



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 815**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06708609 .0**

96 Fecha de presentación : **02.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1858861**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54 Título: **2-(4-cianofenil)-6-hidroxilaminopirimidinas inhibidoras de HIV.**

30 Prioridad: **04.03.2005 EP 05101707**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2010

73 Titular/es: **Tibotec Pharmaceuticals
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, Co Cork, IE**

72 Inventor/es: **De Kock, Herman, Augustinus y
Wigerinck, Piet, Tom, Bert, Paul**

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

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

DESCRIPCIÓN

2-(4-cianofenil)-6-hidroxilaminopirimidinas inhibidoras de HIV.

La presente invención se refiere a 2-(4-cianofenilamino)-6-hidroxilaminopirimidinas que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del HIV (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). La invención se refiere adicionalmente a métodos para la preparación de estas pirimidinas y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y el uso de los mismos en la prevención o el tratamiento de la infección por HIV.

La resistencia del virus HIV contra los fármacos HIV disponibles actualmente continúa siendo una causa principal de fallo de la terapia. Esto ha conducido a la introducción de terapias de combinación de dos o más agentes anti-HIV que tienen usualmente un perfil de actividad diferente. Un progreso importante se logró por la introducción de la terapia HAART (Terapia Anti-Retroviral de Actividad Alta), que ha dado como resultado una reducción importante de la morbilidad y mortalidad en las poblaciones de pacientes de HIV tratadas con ella. HAART implica diversas combinaciones de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTIs), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTIs) e inhibidores de proteasas (PIs). Las directrices actuales para terapia antirretroviral recomiendan dicho régimen de terapia de combinación triple incluso para el tratamiento inicial. Sin embargo, estas terapias multifármaco no siempre son eficaces y nunca eliminan por completo el HIV. Se ha comunicado que la mitad de los pacientes que reciben terapia de combinación anti-HIV no responden plenamente al tratamiento, debido principalmente a la resistencia del virus a uno o más fármacos utilizados. El cambio a combinaciones alternativas proporciona usualmente alivio temporal pero cualquier forma de tratamiento a largo plazo fallará finalmente debido al desarrollo de multifármaco-resistencia. Además, se ha demostrado que el virus resistente es transportado a los nuevos individuos infectados, dando como resultado opciones de terapia gravemente limitadas para estos pacientes naïf a los fármacos.

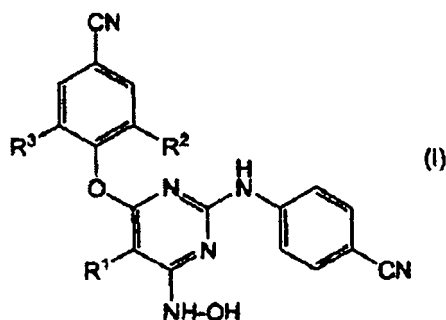
Las enzimas direccionadas en el virus HIV son capaces de mutar de tal manera que los fármacos conocidos llegan a hacerse menos eficaces, o incluso ineficaces contra estos virus HIV mutantes. O bien, dicho de otro modo, el virus HIV crea una resistencia continuamente creciente contra los fármacos disponibles. Cada vez más las cepas de HIV resistentes a NNRTIs encontradas en los pacientes que no responden a la terapia anti-HIV son cepas con mutaciones dobles o incluso múltiples. Tales cepas HIV mutantes llevan dos o más mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa y por consiguiente exhiben una fuerte resistencia frente a la terapia basada en NNRTI.

Debido a su capacidad para mutar rápidamente y crear resistencia frente a las terapias con los fármacos existentes, existe una necesidad continua de nuevas combinaciones de ingredientes activos que sean eficaces contra HIV. En particular, existe una necesidad continua de nuevos tipos de ingredientes activos anti-HIV eficaces, que difieran en estructura y perfil de actividad para uso en nuevos tipos de terapia de combinación. Existe una necesidad específica de nuevos tipos de ingredientes activos eficaces anti-HIV que sean activos contra las cepas de HIV con mutación doble y múltiple. El descubrimiento de tales ingredientes activos es por consiguiente una meta sumamente deseable de alcanzar.

La presente invención proporciona una nueva serie particular de derivados de pirimidina bisaril-sustituídos que pueden encontrar uso en la terapia de HIV, en particular como nuevo componente de composiciones de fármacos. Las pirimidinas bisaril-sustituídas que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del HIV son conocidas por WO 00/27825.

La nueva serie de derivados de pirimidina de la presente invención se comportan excelentemente en términos de propiedades inhibidoras de la replicación de HIV, en particular contra cepas de HIV que tienen mutaciones dobles o múltiples en el gen de la transcriptasa inversa.

La presente invención concierne a un compuesto de fórmula



las sales de adición farmacéuticamente aceptables; o formas estereoquímicamente isómeras del mismo, en donde

R^1 es halo;

5 R^2 y R^3 son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término " C_{1-4} alquilo" define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, y análogos; " C_{1-6} alquilo" abarca radicales C_{1-4} alquilo y los homólogos superiores de los mismos que tienen 5 ó 6 átomos de carbono tales como 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo y análogos. De interés entre los radicales C_{1-6} alquilo son los radicales C_{1-4} alquilo.

El término halo abarca fluoro, cloro, bromo y yodo.

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

20 El término "sales de adición farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en esta memoria, debe entenderse que comprende las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las últimas pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados, v.g. los ácidos clorhídrico, bromhídrico y análogos; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácidos fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiaético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos análogos. Inversamente, la forma de sal puede convertirse por tratamiento con álcali en la forma de base libre.

30 Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metales o aminas terapéuticamente activas y no tóxicas por tratamiento con bases apropiadas orgánicas e inorgánicas.

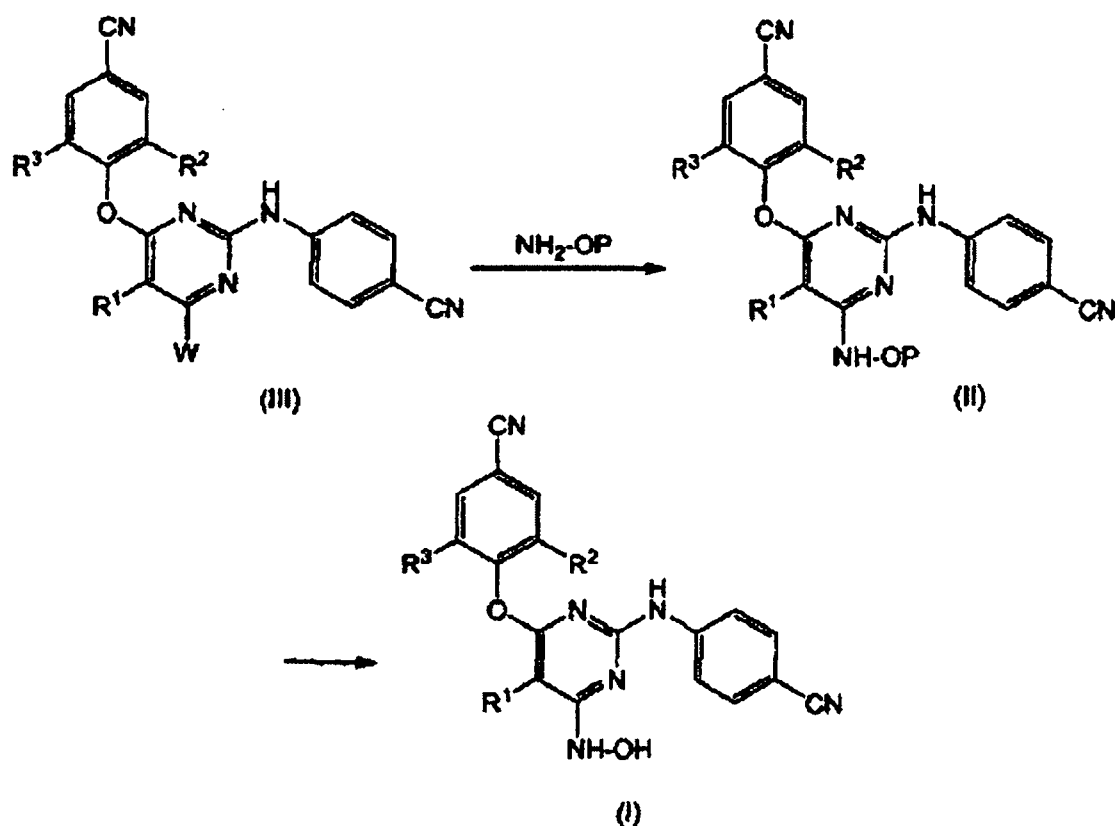
El término sal de adición comprende también los hidratos y formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son v.g. hidratos, alcoholatos y análogos.

35 Algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isómeras. Pueden existir estereoisómeros en donde R^2 y R^3 son C_{4-6} alquilo. El término "formas estereoquímicamente isómeras" como se utiliza en esta memoria define todas las formas estereoisómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I), y sus sales de adición. Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) deben entenderse abarcadas dentro del alcance de esta invención.

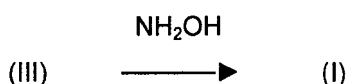
Subgrupos preferidos de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) como se han especificado arriba, o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde R^1 es cloro o bromo, más preferiblemente en donde R^1 es bromo.

Otros subgrupos preferidos de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) como se ha especificado arriba, o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificado en esta memoria, en donde R^2 y R^3 son C_{1-4} alquilo, más preferiblemente en donde R^2 y R^3 son metilo. De particular interés son aquellos compuestos en donde R^1 es bromo, R^2 y R^3 son metilo; o en donde R^1 es cloro, y R^2 y R^3 son metilo.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un derivado de pirimidina de fórmula (III) con una hidroxilamina protegida de fórmula NH_2OP , obteniéndose así un compuesto intermedio (II) del cual se elimina posteriormente el grupo protector. El grupo W en los derivados de pirimidina de fórmula (III), representa un grupo lábil adecuado tal como halo, v.g. cloro o bromo, siendo preferiblemente cloro.



En una realización alternativa, el compuesto intermedio (III) puede hacerse reaccionar con hidroxilamina para preparar directamente los compuestos de fórmula (I) como en el esquema de reacción siguiente:



Grupos protectores adecuados (representados por P en el esquema anterior) incluyen cualquiera de los grupos protectores de hidroxilo utilizados en la técnica con inclusión de aquéllos que pueden eliminarse por escisión ácida tales como metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (THP), butilo terciario (t.Bu) y análogos, o por hidrogenación tales como bencilo (Bz) y análogos, grupos trialquilililo tales como trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), t-butildifenilsililo, y análogos, que pueden escindirse en condiciones ácidas o básicas. Se prefiere el grupo THP.

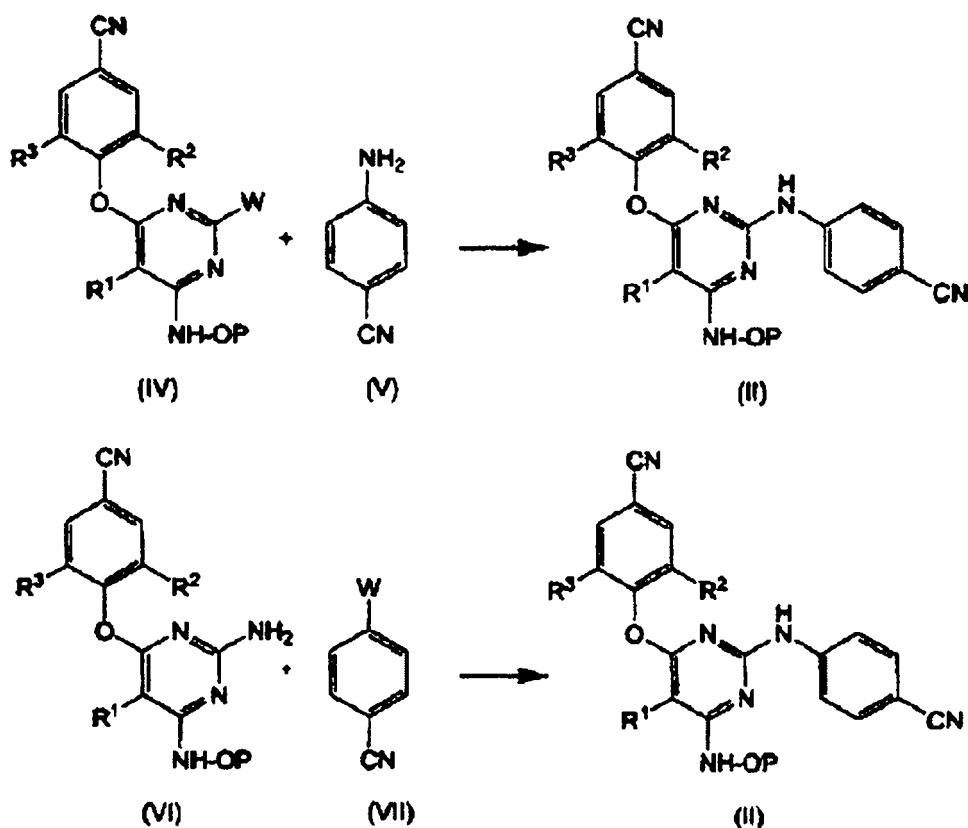
La reacción del material de partida (III) con la hidroxilamina protegida NH_2OP puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, preferiblemente en presencia de una base que puede añadirse para capturar el ácido que se libera durante el curso de la reacción, v.g. un carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio o bases orgánicas tales como las trialkilaminas, v.g. trietilamina. Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, alcoholes, v.g. etanol, 2-propanol; disolventes apróticos polares tales como *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, acetonitrilo; éteres tales como 1,4-dioxano, propilenglicol-monometiléter y tetrahydrofurano. Se prefieren los éteres, en particular tetrahydrofurano.

El grupo P en el compuesto intermedio (II) así obtenido puede eliminarse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. En el caso en que P es THP, el mismo puede eliminarse convenientemente en condiciones ácidas, por ejemplo con hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico, con ácidos sulfónicos, pero también con resinas ácidas tales como resinas de intercambio iónico que contienen grupo sulfón.

Los compuestos (I) se pueden preparar también directamente a partir de (III) utilizando hidroxilamina. Esta reacción puede conducirse utilizando condiciones similares a la de (III) con hidroxilamina protegida.

En los procedimientos de síntesis arriba descritos para la preparación de compuestos de fórmula (I) así como en los procedimientos siguientes para la preparación de compuestos intermedios, el radical R^1 es halo, pero el mismo puede representar también un precursor de un grupo halo tal como hidroxilo o un hidroxilo protegido (v.g. benciloxi) que puede convertirse en un grupo halo con una gente de halogenación tal como POCl_3 o POBr_3 . Esto puede hacerse con objeto de evitar reacciones secundarias indeseables.

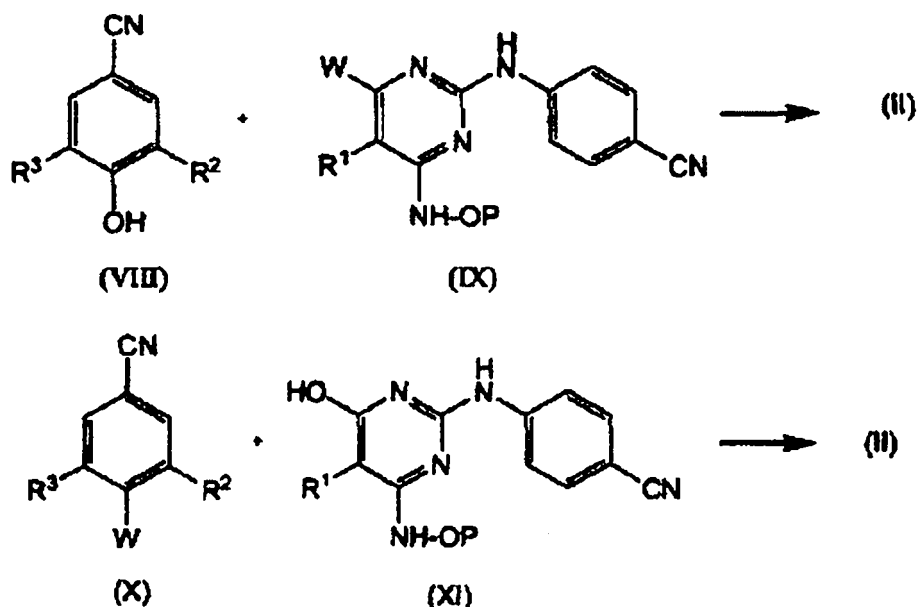
Los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV) o (VI) con un compuesto intermedio de fórmula (V) o (VII) como se representa en el esquema de reacción siguiente, en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se especifica para los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, y W representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro, bromo y análogos. Los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden convertir en los productos finales de fórmula (I) por una reacción de desprotección. Alternativamente, pueden utilizarse compuestos intermedios (IV) o (VI) en los cuales el grupo hidroxilamino no está protegido, con lo cual se obtienen directamente los compuestos (I).



La reacción del derivado de piridina (IV) o respectivamente (VI) con la cianoanilina (V) o respectivamente como el derivado de cianofenilo (VII) se conduce preferiblemente en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, un alcohol, tal como por ejemplo etanol, 2-propanol; *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona; un éter tal como 1,4-dioxano, propilenglicol-monometiléter y acetonitrilo. Las reacciones pueden realizarse en condiciones ácidas que pueden obtenerse por adición de cantidades en un ácido adecuado, v.g. ácido canfosulfónico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, v.g. etanol, 1- o 2-propanol, o por utilización de disolventes acidificados, v.g. ácido clorhídrico disuelto en un alcohól tal como etanol, 1- o 2-propanol.

En una realización alternativa, los derivados de pirimidina no protegidos (IV), es decir los compuestos intermedios (IV) en los que P es hidrógeno, pueden hacerse reaccionar con (V) produciendo así directamente los productos finales de fórmula (I). Para evitar reacciones secundarias, se prefiere utilizar los compuestos intermedios protegidos (IV) y eliminar el grupo P después de ello.

Los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar también por reacción de un derivado de cianofenilo (VIII) con un derivado de pirimidina (IX) o por reacción de un derivado de cianofenilo (X) con un derivado de pirimidina (XI) como se reseña en los esquemas siguientes:



En estos esquemas de reacción, R^1 , R^2 y R^3 son como se especifica para los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, P es un grupo protector como se ha especificado arriba y W representa un grupo lábil adecuado como se ha especificado arriba. Estas reacciones se conducen preferiblemente en un disolvente adecuado, en particular cualquiera de los disolventes arriba mencionados en relación con la reacción de (IV) con (V).

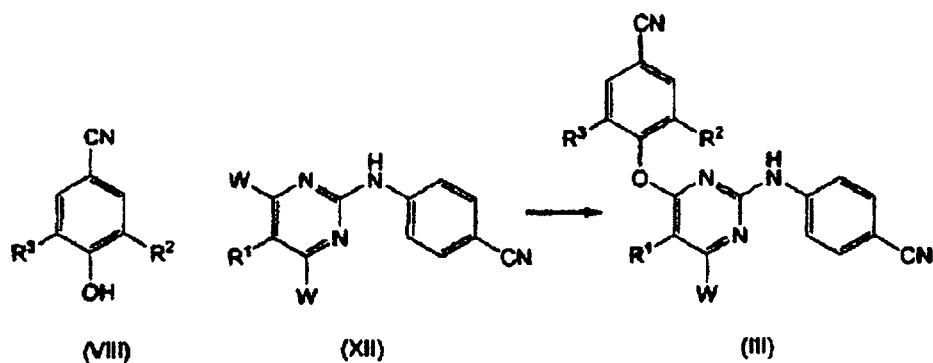
En una realización alternativa, los derivados de pirimidina no protegidos (IX) o (XI), es decir los compuestos intermedios (IX) o (XI) en donde P es hidrógeno, se pueden hacer reaccionar con (VIII) o (X) produciendo así directamente los productos finales de fórmula (I). Para evitar reacciones secundarias, se prefiere utilizar los compuestos intermedios protegidos (IX) o (XI) y eliminar el grupo P posteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse ulteriormente por conversión de compuestos de fórmula (I) unos en otros de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los análogos clorados pueden convertirse en los análogos bromados correspondientes, o viceversa, por una reacción de intercambio de halógeno.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos precursores intermedios de los mismos pueden contener un átomo asimétrico. Las formas estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios pueden obtenerse por aplicación de procedimientos conocidos en la técnica.

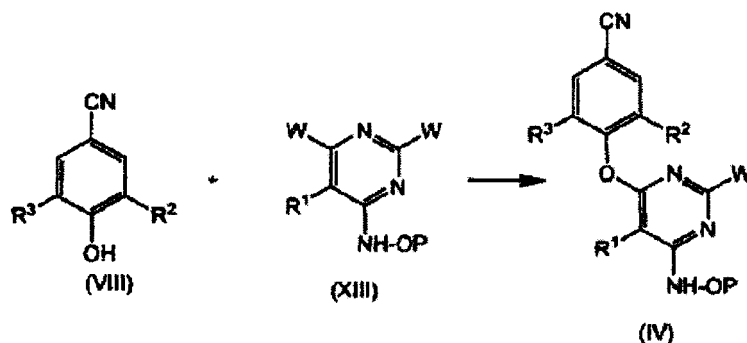
La síntesis de algunos compuestos intermedios utilizados en los esquemas de reacción previos se describe más adelante en esta memoria en donde en los esquemas de reacción R^1 , R^2 y R^3 son como se especifica para los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y W representa un grupo lábil adecuado, en particular cloro o bromo.

Los materiales de partida de fórmula (III) se pueden preparar como se describe en WO-00/27825. En particular, aquéllos pueden prepararse como se reseña en el esquema siguiente:

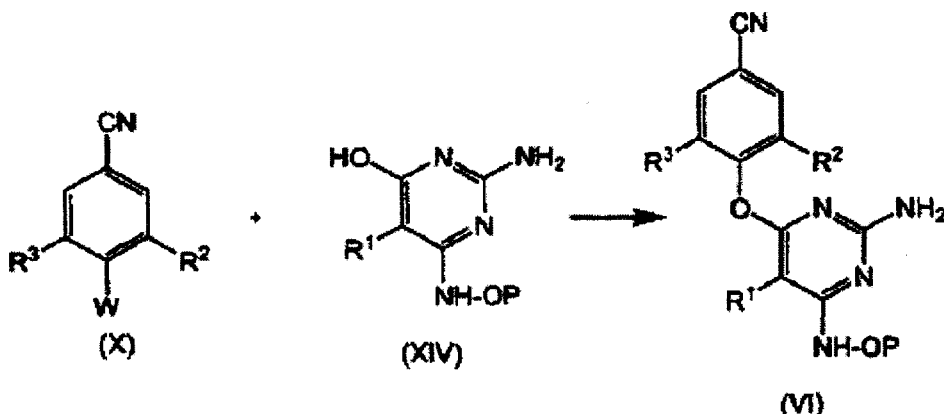


El 4-cianofenol sustituido (VIII) se hace reaccionar con el derivado de pirimidina (XII), en donde cada W representa independientemente un grupo lábil tal como se ha especificado arriba.

Los compuestos intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar como se reseña en el esquema de reacción siguiente:

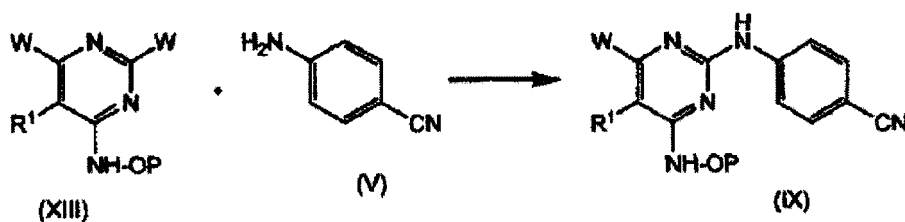


De manera similar, los compuestos intermedios (VI) se pueden preparar a partir de una pirimidina (XIV) como se reseña en el esquema siguiente:

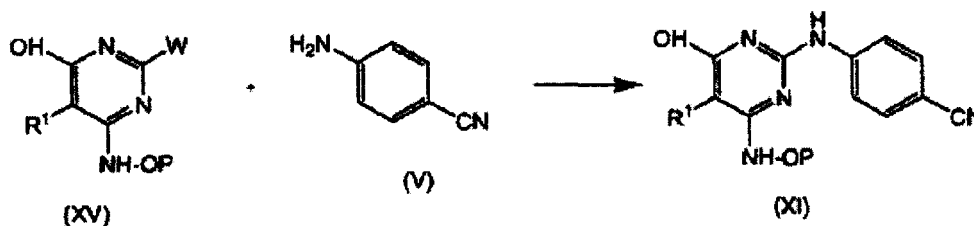


En la reacción anterior, el grupo amino puede estar protegido o no por un grupo protector adecuado. En realizaciones alternativas, los derivados de pirimidina no protegidos (XIII) o (XIV), es decir los compuestos intermedios (XIII) o (XIV) en donde P es hidrógeno, pueden hacerse reaccionar con (VIII) o (X). Para evitar reacciones secundarias, se prefiere utilizar los compuestos intermedios protegidos (XIII) o (XIV) y eliminar posteriormente el grupo P.

Los compuestos intermedios (IX) se pueden preparar por condensación de un derivado de pirimidina (XIII) con una cianoanilina (V) como se reseña en el esquema siguiente. Si se desea evitar reacciones secundarias, el grupo W que no interviene en la reacción y/o R¹ pueden ser un precursor de halo como se ha indicado anteriormente.



Los compuestos intermedios (XI) se pueden preparar por condensación de un derivado de pirimidina (XV) con una cianoanilina (V) como se reseña en el esquema siguiente. Si se desea evitar reacciones secundarias, el grupo hidroxilo en (XV) puede protegerse y R¹ puede ser un precursor de halo como se ha indicado arriba:



Los compuestos de fórmula (I) exhiben propiedades antirretrovirales (propiedades inhibitorias de la transcriptasa inversa), en particular contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), que es el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en los humanos. El virus HIV infecta preferentemente las células humanas T-4 y destruye las mismas o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunitario. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menor de células T-4, que además se comportan anormalmente. Por tanto, el sistema inmunológico de defensa es incapaz de convertir las infecciones y neoplasmas y el individuo infectado por HIV muere usualmente por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras condiciones asociadas con la infección por HIV incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinación progresiva, dando como resultado demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por HIV ha sido asociada también con neuropatía periférica, linfadenopatía progresiva generalizada (PGL) y complejo afín al SIDA (ARC).

Los presentes compuestos exhiben también actividad contra las cepas de HIV (multi)-farmacorresistentes, en particular cepas de HIV-1 (multi)-farmacorresistentes, de modo más particular, los presentes compuestos exhiben actividad contra cepas de HIV, especialmente cepas de HIV-1 que han adquirido resistencia frente a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica son aquellos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos distintos de los presentes compuestos y conocidos por las personas expertas en la técnica, en particular inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos comerciales. Los presentes compuestos tienen también poca o ninguna afinidad de fijación a la glicoproteína ácida α -1 humana; la glicoproteína ácida α -1 humana no afecta, o lo hace sólo débilmente, a la actividad anti-HIV de los presentes compuestos.

Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-HIV, especialmente su actividad anti-HIV-1, los compuestos de fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisómicamente isómeras de los mismos son útiles en el tratamiento de individuos infectados por HIV y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia está mediada por, o depende de la enzima transcriptasa inversa. Afecciones que pueden prevenirse o tratarse con los compuestos de la presente invención, especialmente afecciones asociadas con HIV y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo afín al SIDA (ARC), linfadenopatía progresiva generalizada (PGL), así como enfermedades crónicas del Sistema Nervioso Central causadas por retrovirus, tales como por ejemplo, demencia mediada por HIV y esclerosis múltiple.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse por tanto como medicamentos contra las afecciones arriba mencionadas. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración a individuos infectados por HIV de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con HIV y otros retrovirus patógenos, especialmente HIV-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones de HIV.

En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos son útiles en un método para prevenir, tratar o combatir una infección o enfermedad asociada con infección de un mamífero con un virus HIV mutante, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo.

En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos son útiles en un método para prevenir, tratar o combatir una infección o enfermedad asociada con infección de un mamífero con un virus HIV multi-farmacorresistente, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos.

En otro aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos son útiles en un método para inhibir la replicación de un virus HIV, en particular un virus HIV que tenga una transcriptasa inversa HIV mutante, de modo más particular una transcriptasa inversa de HIV mutante multi-farmacorresistente, que comprende administrar a un mamífero que se encuentra en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos.

Preferiblemente, un mamífero como se menciona en los métodos de esta invención es un ser humano.

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

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, particularmente, para administración por vías oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegradores y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas, y tabletas.

Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, v.g. como un parche transdérmico, como un toque o como un ungüento. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleadas en la técnica para administración por esta vía. Así, por regla general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación o insuflación oral o nasal son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

Para favorecer la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), pueden incluirse en las composiciones ingredientes adecuados, v.g. ciclodextrinas. Ciclodextrinas apropiadas son α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas en donde uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con C_{1-6} alquilo, particularmente metilo, etilo o isopropilo, v.g. β -CD metilada aleatoriamente; hidroxio- C_{1-6} alquilo, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxio- C_{1-6} alquilo, particularmente carboximetilo o carboxietilo; C_{1-6} alquilcarbonilo, particularmente acetilo. Especialmente dignos de mención como complejantes y/o solubilizadores son β -CD, β -CD metilada aleatoriamente, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD (sic), 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD). Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas es el de las sulfobutylciclodextrinas.

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

La sustitución molar (M.S.) media se utiliza como medida del número medio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución (D.S.) medio se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Los valores M.S. y D.S. pueden determinarse por diversas técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de masas (MS) y espectroscopia infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica utilizada, pueden obtenerse valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferiblemente, como se mide por espectrometría de masas, el M.S. oscila desde 0,125 a 10 y el valor D.S. oscila desde 0,125 a 3. Otras composiciones adecuadas para administración oral o rectal comprenden partículas constituidas por una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros solubles en agua apropiados farmacéuticamente aceptables.

El término "dispersión sólida" utilizado más adelante en esta memoria define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en este caso el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, en donde un componente está dispersado más o menos uniformemente en el otro componente o componentes (en el caso de que se incluyen agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, conocidos generalmente en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y análogos. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en todas sus

partes o está constituido por una sola fase como se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará “una solución sólida”. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que los componentes de las mismas están usualmente fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

5 El término “dispersión sólida” comprende también dispersiones, que son menos homogéneas en todas sus partes que las soluciones sólidas. Tales dispersiones no son química y físicamente uniformes en todas sus partes o comprenden más de una fase, por ejemplo sistemas que tienen dominios o pequeñas regiones en las cuales compuestos amorfos, microcristalinos o cristalinos de fórmula (I), o polímero amorfo, microcristalino o cristalino soluble en agua, o ambos, están dispersados más o menos uniformemente en otra fase que comprende polímero soluble en agua o compuesto de
10 fórmula (I), o una solución sólida que comprende compuesto de fórmula (I) y polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas distintivamente por alguna característica física, de tamaño pequeño, y distribuidas uniforme y aleatoriamente por toda la dispersión sólida.

Existen diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas, que incluyen fusión-extrusión, secado por pulverización y disolución-evaporación. Después de preparar las dispersiones sólidas, los productos obtenidos pueden molerse y tamizarse opcionalmente. El producto de la dispersión sólida puede molerse o triturarse en partículas que tengan un tamaño de partícula inferior a 600 μm , preferiblemente menor que 400 μm y muy preferiblemente menor que 125 μm . Las partículas preparadas como se describe anteriormente en esta memoria pueden formularse luego por técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéuticas tales como tabletas y cápsulas.
20

Los polímeros solubles en agua en las partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa.s, más preferiblemente de 1 a 700 mPa.s, y muy preferiblemente de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquil-alquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metal alcalino de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y polisacáridos tales como trehalosa, ácido algnico o sales de metal alcalino y de amonio del mismo, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma de xantano, ácidos poliacrílicos y las sales de los mismos, ácidos polimetacrílicos y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, óxidos de polialquileño y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Polímeros solubles en agua preferidos son hidroxipropil-metilcelulosas.
30

Asimismo, pueden utilizarse una o más ciclodextrinas como polímero soluble en agua en la preparación de las partículas arriba mencionadas como se describe en WO 97/18839. Estas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas farmacéuticamente aceptables insustituidas y sustituidas conocidas en la técnica, más particularmente α , β o γ -ciclodextrinas o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.
35

Las ciclodextrinas sustituidas que pueden utilizarse para preparar las partículas arriba descritas incluyen poliéteres descritos en la patente U.S. 3.459.731. Ciclodextrinas sustituidas adicionales son las descritas arriba como agentes para favorecer la solubilidad de los compuestos de fórmula (I).
40

La relación del compuesto de fórmula (I) al polímero soluble en agua puede variar ampliamente. Por ejemplo, pueden aplicarse relaciones de 1/100 a 100/1. Relaciones interesantes del compuesto de fórmula (I) a ciclodextrina están comprendidas entre aproximadamente 1/10 y 10/1. Relaciones más interesantes están comprendidas entre
45 aproximadamente 1/5 y 5/1.

Puede ser también conveniente formular los compuestos de fórmula (I) en la forma de nanopartículas que tienen un modificador de la superficie adsorbido en la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño medio eficaz de partícula inferior a 1000 nm. Modificadores de la superficie útiles se cree que incluyen
50 aquéllos que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I) pero no se fijan químicamente a dicho compuesto, y pueden seleccionarse de excipientes farmacéuticos conocidos orgánicos e inorgánicos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de peso molecular bajo, productos naturales y agentes tensioactivos. Modificadores preferidos de la superficie incluyen agentes tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Otra vía interesante de formulación de los compuestos de fórmula (I) implica una composición farmacéutica en la cual los compuestos de fórmula (I) están incorporados en polímeros hidrófilos y la aplicación de esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas cuentas pequeñas, produciendo así una composición que puede fabricarse cómodamente y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéutica para administración oral. Dichas
60 cuentas comprenden un núcleo central, redondeado o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente una capa de recubrimiento de sellado. Los materiales adecuados para uso como núcleos en las cuentas son múltiples, con tal que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y consistencia apropiadas. Ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria como se utiliza en esta memoria hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación
65

con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosis unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogas, y múltiplos segregados de las mismas.

- 5 Los expertos en el tratamiento de la infección de HIV podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de tests presentados en esta memoria. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitarias, que contienen por ejemplo 1 a 1000
10 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria.

- La dosis y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en esta memoria son por tanto únicamente líneas orientativas y no deben considerarse como limitantes del alcance o uso de la invención en modo alguno.

- 20 Los presentes compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales. Aquéllos pueden utilizarse también solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones virales. Los presentes compuestos pueden utilizarse en vacunas y métodos para protección de individuos
25 contra infecciones virales a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Los compuestos se pueden emplear en tales vacunas solos o junto con otros compuestos de esta invención o junto con otros agentes antivirales de una manera coherente con la utilización convencional de los inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. Así, los presentes compuestos pueden combinarse con adyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrarse en cantidades profilácticamente eficaces para proteger los individuos durante un periodo de
30 tiempo prolongado contra la infección de HIV.

- Asimismo, la combinación de uno o más compuestos antirretrovirales adicionales y un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse como medicamento. Así pues, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales, como una preparación
35 combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en tratamiento anti-HIV. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser cualesquiera compuestos antirretrovirales conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono-formiato trisódico); inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTIs), v.g. zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC),
40 lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), D-D4FC (ReversetTM), alovudina (MIV-310), amdoxovir (DAPD), elvucitabina (ACH-126.443), y análogos; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTIs) tales como delarvidina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), capravirina (CPV), calanolida A, TMC120, etravirina (TMC125), TMC278, BMS-561390, DPC-083 y análogos; inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NtRTIs), v.g. tenofovir (TDF) y tenofovir-disoproxil-fumarato, y análogos; compuestos del tipo TIBO (tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepina-2(1H)-ona y tiona), v.g. (S)-8-chloro-4,5,6,7-tetrahidro-
45 5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1H)-tione; compuestos del tipo α -APA (α -anilino-fenilacetamida) v.g. α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetarnida y análogos; inhibidores de proteínas trans-activadoras, tales como inhibidores de TAT, v.g. RO-5-3335; inhibidores de REV; inhibidores de proteasas, v.g. ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 o LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC-126,
50 BMS-232632, VX-175, DMP-323, DMP-450 (Mozenavir), nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232.632), palinavir, TMC-114, RO033-4649, fosamprenavir (GW433908 o VX-175), P-1946, BMS 186.318, SC-55389a, L-756.423, tipranavir (PNU-140690), BILA 1096 BS, U-140690, y análogos; inhibidores de entrada que comprenden inhibidores de fusión (v.g. T-20, T-1249), inhibidores de la fijación e inhibidores de co-receptores; los últimos comprenden los antagonistas de CCR5 y antagonistas de CXR4 (v.g. AMD-3100), ejemplos de inhibidores de entrada son enfuvirtida (ENF), GSK-873, 140, PRO-542, SCH-417690, TNX-355, maraviroc (UK-427.857); un inhibidor de la maduración, por ejemplo, es PA-457 (Panacos Pharmaceuticals); inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de la ribonucleótido-
55 reductasa (inhibidores celulares), v.g. hidroxiurea y análogos.

- Por administración de los compuestos de esta invención con otros agentes antivirales, que están enfocados a diferentes sucesos del ciclo vital del virus, el efecto terapéutico de estos compuestos puede potenciarse. Terapias de combinación como las arriba descritas ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación del HIV debido a que cada componente de una combinación actúa sobre un sitio diferente de la replicación del HIV. El uso de tales combinaciones puede reducir la dosis de un agente antirretroviral convencional dado que sería requerida para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con el caso en que dicho agente se administra como monoterapia.
65 Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la terapia antirretroviral simple convencional sin interferir con la actividad anti-viral de los agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a las terapias de un solo agente, al tiempo que minimizan cualquier toxicidad asociada. Dichas combinaciones pueden aumentar también la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en combinación con agentes inmunomoduladores, v.g. levamisol, bropirimina, anticuerpo de interferón α anti-humano, interferón α , interleuquina 2, metionina-encefalina, dietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y análogos; antibióticos, v.g. pentamidina-ise-
 5 tionato y análogos; agentes colinérgicos, v.g. tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y análogos; bloqueadores de los canales NMDA, v.g. memantina para prevenir o combatir la infección y enfermedades o síntomas de enfermedades asociadas con infecciones de HIV, tales como SIDA o ARC, v.g. demencia. Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse también con otros compuestos de fórmula (I).

Aunque la presente invención está enfocada en el uso de los presentes compuestos para prevenir o tratar infecciones
 10 de HIV, los presentes compuestos pueden utilizarse también como agentes inhibidores para otros virus, que dependen de transcriptasas inversas similares para sucesos obligatorios en su ciclo vital.

Los derivados de pirimidina de esta invención no sólo actúan favorablemente en lo que respecta a su capacidad para inhibir la replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), sino que muestran también una capacidad
 15 aumentada para inhibir la replicación de cepas mutantes, en particular cepas que exhiben mutaciones dobles o múltiples en el genoma viral que codifica la transcriptasa inversa. Los compuestos de esta invención pueden encontrar uso por tanto en el tratamiento de pacientes infectados con HIV que han sido resistentes a uno o más fármacos NNRTI (fármacos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no Nucleosídicos) conocidos, cepas a las que se hace referencia como cepas de HIV fármaco- o multifármaco-resistentes.

Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar la presente invención y no limitar el alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1

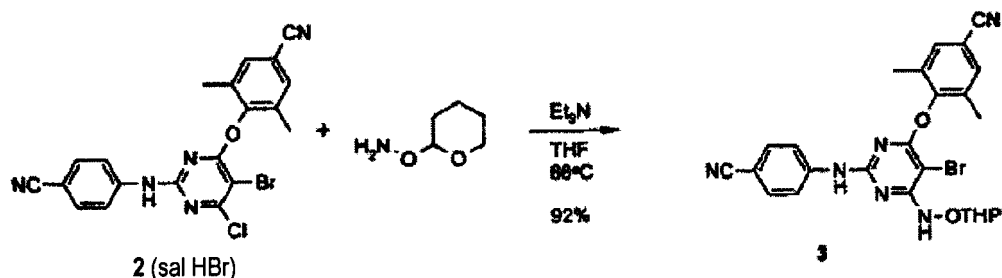
A 2,11 g de 4-[(4,6-dicloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (0,00796 moles) se añadieron 500 ml de CHCl_3 y la
 30 mezcla se agitó durante 30 minutos para permitir la disolución de casi la totalidad del compuesto de partida. Se añadió 1-bromo-2,5-pirrolidinadiona (0,0397 moles) en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 minutos, la mezcla se convirtió en una solución de color anaranjado claro y la reacción se volvió cada vez más rojiza con el tiempo. Después de 40 horas, la TLC y la HPLC/MS demostraron que la reacción era completa. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice
 35 utilizando como eluyente CH_2Cl_2 . Las fracciones que contenían el producto deseado se aislaron y se evaporó el disolvente. El residuo se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 1,51 g de 4-[(5-bromo-4,6-dicloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo, rendimiento 55% (compuesto intermedio 1).

Ejemplo de Referencia 2

Una mezcla de 0,47 g de 4-hidroxi-2,5-dimetilbenzonitrilo (0,00320 moles) y 1,4-dioxano (3 ml) se añadió a un
 40 tubo de presión bajo argón gaseoso. Se añadieron 0,13 g de NaH al 60% (0,00320 moles), y la mezcla se agitó durante 2 minutos. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió el compuesto intermedio 1 (0,00291 moles) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 155°C durante 16 horas. La mezcla se vertió
 45 en agua (15 ml). El tubo se lavó con agua, 1,4-dioxano (11 ml) y nuevamente con agua, y los lavados se reunieron con la fase acuosa en la que se había vertido la mezcla de reacción. La solución así obtenida se agitó durante 15 minutos y se puso en el frigorífico. El material resultante se filtró para obtener 1,43 g de 4-[[5-bromo-6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo, rendimiento 45% (compuesto intermedio 2).

Ejemplo de Referencia 3

*Síntesis de 4-[[6-tetrahidropiranioloxilamino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzoni-
 55 trilo*

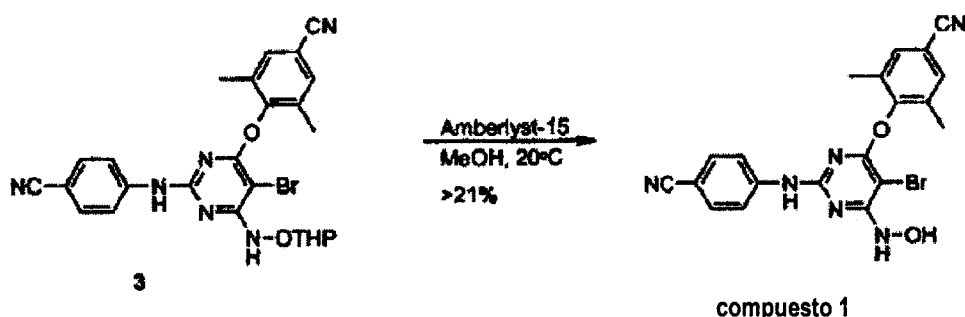


Una mezcla de la sal HBr del compuesto intermedio 2 (1,55 g, 2,89 mmol), obtenida como se describe en el Ejemplo 2, trietilamina (1,43 ml, 1,04 g, 10,2 mmol, 3,5 equiv.) y O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (2,00 g, 17,1 mmoles, 5,9 equiv.) se mantuvo a reflujo en THF (30 ml) durante una noche. El análisis LCMS demostró 50% de conversión. Se añadió otro lote de O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (1,00 g, 8,54 mmoles, 3 equiv.) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante el fin de semana. El análisis LCMS demostró conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió gel de sílice y se evaporó el THF. La cromatografía en columna utilizando heptano/EtOAc 2/1 que contenía 0,3% de trietilamina dio 2,7 g de aceite amarillo, que se recogió en EtOAc, y se lavó dos veces con NH_4Cl saturado, agua y salmuera. Después de secado con Na_2SO_4 se obtuvieron 1,43 g (92%) de una espuma de color blanco amarillento (compuesto intermedio 3).

Análisis LCMS (4 ml/min gradiente lineal desde t_0 100% HOOCH acuoso 10 mM/acetoniitrilo hasta t_{10} 100% HOOCH acuoso 10 mM/acetoniitrilo, UV-DAD): 98% pureza, $t = 7,2$ min, espectro de masas m/z 533, 535 $[M-H]^-$.

Ejemplo 4

Síntesis de 4-[[6-hidroxilamino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo



Una mezcla de compuesto intermedio 3 (1,40 g, 2,61 mmol) y Amberlyst-15 (1,10 g, 80% en peso) en metanol se agitó durante una noche a la temperatura ambiente bajo argón. Se separó la resina Amberlyst-15 por filtración y se concentró el filtrado, se recogió en THF, y se fijó a gel de sílice. La cromatografía en columna utilizando heptano/EtOAc 1/1 dio sólo una separación parcial. Se evaporaron las fracciones puras y el sólido residual se agitó en diclorometano y se filtró para dar 250 mg (21%) de compuesto 1 como un sólido blanco. Las fracciones mixtas contenían también el producto deseado, pero éstas no se purificaron más y se analizaron; pf. 211°C (descomposición).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,14 (s, 6H), 7,41 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,75 (s, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

Análisis LCMS (1 ml/min gradiente lineal desde t_0 95% HOOCH 10 mM acuoso/acetonitrilo hasta t_{15} 5% HOOCH acuoso 10 mM/acetonitrilo, UV-DAD): 98% de pureza, $t = 9,90$ min, espectro de masas m/z 449, 451 $[M-H]^-$.

Ejemplo 5

Formulaciones

Cápsulas

El compuesto 1, que es el compuesto descrito en el Ejemplo 4, se disuelve en un disolvente orgánico tal como etanol, metanol o cloruro de metileno, preferiblemente una mezcla de etanol y cloruro de metileno. Polímeros tales como copolímero de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo (PVP-VA) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), típicamente 5 mP.a.s, se disuelven en disolventes orgánicos tales como etanol, metanol o cloruro de metileno. Convenientemente, el polímero se disuelve en etanol. El polímero y las soluciones de los compuestos se mezclan y se secan subsiguientemente por pulverización. La relación compuesto/polímero se selecciona de 1/1 a 1/6. Los intervalos de los compuestos intermedios pueden ser 1/1,5 y 1/3. Una relación adecuada puede ser 1/6. El polvo secado por pulverización, una dispersión sólida, se introduce subsiguientemente en cápsulas para administración. La carga de fármaco en la cápsula está comprendida entre 50 y 100 mg dependiendo del tamaño de cápsula utilizado.

*Tabletas Recubiertas de Película**Preparación del Núcleo de la Tableta*

Una mezcla de 100 g de Compuesto 1, 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezcla bien y se humidifica después con una solución de 5 g de dodecilsulfato de sodio y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Se añaden luego 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien el todo y se comprime en tabletas, obteniéndose 10.000 tabletas, cada una de las cuales comprende 10 mg del ingrediente activo.

Recubrimiento

A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añade una solución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Se añaden luego 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade la última solución a la primera y se añaden luego 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión concentrada de colorante, y se homogeneiza el todo. Se recubren los núcleos de las tabletas con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

*Ejemplo 6**Espectro antiviral*

Debido a la aparición creciente de cepas de HIV farmacorresistentes, se testaron los presentes compuestos respecto a su potencia contra cepas HIV aisladas clínicamente que albergaban varias mutaciones. Estas mutaciones están asociadas con la resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa y dan como resultado virus que exhiben diversos grados de resistencia fenotípica cruzada a los fármacos actualmente disponibles en el comercio, tales como por ejemplo AZT y delavirdina.

La actividad antiviral del compuesto de la presente invención se evalúa en presencia de HIV de tipo salvaje y mutantes de HIV que llevan mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa. La actividad de los compuestos se evalúa utilizando un ensayo de células y la actividad residual se expresa en valores pCE_{50} . Las columnas IIIB y A-G en la tabla enumeran los valores pCE_{50} contra diversas cepas III3B, A-G.

La cepa IIIB es la cepa HIV-LAI de tipo salvaje;

La cepa A contiene la mutación Y181C en la transcriptasa inversa de HIV,

La cepa B contiene la mutación K103N en la transcriptasa inversa de HIV,

La cepa C contiene la mutación L100I en la transcriptasa inversa de HIV,

La cepa D contiene las mutaciones Y188L y S162K en la transcriptasa inversa de HIV,

La cepa E contiene las mutaciones L100I y K103N en la transcriptasa inversa de HIV,

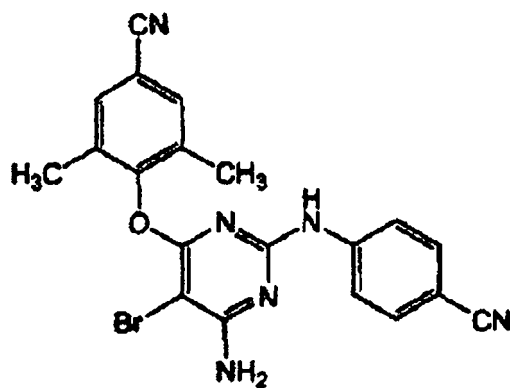
La cepa F contiene las mutaciones K101E y K103N en la transcriptasa inversa de HIV.

La cepa G contiene las mutaciones L100I, K103N, E138G, V179I, Y181C, L214F, V276V/I y A327A/V en la transcriptasa inversa de HIV.

Compuesto número	IIIB	A	B	C	D	E	F	G
1	8,40	7,92	8,63	8,92	8,52	8,73	8,44	6,32
A	8,55	8,00	8,75	8,54	8,61	8,09	8,34	5,24

ES 2 347 815 T3

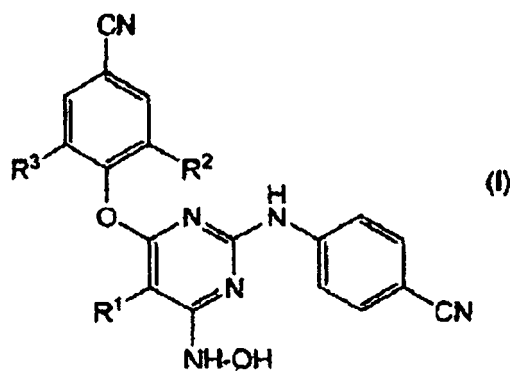
El compuesto A es un compuesto que ha sido descrito en WO 00/27825 y tiene la estructura siguiente:



Comparado con el compuesto de referencia A, el compuesto 1 exhibía actividad aumentada contra cepas mutantes dobles tales como las cepas E y F. El compuesto 1 exhibía en particular actividad aumentada contra la cepa G de mutantes múltiples.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



una sal de adición farmacéuticamente aceptable; o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde R^1 es halo;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 es cloro o bromo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 es bromo.

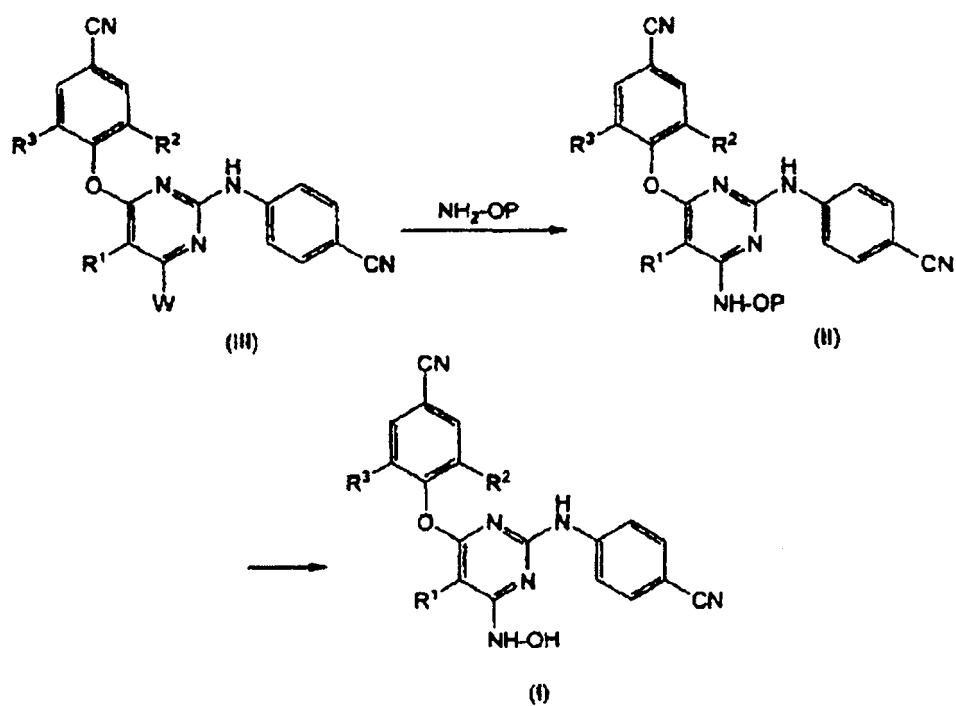
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R^2 y R^3 son metilo.

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso como medicamento.

7. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con la reivindicación 5, comprendiendo el proceso mezclar íntimamente el ingrediente activo y el vehículo.

8. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado** por hacer reaccionar un compuesto intermedio (III) con una hidroxilamina protegida, donde W representa un grupo lábil adecuado, obteniéndose así un compuesto intermedio (II); y desproteger subsiguientemente el compuesto intermedio (II) obteniéndose así los productos finales (I):



y, en caso deseado, preparar una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula (I) por tratamiento de los mismos con un ácido farmacéuticamente aceptable.