

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

(21) PI 0720858-8 A2



* B R P I 0 7 2 0 8 5 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 28/12/2007
(43) Data da Publicação: 01/07/2014
(RPI 2269)

(51) Int.Cl.:
C07D 239/48
C07D 401/04
C07D 401/12
C07D 403/06
C07D 405/12
C07D 409/12
C07D 417/06
A61K 31/505
A61K 31/506
A61P 31/18

(54) Título: PIRIMIDINAS 6-SUBSTITUÍDAS
INIBIDORAS DE HIV

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 29/12/2006 EP 06 0127325.6

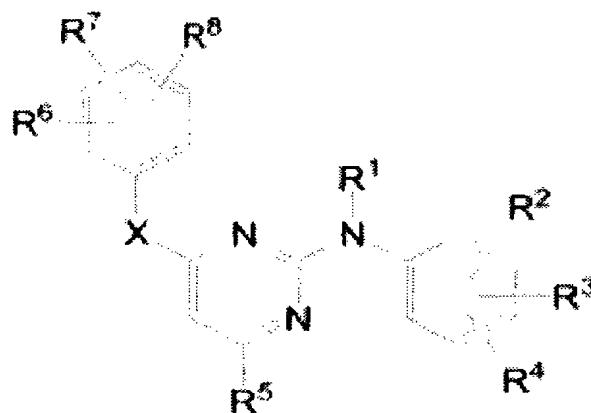
(73) Titular(es): Tibotec Pharmaceuticals LTD.

(72) Inventor(es): Céline Isabelle Mordant, Jérôme Emile
Georges Guillemont

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007064605 de
28/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/080964de
10/07/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PIRIMIDINAS
6-SUBSTITUÍDAS INIBIDORAS DE HIV**".

A presente invenção refere-se a derivados de pirimidina tendo propriedades de inibição de replicação de HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), à preparação destes e às composições farmacêuticas compreendendo estes compostos.

Inicialmente, o tratamento de infecção por HIV consistiu em monoterapia com derivados de nucleosídeo e embora bem-sucedido em supressão de replicação viral, estes fármacos rapidamente perdem sua eficácia devido à emergência de cepas resistentes ao fármaco. Tornou-se claro que uma taxa de mutação elevada combinada com replicação rápida tornou o HIV um alvo particularmente desafiante para terapia antiviral. A introdução de terapia de combinação de dois ou mais agentes anti-HIV melhorou o resultado terapêutico. Progresso significativo foi realizado pela introdução de HAART (Terapia Antirretroviral Altamente Ativa) que resultou em uma supressão de vírus poderosa e sustentada. HAART tipicamente envolve combinações de inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo ou nucleotídeo (NRTIs ou NtRTIs respectivamente) com um inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídeo (NNRTI) ou um inibidor de protease (PI). Terapias atuais para terapia antirretroviral recomendam tal regime de terapia de combinação tripla mesmo para o tratamento inicial. Estas terapias de múltiplos fármacos entretanto não eliminam completamente o HIV e tratamento a longo prazo habitualmente resulta em resistência aos múltiplos fármacos. Também foi mostrado que o vírus resistente é continuado em indivíduos recentemente infectados, resultando em opções de terapia severamente limitadas para estes pacientes não submetidos ao fármaco.

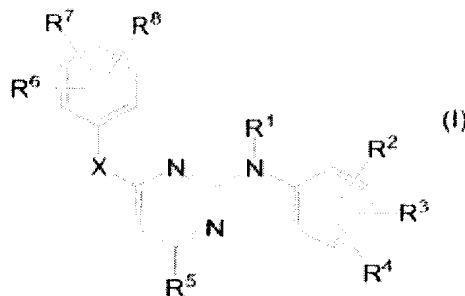
Portanto existe uma necessidade continuada de novas combinações de ingrediente ativos que são eficazes contra HIV. Novos tipos de ingredientes ativos eficazes anti-HIV, diferindo em estrutura química e perfil de atividade são úteis em novos tipos de terapia de combinação. Encontrar tais ingredientes ativos, portanto, é um objetivo altamente desejável de obter.

A presente invenção tem o objetivo de fornecer novas séries de

derivados de pirimidina particulares tendo propriedades de inibição de replicação de HIV. WO 99/50250, WO 00/27825, WO 01/85700, e WO 06/035067 descrevem certas classes de aminopirimidinas substituídas tendo propriedades de inibição de replicação de HIV.

5 Os compostos da invenção diferem dos compostos da técnica anterior em estrutura, atividade farmacológica e/ou potência farmacológica. Descobriu-se que a introdução de certos substituintes na posição 6 da porção de pirimidina resulta em compostos não apenas agindo favoravelmente em termos de sua capacidade de inibir a replicação de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), porém também por sua capacidade melhorada de inibir a replicação de cepas mutantes, em particular de cepas que mostram resistência aos fármacos de NNRTI conhecidos, cujas cepas são referidas como cepas de HIV resistentes ao fármaco ou múltiplos fármacos.

15 Desse modo em um aspecto, a presente invenção refere-se a compostos de fórmula



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, os solvatos farmacologicamente aceitáveis, e formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que: cada R¹ independentemente é hidrogênio; arila; formila; C₁₋₆ alquilcarbonila; C₁₋₆ alquila; C₁₋₆ alquilocarbonila;

20 R², R³, R⁶ e R⁷ independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C₃₋₇ cicloalquila;

C₁₋₆ alquilóxi; carboxila; C₁₋₆ alquilocarbonila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; poli-haloC₁₋₆ alquila; poli-haloC₁₋₆ alquilóxi; -C(=O)R⁹; C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por halo, ciano ou -C(=O)R⁹; C₂₋₆ alquenila

25 opcionalmente substituída por halo, ciano ou -C(=O)R⁹; C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída por halo, ciano ou -C(=O)R⁹;

R^4 e R^8 independentemente são hidróxi; halo; C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alquilóxi; carboxila; C_{1-6} alquiloxicarbonila; formila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino; poli-halo C_{1-6} alquila; poli-halo C_{1-6} alquilóxi; $-C(=O)R^9$; $-S(=O)_rR^9$; $-NH-S(=O)_2R^9$; $-NHC(=O)H$; $-C(=O)NHNH_2$; $-NHC(=O)R^9$; Het; $-Y-$

5 Het; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por halo, ciano, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^9$, Het ou com C_{1-6} alquilóxi; C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída por halo, ciano, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^9$, Het, ou com C_{1-6} alquilóxi; C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída por halo, ciano, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^9$, Het, ou com

10 C_{1-6} alquilóxi; R^5 é piridila, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$; $-CH(OR^{5c})R^{5d}$; $-CH_2-NR^{5e}R^{5f}$; $-CH=NOR^{5a}$; $-CH_2-O-C_{2-6}$ alquenila; $-CH_2-O-P(=O)(OR^{5g})_2$; $-CH_2-O-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-R^{5d}$; cada R^{5a} independentemente é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; R^{5b} é C_{1-6} alquilóxi; ou C_{1-6} alquila substituída por hidróxi, C_{1-6} alquilóxi, halo,

15 ciano, Het; R^{5c} é hidrogênio, C_{1-6} alquila, Het; cada R^{5d} independentemente é arila ou Het; R^{5e} é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; R^{5f} é C_{1-6} alquilóxi; C_{2-6} alquenila; ou C_{1-6} alquila substituída por um radical

20 selecionado de hidróxi, C_{1-6} alquilóxi, ciano, amino, mono- e di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquil-carbonilamino, arila, Het, dioxolanila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, piperazinila, e C_{3-7} cicloalquila; em que a referida dioxolanila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois radicais de C_{1-6} alquila; e em que a referida piperazinila pode ser opcional-

25 mente substituída por C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, ou com C_{1-6} alquiloxicarbonila; R^{5e} e R^{5f} tomados juntos com o átomo de nitrogênio no qual eles são substituídos formam pirrolidinila; imidazolila; piperidinila; morfolinila; piperazinila; ou piperazinila opcionalmente substituída por C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, ou com C_{1-6} alquilcarbonila;

30 cada R^{5g} independentemente é C_{1-6} alquila; cada R^9 independentemente é C_{1-6} alquila, amino, mono- ou di(C_{1-6}

₆alquil)amino, ou poli-halo-C₁₋₆ alquila;

X é -NR¹-, -O-, -CH₂-, -S-;

cada r independentemente é 1 ou 2;

5 cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, quinolinila, benzotienila, benzofuranila; cada qual pode opcionalmente ser substituída por um ou dois substituintes cada qual independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₆ alquilóxi, C₂₋₆ alquenila substituída por halo, hidróxi ou com ciano;

10 cada arila independentemente é fenila ou fenila substituída por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada qual independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, hidróxiC₁₋₆ alquila, aminoC₁₋₆ alquila, mono ou di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alquilóxi, fenilC₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquiloxi-carbonila, aminossulfonila, C₁₋₆ alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆ alquila, poli-haloC₁₋₆ alquilóxi, aminocarbonila, fenila, Het e -Y-Het.

20 Como usado anteriormente ou posteriormente C₁₋₄alquila como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tais como metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-propila, t.butila; C₁₋₆ alquila como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono tal como o grupo definido por C₁₋₄alquila e 1-pentila, 2-pentila, 1-hexila, 2-hexila, 3-hexila, 2-metilbutila, 3-metilpentila, e similares; C₁₋₂alquila define metila ou etila; C₃₋₇ cicloalquila é genérico de ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, ciclo-hexila e cicloeptila. Preferido entre C₁₋₆ alquila é C₁₋₄alquila ou C₁₋₂alquila. Preferido entre C₃₋₇ cicloalquila é ciclo-pentila ou ciclo-hexila.

30 O termo "C₂₋₆ alquenila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo ligações de carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação dupla, e tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etenila (ou vinila), 1-propenila, 2-propenila (ou aliila), 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-

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 similares. Preferidos são C_{2-6} alquenilas tendo uma ligação dupla. De interesse entre radicais de C_{2-6} alquenila são os radicais de C_{2-4} alquenila. O termo " C_{3-6} alquenila" é como C_{2-6} alquenila, porém é limitado aos radicais de hidrocarboneto insaturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono. Nos exemplos onde uma C_{3-6} alquenila é ligada a um heteroátomo, o átomo de carbono ligado ao heteroátomo por preferência é saturado.

O termo " C_{2-6} alquinila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo ligações de carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação tripla, e tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tais 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 similares. Preferidos são C_{2-6} alquinilas tendo uma ligação tripla. De interesse entre radicais de C_{2-6} alquinila são os radicais de C_{2-4} alquinila. O termo " C_{3-6} alquinila" é como C_{2-6} alquinila porém é limitado aos radicais de hidrocarboneto insaturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono. Nos exemplos onde uma C_{3-6} alquinila é ligada a um heteroátomo, o átomo de carbono ligado ao heteroátomo por preferência é saturado.

Como usado anteriormente, o termo ($=O$) refere-se a uma porção de carbonila quando ligada a um átomo de carbono, uma porção de sulfoxido quando ligada a um átomo de enxofre e uma porção de sulfonila quando dois dos referidos termos são ligados a um átomo de enxofre.

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

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

O termo "poli-halo C_{1-6} alquila" como um grupo ou parte de um grupo, por exemplo, em poli-halo C_{1-6} alcóxi, é definido como C_{1-6} alquila substituída por mono- ou poli-halo, em particular C_{1-6} alquila substituída por até um, dois, três, quatro, cinco, seis, ou mais átomos de halo, tais como metila ou etila com um ou mais átomos de fluoro, por exemplo, difluorometila, triflu-

orometila, trifluoroetila. Preferido é trifluorometila. São também incluídos grupos perfluoroC₁₋₆ alquila, que são grupos C₁₋₆ alquila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de fluoro, por exemplo, pentafluoroetila. No caso em que mais que um átomo de halogênio é ligado a um grupo alquila dentro da definição de poli-haloC₁₋₆ alquila, os átomos de halogênio podem ser os mesmos ou diferentes.

Qualquer dos heterociclos mencionados nas definições de Het podem compreender qualquer isômero tal como por exemplo oxadiazol pode ser 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, ou 1,2,3-oxadiazol; igualmente para o grupo tiadiazol, que pode ser 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, ou 1,2,3-tiadiazol; similarmente, pirrol pode ser 1H-pirrol, ou 2H-pirrol. O grupo Het pode ser oxazolila ou tiazóila, que preferivelmente são 1,3-oxazolila ou 1,3-tiazolila, respectivamente.

Qualquer pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, piperazinila em particular é substituída pelo restante da molécula por meio de seu átomo de nitrogênio. Qualquer piperazinila sendo substituída tal como com C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilcarbonila, ou com hidróxiC₁₋₆ alquila, é preferivelmente substituída no nitrogênio através do qual a piperazina não é conectada ao restante da molécula (em muitos exemplos o 4-nitrogênio).

Em uma modalidade cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila, oxazolila, ou tiazolila.

Quando um radical ocorrer na definição dos compostos de fórmula (I) ou em qualquer dos subgrupos especificados aqui, o referido radical independentemente é como especificado acima na definição dos compostos de fórmulas (I) ou nas mais restritas definições como especificadas posteriormente.

Deve também ser observado que as posições do radical em qualquer porção molecular usada nas definições podem ser 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, C₁₋₆ alquila,

arila, Het, etc.) ocorrer mais que uma vez em qualquer porção, cada definição será independente. Entende-se que qualquer definições limitadas dos radicais especificados aqui são aplicáveis ao grupo de compostos de fórmula (I) bem como a qualquer subgrupo definido ou mencionado aqui. As linhas traçadas de substituintes em sistemas de anel indicam que a ligação pode ser ligada a qualquer dos átomos de anel adequados.

As formas de sal de adição farmacologicamente aceitáveis, que os compostos da presente invenção são capazes de formar, podem convenientemente ser preparadas utilizando os ácidos apropriados, tais como, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos hidroclóricos, por exemplo, ácido hidrolórico ou hidrobromico, ácidos sulfúrico, hemissulfúrico, nítrico, fosfórico e similares; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos acético, aspártico, dodecil-sulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malônico, succínico, maleico, fumarico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, *p*-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico e similares. Ao contrário as referidas formas de sal de adição de ácido podem ser convertidas na forma de base livre por tratamento com uma base apropriada.

Os compostos de fórmula (I) contendo prótons acídicos podem ser convertidos em suas formas de sal de adição de metal ou amina farmacologicamente aceitáveis por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sal de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal de álcali e alcalino-terroso, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e similares, sais com bases orgânicas, por exemplo, amins alifáticas e aromáticas primárias, secundárias e terciárias tais como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isômeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, di-isopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, os sais de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, e sais com aminoáci-

dos tais como, por exemplo, arginina, lisina e similares. Ao contrário a forma de sal pode ser convertida por tratamento com ácido na forma de ácido livre.

O termo "solvato farmacologicamente aceitável" pretende incluir hidratos e formas de adição de solvente que os compostos de fórmula (I),
5 incluindo formas estereoisoméricas destes, podem formar. Exemplos de tais solvatos são por exemplo, hidratos, alcoolatos, tais como metanolatos, etanolatos, i.propanolatos, n.propanolatos, e similares.

Os compostos de fórmula (I) destes podem conter um ou mais centros de quiralidade e podem existir como formas estereoquimicamente isoméricas. De interesse especial são aqueles compostos de fórmula (I) que
10 são estereoquimicamente puros. O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como usado aqui define todas as possíveis formas estereoisoméricas, que os compostos de fórmula (I) e os sais de adição destes podem possuir. A menos que de outra maneira mencionada ou indicada, a designação química de compostos denota a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, as referidas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica bem como cada uma das formas isoméricas individuais de fórmula (I) os sais farmacologicamente aceitáveis ou os solvatos farmacologicamente aceitáveis substancialmente livres, isto é, associados com menos que 10%, preferivelmente menos que 5%, em particular menos que 2% e mais preferivelmente menos que 1 % dos outros isômeros. Desse modo, quando um composto de fórmula (I) for por exemplo especificado como (E), isto significa que o composto será substancialmente livre do isômero (Z). Em particular, os centros estereogênicos podem ter a configuração R- ou S-; substituintes em radicais cíclicos (parcialmente) saturados bivalentes podem ter a configuração cis- ou trans-.
15
20
25

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

30 Alguns dos compostos de fórmula (I) podem também existir em sua forma tautomérica. Tais formas embora não explicitamente indicadas na fórmula acima são destinadas a ser incluídas no escopo da presente inven-

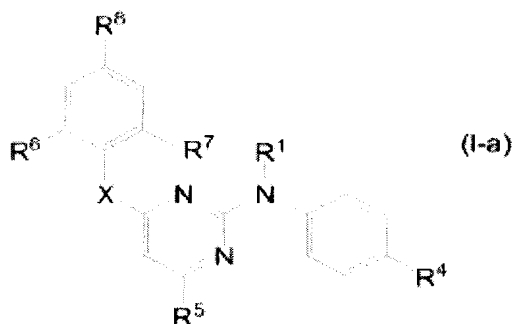
ção.

A presente invenção é também destinada a incluir qualquer isótopos de átomos presentes nos compostos da invenção. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério e isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

Quando usados anteriormente ou posteriormente, os termos "compostos de fórmula (I)", "os presentes compostos", "os compostos da presente invenção" ou qualquer termos equivalentes, e similarmente, os termos "subgrupos de compostos de fórmula (I)", "subgrupos dos presentes compostos", "subgrupos dos compostos da presente invenção" ou qualquer termos equivalentes, são entendidos incluírem os compostos de fórmula geral (I), ou subgrupos dos compostos de fórmula geral (I), bem como seus sais, solvatos, e estereoisômeros.

Quando é feita menção anteriormente ou posteriormente de que substituintes podem ser selecionados cada qual independentemente de uma lista de definições, tais como por exemplo para R^1 e R^{5d} , qualquer combinações possíveis são destinadas ser incluídas, que são quimicamente possíveis ou que induzem às moléculas de tal estabilidade química que elas possam ser processadas em procedimentos farmacêuticos padrões.

Uma modalidade da presente invenção concerne a compostos de fórmula



os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis ou formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que X, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 são como definidos acima ou posteriormente.

Em uma modalidade, R^8 nos compostos de fórmula (I) ou (I-a) é

C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, ou C₁₋₆alquinila cada qual substituída por ciano. Em outra modalidade, R⁸ nos compostos de fórmula (I) ou (I-a) é C₂alquila, C₂alquenila, ou C₂alquinila, cada qual substituída por ciano; em que o ciano em particular é substituído em um átomo de carbono que não é ligado ao grupo fenila. No último caso, R⁸ pode ser representado por um radical -A-CN, em que A é -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, ou -C≡C-.

Subgrupos particulares dos compostos de fórmula (I) ou (I-a) ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) ou (I-a) especificados aqui em que (a) R⁸ é -CH₂-CH₂-CN ou -CH=CH-CN ; ou em que (b) R⁸ é -CH=CH-CN.

De interesse particular são aqueles compostos de fórmula (I) como definidos aqui, ou de qualquer dos subgrupos destes, em que R⁸ é -CH=CH-, substituído por qualquer dos substituintes de C₂₋₆ alquenila especificados acima em relação à definição de R⁸, ou em que R⁸ em particular é -CH=CH-CN, e em que os substituintes na porção -CH=CH- estão em uma configuração E (isto é, os assim chamados isômeros 'E'). De interesse especial são aqueles compostos de fórmula (I) como definidos aqui, ou de qualquer dos subgrupos destes, em que R⁸ é (E) -CH=CH-CN.

Modalidades da presente invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R¹ é hidrogênio.

Outras modalidades da presente invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que

(a) R², R³, R⁶ e R⁷ independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C₁₋₆ alquila; C₃₋₇ ciclo-alquila; C₁₋₆ alquilóxi; carboxila; C₁₋₆ alquilocarbonila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; poli-haloC₁₋₆ alquila; poli-haloC₁₋₆ alquilóxi; -C(=O)R⁹; ou

(b) R², R³, R⁶ e R⁷ independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C₁₋₆ alquila; C₁₋₆ alquilóxi; carboxila; C₁₋₆ alquilocarbonila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; poli-haloC₁₋₆ alquila; -C(=O)R⁹; ou

(c) R², R³, R⁶ e R⁷ independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C₁₋₆ al-

quila; ou C₁₋₆ alquilóxi; ciano; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; polihaloC₁₋₆ alquila;

(d) R², R³, R⁶ e R⁷ independentemente são hidrogênio; halo; C₁₋₆ alquila; ciano; ou

- 5 (e) R² e R³ são hidrogênio e R⁶ e R⁷ independentemente são hidrogênio; halo; ciano.

Modalidades da presente invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que

- 10 (a) R⁴ e R⁸ independentemente são halo; carboxila; C₁₋₆ alquiloxicarbonila; ciano; -C(=O)R⁹; Het; -Y-Het; C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por ciano, -C(=O)-R⁹, Het; C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída por ciano, -C(=O)-R⁹, Het; e em que cada Het em particular é independentemente selecionado de tienila, furanila, oxazolila, tiazolila, cada qual pode ser opcionalmente substituída por halo, C₁₋₆ alquila, ciano; ou

- 15 (b) R⁴ e R⁸ independentemente são ciano; -C(=O)R⁹; Het; C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por ciano, -C(=O)-R⁹, Het; C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída por ciano, -C(=O)-R⁹, Het; e em que cada Het em particular é independentemente tienila ou furanila, cada qual opcionalmente substituída por ciano; ou

- 20 (c) R⁴ e R⁸ independentemente são ciano; C₁₋₆ alquila substituída por ciano; C₂₋₆ alquenila substituída por ciano; ou
(d) R⁴ é ciano; R⁸ é C₂₋₆ alquenila substituída por ciano.

Modalidades da presente invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que

- 25 R⁵ é piridila; ou R⁵ é
-CONR^{5a}R^{5b}; em que R^{5a} independentemente é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila; R^{5b} é C₁₋₆ alquilóxi; ou C₁₋₆ alquila substituída por C₁₋₆ alquilóxi, halo, ciano, piridila, tienila, furanila, tiazolila, ou com oxazolila; ou R^{5b} é C₁₋₆ alquilóxi; ou C₁₋₆ alquila substituída por C₁₋₆ alquilóxi, halo, ciano, piridila, ou com furanila;
- 30 -CH(OR^{5c})R^{5d}; em que R^{5c} é hidrogênio e R^{5d} é arila;
-CH₂-NR^{5e}R^{5f}; R^{5e} é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila; em que R^{5f} é C₁₋₆ alquilóxi; C₂₋₆ alquenila; ou C₁₋₆ alquila substituída por hidróxi, C₁₋₆

alquilóxi, ciano, amino, mono- ou di-C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilcarbonil- amino, arila, piridila, tienila, furanila, tetra-hidrofuranila, morfolinila, C₃₋₇ cicloalquila, ou com dioxolanila opcionalmente substituída por dois radicais de C₁₋₆ alquila; ou

- 5 R^{5e} e R^{5f} tomados juntos com o átomo de nitrogênio no qual eles são substituídos formam imidazolila; morfolinila; piperazinila; ou piperazinila opcionalmente substituída por C₁₋₆ alquila;
 -CH=NOR^{5a}; em que R^{5a} é C₁₋₆ alquila;
 -CH₂-O-C₂₋₆ alquenila;
- 10 -CH₂-O-P(=O)(OR^{5g})₂; em que cada R^{5g} independentemente é C₁₋₆ alquila;
 -CH₂-O-C(=O)-NH₂;
 -C(=O)-R^{5d}; em que R^{5d} é piridila, tienila, furanila, tiazolila, oxazolila; ou em que R^{5d} é tiazolila.

- 15 Modalidades da presente invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que cada R⁹ independentemente é C₁₋₆ alquila, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino.

- 20 Modalidades da presente invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que
- (a) X é -NR¹-, -O-; ou
 (b) X é -NR¹-; ou
 (c) X é -N(C₁₋₆ alquila)-; ou
 (d) X é -NH-; ou
 (e) X é -NH- ou -O-.

- 25 Modalidades da presente invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que cada r é 2.

- 30 Modalidades da presente invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que
- (a) cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, quinolinila, benzotienila, benzofuranila; cada qual pode opcionalmente ser substituída

por um ou dois substituintes cada qual independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₆ alquilóxi, C₂₋₆ alquenila substituída por halo, hidróxi ou com ciano; ou

(b) cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila, oxazolila, tiazolila;
5 cada qual pode opcionalmente ser substituída por C₁₋₆ alquila, halo; ou

(c) cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila, oxazolila, tiazolila;
ou

(d) cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila.

10 Modalidades da presente invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que cada arila independentemente é fenila ou fenila substituída por um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado daqueles mencionados acima ou em particular selecionado de:

15 (a) halo, hidróxi, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, hidróxiC₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila, mono ou di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alquilóxi, fenilC₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, aminossulfonila, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆ alquila, poli-haloC₁₋₆ alquilóxi, aminocarbonila, fenila, Het ou -Y-Het; ou

20 (b) halo, hidróxi, C₁₋₆ alquila, hidróxiC₁₋₆ alquila, aminoC₁₋₆ alquila, mono ou di(C₁₋₆alquil)- aminoC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, fenilC₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, ciano, poli-haloC₁₋₆ alquila, aminocarbonila; ou

(c) halo, hidróxi, C₁₋₆ alquila, hidróxiC₁₋₆ alquila, aminoC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, trifluorometila; ou

(d) halo, hidróxi, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, trifluorometila.

25 Subgrupos particulares de compostos de fórmula (I) ou (I-a) são aqueles em que uma, várias ou todas das seguintes limitações aplicam-se:

R¹ é hidrogênio;

R⁴ é hidróxi, halo, C₁₋₆ alquila, carboxila, ciano, -C(=O)R⁹, nitro, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, poli-halometila;

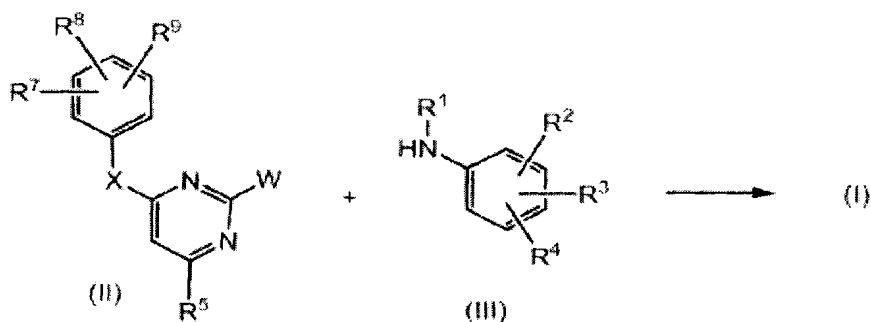
30 X é -NR¹-, -O-, -S-;

R⁵ é piridila; ou R⁵ é

-CONR^{5a}R^{5b}; em que R^{5a} independentemente é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

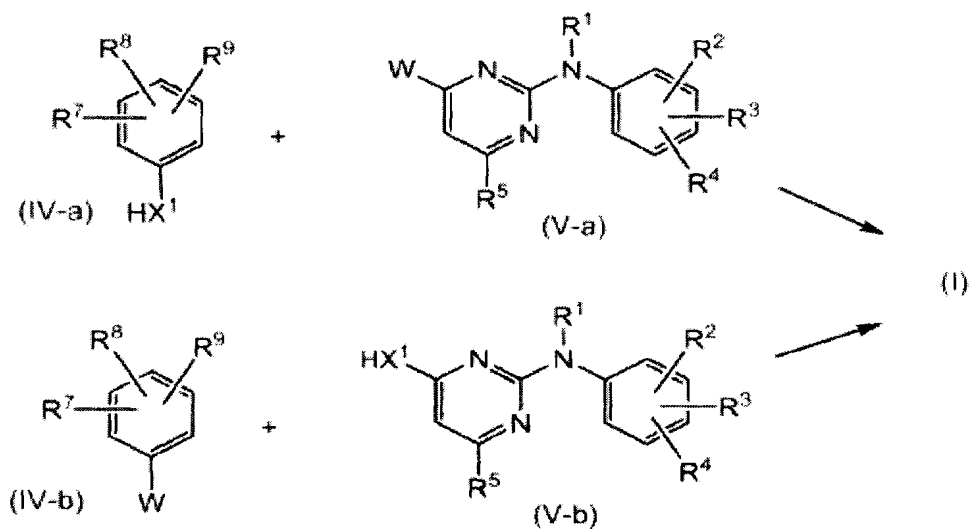
- R^{5b} é C_{1-6} alquilóxi; ou C_{1-6} alquila substituída por C_{1-6} alquilóxi, halo, ciano, piridila, furanila;
- $-\text{CH}(\text{OR}^{5c})\text{R}^{5d}$; em que R^{5c} é hidrogênio e R^{5d} é arila;
- $-\text{CH}_2\text{-NR}^{5e}\text{R}^{5f}$; R^{5e} é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
- 5 R^{5f} é C_{1-6} alquilóxi; C_{2-6} alquenila; ou C_{1-6} alquila substituída por hidróxi, C_{1-6} alquilóxi, ciano, amino, mono- ou di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquil- carbonilamino, arila, piridila, tienila, furanila, dioxolanila opcionalmente substituída por dois radicais de C_{1-6} alquila, tetra-hidrofuranila, morfolinila, C_{3-7} cicloalquila; ou
- 10 R^{5e} e R^{5f} tomados juntos com o átomo de nitrogênio no qual eles são substituídos formam imidazolila; morfolinila; piperazinila; ou piperazinila opcionalmente substituída por C_{1-6} alquila;
- $-\text{CH}=\text{NOR}^{5a}$; em que R^{5a} é C_{1-6} alquila;
- $-\text{CH}_2\text{-O-}C_{2-6}$ alquenila;
- 15 $-\text{CH}_2\text{-O-P(=O)(OR}^{5g})_2$; cada R^{5g} independentemente é C_{1-6} alquila;
- $-\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-NH}_2$;
- $-\text{C(=O)-R}^{5d}$; em que R^{5d} tiazolila;
- cada arila independentemente é fenila ou fenila substituída por um, dois, ou três substituintes cada qual independentemente selecionado de halo, hidróxi,
- 20 C_{1-6} alquila, hidróxi- C_{1-6} alquila, amino C_{1-6} alquila, mono ou di(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil-carbonila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiloxicarbonila, C_{1-6} alquiltio, ciano, nitro, trifluorometila, aminocarbonila.

- Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por reação
- 25 de um intermediário de fórmula (II), em que W representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halogênio, por exemplo, cloro, bromo, ou um grupo tosila, mesila, ou similares, com um intermediário de fórmula (III).



A reação de (II) com (III) é habitualmente conduzida na presença de um solvente adequado. Solventes adequados são por exemplo um álcool, tais como por exemplo etanol, 2-propanol; um solvente aprótico dipolar tal como acetonitrila, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, 1-metil-2-pirrolidinona; um éter tal como tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, monometiléter de propileno glicol. A reação pode ser feita sob condições ácidas obtidas por adição de quantidades de um ácido adequado tal como por exemplo ácido cânfor sulfônico, ou por utilização de solventes ácidos, por exemplo, ácido hidrolórico dissolvido em um alcanol tal como 1- ou 2-propanol.

Os compostos de fórmula (I) podem também ser preparados por formação da ligação X por reação de (IV-a) com (V-a) ou (IV-b) com (V-b) como delineado no seguinte esquema.



Neste esquema de reação W representa um grupo de saída apropriado, que em particular é como especificado acima. O grupo de saída W em (V-a) pode também ser introduzido *in situ*, por exemplo, por conversão

da função hidróxi correspondente em um grupo de saída por exemplo por POCl_3 . X^1 representa $-\text{NR}^1$ -, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$. Onde X^1 é NR^1 , as reações acima preferivelmente são conduzidas na presença de uma base de amina terciária, por exemplo, trietilamina. Onde X^1 representa O ou S, as reações acima são

5 conduzidas na presença de uma base tal como, por exemplo, K_2CO_3 ou t-butóxido de potássio (KOt-Bu).

Neste esquema de reação W representa um grupo de saída apropriado, que em particular é como especificado acima. O grupo de saída W em (V-a) pode também ser introduzido *in situ*, por exemplo, por conversão

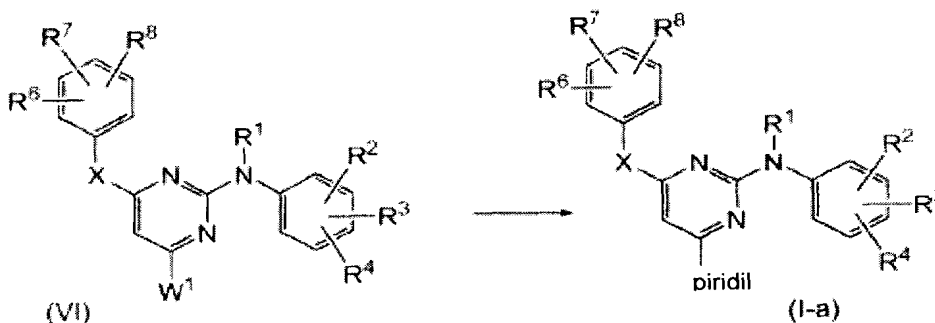
10 da função hidróxi correspondente em um grupo de saída, por exemplo, por POCl_3 . Onde X é NR^1 , as reações acima preferivelmente são conduzidas na presença de uma base, por exemplo, trietilamina.

Onde X representa O ou S, as reações acima são conduzidas na presença de uma base adequada, tais como por exemplo K_2CO_3 ou t-butóxido de potássio (KO t-Bu).

15

Os compostos de fórmula (I) em que R^5 é piridila, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-a), podem ser preparados por uma reação de Suzuki, isto é, por reação de um derivado de 6-halopirimidina (VI) com um ácido piridil bórico Het-B(OH)_2 ou éster de ácido bórico (em particular um éster alquílico tal como éster etílico ou metílico) na

20 presença de um catalisador de paládio, em particular $\text{Pd(PPh}_3)_4$.

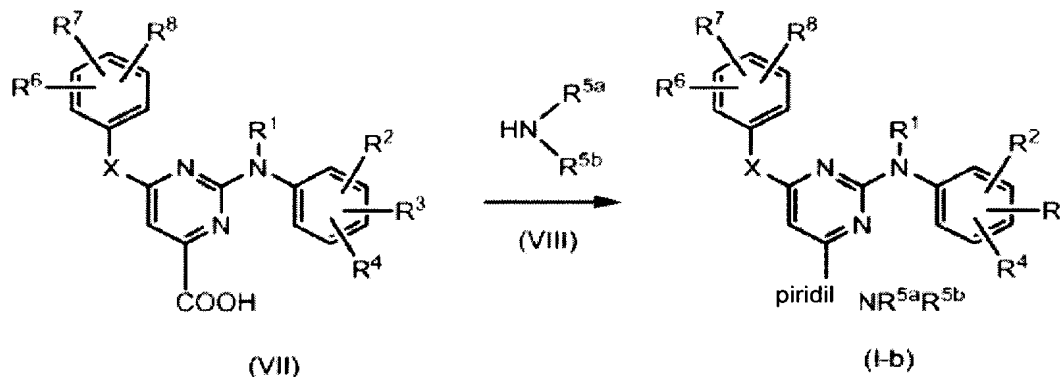


W^1 é halo (I, Br ou Cl) ou um grupo pseudohalo (triflato).

Os compostos de fórmula (I) em que R^5 é um grupo $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-b),

25 podem ser preparados por reação de um ácido carboxílico ou uma forma

ativa deste (VII) com uma amina (VIII), em uma reação de formação de ligação de amida.

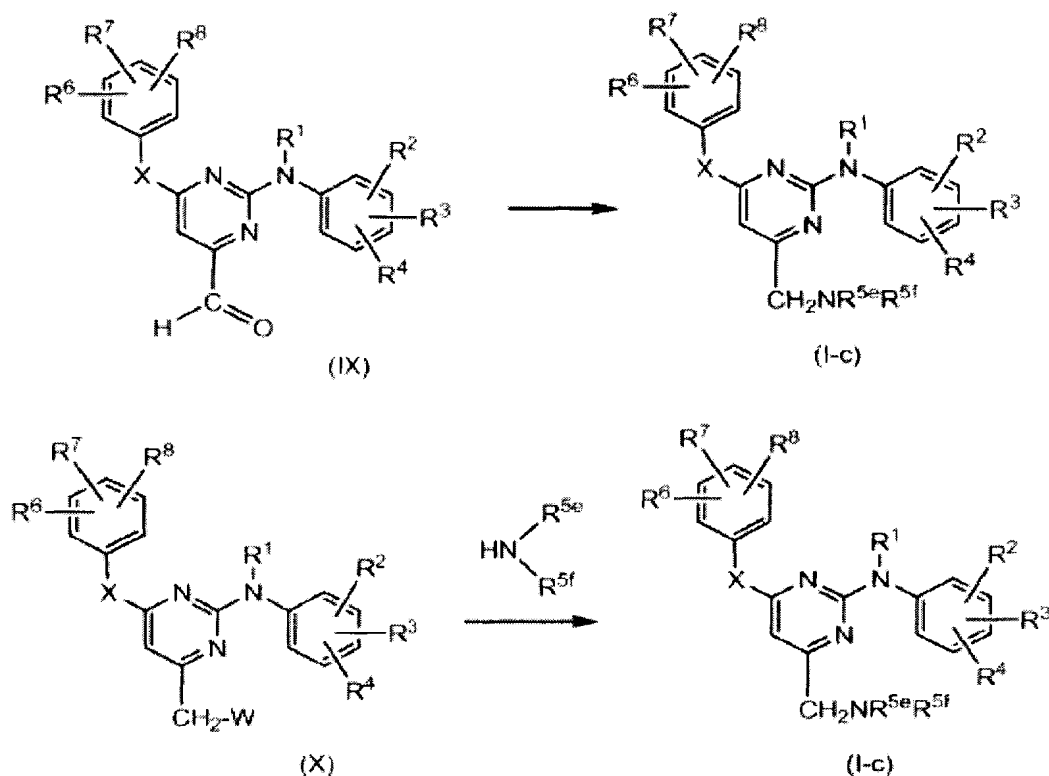


A reação de formação de ligação de amida pode ser realizada por reação dos materiais de partida na presença de um agente de acoplamento ou por conversão da funcionalidade de carboxila em (VII) em uma forma ativa tal como um éster ativo ou haletos de ácido carboxílico, em particular cloretos ou brometos ácidos, azidas, anidrido de ácido carbônico-carboxílico misturado (por exemplo, por reação com cloroformiato de isobutila), ésteres ativos (éster *p*-nitrofenílico, pentacloro-feniléster, éster de imido *N*-hidroxissucínico). As aminas (VIII) podem também ser reagidas com ésteres de alquila inferior de ácido carboxílico, em particular os ésteres etílicos ou metílicos. Exemplos de agentes de acoplamento incluem as carbodiimidadas (diciclo-hexil-carbodiimida, di-isopropilcarbodiimida, ou carbodiimida solúvel em água tal como *N*-etil-*N*'-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida) ou carbonildiimidazóis. Alguns desses métodos podem ser realçados por adição de catalisadores adequados, por exemplo, no método de carbodiimida por adição de 1-hidroxibenzotriazol ou 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP).

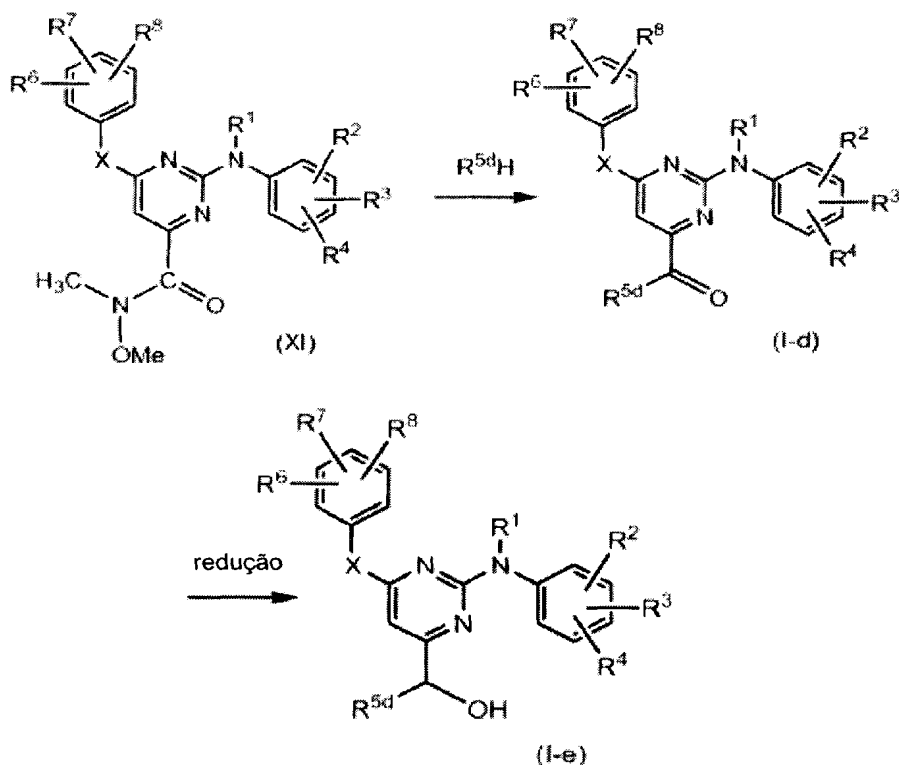
As reações de formação de ligação de amida preferivelmente são conduzidas em um solvente inerte, tal como hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, solventes apróticos dipolares tais como acetonitrila, dimetilformamida, dimetilacetamida, éteres tal como tetra-hidrofurano. Em muitos exemplos as reações de acoplamento são feitas na presença de uma base adequada tal como uma amina terciária, por exemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina (DIPEA), *N*-metilmorfolina, *N*-

metilpirrolidina, ou 4-DMAP.

- Os compostos de fórmula (I) em que R^5 é $-\text{CH}_2\text{NR}^{5e}\text{R}^{5f}$, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-c), podem ser preparados por reação de aminação reduzida iniciando dos aldeídos (X). A aminação redutiva pode ser conduzida com hidrogênio na presença de um catalisador de metal nobre tal como Pt ou Pd, ou com um cianoboroidreto. Estes compostos podem também ser preparados por uma reação de N-alquilação iniciando de intermediários (X), em que W é especificado acima e em particular é cloro ou bromo.

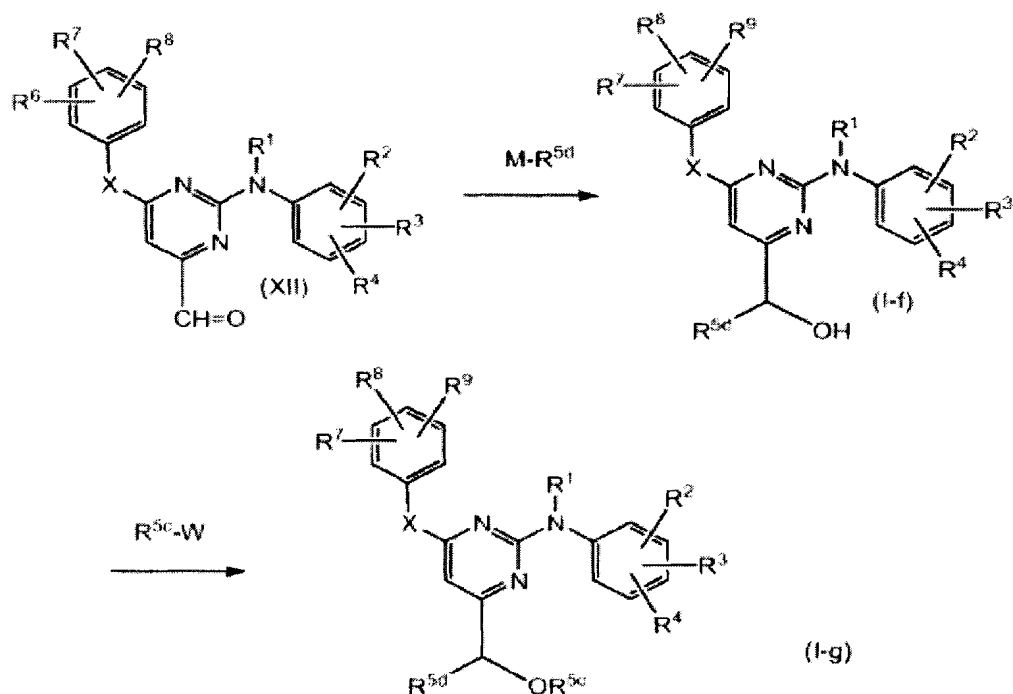


- Os compostos de fórmula (I-d), que são compostos de fórmula (I) em que R é $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{5d}$, podem ser preparados por reação de um intermediário (XI) com $\text{R}^{5d}-\text{H}$, que em particular é um heterociclo tal como tiazol, na presença de uma base forte.

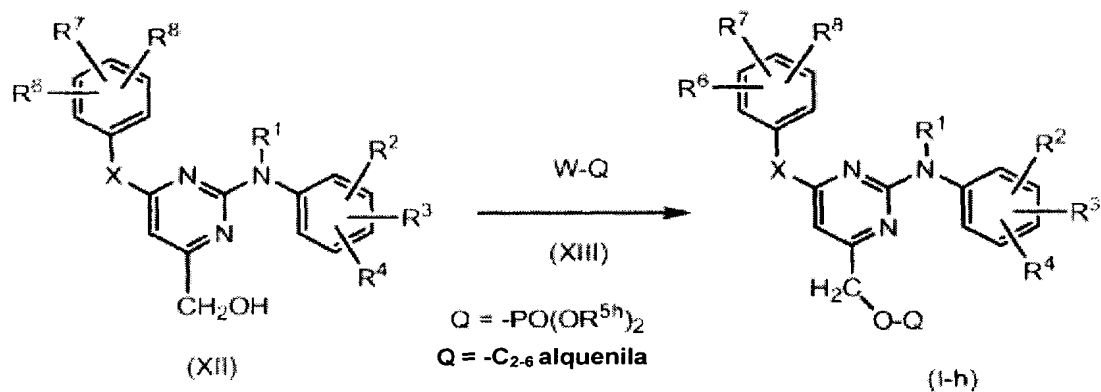


Os compostos (I-d) podem ser reduzidos aos alcoóis correspondentes (I-c), por exemplo, com NaBH₄ em um álcool tal como metanol.

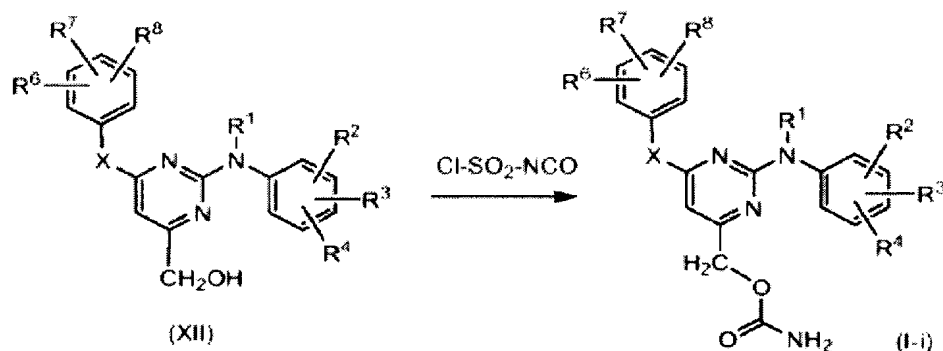
Os compostos de fórmula (I-g), que são compostos de fórmula (I) em que R⁵ é -CH(OR^{5c})R^{5d}, podem ser preparados por reação de um aldeído de pirimidina de fórmula (XII) com um composto de organo-metal (M-R^{5d}). Os compostos desse modo obtidos de fórmula (I-f) podem ser convertidos nos compostos correspondentes de fórmula (I-g), que são compostos de fórmula (I) em que R^{5c} é exceto hidrogênio. O grupo R^{5c} pode ser introduzido por uma reação de formação de éter tal como uma reação de O-alkilação com um reagente W¹-R^{5c}, em que W¹ é um grupo de saída tal como halo, em particular cloro, bromo ou iodo, ou um grupo azida ou sulfato. M em M-R^{5d} é um metal tal como um metal de álcali, em particular Li, Na ou K, ou um derivado de magnésio tal como um tipo Grignard de reagente (M-R^{5d} é halo-Mg-R^{5d}). Estas reações tipicamente são conduzidas em um solvente inerte à reação tal como um éter (THF, dietiléter, dioxano) ou um hidrocarboneto halogenado (CH₂Cl₂, CHCl₃).



Os compostos de fórmula (I-h), que são compostos de fórmula (I) em que R⁵ é -CH₂-OQ, em que Q é -P(=O)(OR^{5h})₂ ou C₂₋₆ alquenila podem ser preparados por reação de (XII) com um dialquilclorofosfato (XIII). Esta reação é conduzida em um solvente inerte à reação, por exemplo, THF, na presença de uma base, por exemplo, um alcanolato de metal de álcali, por exemplo, K-OtBu.

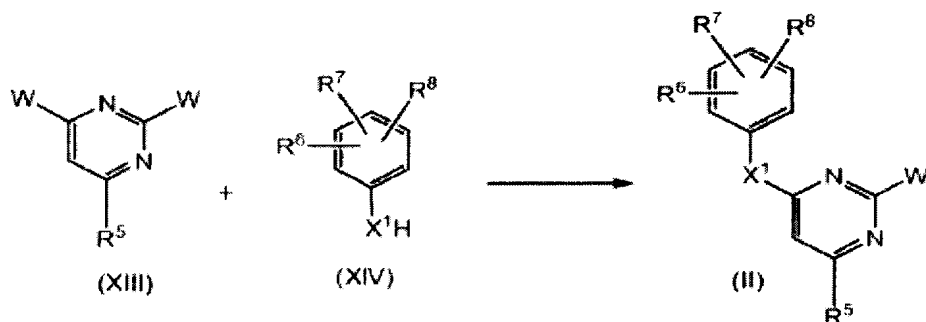


Similarmente, intermediários (XII) podem ser reagidos com isocianato de clorossulfonila de compostos de fórmula (I-i). Esta reação pode ser feita em um solvente inerte à reação, por exemplo, THF, seguido por hidrólise.

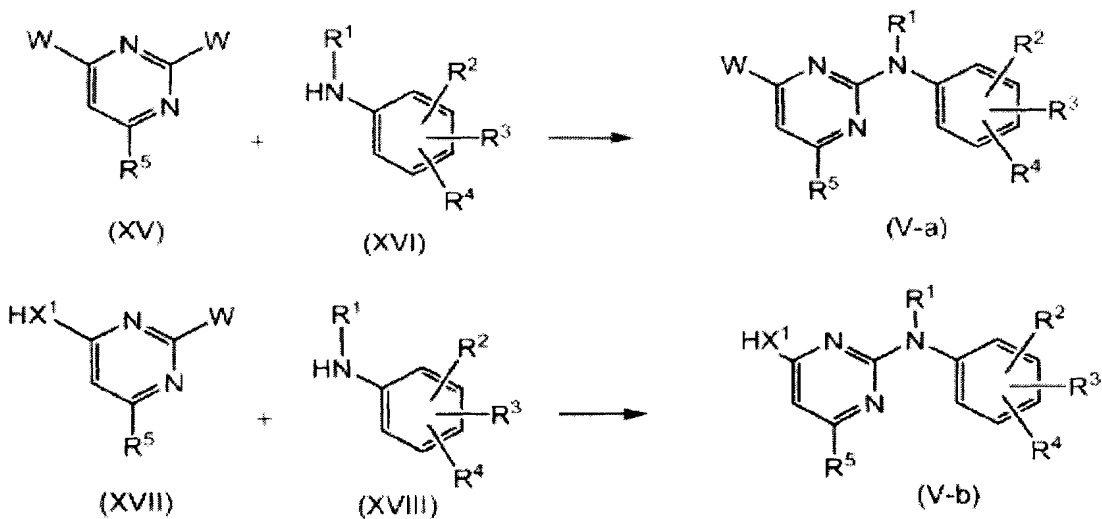


Alguns dos intermediários e materiais de partida são compostos conhecidos e podem ser comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica.

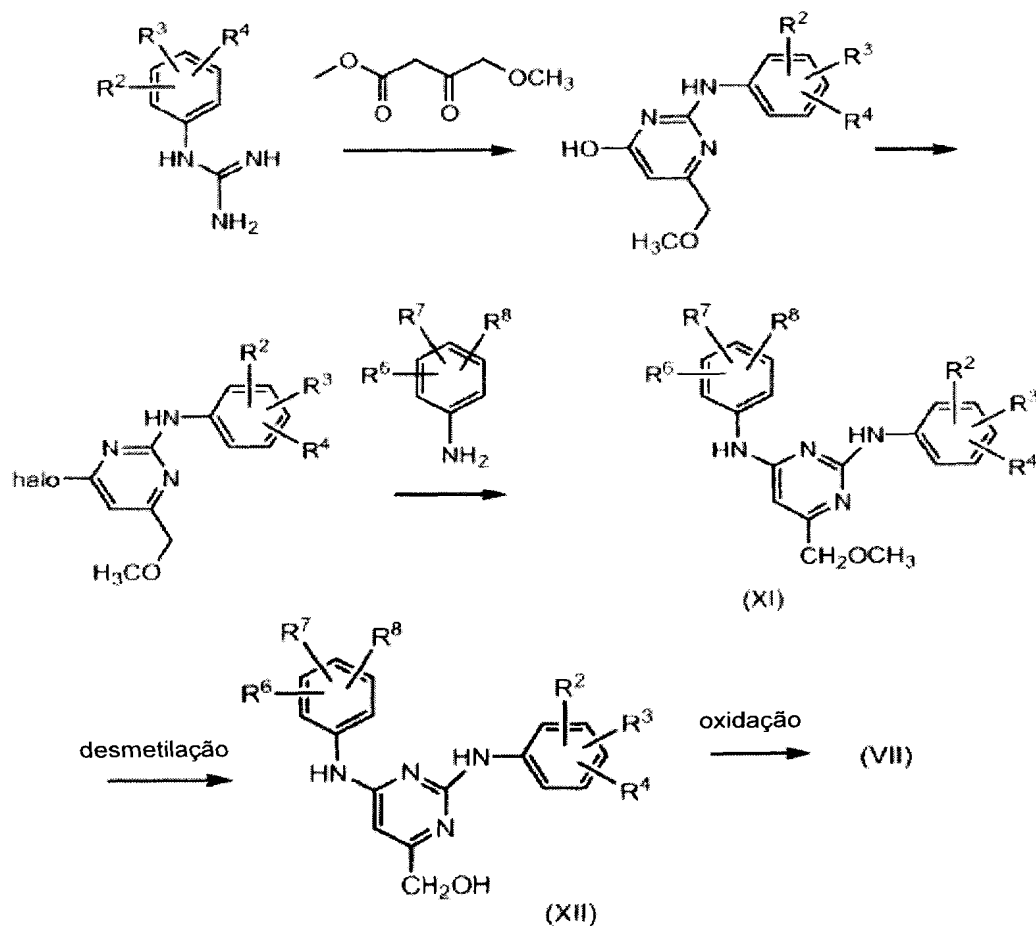
5 Intermediários de fórmula (II) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XIII) em que cada W é como definido anteriormente, com um intermediário de fórmula (XIV) em um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano, habitualmente na presença de uma base adequada, tal como por exemplo Na₂CO₃. X¹ nos seguintes esquemas representa -NR¹-, -O-, ou -S-.



10 Os intermediários (V-a) e (V-b) podem ser preparados como segue:



Os intermediários de fórmula (VII), (XI), e (XII) podem ser preparados como segue:



Em uma primeira etapa, uma arilguanidina é condensada com ácido 4-metoxiacetoacético. A hidroxipirimidina desse modo obtida é conver-

tida na halopirimidina correspondente utilizando um agente de halogenação tal como POCl_3 . O grupo halo é substituído por um derivado de anilina para o derivado de metoximetila (XI). O último é desmetilado para álcool metílico (XII), que é oxidado para (VII).

5 Oxidação de (XII) com um oxidante brando tal como MnO_2 em um solvente inerte à reação tal como acetona ou dicloro metano produziu intermediários (IX). Halogenação de (XII) tal como por reação com cloreto de sulfonila em um solvente inerte à reação tal como THF ou diclorometano, produziu intermediários (X).

10 Os compostos de fórmula (I) podem também ser preparados por conversão de compostos de fórmula (I) um no outro de acordo com reações de transformação de grupo conhecidas na técnica.

 Compostos de fórmula (I) em que R^2 , R^3 , R^6 ou R^7 é hidrogênio, podem ser convertidos em compostos de fórmula (I) em que R^2 , R^3 , R^6 ou R^7 é halo por reação com um agente de introdução de halo adequado, tal como
15 por exemplo *N*-cloro- ou *N*-bromosucinimida, em um solvente adequado, por exemplo, ácido acético. Compostos de fórmula (I) em que R^1 representa C_{1-6} alquiloxicarbonila, podem ser convertidos em um composto de fórmula (I) em que R^1 representa hidrogênio, por reação com uma base adequada, tal como
20 por exemplo hidróxido ou metóxido de sódio. Onde R^1 é *t*.butiloxicarbonila, os compostos correspondentes em que R^1 é hidrogênio podem ser feitos por tratamento com ácido trifluoroacético.

 Alguns dos compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. For-
25 mas estereoquimicamente isoméricas puras dos referidos compostos e dos referidos intermediários podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, diastereoisômeros podem ser separados por métodos físicos tal como cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição por contra corrente, cromatografia líquida e métodos similares. Enantiômeros podem ser obtidos de misturas racêmi-
30 cas primeiro por conversão das referidas misturas racêmicas com agentes de resolução adequados tais como, por exemplo, ácidos quirais, em misturas

de sais ou compostos diastereoméricos; em seguida separando fisicamente as referidas misturas de sais ou compostos diastereoméricos por, por exemplo, cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e métodos similares; e finalmente convertendo os referidos

5 sais ou compostos diastereoméricos separados nos enantiômeros correspondentes. Formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser obtidas das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários e materiais de partida apropriados, contanto que as reações intermediárias ocorram estereoespecificamente. Uma maneira alternativa de separação das formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) e intermediários envolve cromatografia líquida, em particular cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral.

10

Os compostos de fórmula (I) mostram propriedades antirretrovirais (propriedades de inibição de transcriptase reversa), em particular contra

15 Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em humanos. O vírus HIV preferencialmente infecta células T-4 humanas e destrói ou altera sua função normal, particularmente a coordenação do sistema imune. Como um resultado, um paciente infectado tem um número de células T-4 sempre decrescente, que

20 além disso comporta-se anormalmente. Portanto, o sistema de defesa imunológico é incapaz de combater infecções e neoplasmas e o indivíduo infectado por HIV habitualmente morre por infecções oportunistas tais como pneumonia, ou por cânceres. Outras condições associadas com infecção por HIV incluem trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infecção do sistema nervoso central caracterizado por desmielinização progressiva, resultando em

25 demência e sintomas tais como, disartria progressiva, ataxia e desorientação. Infecção por HIV além disso foi também associada com neuropatia periférica, linfadenopatia generalizada progressiva (PGL) e complexo relacionado à AIDS (ARC).

30 Os presentes compostos também mostram atividade contra cepas de HIV resistentes ao fármaco e múltiplos fármacos, em particular cepas de HIV resistentes aos múltiplos fármacos, mais em particular os presentes

compostos mostram atividade contra cepas de HIV que têm resistência adquirida a um ou mais inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo conhecidos na técnica, em particular aqueles que foram aprovados para terapia tais como efavirenz, delavirdina, e nevirapina.

5 Devido a suas propriedades antirretrovirais, particularmente suas propriedades anti-HIV, especialmente sua atividade anti-HIV-1, os compostos de fórmula (I), os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, os solventes farmacologicamente aceitáveis destes, ou as possíveis formas estereoisoméricas destes, são úteis no tratamento de indivíduos infectados por HIV
10 e para a profilaxia destas infecções. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com viroses cuja existência é mediada por, ou depende da enzima transcriptase reversa. Condições que podem ser prevenidas ou tratadas com os compostos da presente invenção, especialmente condições associadas
15 com HIV e outras retrovíroses patogênicas, incluem AIDS, complexo relacionado à AIDS (ARC), linfadenopatia generalizada progressiva (PGL), bem como doenças do Sistema Nervoso Central crônicas causadas por retrovíroses, tais como, por exemplo demência mediada por HIV e esclerose múltipla.

Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo destes podem portanto ser usados como medicamentos contra as condições
20 acima mencionadas. O referido uso como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração aos indivíduos infectados por HIV de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com HIV e outras retrovíroses patogênicas, especialmente HIV-1. Em particular, os
25 compostos de fórmula (I) podem ser usados na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecções por HIV.

Em um outro aspecto esta invenção fornece um método de tratar animais de sangue quente, incluindo humanos, sofrendo de ou um método
de prevenção animais de sangue quente, incluindo humanos, de sofrer de
30 infecções virais, especialmente infecções por HIV. O referido método compreende a administração, preferivelmente administração oral, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), um sal de adição farmacologi-

camente aceitável, um solvato farmacêuticamente aceitável deste, ou uma forma estereoisomérica possível deste, para animais de sangue quente, incluindo humanos.

5 A presente invenção também fornece composições para tratar infecções virais compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

10 Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo destes podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas aqui podem ser citadas todas as composições habitualmente empregadas para administração sistemicamente de fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente em forma de sal de adição, como o ingrediente ativo é combinado em mistura
15 íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, cujo veículo pode ter uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, particularmente, para administração oralmente, retalmente, percutaneamente, ou por injeção parenteral. Por
20 exemplo, em preparar as composições em forma de dosagem oral, qualquer dos meios farmacêuticos habituais podem ser empregados tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, alcoóis e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões, e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós,
25 pílulas, cápsulas, e comprimidos. Por causa de sua facilidade em administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de unidade de dosagem orais mais vantajosas, em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo habitualmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, embora
30 outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, possam ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o

veículo compreende solução salina, solução de glicose, ou uma mistura de solução salina e de glicose. Soluções injetáveis podem também ser preparadas em cujo caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. São também incluídos preparações de

5 forma sólida que podem ser convertidas, concisamente antes do uso, para preparações de forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de realce de penetração e/ou um agente de umectação adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em menores proporções, cujos aditivos não introduzem um efeito deletério significativo sobre

10 a pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para a preparação das composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de várias maneiras, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como um manchamento, como um unguento.

15 Os compostos da presente invenção podem também ser administrados por meio de inalação ou insuflação por meios de métodos e formulações empregados na técnica para administração por meio desta maneira. Desse modo, em geral os compostos da presente invenção podem ser administrados aos pulmões na forma de uma solução, uma suspensão ou um

20 pó seco. Qualquer sistema desenvolvido para a distribuição de soluções, suspensões ou pós secos por meio de inalação ou insuflação oral ou nasal são adequadas para a administração dos presentes compostos.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em forma de dosagem única para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem única como

25 usada aqui refere-se as unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos

30 de tais formas de dosagem única são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, wafers, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e similares, e múltiplos segregados

destes.

Aqueles versados no tratamento de infecção por HIV podem determinar a quantidade diária eficaz dos resultados teste presentes aqui. Em geral é contemplado que uma quantidade diária eficaz seria de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg por peso corporal, mais preferivelmente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg por peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose requerida como duas, três, quatro ou mais subdoses em intervalos apropriados durante todo o dia. As referidas subdoses podem ser formuladas como formas de dosagem única, por exemplo, contendo 1 a 1000 mg, e em particular 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem única.

A dosagem exata e frequência de administração dependem do composto particular de fórmula (I) usados, da condição particular a ser tratada, da severidade da condição a ser tratada, da idade, peso e condição física geral do paciente particular bem como outra medicação ao indivíduo pode ser tomada, como é bem conhecido por aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que a referida quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico prescrevente dos compostos da presente invenção. As faixas de quantidade diária eficazes mencionadas anteriormente são portanto apenas normas e não são pretendidas limitar o escopo ou uso da invenção a qualquer extensão.

Os presentes compostos de fórmula (I) podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como antivirais, antibióticos, imunomoduladores ou vacinas 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 sobre um período de tempo prolongado. Os compostos podem ser empregados em tais vacinas sozinhos ou juntamente com outros compostos desta invenção ou juntamente com outros agentes antivirais de uma maneira consistente com a utilização convencional de inibidores de transcriptase reversa em vacinas. Desse modo, os presen-

tes compostos podem ser combinados com adjuvantes farmacologicamente aceitáveis convencionalmente empregados em vacinas e administrados em quantidades profilaticamente eficazes para proteger indivíduos sobre um período de tempo prolongado contra infecção por HIV.

5 Além disso, a combinação de um ou mais compostos antirretrovirais adicionais e um composto de fórmula (I) pode ser usada como um medicamento. Desse modo, a presente invenção também refere-se a um produto contendo (a) um composto de fórmula (I), e (b) um ou mais compostos antirretrovirais adicionais, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em tratamento anti-HIV. Os diferentes fármacos podem ser combinados em uma preparação única juntamente com veículos farmacologicamente aceitáveis. Os referidos outros compostos antirretrovirais podem ser qualquer compostos antirretrovirais conhecidos tais como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrana (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfonofórmato trissódico); inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo (NRTIs), por exemplo, zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), entricitabina (FTC), abacavir (ABC), amdoxovir (DAPD), elvicitabina (ACH-126,443), AVX 754 ((-)-dOTC), tidoxil de fozivudina (FZT), fosfazida, 20 HDP-990003, KP-1461, MIV-210, racivir (PSI-5004), UC-781 e similares; inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo (NNRTIs) tais como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC 120), etravirina (TMC125), rilpivirina (TMC278), DPC-082, (+)-Calanolida A, BILR-355, e similares; inibidores de transcriptase reversa de nucleotídeo (NtRTIs), por exemplo, tenofovir ((R)-PMPA) e fumarato de disoproxila de tenofovir 25 (TDF), e similares; inibidores de transcriptase reversa de competição de nucleotídeo (NcRTIs), por exemplo, NcRTI-1 e similares; inibidores de proteínas de ativação trans-, tais como inibidores de TAT, por exemplo, RO-5-3335, BI-201, e similares; inibidores de REV; inibidores de protease por exemplo, ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 ou LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC 126, nelfmavir (AG-1343), atazanavir 30 (BMS 232,632), darunavir (TMCI 14), fosamprenavir (GW433908 ou VX-

175), brecanavir (GW-640385, VX-385), p-1946, PL-337, PL-100, tipranavir (PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649 e similares; inibidores de entrada que compreendem inibidores de fusão (por exemplo, enfuvirtida (T-20)), inibidores de ligação e inibidores de co-receptor, o último compreende os antagonistas de CCR5 (por exemplo, ancriviroc, CCR5mAb004, maraviroc (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 de inibidores de entrada são PRO-542, TNX-355, BMS-488,043, BlockAide/CR™, FP 21399, hNM01, nonaquina, VGV-1; um inibidor de ma-
5 turação por exemplo é PA-457; inibidores da integrase viral por exemplo, raltegravir (MK-0518), elvitegravir (JTK-303, GS-9137), BMS-538,158; ribozimas; imunomoduladores; anticorpos monoclonais; terapia de gene; vacinas; siRNAs; RNAs antissentido; microbicidas; inibidores dedo de zinco.

A combinação pode fornecer um efeito sinérgico, desse modo a
15 infecciosidade viral e seus sintomas associados podem ser prevenidos, substancialmente reduzidos, ou eliminados completamente.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados em combinação com imunomoduladores (por exemplo, bropirimina, anticorpo de interferon alfa antihumano, IL-2, encefalina de metionina, inter-
20 feron alfa, e naltrexona), com antibióticos (por exemplo, isotiorato de pentamidina), citocinas (por exemplo, Th2), moduladores de citocinas, quimiocinas ou moduladores de quimiocinas, receptores de quimiocina (por exemplo, CCR5, CXCR4), moduladores de receptores de quimiocina, ou hormônios (por exemplo, hormônio do crescimento) para melhorar, combater, ou elimi-
25 nar infecção por HIV e seus sintomas. Tal terapia de combinação em diferentes formulações pode ser administrada simultaneamente, sequencialmente ou independentemente um do outro. Alternativamente, tal combinação pode ser administrada como uma formulação única, pela qual os ingredientes ativos são liberados da formulação simultaneamente ou separadamente.

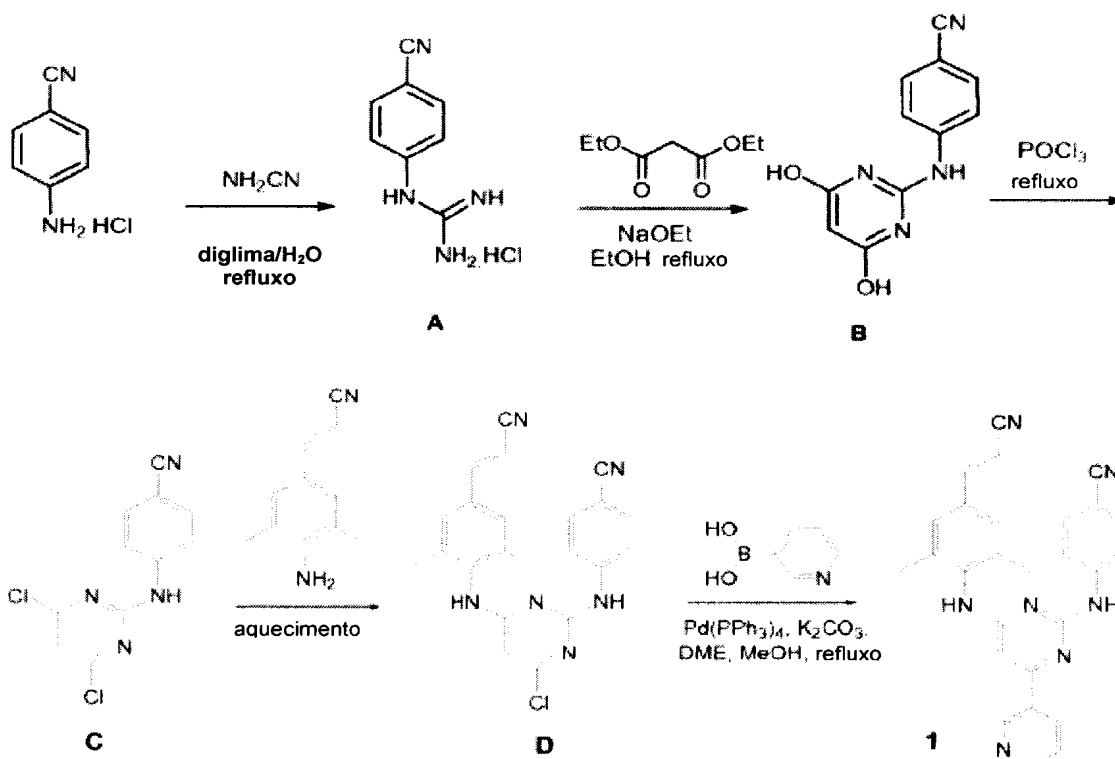
30 Os compostos da presente invenção podem também ser administrados em combinação com moduladores da metabolização seguindo aplicação do fármaco a um indivíduo. Estes moduladores incluem compostos

que interferem com a metabolização nos citocromos, tal como citocromo P450. É conhecido que diversas isoenzimas existem de citocromo P450, uma das quais é citocromo P450 3A4. Ritonavir é um exemplo de um modulador de metabolização por meio de citocromo P450. Tal terapia de combinação em diferentes formulações pode ser administrada simultaneamente, sequencialmente ou independentemente um do outro. Alternativamente, tal combinação pode ser administrada como uma formulação única, pela qual os ingredientes ativos são liberados da formulação simultaneamente ou separadamente. Tal modulador pode ser administrado na mesma ou diferente relação como o composto da presente invenção. Preferivelmente, a relação de peso de tal modulador *vis-à-vis* o composto da presente invenção (modulador:composto da presente invenção) é 1:1 ou inferior, mais preferível a relação é de 1:3 ou inferior, adequadamente a relação é de 1:10 ou inferior, mais adequadamente a relação é de 1:30 ou inferior.

Embora a presente invenção foque sobre o uso dos presentes compostos para prevenção ou tratamento de infecções por HIV, os presentes compostos podem também ser usados como agentes inibidores para outras viroses que dependem de transcriptases reversas para multiplicação.

Os seguintes exemplos destinam-se a ilustrar a presente invenção e não limitam seu escopo a eles.

Exemplo 1



Uma mistura de 4-cianoanilina (0,420 mol) em éter 2-metoxietílico (250 ml) foi agitada a 100°C durante 30 min. Em seguida uma mistura de cianamida (0,630 mol) em água (30 ml) foi adicionada gota a gota durante 45 min. Após agitar 24 horas a 100°C , cianamida (0,210 mol) foi adicionada novamente. A mistura foi em seguida agitada a 100°C durante um adicional de 48 horas e subsequentemente evaporada até a secura. O resíduo cristalizado de acetona produzindo 70,5 g de intermediário A (85 % de rendimento, ponto de fusão: 225°C).

A uma solução de A (0,0102 mol) em etanol (25 ml) foi adicionado etóxido de sódio (21%) (0,0153 mol, 1,5 eq.), seguido por éster dietílico de ácido malônico (0,0102 mol, 1 eq.). A mistura resultante foi agitada ao refluxo durante 6 horas e em seguida deixada resfriar novamente para a temperatura ambiente. Água foi adicionada e a mistura acidificada com ácido acético (até o $\text{pH} = 6$). O precipitado resultante foi filtrado para fornecer 1,5 g do composto desejado B (57 % de produção).

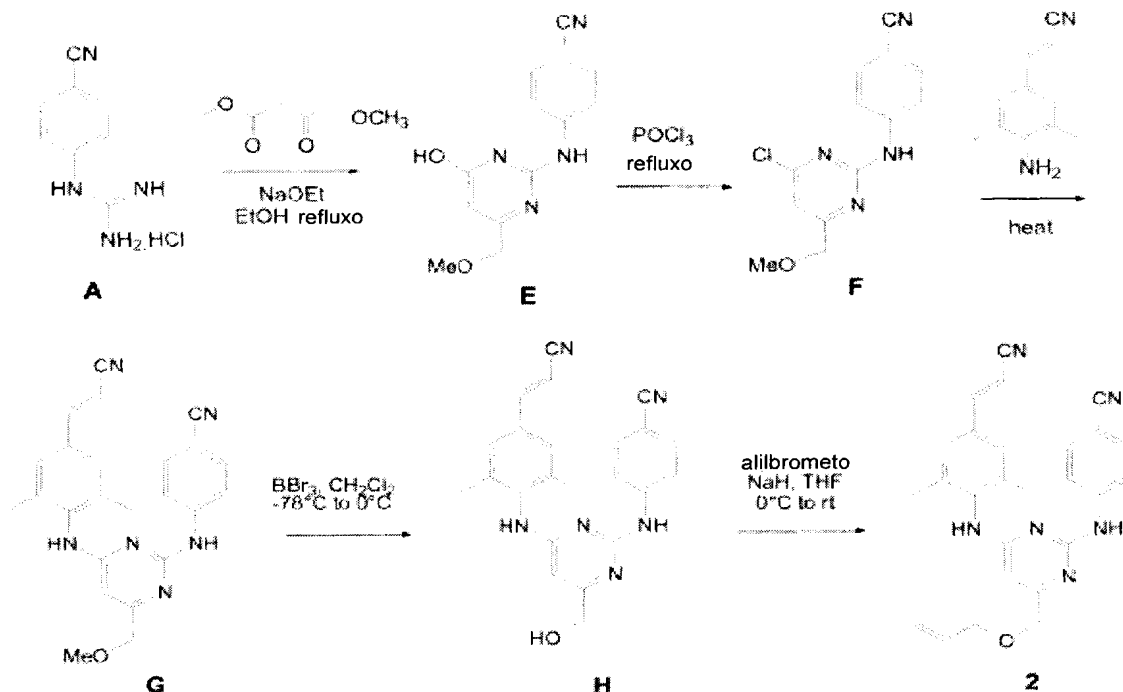
Uma mistura de B (0,0056 mol) e oxiclreto fosforoso (10 ml) foi agitada ao refluxo durante 30 min. Após resfriar novamente, oxiclreto fosforoso foi evaporado. Água e K_2CO_3 a 10% foram adicionados e a mistura foi

extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado para fornecer 1,51 g de C (97 % de rendimento).

5 3-(4-Amino-3,5-dimetilfenil)-acrilonitrila (0,00754 mol) e a dicloropirimidina C (0,00754 mol) foi misturada e aquecida até a fusão. A mistura foi vertida em água e K_2CO_3 a 10% e extraída com CH_2Cl_2 e metanol. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (35-70 μm ; eluente: CH_2Cl_2 /metanol de 99,5:0,5). As frações com o com-
10 posto desejado foram coletadas e o solvente evaporado para fornecer 0,4 g de intermediário D com 72 % de pureza (9% de rendimento).

Uma mistura de intermediário D (0,0003 mol), paládio de trifenilfosfina (0,00006 mol), K_2CO_3 a 2 M (0,001 mol) e ácido piridil-3-borônico (0,0009 mol) em dimetoxietano (DME; 5 ml) e metanol (1 ml) foi agitada ao
15 refluxo durante a noite. Após resfriamento, a mistura foi filtrada sobre celite e o filtrado vertido em água e extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (Kromasila 5 μm ; eluente: CH_2Cl_2 100 para CH_2Cl_2 /metanol de 99:1). As frações puras foram
20 coletadas e o solvente evaporado para fornecer 0,042 g de composto de produto puro 1 (15 % de rendimento, ponto de fusão: 180 $^\circ\text{C}$, E/Z 97/3).

Exemplo 2



A uma solução de intermediário A (0,0102 mol), preparado como no exemplo 1, em etanol (25 ml) foi adicionado etóxido de sódio (21%) (0,0153 mol, 1,5 eq.) seguido por 4-metoxiacetoacetato de metila (0,0102 mol, 1 eq.). A mistura resultante foi agitada ao refluxo durante 6 horas e em seguida deixada resfriar novamente para a temperatura ambiente. Água foi adicionada e a mistura acidificada com ácido acético (até o pH = 6). O precipitado resultante foi filtrado para fornecer 1,5 g de intermediário E (57% de rendimento).

Uma mistura de E (0,0056 mol) e oxiclreto fosforoso (10 ml) foi agitada ao refluxo durante 30 min. Após resfriar novamente, oxiclreto fosforoso foi evaporado. Água e K₂CO₃ a 10% foram adicionados e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado para fornecer 1,51 g de F (97 % de rendimento).

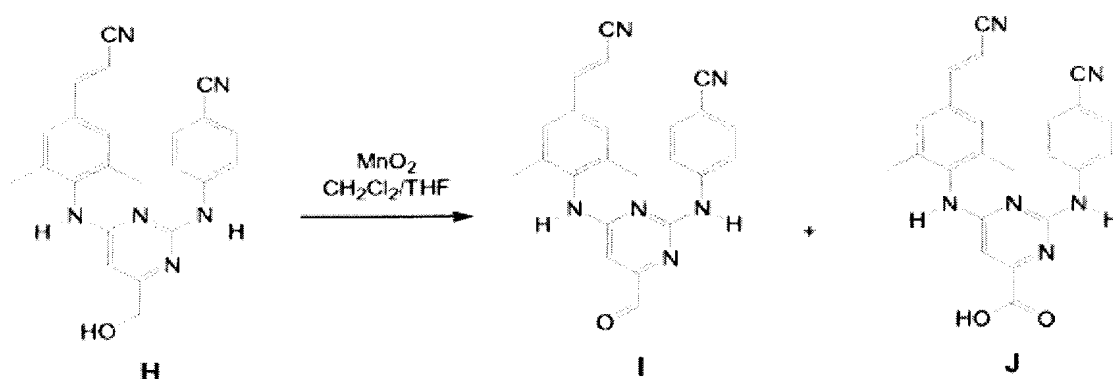
Uma mistura de intermediário F (0,00182 mol) e 3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-acrilonitrila (0,00182 mol) foi aquecida até a fusão durante 5 minutos, em seguida vertida em uma mistura de água e K₂CO₃ a 10%. A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi

purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (35-70 μm ; eluente: CH_2Cl_2 /metanol de 97:3). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado para fornecer 0,34 g de intermediário G (46 % de rendimento, ponto de fusão: 115°C).

5 Tribrometo de boro a 1 M em CH_2Cl_2 (0,00456 mol) foi adicionado gota a gota a uma solução do derivado de metóxi G (0,000828 mol) em CH_2Cl_2 (15 ml) a -78°C. A solução foi agitada a -78°C durante 20 min e at 0°C durante 3 h. Gelo foi adicionado e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH_2Cl_2 fornecendo 0,22 g de intermediário H (67 % de rendimento, ponto de fusão: 232°C).

Hidreto de sódio (60 % em óleo, 0,0006 mol, 1,2 eq.) foi adicionado a uma mistura gelada de derivado de álcool metílico H (0,0005 mol) e alilbrometo (0,0006 mol, 1,2 eq.) em tetra-hidrofurano (THF; 5 ml). Após 30 min a 0°C, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 42 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (5 μm , eluente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH de 99:1:0,1 a 90:10:1) para fornecer 0,074 g do composto puro 2 (34 % de rendimento, ponto de fusão: 111°C).

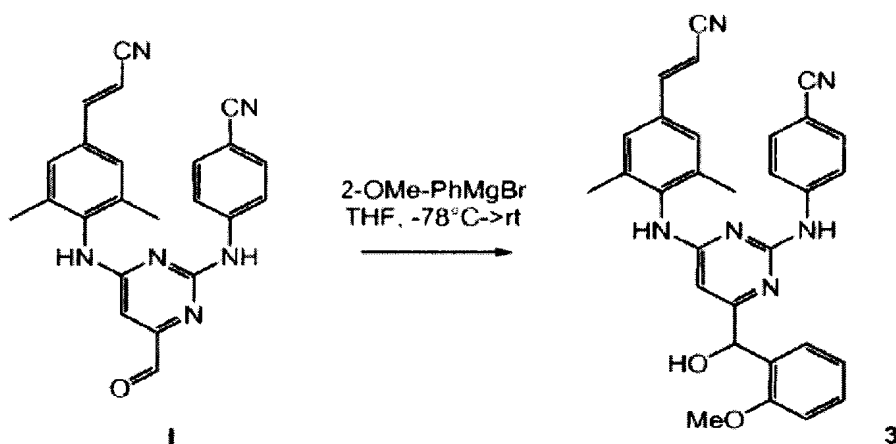
Exemplo 3



Óxido de manganês (0,0345 mol) foi adicionado a uma solução de intermediário H (0,00343 mol) em CH_2Cl_2 (70 ml) e THF (20 ml) e a mistu-

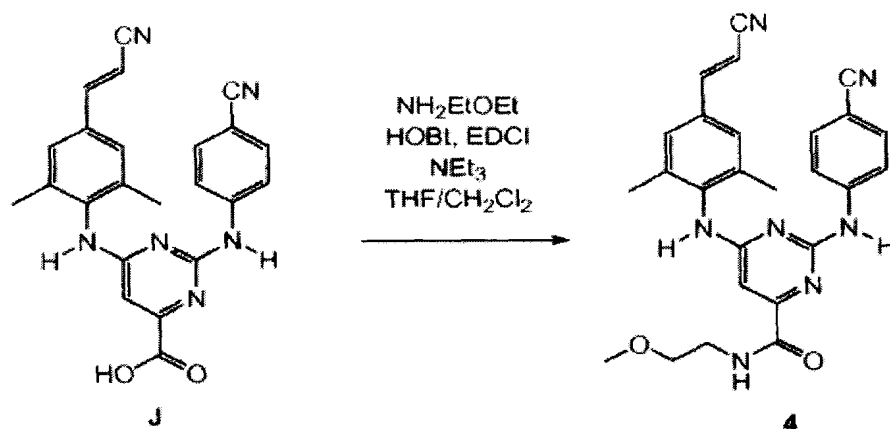
ra foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h, em seguida filtrada sobre celite. A celite foi lavada com CH_2Cl_2 /metanol e o filtrato foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH_2Cl_2 e algumas gotas de metanol. O precipitado forneceu o derivado de ácido J (0,63 g, 45 % de rendimento). O filtrato foi evaporado e o resíduo forneceu o aldeído I (0,55 g, 46% de rendimento). Estes dois compostos foram empregados nas próximas etapas sem outra purificação.

Exemplo 4



A uma solução do derivado de aldeído I (0,000481 mol) em THF (10 ml) resfriado para -78°C , foi adicionado brometo de magnésio de 2-metoxifenila (0,00168 mol, 3,5 eq.). A mistura resultante foi agitada 2 horas a -78°C , em seguida deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. NH_4Cl a 10% foi vertido na mistura e a extração foi realizada com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (Kromasil™ 5 μm ; eluente: CH_2Cl_2 / metanol de 100:0 a 96:4). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado, produzindo 0,026 g de composto 3 (11% de rendimento).

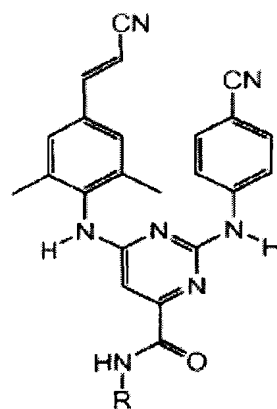
Exemplo 5

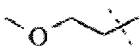


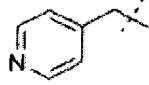
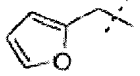


1-hidroxibenzotriazol (0,000366 mol, 1,5 eq.) foi adicionado a uma mistura do ácido J (0,000244 mol) em THF (3ml). Diclorometano (3 ml) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,000366 mol, 1,5 eq.) foram adicionados sucessivamente à mistura. A esta solução, foi adicionada 2-etoxietilamina (0,000366 mol, 1,5 eq.) seguido por trietilamina (0,000488 mol, 2 eq.). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas em seguida vertida em água e K_2CO_3 a 10 % e extraída com uma mistura de 90:10 de CH_2Cl_2 /metanol. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (Kromasil™ 5 μm ; eluente: CH_2Cl_2 /metanol de 100:0 a 97:3), produzindo 0,057 g de composto 4 (50% de rendimento, ponto de fusão: 130°C).

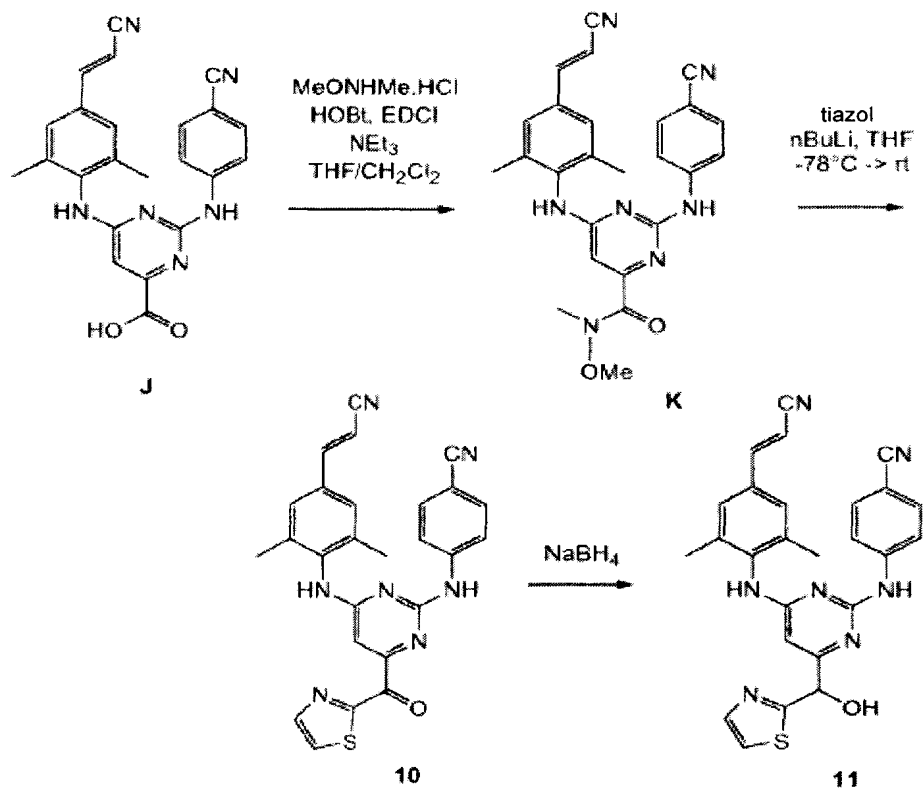
Nesta e nas seguintes tabelas, a ligação marcada (copiar símbolo) representa a ligação que liga o radical ao restante da molécula. Me e Et referem-se à metila e etila respectivamente.

Tabela 1



| Composto nº | R | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 4 |  | E/Z 90/10 ponto de fusão 130°C 50% de rendimento |
| 5 |  | E ponto de fusão > 250°C 36% de rendimento |
| 6 |  | E/Z 92/8 ponto de fusão 250°C 47% de rendimento |
| 7 |  | E/Z 90/10 ponto de fusão 202°C 40% de rendimento |
| 8 |  | E/Z 88/12 ponto de fusão 256 °C 58 % de rendimento |

Exemplo 6

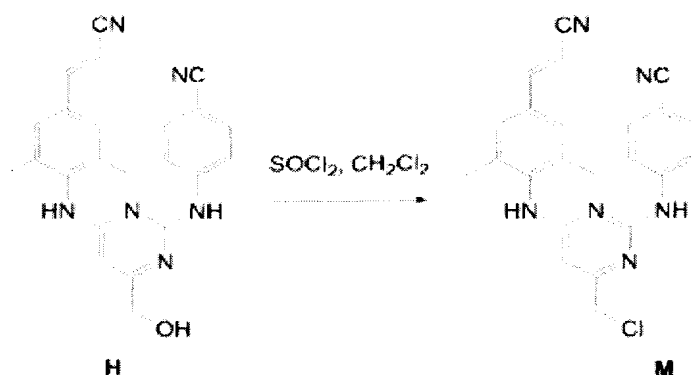


1-Hidroxibenzotriazol (0,0009 mol, 1,5 eq.) foi adicionado a uma mistura do ácido J (0,0006 mol) em THF (3ml). Diclorometano (3 ml) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,0009 mol, 1,5 eq.) foram adicionados sucessivamente à mistura. A esta solução, foi adicionada
5 cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,0009 mol, 1,5 eq.) seguido por trietilamina (0,0009 mol, 1,5 eq.). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 36 h em seguida vertida em água e K₂CO₃ a 10% e extraída com uma mistura de 90:10 de CH₂Cl₂/THF. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O intermediário obtido
10 K foi em seguida empregado na próxima etapa sem outra purificação.

A uma solução de tiazol (0,003 mol, 5 eq.) em THF (2,5 ml) a -78°C foi adicionado gota a gota n-butillítio (0,003 mol, 5 eq.); a mistura resultante foi agitada a -78 °C durante 25 min antes de adicionar gota a gota uma solução de intermediário K (0,0006 mol) em THF (6 ml). A mistura resultante
15 foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e a agitação foi mantida durante a noite. NH₄Cl a 10% foi adicionado à mistura, e esta foi extraída em seguida com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (3,5 µm; eluente: CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH de
20 100:0:0 a 96:4:0,4) fornecendo 0,017 g de composto 10 (6% de rendimento).

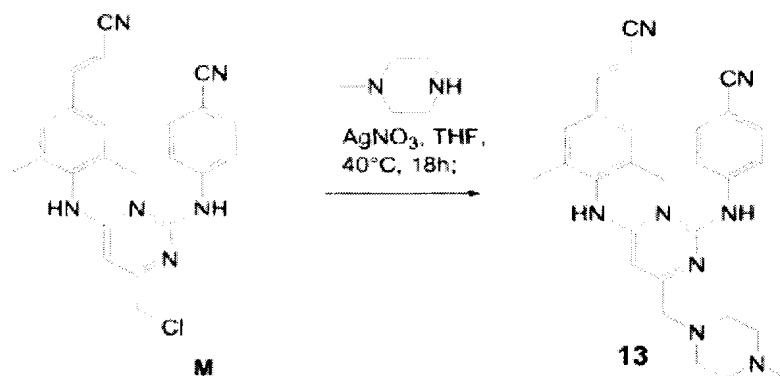
A uma solução gelada de composto 10 (0,0013 mol) em metanol (5 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (0,0007 mol, 0,55 eq.); a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2,5 horas. NH₄Cl a 10% foi adicionado à mistura, extraído em seguida com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada
25 sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (3,5 µm; eluente: CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH de 99:1:0,1 a 94:6:0,6) para fornecer 0,095 g de composto 11 (15% de rendimento, ponto de fusão: 147°C).

Exemplo 7

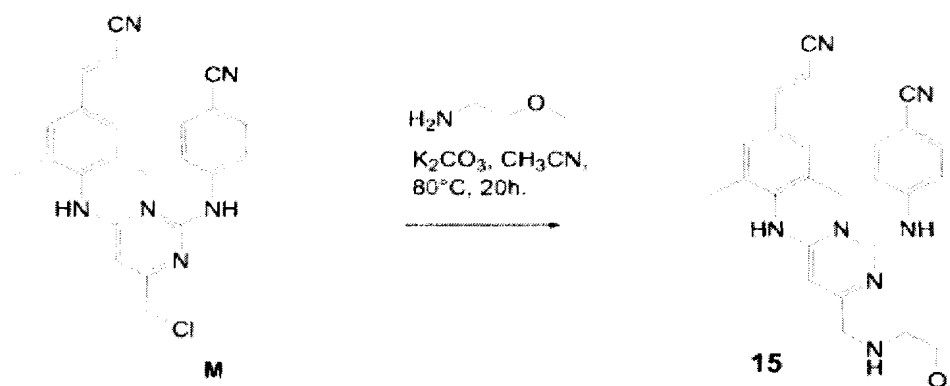


A uma solução gelada do derivado de álcool metílico H (0,004 mol) em CH_2Cl_2 (16 ml) cloreto de tionila (8,5 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a 5°C durante 2 horas. O solvente foi evaporado para fornecer um pó amarelo, após secado sob vácuo a 60°C para fornecer 1,65 g de intermediário M usado sem outra purificação nas próximas etapas (99% de rendimento).

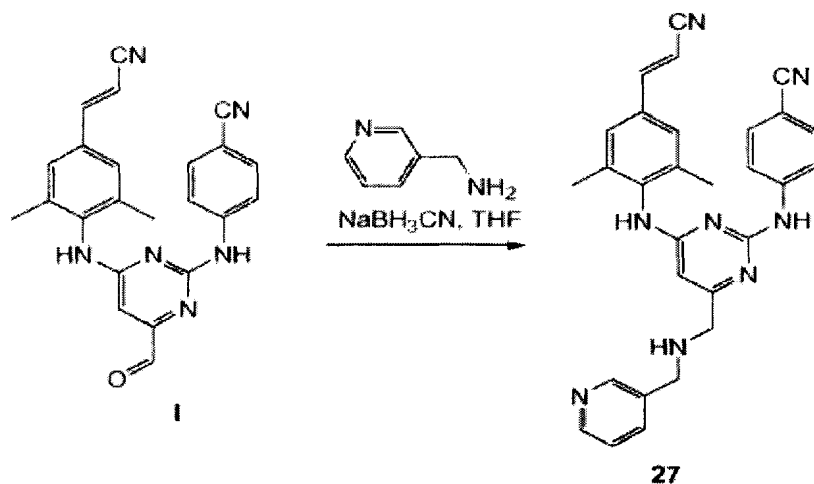
Método A:



A uma solução de intermediário M (0,0006 mol) em THF (5 ml) foi adicionado nitrato de prata (0,0072 mol, 1,2 eq.) seguido após 5 min de agitação por 1-metilpiperazina (0,0072 mol, 1,2 eq.). O inteiro foi agitado a 40°C durante a noite. Água foi em seguida adicionada e a mistura foi filtrada sobre uma almofada de Celite e lavada com CH_2Cl_2 . O resíduo foi extraído com CH_2Cl_2 e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NH_4Cl a 10%, secadas sobre MgSO_4 e filtradas. O solvente foi evaporado e a mistura resultante (0,345 g) foi purificada por cromatografia de coluna (5 μm , eluente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH de 98:2:0,2 a 92:8:0,8) fornecendo 0,122 g de composto puro 13 (43% de rendimento).

Método B:

Uma mistura de intermediário M (0,0005 mol), 2-metoxietilamina (0,001 mol, 2 eq.) e carbonato de potássio (0,002 mol, 4 eq.) em acetonitrila (5 ml) foi aquecida a 80 °C durante 20 horas. Água foi adicionada e a mistura
 5 foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas e evaporadas. O resíduo (0,24 g) foi purificado por cromatografia de coluna (10 μm, eluente: CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH de 97:23:0,1 a 96:4:0,5) fornecendo 0,080 g de composto puro 15 (35% de rendimento).

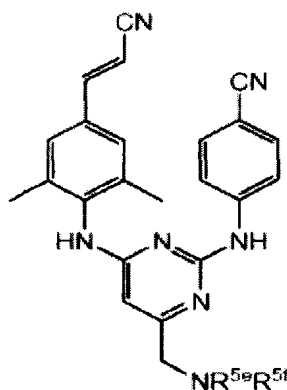
10 *Método C:*

Duas gotas de ácido acético foram adicionadas em temperatura ambiente a uma mistura de cianoboroidreto de sódio (0,00152 mol), o aldeído I (0,000508 mol), e 3-(amino-metil)piridina (0,000761 mol) em THF (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mis-

tura foi vertida em água e K_2CO_3 a 10% e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (Kromasila 5 μ m; eluente: CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH de 99:1:0,05 a 95:5:0,25).





- 5 As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. O resíduo foi cristalizado de éter dietílico para fornecer 0,063 g de composto puro 27 (26% de rendimento, ponto de fusão: 180°C).

Tabela 2

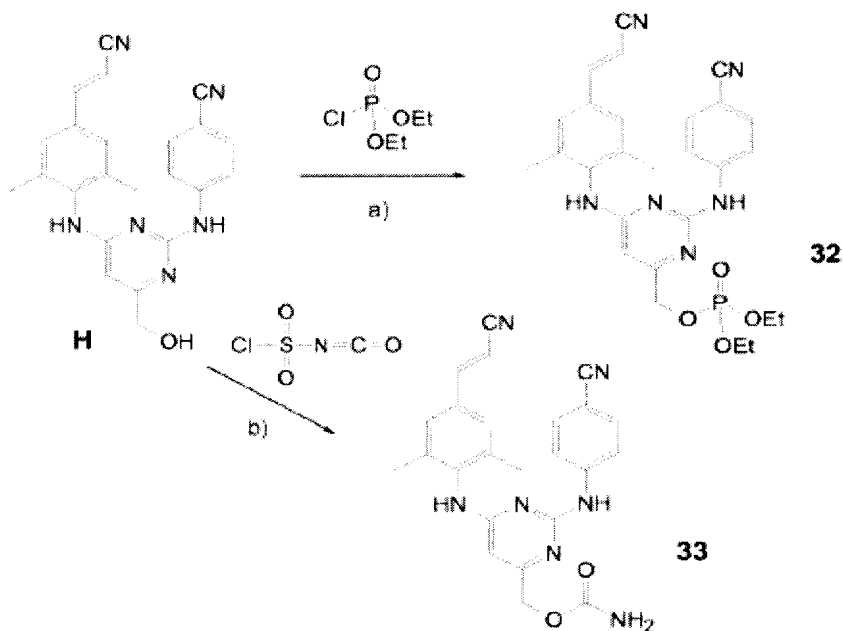


| Composto nº | Método | $-NR^{5e}R^{5f}$ | |
|-------------|--------|------------------|------------------------------------------------------|
| 12 | A | | E/Z 90/10 ponto de fusão 136°C 40% de produção |
| 13 | A | | E ponto de fusão 126 °C 43% de produção |
| 14 | B | | E/Z 87/13 ponto de fusão - 22% de produção |
| 15 | B | | E/Z 87/13 ponto de fusão 99°C 35% de produção |
| 16 | B | | E/Z 85/15 ponto de fusão - 24% de produção |

| Composto n° | Método | -NR ^{5e} R ^{5f} | |
|-------------|--------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 17 | B | | E/Z 85/15 ponto de fusão - 27% de produção |
| 18 | B | | E/Z 85/15 ponto de fusão - % de produção |
| 19 | B | | E/Z 85/15 ponto de fusão 152°C 10% de produção |
| 20 | B | | E/Z 85/15 ponto de fusão 143°C 17% de produção |
| 21 | B | | ponto de fusão 9% de produção |
| 22 | B | | E/Z 84/16 ponto de fusão - °C ?% de produção |
| 23 | B | | E/Z 80/20 ponto de fusão 25% de produção |
| 24 | B | | E/Z 75/25 ponto de fusão 112°C 17% % de produção |
| 25 | C | | E/Z 87/13 ponto de fusão 124°C 13% de produção |
| 26 | C | | E/Z 88/12 ponto de fusão % de produção |
| 27 | C | | E/Z 88/12 ponto de fusão 180°C 26% de produção |

| Composto nº | Método | -NR ^{5e} R ^{5f} | |
|-------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 28 | C |  | E/Z 80/20 ponto de fusão 126°C 29% de produção |
| 29 | C |  | E/Z 80/20 ponto de fusão 120 °C 27% de produção |
| 30 | C |  | E/Z 85/15 ponto de fusão 218°C 64% de produção |
| 31 | C |  | E/Z 85/15 ponto de fusão 128°C 30% de produção |

Exemplo 8

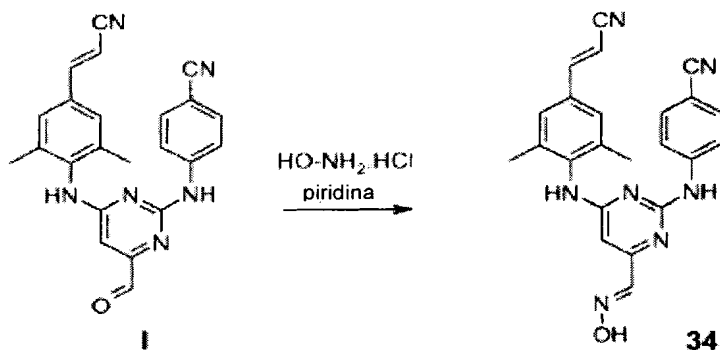


5 A uma mistura gelada de terc-butóxido de potássio (0,000416 mol) em THF, foi adicionado o derivado de álcool metílico H (0,000378 mol) seguido por clorofosfato de dietila (0,000416 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h e em seguida vertida em água e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de

coluna sobre sílica-gel (35-70 μm ; eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ de 98:2), produzindo 0,051 g de composto 32 (25% de rendimento, ponto de fusão: 217 $^\circ\text{C}$).

O derivado de álcool metílico H (0,000252 mol) em THF (3 ml) foi adicionado a uma mistura de isocianato de clorossulfonila (0,000416 mol) em THF (2 ml) a -78°C . A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e em seguida agitada em temperatura ambiente durante 1h. Água foi adicionada e a mistura foi agitada a 70 $^\circ\text{C}$ durante a noite em seguida vertida em água e K_2CO_3 a 10%. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi primeiro cristalizado de dietiléter, em seguida de acetona, produzindo 0,017 g de composto 33 (15% de rendimento, ponto de fusão $> 250^\circ\text{C}$).

Exemplo 9



Uma mistura de aldeído I (0,000330 mol) e cloridrato de hidroxilamina (0,000494 mol) em piridina (4 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, em seguida vertida em água. O precipitado foi filtrado, lavado com água e CH_3CN e secado para fornecer 0,060 g de composto 34 (44% de rendimento, ponto de fusão: 220 $^\circ\text{C}$).

Espectro antiviral:

Compostos da invenção foram testados quanto a sua potência contra vírus tipo selvagem e cepas de HIV clinicamente isoladas alojando uma ou mais mutações associadas com resistência aos inibidores de transcriptase reversa. A atividade antiviral foi avaliada utilizando um ensaio celular realizado de acordo com o seguinte procedimento.

A linhagem de célula T humana MT4 foi planejada com Proteína

Fluorescente Verde (GFP) e um promotor específico de HIV, repetição de terminal longo de HIV-1 (LTR). Esta linhagem celular, designada MT4 LTR-EGFP, pode ser usada para a avaliação *in vitro* de atividade anti-HIV de compostos investigacionais. Em células infectadas por HIV-1, a proteína Tat é produzida, a qual superregula o promotor LTR e eventualmente resulta em estimulação da produção de repórter de GFP, permitindo medir infecção por HIV progressiva fluorometricamente.

Analogamente, células MT4 foram planejadas com GFP e o promotor de citomegalovírus constitucional (CMV). Esta linhagem celular foi designada MT4 CMV-EGFP e pode ser usada para a avaliação *in vitro* de citotoxicidade de compostos investigacionais. Nesta linhagem celular, níveis de GFP são comparáveis àqueles de células MT4 LTR-EGFP infectadas. Compostos investigacionais citotóxicos reduzem níveis de GFP de células MT4 CMV-EGFP infectadas por simulação.

Valores de concentração eficazes tal como concentração eficaz de 50% (EC50) podem ser determinados e são habitualmente expressos 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 de composto teste que reduz a fluorescência das células infectadas por simulação em 50%. A relação de CC50 para EC50 é definida como o índice de seletividade (SI) e é uma indicação da seletividade da atividade anti-HIV do inibidor. O último monitoramento de infecção por HIV e citotoxicidade foi feito utilizando um microscópio de varredura. Análise de imagem permitiu detecção muito sensível de infecção viral. Medições foram feitas antes da necrose da célula, que habitualmente ocorre em torno de cinco dias após a infecção, em particular as medições foram realizadas três dias após a infecção.

As colunas IIIB, L100I etc. na tabela listam os valores de $p\text{EC}_{50}$ ($-\log \text{EC}_{50}$) contra várias cepas IIIB, L100I, etc.; $p\text{SI}$ lista os valores de $-\log \text{SI}$.

Cepa IIIB é cepa de HIV tipo selvagem.

"MDR" refere-se a uma cepa que contém mutações L100I,

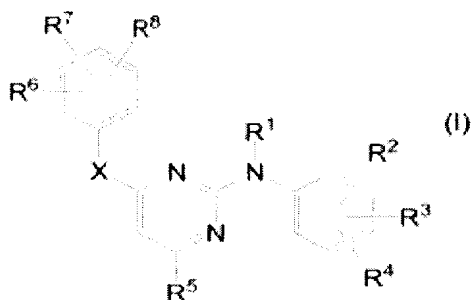
K103N, Y181C, E138G, V179I, L2214F, V278V/I e A327A/V em transcriptase reversa de HIV.

| Composto nº | IIIB | pSI (IIIB) | L1000I + K103N | K103N + Y181C | Y181C | MDR |
|-------------|------|------------|----------------------|---------------------|-------|------|
| 1 | 8,46 | 3,26 | 6,94 | 7,71 | 7,96 | 5,75 |
| 2 | 8,44 | 3,56 | 7,12 | 7,15 | 7,74 | 4,95 |
| 3 | 8,14 | >3,54 | 7,02 | 6,58 | 6,98 | 5,53 |
| 4 | 8,15 | 3,63 | | 7,99 | 7,86 | 5,55 |
| 5 | 8,80 | 3,94 | 7,60 | 8,36 | 8,20 | 5,85 |
| 6 | 8,05 | >3,44 | 7,39 | | 7,70 | 5,73 |
| 7 | 8,38 | >3,78 | | 7,75 | 7,78 | 5,63 |
| 8 | 8,26 | >3,66 | 7,07 | 7,50 | 7,73 | 5,09 |
| 10 | 8,55 | 3,62 | 8,32 | 7,97 | 8,46 | 6,25 |
| 11 | 8,74 | 3,63 | 8,20 | 7,72 | 8,39 | 6,16 |
| 12 | 8,62 | 3,51 | 6,50 | 6,78 | 7,28 | 5,57 |
| 13 | 8,54 | 3,50 | 7,20 | 7,68 | 7,79 | 5,59 |
| 14 | 8,52 | 3,22 | 7,00 | 7,76 | 7,85 | 5,67 |
| 15 | 8,54 | 3,59 | 7,42 | 7,86 | 7,89 | 5,55 |
| 16 | 8,54 | 3,60 | 7,06 | 7,61 | 7,60 | 5,64 |
| 17 | 7,80 | 2,70 | 6,41 | 7,04 | 7,01 | 5,56 |
| 18 | 9,05 | 4,05 | 7,48 | 7,79 | 8,06 | 6,33 |
| 19 | 8,48 | 3,50 | 6,83 | 6,97 | 7,68 | 5,32 |
| 20 | 8,46 | 3,36 | 6,33 | 6,96 | 6,99 | 5,30 |
| 21 | 8,47 | 3,44 | 7,16 | 7,71 | 7,73 | 5,70 |
| 22 | 7,93 | 3,25 | 6,35 | 7,02 | 7,09 | 5,50 |
| 23 | 8,80 | 3,78 | 6,98 | 7,78 | 7,72 | 5,67 |
| 24 | 9,16 | 4,09 | 7,31 | 7,84 | 8,14 | 5,75 |
| 25 | 7,63 | 2,02 | | 7,30 | 7,03 | 5,75 |
| 26 | 8,43 | 3,67 | | 8,07 | 7,62 | 5,57 |
| 27 | 8,42 | 3,76 | | 8,51 | 7,79 | 5,93 |
| 28 | 8,68 | 3,67 | 7,27 | 7,82 | 7,81 | 5,68 |

| Composto n° | IIIB | pSI (IIIB) | L1000I + K103N | K103N + Y181C | Y181C | MDR |
|-------------|------|------------|----------------------|---------------------|-------|------|
| 29 | 7,70 | 2,47 | 6,66 | 7,01 | 7,06 | 5,67 |
| 30 | 8,55 | 3,74 | 7,56 | 7,89 | 7,69 | 5,80 |
| 31 | 8,41 | 3,60 | 7,13 | 7,71 | 7,48 | 5,48 |
| 32 | 8,50 | >3,90 | 7,20 | 7,50 | 7,60 | 6,40 |
| 33 | 8,40 | 3,70 | 7,10 | 8,00 | 7,70 | 6,20 |
| 34 | 8,40 | 3,40 | 7,90 | 8,40 | 8,00 | 6,30 |

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula

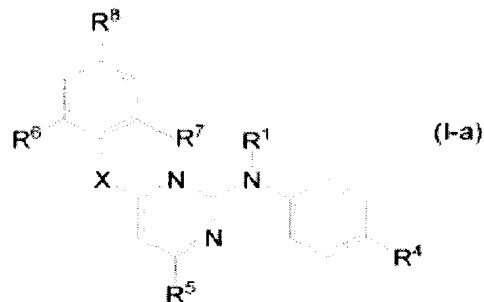


- um sal de adição farmacologicamente aceitável, um solvato farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, em
- 5 que:
- cada R^1 independentemente é hidrogênio; arila; formila; C_{1-6} alquilcarbonila; C_{1-6} alquila; C_{1-6} alquiloxicarbonila;
- R^2 , R^3 , R^6 e R^7 independentemente são hidrogênio; hidróxi; halo; C_{3-7} ciclo-
- 10 alquila;
- C_{1-6} alquilóxi; carboxila; C_{1-6} alquiloxicarbonila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino; poli-halo C_{1-6} alquila; poli-halo C_{1-6} alquilóxi; $-C(=O)R^9$; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por halo, ciano ou $-C(=O)R^9$; C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída por halo, ciano ou $-C(=O)R^9$; C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída por halo, ciano ou $-C(=O)R^9$;
- 15 R^4 e R^8 independentemente são hidróxi; halo; C_{3-7} cicloalquila; C_{1-6} alquilóxi; carboxila; C_{1-6} alquiloxicarbonila; formila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino; poli-halo C_{1-6} alquila; poli-halo C_{1-6} alquilóxi; $-C(=O)R^9$; $-S(=O)_rR^9$; $-NH-S(=O)_2R^9$; $-NHC(=O)H$; $-C(=O)NHNH_2$; $-NHC(=O)R^9$; Het; $-Y$ -Het; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por halo, ciano, amino, mono- ou
- 20 di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^9$, Het ou com C_{1-6} alquilóxi; C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída por halo, ciano, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^9$, Het, ou com C_{1-6} alquilóxi; C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída por halo, ciano, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, $-C(=O)-R^9$, Het, ou com C_{1-6} alquilóxi;
- 25 R^5 é piridila, $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$; $-CH(OR^{5c})R^{5d}$; $-CH_2-NR^{5e}R^{5f}$; $-CH=NOR^{5a}$; $-CH_2-O-C_{2-6}$ alquenila; $-CH_2-O-P(=O)(OR^{5g})_2$; $-CH_2-O-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-$

- R^{5d} ;
- cada R^{5a} independentemente é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
- R^{5b} é C_{1-6} alquilóxi; ou C_{1-6} alquila substituída por hidróxi, C_{1-6} alquilóxi, halo, ciano, Het;
- 5 R^{5c} é hidrogênio, C_{1-6} alquila, Het;
- cada R^{5d} independentemente é arila ou Het;
- R^{5e} é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
- R^{5f} é C_{1-6} alquilóxi; C_{2-6} alquenila; ou C_{1-6} alquila substituída por um radical selecionado de hidróxi, C_{1-6} alquilóxi, ciano, amino, mono- e di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquil-carbonilamino, arila, Het, dioxolanila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, piperazinila, e C_{3-7} cicloalquila; em que a referida dioxolanila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois radicais de C_{1-6} alquila; e em que a referida piperazinila pode ser opcionalmente substituída por C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, ou com C_{1-6} alquiloxi-carbonila;
- 10
- 15 R^{5e} e R^{5f} tomados juntos com o átomo de nitrogênio no qual eles são substituídos formam pirrolidinila; imidazolila; piperidinila; morfolinila; piperazinila; ou piperazinila opcionalmente substituídas por C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, ou com
- 20 C_{1-6} alquilcarbonila;
- cada R^{5g} independentemente é C_{1-6} alquila;
- cada R^9 independentemente é C_{1-6} alquila, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, ou poli-halo- C_{1-6} alquila;
- X é $-NR^1-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$;
- 25 cada r independentemente é 1 ou 2;
- cada Het independentemente é piridila, tienila, furanila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, quinolinila, benzotienila, benzofuranila; cada qual pode opcionalmente ser substituída por um ou dois substituintes cada qual independentemente selecionado de C_{1-6} alquila,
- 30 halo, hidróxi, ciano, C_{1-6} alquilóxi, C_{2-6} alquenila substituída por halo, hidróxi ou com ciano;
- cada arila independentemente é fenila ou fenila substituída por um, dois,

três, quatro ou cinco substituintes cada qual independentemente selecionado de halo, hidróxi, mercapto, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, hidróxiC₁₋₆ alquila, aminoC₁₋₆ alquila, mono ou di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alquilóxi, fenilC₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquiloxi-carbonila, aminossulfonila, C₁₋₆ alquiltio, ciano, nitro, poli-haloC₁₋₆ alquila, poli-haloC₁₋₆ alquilóxi, aminocarbonila, fenila, Het e -Y-Het.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é representado por fórmula



3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que R¹ é hidrogênio.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R², R³, R⁶ e R⁷ independentemente são hidrogênio; halo; C₁₋₆ alquila; ciano.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R⁴ e R⁸ independentemente são ciano; C₁₋₆ alquila substituída por ciano; C₂₋₆ alquenila substituída por ciano.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que R⁸ é um radical -CH₂-CH₂-CN, -CH=CH-CN, ou -C≡C-CN.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que R⁸ é um radical -CH=CH-CN.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que R⁴ é ciano.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que R⁵ é piridila; ou R⁵ é -C(=O)NR^{5a}R^{5b}; em que R^{5a} independentemente é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila; R^{5b} é C₁₋₆ alquilóxi; ou C₁₋₆ alquila substituída por C₁₋₆ alquilóxi, halo, ciano,

piridila, furanila;

-CH(OR^{5c})R^{5d}; em que R^{5c} é hidrogênio e R^{5d} é arila;

-CH₂-NR^{5e}R^{5f}; R^{5e} é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

5 R^{5f} é C₁₋₆ alquilóxi; C₂₋₆ alquenila; ou C₁₋₆ alquila substituída por hidróxi, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, amino, mono- ou di-C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆alquil-carbonilamino, arila, piridila, tienila, furanila, dioxolanila opcionalmente substituídos por dois radicais de C₁₋₆ alquila, tetra-hidrofuranila, morfolinila, C₃₋₇ cicloalquila; ou

10 R^{5e} e R^{5f} tomados juntos com o átomo de nitrogênio no qual eles são substituídos formam imidazolila; morfolinila; piperazinila; ou piperazinila opcionalmente substituída por C₁₋₆ alquila;

-CH=NOR^{5a}; em que R^{5a} é C₁₋₆ alquila;

-CH₂-O-C₂₋₆ alquenila;

-CH₂-O-P(=O)(OR^{5g})₂; cada R^{5g} é C₁₋₆ alquila;

15 -CH₂-O-C(=O)-NH₂;

-C(=O)-R^{5d}; em que R^{5d} tiazolila;

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que X é -NH-.

20 11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que cada arila independentemente é fenila ou fenila substituída por um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado de halo, hidróxi, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, nitro, trifluorometila.

25 12. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, e um veículo.

RESUMO

Patente de Invenção: "PIRIMIDINAS 6-SUBSTITUÍDAS INIBIDORAS DE HIV".

A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de HIV de fórmula (I). R¹ é hidrogênio; arila; formila; C₁₋₆ alquilcarbonila; C₁₋₆ alquila; C₁₋₆ alquilocarbonila; R², R³, R⁶ e R⁷ são hidrogênio; hidróxi; halo; C₃₋₇ cicloalquila; C₁₋₆ alquilóxi; carboxila; C₁₋₆ alquilocarbonila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; poli-haloC₁₋₆ alquila; poli-haloC₁₋₆ alquilóxi; -C(=O)R⁹; C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída; R⁴ e R⁸ são hidróxi; halo; C₃₋₇ cicloalquila; C₁₋₆ alquilóxi; carboxila; C₁₋₆ alquilóxi-carbonila; formila; ciano; nitro; amino; mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino; poli-haloC₁₋₆ alquila; poli-haloC₁₋₆ alquilóxi; -C(=O)R⁹; ciano; -S(=O)_rR⁹; -NH-S(=O)₂R⁹; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; -NHC(=O)R⁹; Het; -Y-Het; C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída; R⁵ é piridila, -C(=O)NR^{5a}R^{5b}; -CH(OR^{5c})R^{5d}; -CH₂-NR^{5e}R^{5f}; -CH=NOR^{5a}; -CH₂-O-C₂₋₆ alquenila; -CH₂-O-P(=O)(OR^{5g})₂; -CH₂-O-C(=O)-NH₂; -C(=O)-R^{5d}; X é -NR¹-, -O-, -CH₂-, -S-; composições farmacêuticas contendo estes compostos como ingrediente ativo e a processos para preparação dos referidos compostos e composições.

