fórmula (I) onde R¹ representa hidrogênio, por reação com uma base adequada, tal como, por exemplo, hidróxido de sódio ou metóxido. Onde R¹ é t.butiloxicarbonila, os compostos correspondentes onde R¹ é hidrogênio são preparados por tratamento com ácido trifluoracético.

Alguns dos compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. Formas estereoquimicamente isoméricas puras dos ditos compostos e os ditos intermediários podem ser obtidos pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, diastereoisômeros podem ser preparados por métodos físicos, tais como técnicas de cristalização seletiva ou de cromatográficas, por exemplo, distribuição contracorrente, cromatografia líquida e métodos similares. Enantiômeros podem ser obtidos a partir de misturas racêmicas primeiro convertendo-se as ditas misturas racêmicas com agentes solventes tais como, por exemplo, ácidos quirais, em misturas de sais ou compostos diastereoméricos; então, separando fisicamente as ditas misturas de sais ou compostos diastereoméricos, por exemplo, por técnicas de cristalização seletiva ou cromatográficas, por exemplo, métodos de cromatografia líquida e similares; e finalmente, convertendo os ditos sais ou compostos diastereoméricos separados nos enantiômeros correspondentes. As formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser obtidas a partir das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários apropriados e materiais de partida, já que as reações intervenientes ocorrem estereoespecificamente.

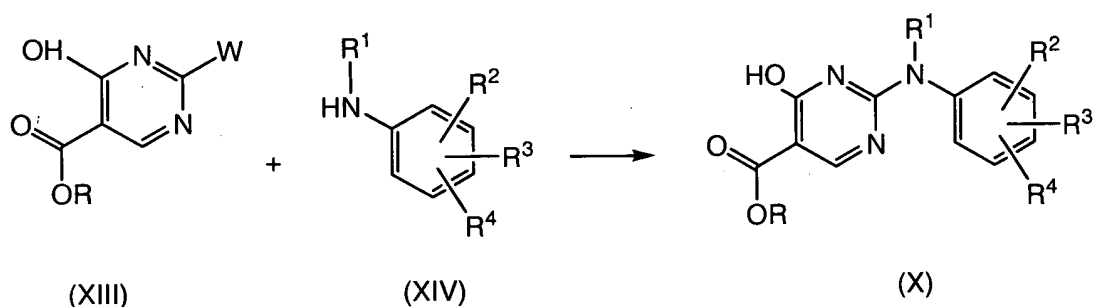
Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) e os intermediários envolve cromatografia líquida, em particular, cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral.

Alguns dos intermediários e materiais de partida são compostos conhecidos e podem estar comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica.

Os intermediários de fórmula (VII) podem ser preparados reagindo-se um intermediário de fórmula (XI), onde W é como especificado acima, com um intermediário de fórmula (XII), na presença de um solvente adequado, por exemplo, tetraidrofurano, e opcionalmente na presença de uma base adequada, por exemplo, Na_2CO_3 . O grupo "A" no seguinte esquema de reação é como definido acima, mas pode também representar um éster carboxílico ($-\text{COOR}$ onde R é como descrito acima), que é convertido em um grupo carboxil protegido, que pode ser como descrito acima.



Os intermediários (X) podem ser preparados como segue:



W e R no esquema acima são como especificados acima.

Os compostos de fórmula (I) têm propriedades antiretrovirais (propriedades de inibição de transcriptase reversa), em particular, contra Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), que é o agente etiológico da Síndrome De Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em humanos. O vírus HIV preferencialmente infecta células humanas T-4 e as destrói ou muda sua função normal, particularmente, a coordenação do sistema imunológico. Como um resultado, um paciente infectado tem um número sempre decrescente de células T-4, que, além disso, se comportam de forma anormal. Portanto, o sistema de defesa imunológico é incapaz de combater infecções e neoplasmas e o sujeito infectado por HIV usualmente morre por infecções oportunistas.

tas tais como pneumonia, ou por cânceres. Outras condições associadas com infecção por HIV incluem trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infecção do sistema nervoso central caracterizada por desmielinização progressiva, resultando em demência e sintomas tais como, disartria, ataxia e desorientação. A infecção por HIV adicionalmente foi associada com neuropatia periférica, linfadenopatia generalizada progressiva (PGL) e complexo relacionado com a AIDS (ARC).

Os presentes compostos também mostram atividade contra cepas de HIV resistentes a (multi)fármacos, em particular, cepas de HIV-1 resistentes a (multi)fármacos, mais em particular, os presentes compostos mostram atividade contra cepas de HIV, especialmente cepas de HIV-1 que adquiriram resistência a um ou mais inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo conhecidos na técnica. Os inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo conhecidos na técnica são aqueles além dos compostos presentes e conhecidos por aqueles versados na técnica, em particular inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo comerciais. Os presentes compostos também têm pouca ou nenhuma afinidade de ligação com α -1-glicoproteína ácida humana; a α -1-glicoproteína ácida humana não afeta ou afeta somente fracamente a atividade anti HIV dos presentes compostos.

Devido a suas propriedades antiretrovirais, particularmente, suas propriedades anti-HIV, especialmente sua atividade anti-HIV-1, os compostos de fórmula (I), os sais de adição farmaceuticamente aceitáveis e formas estereoquimicamente isoméricas desses, são úteis no tratamento de indivíduos infectados por HIV e para a profilaxia dessas infecções. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com vírus cuja existência é mediada por, ou depende da, transcriptase reversa de enzima. As condições que podem ser prevenidas ou tratadas com os compostos da presente invenção, especialmente condições associadas com HIV e outros retrovírus patogênicos, incluem AIDS, complexo relacionado com a AIDS (ARC), linfadenopatia generalizada progressiva (PGL), bem como doenças crônicas do Sistema Nervoso

Central causadas por retrovírus, tal como, por exemplo, demência mediada por HIV e esclerose múltipla.

Os compostos da presente invenção podem, portanto, ser usados como medicamentos contra as condições mencionadas acima. O dito
5 uso como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração em sujeitos infectados por HIV de uma quantidade efetiva para combater as condições associadas com HIV e outros retrovírus patogênicos, especialmente, HIV-1.

Os compostos da presente invenção podem, portanto, ser usa-
10 dos como medicamentos contra as condições mencionadas acima. O dito uso como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração em sujeitos infectados por HIV de uma quantidade efetiva para combater as condições associadas com HIV e outros retrovírus patogênicos, especialmente, HIV-1. Em particular, os compostos de fórmula (I) podem ser
15 usados na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de infecções por HIV.

Em um aspecto adicional desta invenção, é fornecido um método para tratar animais de sangue quente, incluindo humanos, sofrendo de condições associadas com infecção viral, em particular, infecção por HIV, o
20 dito método compreende a administração nos ditos animais de sangue quente, incluindo humanos, uma quantidade antiviralmente efetiva de um composto de fórmula (I) como especificado aqui. Ademais, é fornecido um método para prevenir o desenvolvimento de condições associadas com infecção viral, em particular, infecção por HIV, em animais de sangue quente, inclu-
25 do humanos, o dito método compreende a administração aos ditos animais de sangue quente, incluindo humanos, de uma quantidade antiviralmente efetiva de um composto de fórmula (I) como especificado aqui.

A presente invenção também fornece composições para tratar infecções virais compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva
30 de um composto de fórmula (I) e um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em

várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas, podem ser citadas todas as composições usualmente empregadas para sistemicamente administrar fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade efetiva do composto particular, opcionalmente na forma de sal de adição, à medida que o ingrediente ativo é combinado em mistura íntima com um carreador farmacêuticamente aceitável, carreador que pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Essas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dosagem unitária adequada, particularmente, para administração oral, retal, percutânea, ou por injeção parenteral. Por exemplo, ao preparar as composições na forma de dosagem oral, qualquer dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, alcoóis, e seus similares no caso de preparações líquidas tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou carreadores sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e seus similares no caso de pós, pílulas, cápsulas, e tabletes. Por causa de sua facilidade na administração, os tabletes e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, caso no qual os carreadores farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o carreador usualmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, apesar de outros ingredientes, por exemplo, para ajudar a solubilidade, poderem ser incluídos. As soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas, na quais o carreador compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e de glicose. As suspensões injetáveis podem também ser preparadas, caso no qual os carreadores líquidos apropriados, agentes de suspensão e seus similares podem ser empregados. São também incluídas preparações na forma sólida que pretendem ser convertidas, rapidamente antes do uso, em preparações na forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o carreador opcionalmente compreende um agente de aperfeiçoamento de penetração e/ou agente umectante adequado, opcionalmente combinado

com aditivos adequados de qualquer natureza em menores proporções, aditivos que não introduzem um efeito deletério significativo na pele. Os ditos aditivos podem facilitar a administração na pele e/ou podem ser úteis para preparar as composições desejadas. Essas composições podem ser administradas de várias formas, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como um spot-on, como uma pomada.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados via inalação ou insuflação por meio de métodos e formulações empregados na técnica para administração via essa forma. Assim, em geral, os compostos da presente invenção podem ser administrados nos pulmões na forma de uma solução, uma suspensão ou um pó seco. Qualquer sistema desenvolvido para o fornecimento de soluções, suspensões ou pós secos via inalação oral ou nasal ou insuflação é adequado para a administração dos presentes compostos.

Para auxiliar a solubilidade dos compostos de fórmula (I), ingredientes adequados, por exemplo, ciclodextrinas, podem ser incluídos nas composições. As ciclodextrinas apropriadas são α -, β -, γ -ciclodextrinas ou éteres e éteres misturados desses onde um ou mais dos grupos hidróxi das unidades de anidroglicose da ciclodextrina são substituídas com C_{1-6} alquila, particularmente metila, etila ou isopropila, por exemplo, β -CD aleatoriamente metilado; hidróxi C_{1-6} alquila, particularmente hidróxi-tila, hidróxi-propila ou hidróxi-butila; óxi C_{1-6} alquila, particularmente carbóxi-metila ou carbóxi-etila; C_{1-6} alquilcarbonila, particularmente acetila. Especialmente notável como os complexantes e/ou solubilizantes são β -CD, β -CD aleatoriamente metilado, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD e (2-carboximetóxi)propil- β -CD, e em particular 2-hidroxipropil- β -CD(2-HP β -CD).

O termo éter misturado denota derivados de ciclodextrina onde pelo menos dois grupos ciclodextrina hidróxi são eterificados com diferentes grupos tais como, por exemplo, hidróxi-propil e hidróxi-etil.

A substituição molar (S.M) média é usada como uma medição do número médio de moles de unidades alcóxi por mole de anidroglicose. O grau de substituição médio (G.S) refere-se ao número médio de hidróxis

substituídos por unidade de anidroglicose. Os valores de S.M. e de G.S. podem ser determinados por várias técnicas analíticas tais como ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massa (EM) e espectroscopia infravermelha (EI). Dependendo da técnica usada, valores levemente diferentes podem ser obtidos para um derivado de ciclodextrina dado. Preferencialmente, à medida que medido por espectrometria de massa, o S.M. está na faixa de 0,125 a 10 e o G.S. está na faixa de 0,125 a 3.

Outras composições adequadas para administração oral ou retal compreendem partículas consistindo de uma dispersão sólida, a qual compreende um composto de fórmula (I) e um ou mais polímeros solúveis em água farmacêuticamente aceitáveis.

O termo "dispersão sólida" usado aqui acima define um sistema em um estado sólido (oposto a um estado líquido ou gasoso) compreendendo pelo menos dois componentes, no caso o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água, onde um componente é disperso mais ou menos regularmente por todo o outro componente ou componentes (no caso agentes de formulação farmacêuticamente aceitáveis adicionais, geralmente conhecidos na técnica, são incluídos, tais como plasticizadores, conservantes e seus similares). Quando a dita dispersão dos componentes é tal que o sistema é química e fisicamente uniforme ou homogêneo ou consiste de uma fase como definida em termodinâmica, tal dispersão sólida será chamada "solução sólida". As soluções sólidas são sistemas físicos preferenciais porque os componentes nestas são usualmente prontamente biodisponíveis aos organismos aos quais eles são administrados. Essa vantagem pode provavelmente ser explicada pela facilidade com a qual as ditas soluções sólidas podem formar soluções líquidas quando contatadas com um meio líquido tal como os sucos gastrointestinais. A facilidade de dissolução pode ser atribuída pelo menos em parte ao fato de que a energia exigida para dissolução dos componentes a partir de uma solução sólida é menor do que aquela exigida para a dissolução de componentes a partir de uma fase sólida cristalina ou micro-cristalina.

O termo "dispersão sólida" também compreende dispersões que

são menos homogêneas do que as soluções sólidas. Tais dispersões não são química e fisicamente uniformes ou compreendem mais do que uma fase. Por exemplo, o termo "dispersão sólida" também refere-se a um sistema tendo domínios ou pequenas regiões onde o composto amorfo, micro-
5 cristalino ou cristalino de fórmula (I), ou o polímero amorfo, micro-cristalino ou cristalino solúvel em água, ou ambos, são dispersos mais ou menos regularmente em uma outra fase compreendendo polímero solúvel em água, ou composto de fórmula (I), ou uma solução sólida compreendendo o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água. Os ditos domínios são regiões
10 na dispersão sólida marcados de forma distinta por alguma característica física, de tamanho pequeno, e regular ou aleatoriamente distribuídos por todas a dispersão sólida.

Várias técnicas existem para preparar dispersões sólidas incluindo extrusão por fusão, secagem por aspersão e evaporação de solução.

15 O processo de evaporação de solução compreende as seguintes etapas:

- a) dissolver o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água em um solvente apropriado, opcionalmente em temperaturas elevadas;
- b) aquecer a solução resultante sob ponto (a), opcionalmente
20 sob vácuo, até que o solvente seja evaporado. A solução pode também ser derramada em uma grande superfície tal como para formar um fino filme, e evaporar o solvente a partir dela.

Na técnica de secagem por aspersão, os dois componentes são também dissolvidos em um solvente apropriado e a solução resultante é então pulverizada através do bocal de um secador por aspersão seguido pela
25 evaporação do solvente a partir das gotículas resultantes em temperaturas elevadas.

A técnica preferencial para preparar dispersões sólidas é o processo de extrusão por fusão compreendendo as seguintes etapas:

- 30 a) misturar um composto de fórmula (I) e um polímero solúvel em água apropriado,
- b) opcionalmente misturar aditivos com a mistura assim obtida,

c) aquecer e compor a mistura assim obtida até que um obtenha uma fusão homogênea,

d) forçar a fusão assim obtida através de um ou mais bocais; e

e) resfriar a fusão até que ela se solidifique.

- 5 O termo "fusão" não refere-se somente à transição de um estado sólido para um estado líquido, mas também refere-se à transição para um estado vítreo ou um estado elástico, no qual é possível que um componente da mistura seja incorporado mais ou menos homogeneamente no outro. Em casos particulares, um componente fundirá e outro componente(s) dissolverá na fusão assim formando uma solução, que mediante resfriamento pode
- 10 formar uma solução sólida tendo propriedades de dissolução vantajosas.

- Depois de preparar as dispersões sólidas como descrito aqui acima, os produtos obtidos podem ser opcionalmente moídos e peneirados. O produto de dispersão sólida pode ser moído ou triturado em partículas
- 15 tendo um tamanho de partícula de menos de 600 μm , preferencialmente menos de 400 μm e mais preferencialmente menos de 125 μm .

As partículas preparadas como descrito acima podem então ser formuladas por técnicas convencionais em formas de dosagem farmacêutica tais como tabletes e cápsulas.

- 20 Os polímeros solúveis em água nas partículas são polímeros que têm uma viscosidade aparente, quando dissolvidos a 20°C em uma solução aquosa em 2% (w/v), de 1 a 5000 mPa.s, mais preferencialmente, de 1 a 700 mPa.s, e mais preferencialmente de 1 a 100 mPa.s. Por exemplo, os polímeros solúveis em água adequados incluem alquilceluloses, hidroxialquil-celuloses, hidroxialquil alquilceluloses, carboxialquilceluloses, sais de metal alcalino de carboxialquilceluloses, carboxialquilalquilceluloses, ésteres de carboxialquilcelulose, amidos, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo-, e polissacarídeos, tais como a trealose, ácido algínico ou sais de metal alcali-
- 25 no e de amônio desses, carrageninas, galactomanan, tragacanto, Agar-agar, goma arábica, goma guar e goma xantana, ácidos poliacrílicos e os sais desses, ácidos polimetacrílicos e os sais desses, copolímeros de metacrilato, polivinil álcool, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona com
- 30

acetato vinílico, combinações de polivinilálcool e polivinilpirrolidona, óxidos de polialquileno e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno. Os polímeros solúveis em água preferenciais são hidroxipropil metilceluloses.

5 Também uma ou mais ciclodextrinas podem ser usadas como o polímero solúvel em água na preparação das partículas mencionadas acima como é descrito em WO 97/18839. As ditas ciclodextrinas incluem as ciclodextrinas substituídas e não substituídas farmaceuticamente aceitáveis conhecidas na técnica, mais particularmente, α , β ou γ ciclodextrinas ou os derivados farmaceuticamente aceitáveis dessas.

10 As ciclodextrinas substituídas que podem ser usadas para preparar as partículas descritas acima incluem poliéteres descritos na Patente U.S. 3,459,731. As ciclodextrinas substituídas adicionais são éteres onde o hidrogênio de um ou mais grupos ciclodextrina hidróxi é substituído por C₁₋₆alquila, hidroxic₁₋₆alquila, carboxi-C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alquiloxi-carbonil
15 C₁₋₆alquila ou éteres misturados desses. Em particular, tais ciclodextrinas substituídas são éteres onde o hidrogênio de um ou mais grupos ciclodextrina hidróxi é substituído por C₁₋₃alquila, hidróxic₂₋₄alquila ou carbóxic₁₋₂alquila ou mais em particular por metila, etila, hidróxietila, hidróxipropila, hidróxibutla, carbóxi-metila ou carbóxietila.

20 De particular utilidade são os éteres de β -ciclodextrina, por exemplo, dimetil- β -ciclodextrina como descrito em "Drugs of the Future", Vol. 9, Nº 8, pp. 577-578 por M. Nogradi (1984) e poliéteres, por exemplo, hidróxipropil β -ciclodextrina e hidróxietil β -ciclodextrina, sendo exemplos. Tal alquil éter pode ser um metil éter com um grau de substituição de aproximadamente 0,125 a 3, por exemplo, aproximadamente 0,3 a 2. Tal hidróxipropil
25 ciclodextrina pode, por exemplo, ser formada a partir da reação entre β -ciclodextrina e óxido de propileno e pode ter um valor S.M. de aproximadamente 0,125 a 10, por exemplo, aproximadamente 0,3 a 3. Outro tipo de ciclodextrinas substituídas que podem ser usadas são as sulfobutilciclodextrinas.
30

A relação do composto de fórmula (I) sobre o polímero solúvel em água pode variar amplamente. Por exemplo, relações de 1/100 a 100/1

podem ser aplicadas. Relações interessantes do composto de fórmula (I) sobre ciclodextrina estão na faixa de aproximadamente 1/10 a 10/1. Relações mais interessantes estão na faixa de aproximadamente 1/5 a 5/1.

Pode ser adicionalmente conveniente formular os compostos de fórmula (I) na forma de nanopartículas que têm um modificador de superfície adsorvido na superfície dessas em uma quantidade suficiente para manter um tamanho de partícula médio efetivo de menos de 1000 nm. Os modificadores de superfície úteis incluem aqueles que aderem fisicamente à superfície do composto de fórmula (I), mas não se ligam quimicamente ao dito composto. Os modificadores de superfície adequados podem preferencialmente ser selecionados a partir dos excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais e tensoativos. Os modificadores de superfície preferenciais incluem tensoativos não iônicos e aniônicos.

Ainda outra forma de formular os compostos de fórmula (I) envolve uma composição farmacêutica onde os compostos de fórmula (I) são incorporados em polímeros hidrofílicos e aplicar essa mistura como um filme de revestimento sobre muitos pequenos grânulos, assim resultando em uma composição que pode convenientemente ser fabricada e que é adequada para preparar formas de dosagem farmacêutica para administração oral. Esses grânulos compreendem um núcleo central, arredondado ou esférico, um filme de revestimento de um polímero hidrofílico e um composto de fórmula (I) e opcionalmente uma camada de revestimento de vedação. Os materiais adequados para uso como núcleos nos grânulos são muitos, já que os ditos materiais são farmacêuticamente aceitáveis e têm dimensões e firmeza apropriadas. Exemplos de tais materiais são polímeros, substâncias inorgânicas, substâncias orgânicas, e sacarídeos e derivados desses.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas mencionadas acima na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem unitária como usada aqui refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade pré-deter-

minada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o carreador farmacêutico exigido. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são tabletes (incluindo tabletes revestidos ou entalhados), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões, e seus similares, e múltiplos segregados desses.

Os versados no tratamento de infecção por HIV poderiam determinar a quantidade diária efetiva a partir dos resultados dos testes apresentados aqui. Em geral, observa-se que uma quantidade diária efetiva seria de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, mais preferencialmente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose exigida como duas, três, quatro ou mais sub-doses em intervalos apropriados por todo o dia. As ditas sub-doses podem ser formuladas como formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo 1 a 1000 mg, e em particular, 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

A dosagem exata e a frequência de administração dependem do composto particular de fórmula (I) usado, a condição particular sendo tratada, a severidade da condição sendo tratada, a idade, o peso e a condição física geral do paciente particular bem como outro medicamento que o indivíduo pode estar tomando, como é bem conhecido por aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que a dita quantidade diária efetiva pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou da avaliação do médico que prescreve os compostos da invenção. As faixas de quantidade diária efetiva mencionadas acima são, portanto, somente diretrizes e não pretendem limitar o escopo ou uso da invenção a qualquer extensão.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como antivirais, antibióticos, imunomoduladores ou vacina para o tratamento de infecções virais. Eles podem também ser usados sozinhos ou em combinação com outros agentes profiláticos para a prevenção de infecções virais. Os presentes compostos podem ser usados em vacinas e métodos para proteger indivíduos contra infecções virais por um período estendido de tempo. Os compostos

podem ser empregados em tais vacinas ou sozinhos ou junto com outros compostos desta invenção ou junto com outros agentes antivirais de uma maneira consistente com a utilização convencional de inibidores de transcriptase reversa em vacinas. Assim, os presentes compostos podem ser combinados com adjuvantes farmacologicamente aceitáveis convencionalmente empregados em vacinas e administrados em quantidades efetivas de forma profilática para proteger indivíduos por um período estendido de tempo contra infecção de HIV.

Também, a combinação de um ou mais compostos antiretrovirais adicionais e um composto de fórmula (I) pode ser usado como um medicamento. Assim, a presente invenção também refere-se a um produto contendo (a) um composto de fórmula (I), e (b) um ou mais compostos antiretrovirais adicionais, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento anti-HIV. Os fármacos diferentes podem ser combinados em uma única preparação junto com carreadores farmacologicamente aceitáveis. Os ditos outros componentes antiretrovirais podem ser quaisquer compostos antiretrovirais conhecidos tais como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (trissódio fosfono formato); inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo (NRTIs), por exemplo, zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), entricitabina (FTC), abacavir (ABC), andoxovir (DADP), elvicitabina (ACH-126,443), AVX 754 ((-)-dOTC), fozivudina tidoxil (FZT), fosfazida, HDP-990003, KP-1461, MIV-210, racivir (PSI-5004), UC-781 e seus similares; inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo (NNRTIs) tais como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC120), etravirina (TMC125), rilpivirina (TMC278), DPC-082, (+)-Calanolida A, BILR-355, e seus similares; inibidores de transcriptase reversa de nucleotídeo (NtRTIs), por exemplo, tenofovir ((R)-PMPA) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF), e seus similares; inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeo (NcRTIs), tais como os compostos descritos em WO2004/046143; inibidores de transativação de proteínas, tais como inibidores de TAT, por exemplo, RO-5-3335, BI-

201, e seus similares; inibidores de REV; inibidores de protease, por exemplo, ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 ou LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC126, nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), darunavir (TMC114), fosamprenavir (GW433908 ou VX-175), bre-

5 canavir (GW-640385, VX-385), P-1946, PL-337, PL-100, tipranavir (PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649 e seus similares; inibidores de entrada que compreendem inibidores de (por exemplo, enfuvirtida (T-20)), inibidores de ligação e inibidores de co-receptor, os últimos compreendem os antagonistas de CCR5 (por exemplo, ancriviroc, CCR5mAb004, maravi-

10 roc (UK-427,857), PRO-140, TAK-220, TAK-652, vicriviroc (SCH-D, SCH-417,690)) e antagonistas de CXR4 (por exemplo, AMD-070, KRH-27315), exemplos dos inibidores de entrada são PRO-542, TNX-355, BMS-488,043, BlockAide/CR™, FP 21399, hNM01, nonakina, VGV-1; um inibidor de maturação, por exemplo, é PA-457; inibidores da integrase viral, por exemplo,

15 MK-0518, JTK-303 (GS-9137), BMS-538,158; ribozimas; imunomoduladores; anticorpos monoclonais; terapia com genes; vacinas; siRNAs; RNAs anti-senso; microbicidas; inibidores de dedo de zinco.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados em combinação com imunomoduladores (por exemplo, bropirimina,

20 anticorpo anti-humano interferon alfa, IL-2, encefalina metionina, interferon alfa, e naltrexona) com antibióticos (por exemplo, isotionato de pentamidina) citocinas (por exemplo, Th2), moduladores de citocinas, quemoquinas ou moduladores de quemoquinas, receptores de quemoquina (por exemplo, CCR5, CXCR4), moduladores de receptores de quemoquina, ou hormônios

25 (por exemplo, hormônio do crescimento) para melhorar, combater, ou eliminar a infecção por HIV e seus sintomas. Tal terapia de combinação em diferentes fórmulas pode ser administrada simultânea, seqüencial ou independentemente umas das outras. Alternativamente, tal combinação pode ser administrada como uma única formulação, onde os ingredientes ativos são

30 liberados a partir da formulação simultânea ou separadamente.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados em combinação com moduladores da metabolização seguindo a

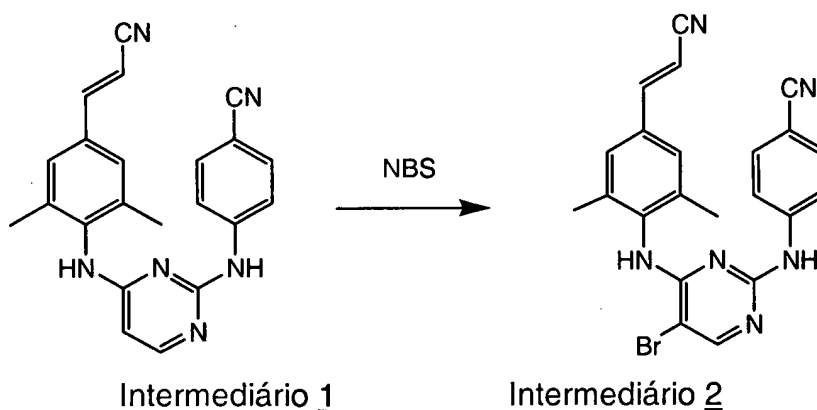
aplicação do fármaco a um indivíduo. Esses moduladores incluem compostos que interferem na metabolização em citocromos, tal como citocromo P450. Sabe-se que várias isoenzimas de citocromo P450 existem, uma das quais é citocromo P450 3A4. Ritonavir é um exemplo de um modulador de metabolização via o citocromo P450. Tal terapia de combinação em diferentes formulações pode ser administrada simultânea, seqüencial ou independentemente umas das outras. Alternativamente, tal combinação pode ser administrada como uma única formulação, onde os ingredientes ativos são liberados a partir da formulação simultânea ou separadamente. Tal modulador pode ser administrado na mesma razão ou em razão diferente do composto da presente invenção. Preferencialmente, a razão de peso de tal modulador comparada ao composto da presente invenção (modulador : composto da presente invenção) é 1:1 ou menos, mais preferencialmente a razão é 1:3 ou menos, adequadamente a razão é 1:10 ou menos, mais adequadamente a razão é 1:30 ou menos.

Embora a presente invenção foque no uso dos presentes compostos para prevenir ou tratar infecções por HIV, os presentes compostos podem também ser usados como agentes inibidores para outros vírus que dependem de transcriptases reversas similares para eventos obrigatórios em seu ciclo de vida.

Os seguintes exemplos pretendem ilustrar a presente invenção e não limitar seu escopo.

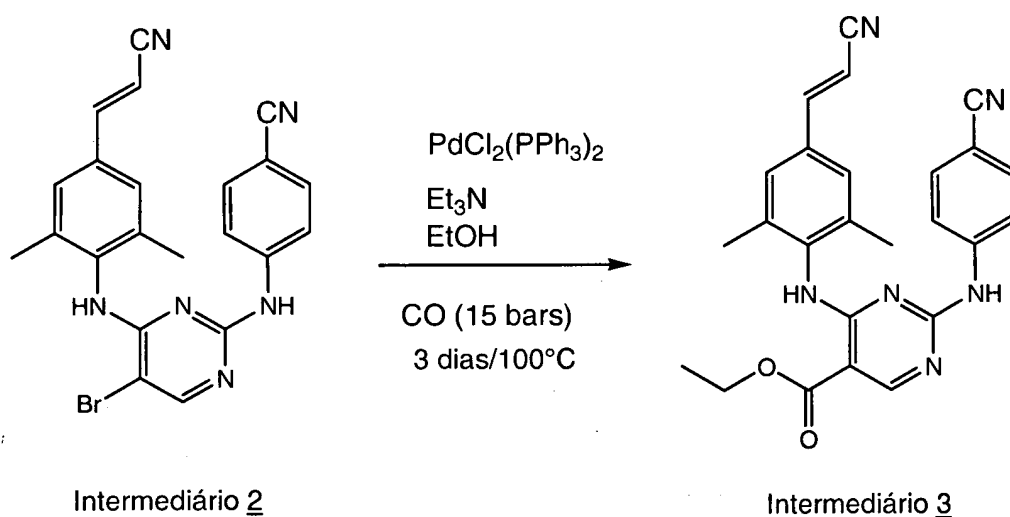
Exemplos:

Exemplo 1: Preparação de intermediário 2



N-bromossuccinimida (0,0393 mol) foi adicionada por partes em

- temperatura ambiente ao Intermediário 1 (0,0327 mol), a preparação da qual é descrita em WO-03/016306, em CH₃CN (100 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com CH₃CN e seco, resultando em 10,08 g do produto final desejado. O filtrado
- 5 foi evaporado e purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH₂Cl₂ 100; 35-70 µm). As frações puras foram coletadas, o solvente foi evaporado e o resíduo foi cristalizado a partir de CH₃CN. Resultado: 2,4 g de Intermediário 2. As duas frações foram coletadas. Resultado total: 12,48 g de intermediário 2 (86%, ponto de fusão: > 25°C).
- 10 Exemplo 2: Preparação de Intermediário 3

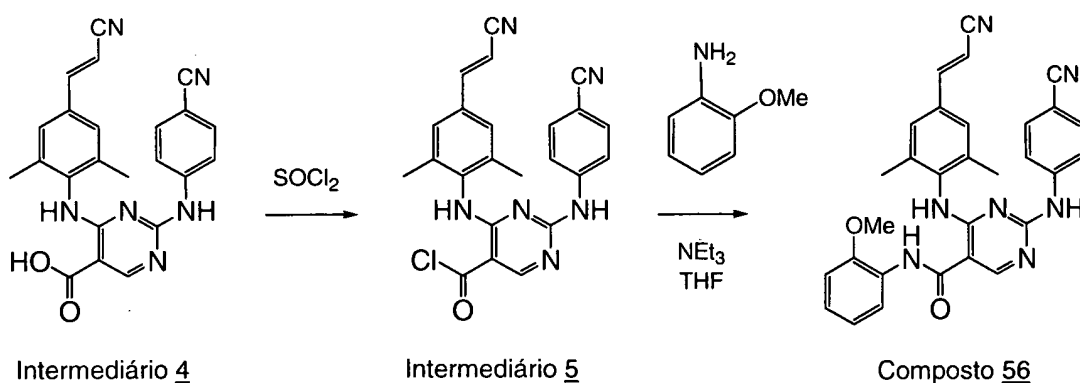


- Uma mistura de intermediário 2 (0,0247 mol), diclorobis (trifenil-fosfina)-paládio(II) (0,00494 mol) e trietilamina (0,107 mol) em etanol (100 ml) foi agitada em 100°C por 72 horas sob 15 bars de pressão de monóxido de carbono. A mistura foi derramada em água e o precipitado foi filtrado, re-
- 15 sultando em 6 g de intermediário 3. O filtrado foi extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 99,5/0,5; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Resultado: 1,9 g. As duas frações foram
- 20 combinadas, resultando em 7,9 g de intermediário 3 (73%, ponto de fusão: > 250°C).

mada orgânica foi lavada com uma solução de salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1; SiO_2 70-200). Resultado: 0,055 g de composto 1 (94%, ponto de fusão: > 250°C).

Exemplo 5

Método B

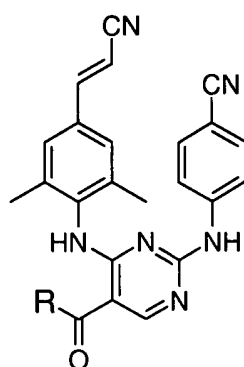


Cloreto de tionila (7 ml) foi adicionado ao intermediário 4 (0,000743 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo por 1,5 hora, então evaporada à secura. O resíduo foi purificado por trituração em dietil éter. Resultado: 0,3 g de intermediário 5 (95%).

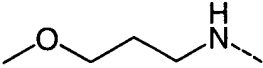
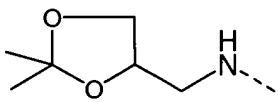
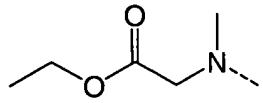
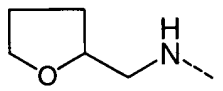
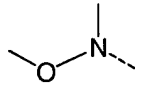
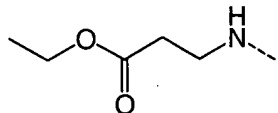
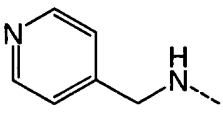
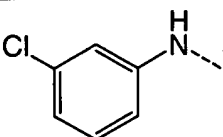
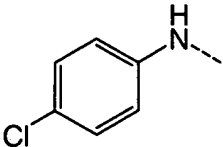
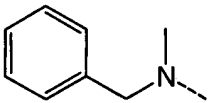
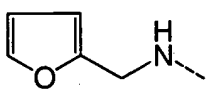
Uma mistura de intermediário 5 (0,000233 mol), 2-aminoanisol (0,00035 mol, 1,5eq) e trietilamina (0,00035 mol, 1,5eq) em THF (5 ml) e CH_2Cl_2 (5 ml) foi agitado em temperatura ambiente por 24 horas, então derivada em água e K_2CO_3 10% e extraída com AcOEt. A camada orgânica foi lavada com uma solução de salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH_2Cl_2 100% para $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2; Kromasil 3,5 μm 150*30). Resultado: 0,052 g de composto 56 (53%, ponto de fusão: > 250°C).

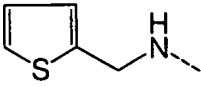
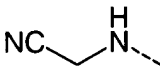
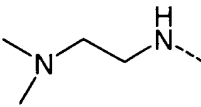
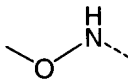
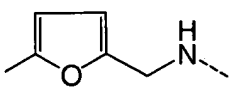
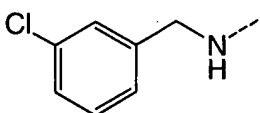
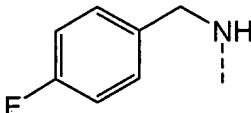
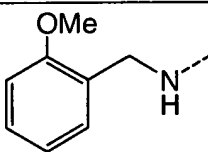
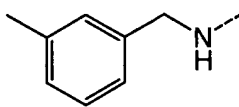
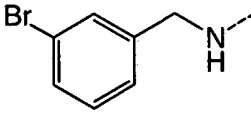
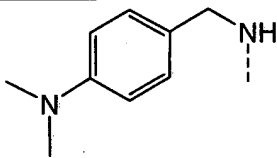
As seguintes tabelas listam compostos que foram ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos nos exemplos acima.

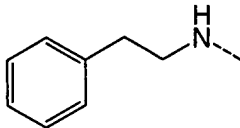
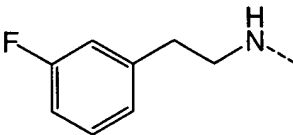
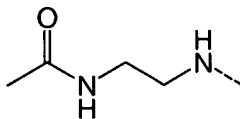
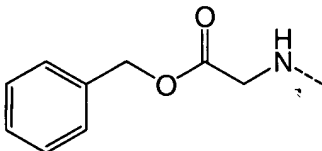
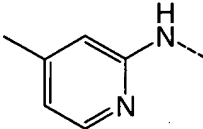
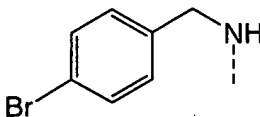
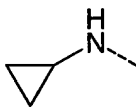
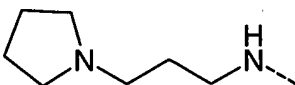
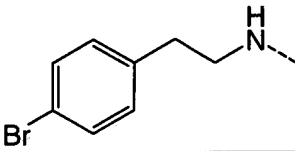
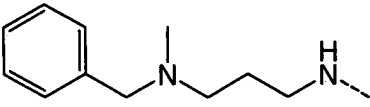
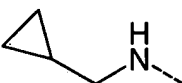
Tabela 1

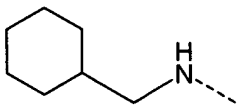
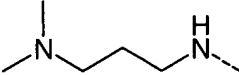
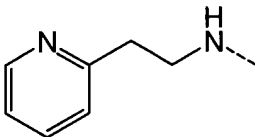
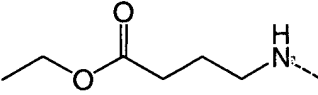
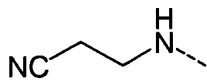
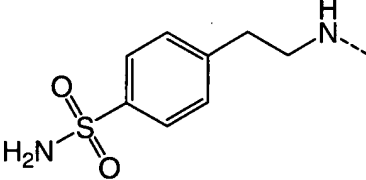
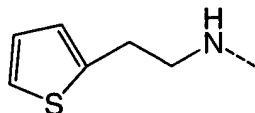
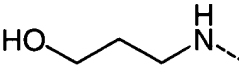
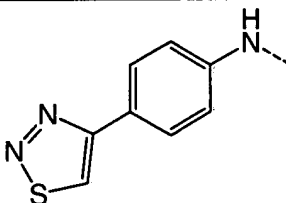
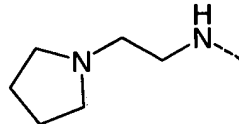


Composto Nº	Método	R	Dados físicos e estereoquímica
1	A		(E) Resultado 94% > 250° C
2	A		(E) Resultado 69% > 250° C
3	A		(E) Resultado 51% > 250° C
4	A		(E) Resultado 60% 230° C
5	A		(E) Resultado 38% 238° C
6	A		(E/Z/93/7) Resultado 48% 221° C
7	A		(E) Resultado 50% 175° C
8	A		(E) Resultado 43% 218° C

Composto Nº	Método	R	Dados físicos e estereoquímica
9	A		(E) 62% 214° C
10	A		(E) Resultado 78% 246° C
11	A		(E) Resultado 60% 227° C
12	A		(E) Resultado 67% 238° C
13	A		(E) Resultado 62% > 250° C
14	A		(E) Resultado 32% 246° C
15	A		(E) Resultado 63% > 250° C
16	A		(E/Z:96/4) Resultado 19% > 250° C
17	A		(E) Resultado 25% > 250° C
18	A		(E/Z : 96/4) Resultado 27% 226° C
19	A		(E) Resultado 45% > 250° C

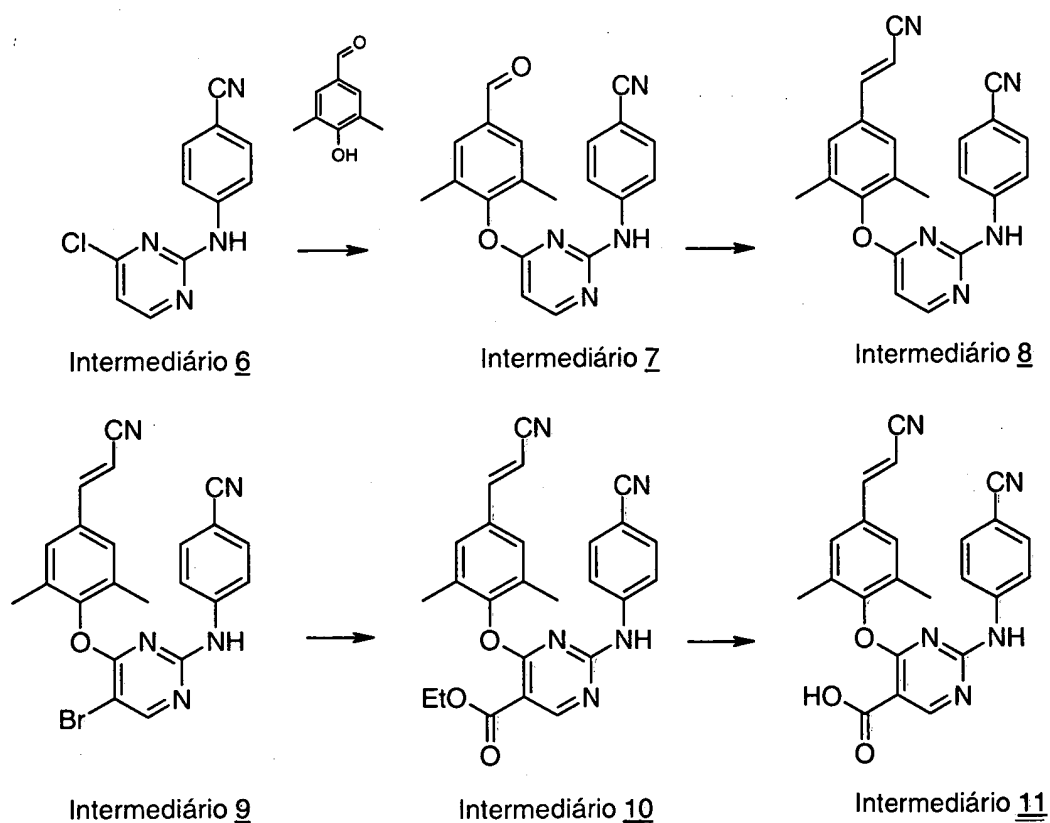
Composto Nº	Método	R	Dados físicos e estereoquímica
20	A		(E) Resultado 44% > 250° C
21	A		(E/Z:98/2) Resultado 39% > 250° C
22	B		(E) Resultado 68% 226° C
23	B		(E) Resultado 28% > 250° C
24	B		(E) Resultado 26% 226° C
25	A		(E) Resultado 37% > 250° C
26	A		(E) Resultado 58% > 250° C
27	A		(E) Resultado 31% > 250° C
28	A		(E) Resultado 59% > 250° C
29	A		(E) Resultado 39% > 250° C
30	A		(E) Resultado 18% > 250° C

Composto Nº	Método	R	Dados físicos e estereoquímica
31	A		(E) Resultado 53% > 250° C
32	A		(E) Resultado 50% > 250° C
33	A		(E) Resultado 45% > 250° C
34	A		(E) Resultado 9% > 250° C
35	A		(E) Resultado 15% > 250° C
36	A		(E) Resultado 14% > 250° C
37	A		(E) Resultado 65% > 250° C
38	A		(E) Resultado 43% > 250° C
39	A		(E) Resultado 36% > 250° C
40	A		(E) Resultado 43% 199° C
41	A		(E) Resultado 56% > 250° C

Composto Nº	Método	R	Dados físicos e estereoquímica
42	A		(E) Resultado 21% > 250° C
43	A		(E) Resultado 56% 226° C
44	A		(E) Resultado 66% 245° C
45	A		(E) Resultado 66% 222° C
46	A		(E) Resultado 40% > 250° C
47	A		(E) Resultado 85% 221° C
48	A		(E) Resultado 77% 250° C
49	A		(E) Resultado 57% > 250° C
50	A		(E) Resultado 11% > 250° C
51	A		(E) Resultado 49% 225° C

Composto Nº	Método	R	Dados físicos e estereoquímica
52	A		(E) Resultado 32% 260° C
53	A		(E/Z 93/7) Mp > 250° C
54	A		(E/Z 94/6) Mp > 250° C
55	A		(E/Z 94/6) mp > 222° C
56	B		E Mp > 250° C
57	A		E

Exemplo 6: Preparação de Intermediário 11:



Hidreto de sódio (60% em óleo, 0,036 mol, 1,1 eq.) foi adicionado a uma solução agitada de 2,6dimetil-4-hidróxi-benzaldeído (0,033 mol, 1,1 eq.) em dioxano (50 ml). A agitação foi continuada por 10 min antes de adicionar 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml). Depois de outros 10 min, o intermediário 2 (0,033 mol) foi adicionado e a mistura toda foi aquecida a refluxo por 18 horas. Depois de resfriar, água e gelo foram adicionados. O produto puro foi obtido por filtração. Resultado 11,2 g (98%) de intermediário 7.

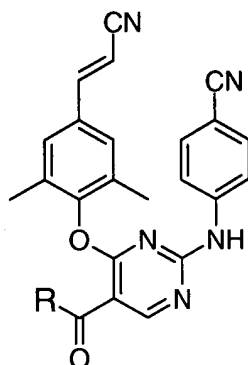
Tert-butoxido de potássio (0,026 mol, 1,5 eq) foi adicionado uma solução de dietil-fosfonoacetoneitrilo (0,026 mol, 1,5 eq.) em THF (60 ml) em 5°C sob nitrogênio. A agitação foi mantida 60 min antes do intermediário 7 (0,017 mol) ser adicionado e a mistura toda foi agitada por 12 horas em temperatura ambiente. Depois do resfriamento, água foi adicionada e a extração conduzida com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O produto puro foi obtido por cristalização em qualquer dos brutos. Resultado 3,6 g (56%) de Intermediário 8.

Os intermediários 9, 10 e 11 foram preparados seguindo os mesmos procedimentos daqueles descritos nos exemplos 1-4.

Exemplo 7

Seguindo os procedimentos do exemplo 5 ou 6, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela 2



Composto Nº	R	Dados Físicos e estereoquímica
58		(E) > 250° C Yield 62%
59		(E) 118° C Resultado 53%
60		(E) 134° C Resultado 57%
61		(E) > 250° C Resultado 53%
62		(E) 132° C Resultado 55%

Exemplos de Formulação

Cápsulas

- Um composto de fórmula (I) é dissolvido em solvente orgânico tal como etanol, metanol, ou cloreto de metileno, preferencialmente, uma mistura de etanol e cloreto de metileno. Os polímeros tais como copolímero de polivinilpirrolidona com acetato de vinil (PVP-VA) ou hidroxil-propilmetilcelulose (HPMC), tipicamente 5 mPa.s, são dissolvidos em solventes orgânicos

cos tais como etanol, metanol, cloreto de metileno. Adequadamente, o polímero é dissolvido em etanol. O polímero e as soluções compostas são misturados e subseqüentemente secos sob aspersão. A relação de composto/polímero é selecionada dentre 1/1 a 1/6. As faixas de intermediário podem ser 1/1,5 e 1/3. Uma relação adequada pode ser 1/6. O pó seco sob aspersão, uma dispersão sólida, é subseqüentemente preenchida em cápsulas para administração. O fármaco carregado em uma cápsula está na faixa entre 50 e 100 mg, dependendo do tamanho de cápsula usado.

Tabletes Revestidos com Filme

10 Preparação de Núcleo de Tablete

Uma mistura de 100 g de um composto de fórmula (I), 570 g de lactose e 200 g de amido é bem misturada e, portanto, umidificada com uma solução de 5 g de dodecil sulfato de sódio e 10 g de polivinilpirrolidona em aproximadamente 200 ml de água. A mistura de pó molhada é coada, seca e coada novamente. Então, é adicionado 100 g de celulose micro-cristalina e 15 g de óleo vegetal hidrogenado. Tudo é misturado bem e comprimido em tabletes, obtendo 10.000 tabletes, cada um compreendendo 10 mg do ingrediente ativo.

Revestimento

20 A uma solução de 10 g de metilcelulose em 75 ml de etanol desnaturado, é adicionada uma solução de 5 g de etilcelulose em 150 ml de diclorometano. Então, é adicionado 75 ml de diclorometano e 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. 10 g de polietileno glicol é derretido e dissolvido em 75 ml de diclorometano. A última solução é adicionada à primeira e então é adicionado 25 2,5 g de octadecanoato de magnésio, 5 g de polivinil-pirrolidona e 30 ml de suspensão de cor concentrada e tudo é homogeneizado. Os núcleos dos tabletes são revestidos com a mistura assim obtida em um aparelho de revestimento.

Espectro Antiviral:

30 Por causa da crescente emergência de cepas de HIV resistentes aos fármacos, os presentes compostos foram testados em sua potencia contra cepas de HIV clinicamente isoladas abrigando várias mutações. Essas

mutações estão associadas com resistência aos inibidores de transcriptase reversa e resultam em vírus que mostram vários graus de resistência cruzada fenotípica aos fármacos atualmente comercialmente disponíveis, tais como, por exemplo, AZT e delavirdina.

5 A atividade antiviral do composto da presente invenção foi avaliada na presença de HIV e HIV tipo selvagem mutantes produzindo mutações no gene de transcriptase reversa. A atividade dos compostos é avaliada usando um ensaio celular que foi executado de acordo com o seguinte procedimento.

10 A linhagem de célula T humana MT4 é elaborada com Proteína Verde Fluorescente (GFP) e um promotor específico de HIV, repetição terminal longa (LTR) de HIV-1. Essa linhagem celular é designada LTR-EGFP MT4, e pode ser usada para a avaliação in vitro de atividade anti-HIV de compostos investigacionais. Em células infectadas por HIV-1, a proteína Tat
15 é produzida, a qual regula para cima o promotor LTR e finalmente leva à estimulação da produção de repórter GFP, permitindo medir fluorometricamente a infecção de HIV em andamento. Analogamente, as células MT4 são elaboradas com GFP e o promotor de citomegalovírus constitucional (CMV). Essa linhagem celular é designada CMV-EGFP MT4, e pode ser usada para
20 a avaliação in vitro de citotoxicidade de compostos investigacionais. Nessa linhagem celular, os níveis de GFP são comparavelmente aqueles de células LTR-EGFP MT4 infectadas. Os compostos investigacionais citotóxicos reduzem os níveis de GFP de células CMV-EGFP MT4 infectadas simuladas.

 Os valores de concentração efetivos, tal como concentração efetiva de 50% (EC50), podem ser determinados e são usualmente expressos
25 em μM . Um valor de EC50 é definido como a concentração de composto teste que reduz a fluorescência de células infectadas por HIV em 50%. A concentração citotóxica de 50% (CC50 em μM) é definida como a concentração do composto teste que reduz a fluorescência das células infectadas
30 simuladas em 50%. A relação de CC50 a EC50 é definida como o índice de seletividade (IS) e é uma indicação da seletividade da atividade anti-HIV do inibidor. O monitoramento final de infecção por HIV-1 e citotoxicidade é feito

usando um microscópio de digitalização. A análise de imagem permite detecção muito sensível de infecção viral. As medições são feitas antes de necrose celular, que usualmente acontece em aproximadamente cinco dias depois de infecção, em particular, as medições são executadas três dias depois da infecção.

As colunas IIIB, L100I, etc. na tabela listam os valores pEC_{50} contra várias cepas IIIB, L100I, etc.

A cepa IIIB é cepa de HIV tipo selvagem.

MDR refere-se a uma cepa que contém mutações L100I, K103N, Y181C, E138G, V179I, L2214F, V278V/I e A327A/V em transcriptase reversa de HIV.

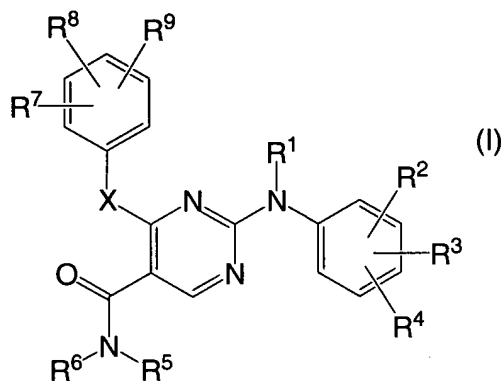
Composto Nº	IIIB			L100I	L100I+K103N	K103N	K103N+Y181C	Y181C	Y188L	MDR
	pEC ₅₀	c	pSi							
22	9,10		3,90	7,70	7,00	9,20	7,70	7,80	7,30	5,70
38	9,10		3,70	7,60	7,20	9,00	7,80	7,70	7,60	5,70
55	9,00		4,00	7,80	7,10	8,40	7,00	7,70	7,20	5,70
12	8,90		4,10	8,60	7,70	8,60	7,90	7,80	8,00	6,00
6	8,80	>	4,20	6,80	5,90	8,30	6,40	7,00	6,50	5,00
7	8,80		4,00	8,10	7,30	8,70	7,20	7,70	7,30	5,70
3	8,70		4,00	8,30	7,90	8,50	7,20	7,80	7,60	5,60
11	8,70		3,40	8,10	7,30	8,40	7,10	7,40	7,60	5,80
44	8,70	>	4,10	7,90	7,50	8,60	8,00	8,00	8,10	5,90
9	8,60	>	4,00	8,30	7,60	8,50	7,70	7,90	7,80	6,00
10	8,60	>	4,00	8,40	7,40	8,50	7,20	7,80	7,70	6,30
14	8,60	>	4,00	8,60	7,80	8,60	8,00	7,90	7,90	6,20
54	8,60	>	4,00	8,40	7,80	8,70	7,90	8,00	8,00	6,00
37	8,60		3,60	8,30	7,70	8,80	8,10	7,90	7,90	6,00
45	8,60	>	4,00	8,20		8,70	7,80		7,70	6,00
2	8,50	>	3,90	7,20	6,70	7,90	6,30	6,90	6,40	5,00
53	8,50	>	3,90	8,30	7,60	8,20	7,50	7,70	7,50	6,30

Composto Nº	IIIB			L100I	L100I+K103N	K103N	K103N+Y181C	Y181C	Y188L	MDR
	pEC ₅₀	c	pSi							
15	8,50		3,70	7,90	7,20	8,50	7,70	7,80	7,70	6,70
19	8,40		3,60	8,40	7,30	8,40	7,70	7,70	7,70	6,00
23	8,40	>	3,80	8,30	7,90		8,10	7,80	7,80	6,10
51	8,40		3,00	7,10	6,90	8,20	7,20	7,20	7,00	5,60
5	8,30	>	3,70	7,60	7,30	8,00	6,80	7,00	7,00	5,40
20	8,30		3,60	7,80	7,00	8,30	7,50	7,40	7,30	5,60
41	8,30	>	3,70	8,10	7,30	8,40	7,70	7,80	7,10	5,80
27	8,20	>	3,60	7,30		8,10	7,40	7,40	7,10	5,50
46	8,10	>	3,50	8,10	7,80	8,40	7,40		7,50	6,80
26	7,90		3,00	7,60	6,50	7,90	7,40	7,30	7,10	5,30
25	7,90		3,00	7,60	7,40	7,80	7,50	7,10	7,30	5,00
32	7,90		3,10	7,40		7,80	7,10	7,10	7,00	5,00
30	7,90	>	3,30	7,00	6,60	7,80	7,00	7,00	6,50	5,30
43	7,90	>	3,30	7,30	6,90	8,00	7,10	7,60	7,10	5,50
21	7,80		2,80	8,40	7,80	8,30	7,80	7,80	7,80	6,30
24	7,80		3,00	7,60	7,10		7,30	7,60	7,10	5,30
31	7,80		3,10	7,50		7,80	7,30	7,20	7,10	5,00

Composto Nº	IIIB			L100I	L100I+K103N	K103N	K103N+Y181C	Y181C	Y188L	MDR
	pEC ₅₀	c	pSi							
28	7,80		3,10	7,30		7,80	pEC ₅₀ 7,30	pEC ₅₀ 7,10	pEC ₅₀ 6,90	pEC ₅₀ 5,10
29	7,80		3,00	7,10	6,90	7,70	7,00	7,10	6,80	5,00
33	7,80	>	3,20	7,80	7,80	7,80	7,90	7,30	7,20	6,40
49	7,80		3,00	7,70	7,20	7,80	7,30	7,10	7,10	6,30
47	7,70		3,10	7,20	6,90	7,60	6,90	7,30	7,00	6,30
48	7,70		3,10	6,90	6,30	7,70	6,70	6,90	6,50	5,00
16	7,60		2,60	7,10	6,30	8,40	6,50	6,70	6,30	5,10
36	7,60	>	3,00	6,90	6,10	7,60	6,90	6,90	6,40	5,00
58	8,70	>	4,10		6,50	8,20	7,00		6,80	5,50
59	8,60		3,80	7,20	6,60	8,20	7,10	7,50	6,60	5,40
60	8,50		3,50	7,10	6,50	7,90	7,20	7,50	6,80	5,00
61	8,50	>	3,90	7,70	7,30	8,40	7,60	7,70	7,00	5,50
62	8,80		4,00	8,30	7,40	8,60	7,50	7,70	7,40	5,50

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



ou uma forma estereoquimicamente isomérica desse, ou um sal de adição farmaceuticamente aceitável desse, ou um hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável desse, ou um N-óxido desse, em que

cada R^1 independentemente é hidrogênio; arila; formila; C_{1-6} alquilcarbonila; C_{1-6} alquila; C_{1-6} alquilocarbonila;

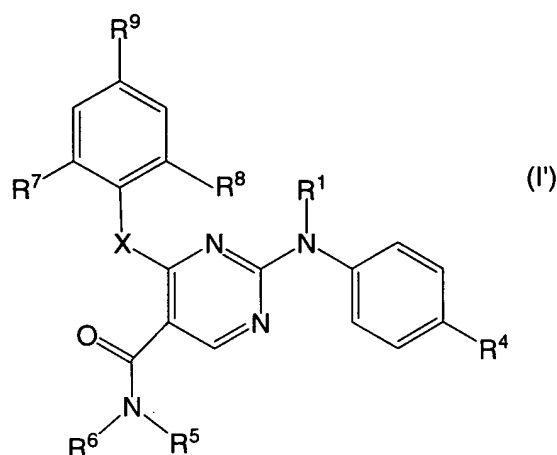
R^2 , R^3 , R^7 e R^8 independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alquilóxi; carboxila; C_{1-6} alquilocarbonila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquila; polihalo C_{1-6} alquilóxi; $-C(=O)R^{10}$; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halo, ciano, ou $-C(=O)R^{10}$; C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída com halo, ciano ou $-C(=O)R^{10}$; C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída com halo, ciano, ou $-C(=O)R^{10}$;

R^4 e R^9 independentemente são hidróxi; halo; C_{3-7} cycloalkyl; C_{1-6} alquilóxi; carboxila; C_{1-6} alquilocarbonila; formila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino; polihalo C_{1-6} alquila; polihalo C_{1-6} alquilóxi; $-C(=O)R^{10}$; $-S(=O)_rR^{10}$; $-NH-S(=O)_rR^{10}$; $-NHC(=O)H$; $-C(=O)NHNH_2$; $-NHC(=O)R^{10}$; Het; $-Y-Het$; C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^{10}$, Het ou com C_{1-6} alquilóxi; C_{2-12} alquenila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^{10}$, Het ou com C_{1-6} alquilóxi; C_{2-12} alquinila opcionalmente substituída com halo, ciano, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^{10}$, Het, ou com C_{1-6} alquilóxi;

R^5 é C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alquilóxi; arila; Het; C_{1-6} alquila substi-

- tuída com um radical selecionado a partir de hidróxi, C₁₋₆alquilóxi, ciano, amino, mono- e di-C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, arila, Het, dioxolanila opcionalmente substituída com um ou dois radicais C₁₋₆alquil, tetraidrofurana, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, piperazinila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alquilcarbonila, C₁₋₆alquiloxicarbonila, arilaC₁₋₆alquiloxicarbonila, e C₃₋₇cicloalquila; ou R⁵ é C₁₋₆alquila substituída com dois radicais C₁₋₆alquilóxi;
- R⁶ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila; ou
- R⁵ e R⁶ obtidos juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles
- 10 são ligados formam pirrolidinila; piperidinila; morfolinila; piperazinila; piperazinila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alquilcarbonila;
- cada R¹⁰ independentemente é C₁₋₆alquila, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, ou polihalo-C₁₆alquila;
- X é -NR¹-, -O-, -C(=O)-, -CH₂-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_r;
- 15 cada Y independentemente é -NR¹-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_r;
- cada r independentemente é 1 ou 2;
- cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila, oxazolila, tiazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, quinolinila, benzotienila, benzofuranila, benzoxazolila, benzotiazolila; em que cada uma pode ser opcionalmente substituída com
- 20 um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de C₁₋₆alquila, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₆alquilóxi, C₂₋₁₂alquenila substituída com halo, hidróxi ou com ciano;
- cada arila independentemente é fenila ou fenila substituída com
- 25 um, dois, três, quatro ou cinco substituintes independentemente selecionados a partir de halo, hidróxi, mercapto, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquini-la, hidróxiC₁₋₆alquila, aminoC₁₋₆alquila, mono e di(C₁₋₆alquil)-aminoC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₃₋₇cicloalquila, C₁₋₆alquilóxi, fenilC₁₋₆alquilóxi, C₁₋₆alquiloxicarbonila, aminosulfonila, C₁₋₆alquiltio, ciano, nitro, polihaloC₁₋₆alquila,
- 30 polihaloC₁₋₆alquilóxi, aminocarbonila, fenila, Het, e -Y-Het.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que é de fórmula



em que X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são como definido na reivindicação 1.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R¹ é hidrogênio.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R², R³, R⁷, e R⁸ independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alquilóxi; ciano; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; polihaloC₁₋₆alquila.

5. Composto, de acordo com as reivindicações 1 a 4, em que R⁴ e R⁹ independentemente são ciano; C₁₋₆alquila substituída com ciano; C₂₋₆alquenila substituída com ciano.

6. Composto, de acordo com as reivindicações 1 a 5, em que R⁵ é C₃₋₇cicloalquila; C₁₋₆alquilóxi; arila; Het; C₁₋₆alquila substituída com um radical selecionado a partir de hidróxi, C₁₋₆alquilóxi, ciano, di-C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, arila, Het, dioxolanila substituída com dois radicais C₁₋₆alquil, tetraidrofurana, pirrolidinila, C₁₋₆alquiloxicarbonila, e C₃₋₇ cicloalquila;

R⁶ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila; ou

R⁵ e R⁶ obtidos juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam morfolinila; piperazinila; piperazinila substituída com C₁₋₆alquila.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que R⁵ é C₃₋₇cicloalquila; C₁₋₆alquilóxi; C₁₋₆alquila substituída com um radical selecionado a partir de hidróxi, C₁₋₆alquilóxi, ciano, C₁₋₆alquilcarbonilamino, arila, Het, C₁₋₆alquiloxicarbonila;

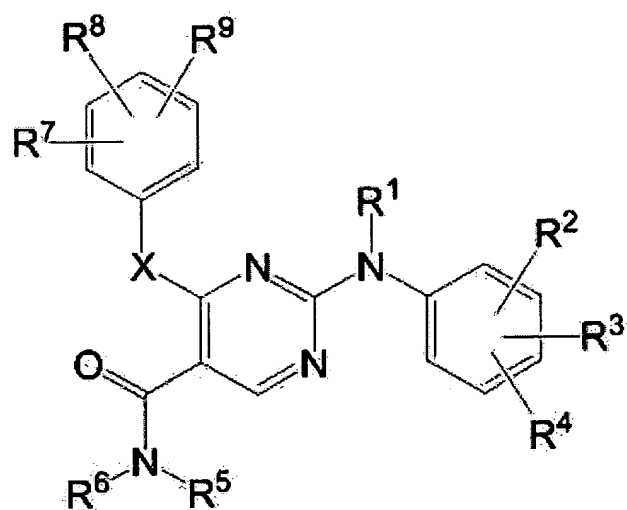
R⁶ é hidrogênio.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 7, em que cada Het independentemente é piridila, tienila, tiazolila, furanila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um radical selecionado a partir de C₁₋₆alquila.

5 9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que cada arila independentemente pode ser fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquil-amino, mono- ou diC₁₋₆alquil-amino, C₁₋₆alquilóxi, aminosulfonila, Het, o último mais em particular sendo tidiazolila.

10 10. Composição farmacêutica, compreendendo um carreador farmaceuticamente aceitável e como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto, como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 9.



(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "5-AMIDO PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS INIBINDO HIV".

- 5 A presente invenção refere-se aos derivados de pirimidina de fórmula tendo propriedades de inibição de replicação de HIV (Vírus de Imunodeficiência Humana), a preparação desses e composições farmacêuticas compreendendo esses compostos.