

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

(21) **PI0609291-8 A2**



(22) Data de Depósito: 02/03/2006
(43) Data da Publicação: 09/03/2010
(RPI 2044)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 239/48 (2010.01)
A61K 31/505 (2010.01)
A61P 31/18 (2010.01)
C07D 405/12 (2010.01)

(54) Título: **2-(4-CIANO-FENIL)-O-HIDROXILAMINA-PIRIMIDINAS QUE INIBEM HIV**

(30) Prioridade Unionista: 04/03/2005 EP 05 101707.7

(73) Titular(es): TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): Herman Augustinus de Kock, Piet Tom Bert Paul Wigerinck

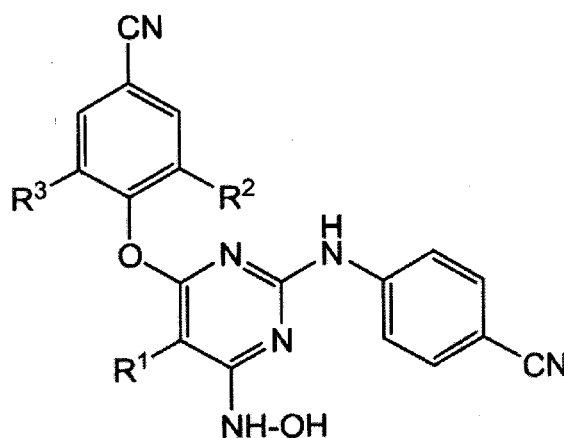
(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006060407 de 02/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/094930 de 14/09/2006

(57) Resumo: 2-(4-CIANO-FENIL)-O-HIDROXILAMINA-PIRIMIDINAS QUE INIBEM HIV. A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de HIV de sais de adição farmacologicamente aceitáveis de fórmula (I); ou suas formas estereoquimicamente isoméricas, em que R¹ é halo; R² e R³, cada um independentemente, são C₁₋₆ alquila; composições farmacêuticas contendo estes compostos como ingrediente ativo e processos para preparação desses compostos e composições.

(I)



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "2-(4-CIANO-FENIL)-O-HIDROXILAMINA-PIRIMIDINAS QUE INIBEM HIV".

A presente invenção refere-se a 2-(4-ciano-fenil)-o-hidroxilamina-pirimidinas tendo propriedades de inibição de replicação de HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). A invenção refere-se adicionalmente a processos para a preparação dessas pirimidinas e a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e ao seu uso na prevenção ou no tratamento de infecção por HIV.

A resistência do vírus HIV contra fármacos de HIV atualmente disponíveis continua a ser uma causa principal de falha na terapia. Isso conduziu à introdução de terapia de combinação de dois ou mais agentes anti-HIV, usualmente tendo um perfil de atividade diferente. Foram feitos progressos significativos pela introdução de terapia HAART (Terapia Anti-Retroviral Altamente Ativa), o que resultou em uma importante redução de morbidade e de mortalidade em populações de pacientes com HIV tratadas com ela. HAART envolve várias combinações de inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo (NRTIs), inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo (NNRTIs) e inibidores de protease (PIs). As diretrizes correntes para a terapia anti-retroviral recomendam tal regime de terapia de combinação triplo, mesmo para o tratamento inicial. No entanto, essas terapias multifármacos nem sempre são eficazes e nunca eliminam completamente o HIV. Relatou-se que metade dos pacientes recebendo terapia de combinação anti-HIV não respondem completamente ao tratamento, principalmente por causa da resistência do vírus a um ou mais fármacos usados. Comutando-se para combinações alternativas, usualmente se fornece alívio temporário, mas, qualquer forma de tratamento de longo prazo falhará no final, por causa do desenvolvimento de resistência multifármacos. Além disso, mostrou-se que o vírus resistente é carregado para indivíduos recém-infectados, resultando em opções de terapia severamente limitadas para estes pacientes virgens ao fármaco.

As enzimas alvo no vírus HIV são capazes de sofrerem mutação de uma maneira tal que os fármacos conhecidos se tornam menos eficazes, ou mesmo ineficazes contra estes vírus HIV mutantes. Ou, em outras pala-

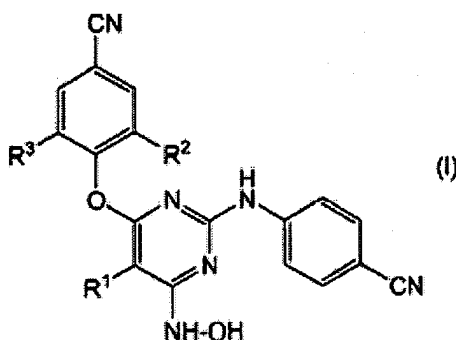
vras, o vírus HIV cria uma resistência sempre crescente contra os fármacos disponíveis. Mais e mais das cepas de HIV resistentes a NNRTIs, encontradas em pacientes que não respondem à terapia anti-HIV são cepas duplamente ou mesmo multmutadas. Tais cepas mutantes de HIV carregam duas
 5 ou mais mutações no gene de transcriptase reversa e, portanto, mostram forte resistência em face da terapia com base em NNRTI.

Por causa de sua capacidade de sofrer mutação rapidamente e de criar resistência em face de terapias com fármaco existentes, existe uma demanda contínua por novas combinações de ingredientes ativos, que sejam eficazes contra HIV. Em particular, existe uma demanda contínua por
 10 novos tipos de ingredientes ativos eficazes anti-HIV, diferindo em estrutura química e perfil de atividade para uso em novos tipos de terapia de combinação. Existe uma demanda específica por novos tipos de ingredientes ativos eficazes anti-HIV, que sejam ativos contra cepas de HIV duplamente ou
 15 multiplamente mutadas. Portanto, o desenvolvimento de tais ingredientes ativos é um objetivo altamente desejável a ser alcançado.

A presente invenção fornece uma nova série particular de derivados de pirimidina substituídos com bisarila, que podem encontrar uso em terapia contra HIV, em particular, como um novo componente de combinações de
 20 fármacos. Pirimidinas substituídas com bisarila tendo propriedades de inibição de replicação de HIV são conhecidos a partir do documento WO 00/27825.

A nova série de derivados de pirimidina da presente invenção se comportam de maneira superior em termos de propriedades de inibição de replicação de HIV, em particular contra cepas de HIV tendo mutações duplas
 25 ou múltiplas no gene de transcriptase reversa.

A presente invenção se refere a um composto de fórmula



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis; ou sua forma estereoquimicamente isomérica, em que

R^1 é halo;

R^2 e R^3 cada um independentemente, são C_{1-6} alquila.

- 5 Conforme usado aqui, o termo " C_{1-4} alquila" define radicais de hidrocarboneto saturados, de cadeias lineares ou ramificadas, tendo desde 1 a 4 átomos de carbono, tais como metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-1-propila, e os similares; " C_{1-6} alquila" engloba radicais C_{1-4} alquila e os seus homólogos superiores tendo 5 ou 6 átomos de carbono, tais como 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1-hexila, 2-hexila, 2-metil-1-butila, 2-metil-1-pentila, e os similares. De interesse, dentre C_{1-6} alquila são os radicais C_{1-4} alquila.

O termo halo abrange flúor, cloro, bromo e iodo.

- 15 Para uso terapêutico, sais dos compostos de fórmula (I) são aqueles, nos quais o contra-íon é farmacologicamente aceitável. No entanto, sais de ácidos e bases, que não sejam farmacologicamente aceitáveis também podem ter utilidade, por exemplo, na preparação ou na purificação de um composto farmacologicamente aceitável. Todos os sais, sejam farmacologicamente aceitáveis ou não, estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

- 20 O termo "sais de adição farmacologicamente aceitáveis", conforme usado aqui, pretende compreender as formas de sais de adição de ácido, não tóxicos, terapeuticamente ativos, que os compostos de fórmula (I) sejam capazes de formar. Os últimos podem ser obtidos, de maneira conveniente, por tratamento da forma de base com ácidos apropriados, tais como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos, por exemplo, clorídrico, bromídrico e os similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico e os similares; ou ácidos orgânicos, por exemplo, acético, propanóico, hidróxi-acético, 2-hidróxi-propanóico, 2-oxopropanóico, oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidróxi-1,2,3-propano-tricarboxílico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metil-benzenossulfônico, ciclohexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxiben-

zóico, e os ácidos similares. Inversamente, a forma de sal pode ser convertida por tratamento com álcali, na forma de base livre. Os compostos de fórmula (I), contendo prótons ácidos, podem ser convertidos em suas formas de sais de adição de metal ou de amina, não tóxicos, terapeuticamente ativos, por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas.

O termo sal de adição também compreende os hidratos e formas de adição de solvente, que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos de tais formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e os similares.

Alguns dos compostos de fórmula (I) e seus sais de adição podem conter um ou mais centros de quiralidade e existem como formas estereoquimicamente isoméricas. Estereoisômeros podem existir quando R^2 e R^3 forem C_{4-6} alquila. O termos "formas estereoquimicamente isoméricas", conforme usado aqui define todas as formas estereoisoméricas possíveis, que os compostos de fórmula (I) e seus sais de adição possam possuir. Pretende-se que formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I) estejam incluídas dentro do escopo desta invenção.

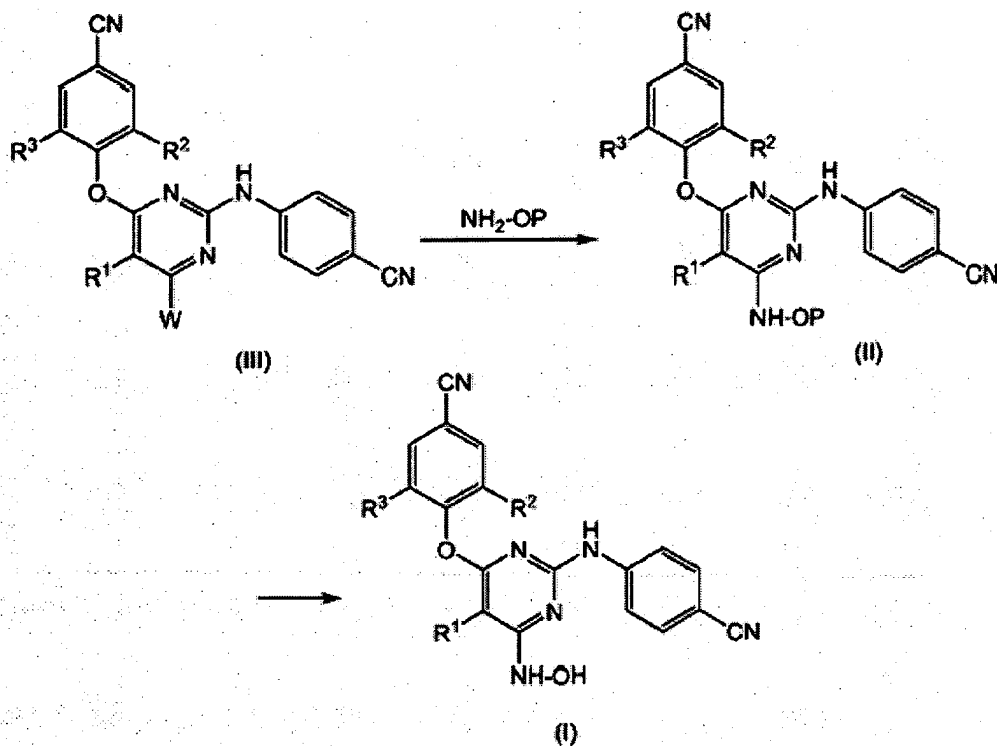
Subgrupos de compostos preferidos são aqueles compostos de fórmula (I) conforme especificados acima, ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) aqui especificado, em que R^1 seja cloro ou bromo, mais preferivelmente, em que R^1 seja bromo.

Outros subgrupos de compostos preferidos são aqueles compostos de fórmula (I) conforme especificados acima, ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) aqui especificado, em que R^2 e R^3 são C_{1-4} alquila, mais preferivelmente, em que R^2 e R^3 são metila.

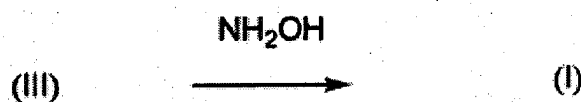
De particular interesse são aqueles compostos, em que R^1 for bromo, R^2 e R^3 forem metila; ou em que R^1 for cloro, e R^2 e R^3 forem metila.

Em geral, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por reação de um derivado de pirimidina de fórmula (III), com uma hidroxilamina protegida de fórmula NH_2OP , obtendo, assim, um intermediário (II), a partir do qual o grupo de proteção é removido depois disso. O grupo W, nos derivados de pirimidina de fórmula (III), representa um grupo de partida ade-

quado, tal como halo, por exemplo, cloro ou bromo, de preferência, ele é cloro.



Em uma concretização alternativa, o intermediário (III) pode ser reagido com hidroxilamina, para preparar diretamente os compostos de fórmula (I), conforme no seguinte esquema de reação:



Grupos de proteção adequados (representados por P no esquema acima) incluem qualquer dos grupos de proteção de hidróxi usados na técnica, incluindo aqueles que possam ser removidos por clivagem ácida, tais como metoxietóximetila (MEM), tetrahidropiranila (THP), butila terciária (t-Bu) e os similares, ou por hidrogenação, tal como benzila (Bz) e os similares, grupos trialquilsilila, tais como trimetilsilila (TMS), t-butildimetilsilila (TBDMS), triisopropilsilila (TIPS), t-butildifenilsilila, e os similares, que possam ser clivados sob condições ácidas ou básicas. Prefere-se o grupo THP.

A reação do material de partida (III) com a hidroxilamina protegida NH_2OP pode ser realizada em um solvente adequado, de preferência, na

presença de uma base, que possa ser adicionada para capturar o ácido que é liberado durante o curso da reação, por exemplo, um carbonato ou hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potássio, ou bases orgânicas, tais como as trialkilaminas, por exemplo, trietilamina. Solventes adequados incluem, por exemplo, acetonitrila, álcoois, por exemplo, etanol, 2-propanol; solventes apróticos polares, tais como N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, acetonitrila; éteres, tais como 1,4-dioxano, monometiléter de propileno glicol, tetraidrofurano. São preferidos os éteres, em particular, tetraidrofurano.

10 O grupo P, no intermediário (II) assim obtido, pode ser removido seguindo-se procedimentos conhecidos na técnica. Caso P seja THP, ele pode ser removido de maneira conveniente sob condições ácidas, tal como com ácidos halídricos, tal como ácido clorídrico, com ácidos sulfônicos, mas, também, com resinas ácidas, tais como resinas de troca iônica contendo grupos sulfônicos.

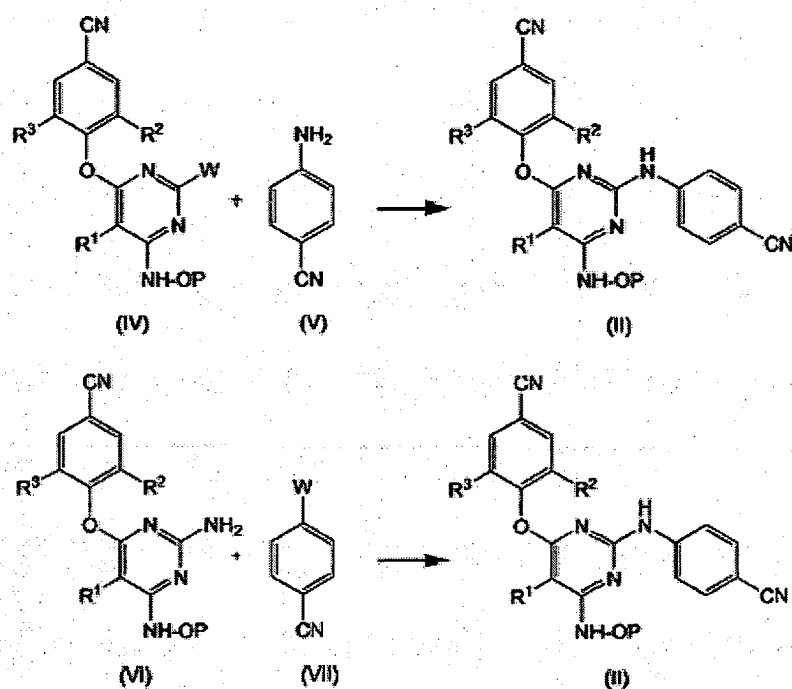
15 Os compostos (I) também podem ser preparados diretamente a partir de (III), usando hidroxilamina. Essa reação pode ser reduzida usando-se condições similares àsquelas de (III) com hidroxilamina protegida.

20 Nos procedimentos de síntese acima descritos, para a preparação de compostos de fórmula (I), e também nos seguintes procedimentos para a preparação de intermediários, o radical R^1 é halo, mas, ele também pode representar um precursor de um grupo halo, tal como hidróxi ou um hidróxi protegido (por exemplo, benzilóxi), que pode ser convertido em um grupo halo com um agente de halogenação, tal como $POCl_3$ ou $POBr_3$. Isso

25 pode ser feito para evitar reações colaterais indesejadas.

30 Os intermediários de fórmula (II) também podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (IV) ou (VI) com um intermediário de fórmula (V) ou (VII), conforme destacado no seguinte esquema de reação, em que R^1 , R^2 e R^3 conforme especificados para os compostos de fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo, e W representa um grupo de partida adequado, tal como, por exemplo, halogênio, por exemplo, cloro, bromo e os similares. Os intermediários de fórmula (II) podem ser convertidos nos pro-

duos finais de fórmula (I) por uma reação de desproteção. Alternativamente, os intermediários (IV) ou (VI) podem ser usados, nos quais o grupo hidroxilamina não está protegido, de modo que os compostos (I) são obtidos diretamente.

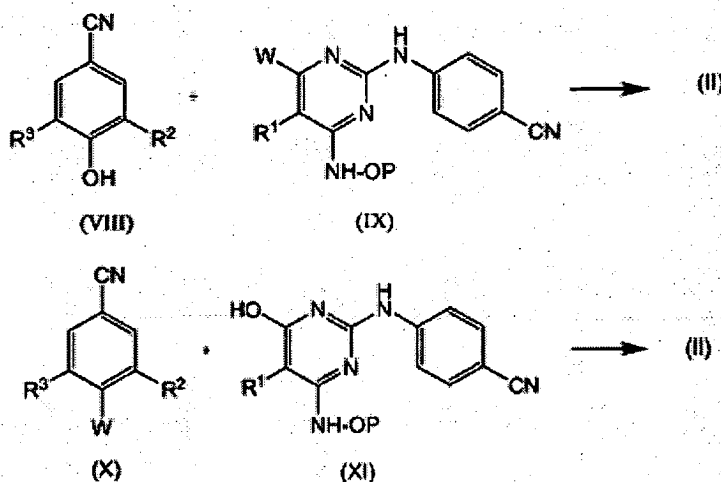


- 5 A reação do derivado de pirimidina (IV) respectivamente (VI) com a cianoanilina (V) respectivamente com o derivado de cianofenila (VII), é, de preferência, conduzida em um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrila, um álcool, tal como, por exemplo, etanol, 2-propanol, N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona; um éter, tal como 1,4-dioxano, monometiléter de propileno glicol, acetonitrila. As reações podem ser feitas sob condições ácidas, que podem ser obtidas por adição de quantidades de um ácido adequado, por exemplo, ácido canforsulfônico, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetraidrofurano ou um álcool, por exemplo, etanol, 1- ou 2-propanol, ou por uso de solventes acidificados, por exemplo, ácido clorídrico dissolvido em um alanol, tal como etanol, 1- ou 2-propanol.
- 10
- 15

Em uma concretização alternativa, os derivados de pirimidina não protegidos (IV), isto é, os intermediários (IV), em que P é hidrogênio, podem ser reagidos com (V), obtendo, assim, diretamente os produtos finais

de fórmula (I). Para evitar reações colaterais, é preferido usar os intermediários protegidos (IV) e remover o grupo P depois disso.

Os intermediários de fórmula (II) também podem ser preparados por reação de um derivado de cianofenila (VIII) com um derivado de pirimidina (IX) ou por reação de um derivado de cianofenila (X) com um derivado de pirimidina (XI), conforme destacado nos esquemas seguintes.



Nesses esquemas de reação R^1 , R^2 e R^3 são conforme especificados para os compostos de fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo, P é um grupo de proteção conforme especificado acima, e W representa um grupo de partida adequado conforme especificado acima. Essas reações, de preferência, são conduzidas em um solvente adequado, em particular, qualquer dos solventes mencionados acima em relação à reação de (IV) com (V).

Em uma concretização alternativa, dos derivados de pirimidina não protegidos (IX) ou (XI), isto é, os intermediários (IX) ou (XI), em que P é hidrogênio, podem ser reagidos com (VIII) ou (X), fornecendo, assim, diretamente os produtos finais de fórmula (I). Para evitar reações colaterais, é preferido usar os intermediários protegidos (IX) ou (XI) e remover o grupo P depois disso.

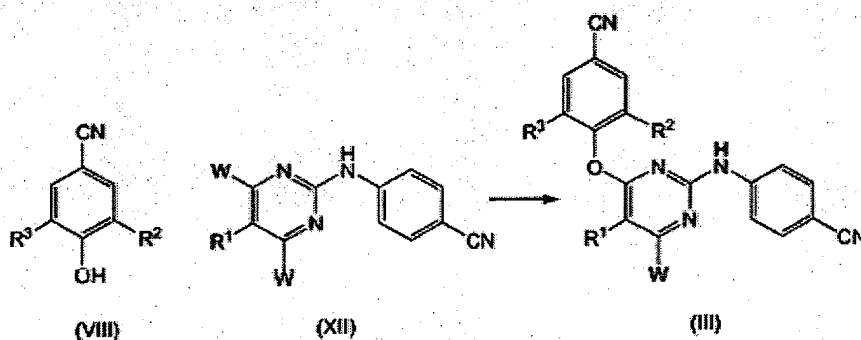
Os compostos de fórmula (I) podem ser adicionalmente preparados por conversão de compostos de fórmula (I) um nos outros, de acordo com reações de transformação de grupo conhecidos na técnica. Por exemplo, os análogos de cloro podem ser convertidos nos análogos de bromo

correspondentes, ou vice-versa, por uma reação de troca de halogênio.

- Alguns dos compostos de fórmula (I), e alguns dos seus intermediários de precursor, podem conter um átomo assimétrico. Formas estereoquimicamente isoméricas puras, dos compostos e dos intermediários, podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica.

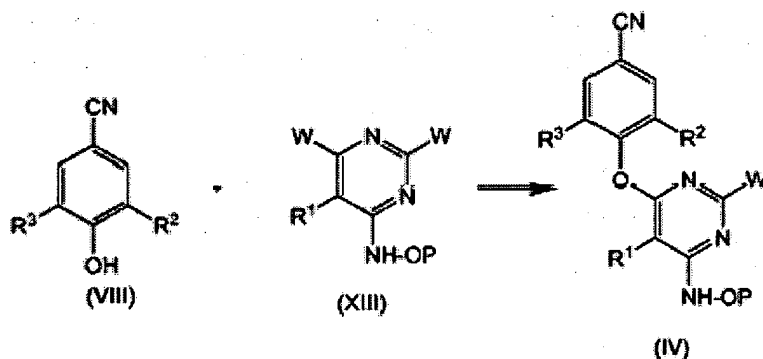
- A síntese de alguns intermediários, usados nos esquemas de reação prévios, é descrita nas partes que se seguem, em que, nos esquemas de reação, R^1 , R^2 e R^3 são conforme especificados para os compostos de fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo, e W representa um grupo de partida adequado, em particular, cloro ou bromo.

Os materiais de partida de fórmula (III) podem ser preparados conforme descrito WO-00/27825. Em particular, eles podem ser preparados conforme destacado no esquema seguinte.

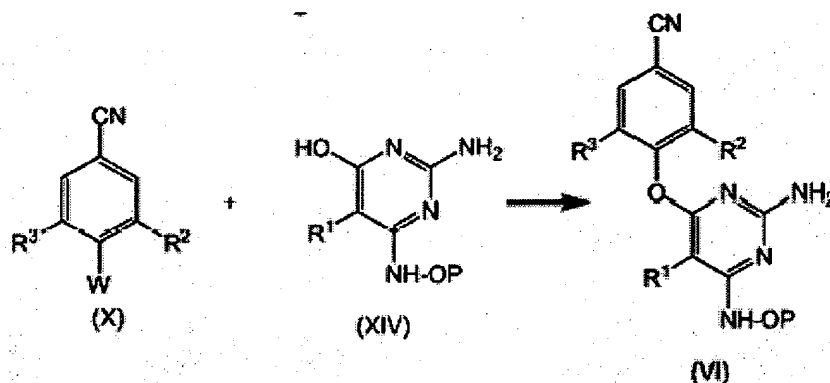


- O 4-cianofenol (VIII) substituído é reagido com o derivado de pirimidina (XII), em que cada W, independentemente, representa um grupo de partida, tal como especificado acima.

Intermediários de fórmula (IV) podem ser preparados conforme destacado no seguinte esquema de reação.

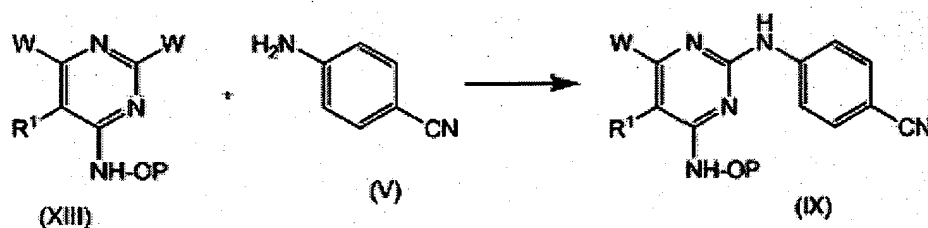


De uma maneira similar, os intermediários (VI) podem ser preparados partindo-se de uma pirimidina (XIV) conforme destacado no seguinte esquema:

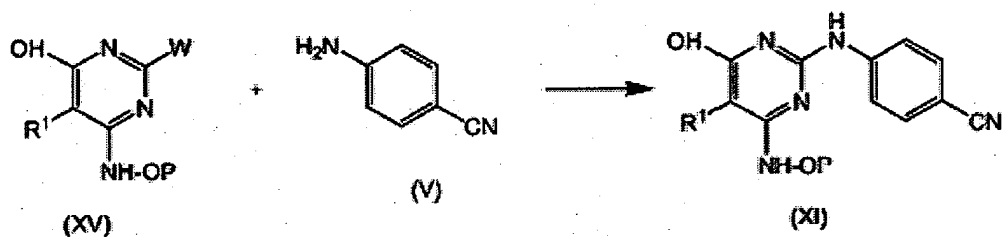


Na reação acima, o grupo amina pode estar ou pode não estar protegido por um grupo de proteção adequado. Em concretizações alternativas, os derivados de pirimidina não protegidos (XIII) ou (XIV), isto é, os intermediários (XIII) ou (XIV), em que P é hidrogênio, podem ser reagidos com (VIII) ou (X). Para evitar reações colaterais, é preferido usar os intermediários (XIII) ou (XIV) protegidos e remover o grupo P depois disso.

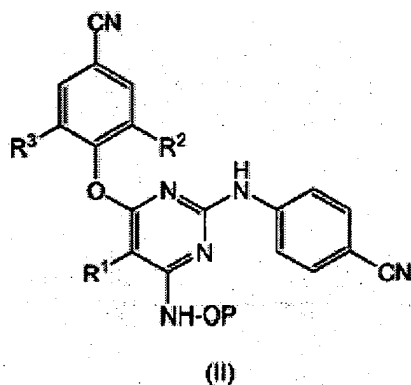
Intermediários (IX) podem ser preparados por condensação de um derivado de pirimidina (XIII) com uma cianoanilina (V), conforme destacado no esquema seguinte. Se desejado, para evitar reações colaterais, o grupo W que não esteja reagindo e/ou R¹ pode ser um precursor de halo conforme descrito acima.



Intermediários (XI) podem ser preparados por condensação de um derivado de pirimidina (XV) com uma cianoanilina (V), conforme destacado no esquema seguinte. Se desejado, para evitar reações colaterais, o grupo hidróxi em (XV) pode estar protegido e R¹ pode ser um precursor de halo, conforme descrito acima.

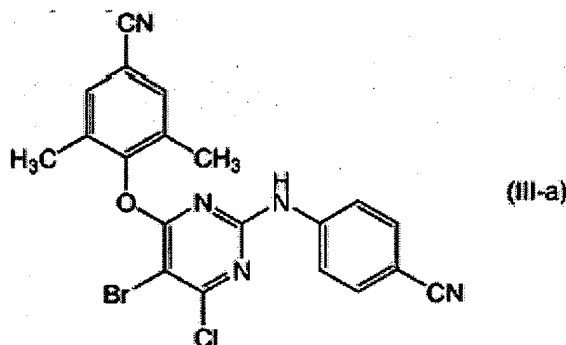


Em um aspecto adicional, esta invenção fornece um composto químico de fórmula



ou um seu sal de adição de ácido; ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica, em que R^1 , R^2 e R^3 são conforme definidos neste relatório descritivo e nas reivindicações, e P é um grupo de proteção de hidróxi. Sais de adição de ácido preferidos são os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, em particular aqueles mencionados anteriormente acima. O grupo de proteção P pode ser conforme especificado acima.

Ainda em um aspecto adicional, esta invenção fornece um composto químico de fórmula (III), em que W é cloro, R^1 é bromo e R^2 e R^3 são metila, composto este que pode ser representado pela fórmula (III-a):



ou um seu sal de adição de ácido. Sais de adição de ácido preferidos são os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, em particular aqueles

5 mencionados anteriormente acima.

Os compostos de fórmula (I) exibem propriedades anti-retrovirais (propriedades de inibição de transcriptase reversa), em particular, contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que é o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em seres humanos. O vírus HIV infecta, preferencialmente, células T-4 humanas e as destrói ou modifica a sua função normal, particularmente, a de coordenação do sistema imune. Como resultado, um paciente infectado tem um número sempre decrescente de células T-4, que, além disso, se comportam de maneira anormal. Portanto, o sistema de defesa imunológico é incapaz de combater infecções e neoplasmas e o paciente infectado com HIV normalmente morre por infecções oportunistas, tais como pneumonia, ou por cânceres. Outras condições associadas com infecção com HIV incluem trombocitopenia, Sarcoma de Kaposi e infecção do sistema nervoso central caracterizada por demielinação progressiva, resultando em demência e em sintomas, tais como disartria progressivas, ataxia e desorientação. A infecção com HIV, além disso, tem sido associada com neuropatia periférica, linfadenopatia generalizada progressiva (PGL) e complexo relacionado à AIDS (ARC).

Os presentes compostos também exibem atividade contra cepas de HIV resistentes a multifármacos, em particular cepas de HIV-1 resistentes a multifármacos particulares, mais em particular, os presentes compostos exibem atividade contra cepas de HIV, especialmente cepas de HIV-1 que tenham adquirido resistência a um ou mais inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo conhecidos na técnica. Inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo conhecidos na técnica são aqueles inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo diferentes daqueles dos presentes compostos e conhecidos pelo versado na técnica, em particular, inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo comerciais. Os presentes compostos também têm pouca ou nenhuma afinidade de ligação à glicoproteína de ácido α -1 humana; a glicoproteína de ácido α -1 humana não afeta ou o faz muito fracamente a atividade anti-HIV dos presentes compostos.

Devido às suas propriedades anti-retrovirais, particularmente

suas propriedades anti-HIV, especialmente sua atividade anti-HIV, os compostos de fórmula (I), os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e suas formas estereoquimicamente isoméricas são úteis no tratamento de indivíduos infectados por HIV e para a profilaxia dessas infecções. Em geral, os

5 compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com vírus, cuja existência seja mediada por, ou que dependa de, a enzima transcriptase reversa. Condições que podem ser prevenidas ou tratadas com os compostos da presente invenção, especialmente condições associadas com HIV e outros retrovírus patogênicos, inclu-

10 em AIDS, complexo relacionado à AIDS (ARC), linfadenopatia generalizada progressiva (PGL), assim como doenças do Sistema Nervoso Central causadas por retrovírus, tais como, por exemplo, demência mediada com HIV e esclerose múltipla.

Os compostos da presente invenção ou qualquer seu subgrupo

15 podem, por exemplo, ser usados como medicamentos contra as condições acima mencionadas. O uso de um medicamento ou método de tratamento compreende a administração, a pacientes infectados com HIV, de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com HIV e outros retrovírus patogênicos, especialmente HIV-1. Em particular, os compostos de

20 fórmula (I) podem ser usados na preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecções por HIV.

Em um aspecto adicional desta invenção, é fornecido um método de tratamento de animais de sangue quente, incluindo seres humanos, sofrendo de, ou um método de prevenção que animais de sangue quente,

25 incluindo seres humanos, sofram de infecções virais, especialmente infecções por HIV. O método compreende a administração, de preferência, a administração oral, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), de um sal de adição farmacologicamente eficaz ou de uma sua possível forma estereoisomérica, a animais de sangue quente, incluindo seres huma-

30 nos.

Em outro aspecto, os compostos de fórmula (I) ou de qualquer seu subgrupo são úteis em um método para prevenir, tratar ou combater a

infecção ou doença associada com infecção de um mamífero com um vírus HIV mutante, compreendendo a administração, ao mamífero, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de qualquer seu subgrupo.

Em outro aspecto, os compostos de fórmula (I) ou de qualquer seu subgrupo são úteis em um método para prevenir, tratar ou combater a infecção ou doença associada com infecção de um mamífero com um vírus HIV multifármaco resistente, compreendendo a administração, ao mamífero, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de qualquer seu subgrupo.

Ainda em outro aspecto, os compostos de fórmula (I) ou de qualquer seu subgrupo são úteis em um método para inibir a replicação de um vírus HIV, em particular, de um vírus HIV tendo uma transcriptase reversa de HIV mutante, mais particularmente, uma transcriptase reversa de HIV mutante multifármaco resistente, compreendendo a administração, a um mamífero necessitando dela, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de qualquer seu subgrupo.

De preferência, um mamífero, conforme mencionado nos métodos desta invenção, é um ser humano.

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

Os compostos da presente invenção ou qualquer seu subgrupo podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para finalidades de administração. Como composições apropriadas, podem ser citadas todas as composições usualmente empregadas para se administrar fármacos sistemicamente. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente em forma de sal de adição, conforme o ingrediente ativo esteja combinado em adição sob mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, veículo este que pode assumir uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Essas composições farmacêuticas

- são desejáveis em forma de dosagem unitária adequadas, particularmente, para administração de maneira oral, retal, percutânea ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado, tais
- 5 como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e os similares, no caso de preparações líquidas orais, tais como suspensões, xaropes, elixíres, emulsões e soluções; ou veículos sólidos, tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e os similares, no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos.
- 10 Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as mais vantajosas formas unitárias de dosagem oral, em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo usualmente compreenderá água
- 15 estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, possam ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas, nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de salina e solução de glicose. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas, em cujo caso
- 20 veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e os similares podem ser empregados. Também incluídas são preparações em forma sólida, que se pretende sejam convertidas, pouco antes de usar, em preparações em forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de intensificação de penetração e/ou um agente umectante adequado, opcionalmente combinados
- 25 com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, aditivos estes que não introduzem um efeito deletério significativo na pele. Os aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para a preparação das composições desejadas. Essas composições podem ser administradas de várias maneiras, por exemplo, como um emplastro trans-
- 30 dérmico, como uma aplicação pontual, como uma pomada. Os compostos da presente invenção também podem ser administrados via inalação ou insuflação por meio de métodos e formulações empregadas na técnica para a

administração via esta maneira. Portanto, em geral, os compostos da presente invenção podem ser administrados aos pulmões na forma de uma solução, de uma suspensão ou de um pó seco. Qualquer sistema desenvolvido para a entrega de soluções, suspensões ou pós secos, via inalação ou insu-
5 flação oral ou nasal, são adequados para a administração dos presentes compostos.

Para auxiliar a solubilidade dos compostos de fórmula (I), podem ser incluídos nas composições, ingredientes adequados, por exemplo, ciclodextrinas. Ciclodextrinas apropriadas são α -, β -, γ -ciclodextrinas ou éteres e
10 seus éteres mistos, em que um ou mais dos grupos hidróxi das unidades de anidroglicose da ciclodextrina estão substituídas com C_{1-6} alquila, particularmente, metila, etila ou isopropila, por exemplo, β -CD metilada de maneira aleatória; hidróxi- C_{1-6} alquila, particularmente, hidroxietila, hidroxipropila ou hidroxibutila; carbóxi- C_{1-6} alquila, particularmente, carboximetila ou carboxie-
15 tila; C_{1-6} alquilcarbonila, particularmente, acetila. Especialmente valiosos como complexantes e/ou solubilizadores são β -CDs, β -CDs aleatoriamente metiladas, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD e (2-carboximetóxi) propil- β -CD, e em particular, 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD). Outro tipo de ciclodextrinas substituídas é sulfobutilciclo-
20 dextrinas.

O termo éter misto denota derivados de ciclodextrina, em que pelo menos dois grupos hidróxi de ciclodextrina estão eterificados com grupos diferentes, tais como, por exemplo, hidroxipropila e hidroxietila.

A substituição molar (SM) média é usada como uma medida do
25 número de mols médio de unidades alcóxi por mol de anidroglicose. O grau de substituição (GS) médio se refere ao número médio de hidroxilas substituídas por unidade de anidroglicose. Os valores de SM e de GS podem ser determinados por várias técnicas analíticas, tais como ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massa (EM) e espectroscopia de infra-
30 vermelho (IV). Dependendo da técnica usada, valores ligeiramente diferentes podem ser obtidos para um dado derivado de ciclodextrina. De preferência, conforme medido por espectrometria de massa, a SM varia desde 0,125

a 10 e o GS varia desde 0,125 a 3.

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

O termo "dispersão sólida", usado nas partes que se seguem, define um sistema em um estado sólido (conforme oposto a um estado líquido ou gasoso) compreendendo pelo menos dois componentes, no caso, o composto de fórmula (I) e o polímero solúvel em água, sendo que um componente está disperso mais ou menos uniformemente ao longo de ou outros componentes ou outros componentes (no caso, agentes de formulação farmaceuticamente aceitáveis adicionais, geralmente, conhecidos na técnica, estão incluídos, tais como plasticizantes, conservantes e os similares). Quando a dispersão dos componentes for tal que o sistema seja quimicamente e fisicamente uniforme ou completamente homogêneo ou consista em uma fase, conforme definida na termodinâmica, tal como uma dispersão sólida, será chamado de "uma solução sólida". Soluções sólidas são sistemas físicos preferidos porque os componentes aqui estão usualmente prontamente biodisponíveis aos organismos aos quais eles são administrados.

O termo "dispersão sólida" também compreende dispersões, que sejam menos completamente homogêneas do que soluções sólidas. Tais dispersões não são quimicamente e fisicamente completamente uniformes ou compreendem mais do que uma fase, por exemplo, sistemas tendo domínios ou pequenas regiões, nas quais composto de fórmula (I) amorfo, microcristalino ou cristalino, ou polímero solúvel em água, microcristalino ou cristalino, ou ambos, estão dispersos mais ou menos uniformemente em outra fase compreendendo polímero solúvel em água, ou composto de fórmula (I), ou uma solução sólida compreendendo composto de fórmula (I) e polímero solúvel em água. Os domínios são regiões dentro da dispersão sólida distintamente marcadas por alguma característica física, de tamanhos pequenos e distribuídas de maneira uniforme e aleatória ao longo de toda a dispersão sólida.

Existem várias técnicas para a preparação de dispersões sólidas incluindo extrusão em fusão, secagem por atomização e evaporação em solução. Depois de preparação das dispersões sólidas, os produtos obtidos podem ser, opcionalmente moídos e peneirados. O produto da dispersão sólida pode ser moído ou cominuído para formar partículas tendo um tamanho de partículas de menos do que 600 μm , de preferência, de menos do que 400 μm , e, mais preferivelmente, de menos do que 125 μm . As partículas preparadas conforme descrito anteriormente acima podem, então, ser formuladas por técnicas convencionais, em formas de dosagem farmacêuticas, tais como comprimidos e cápsulas.

Os polímeros solúveis em água, nas partículas, são polímeros que têm uma viscosidade aparente, quando dissolvidos em 20°C em uma solução aquosa à 2% (p/v), de 1 a 5.000 mPa.s, mais preferivelmente, de 1 a 700 mPa.s, e, mais preferivelmente, de 1 a 100 mPa.s. Por exemplo, polímeros solúveis em água adequados, incluem alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, hidroxialquilalquilceluloses, carboxialquilceluloses, sais de metais alcalinos de carboxialquilceluloses, carboxialquilalquilceluloses, ésteres de carboxialquilceluloses, amidos, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- e polissacarídeos, tais como trealose, ácido algínico ou seus sais de metais alcalinos e de amônio, carraginas, galactomananas, tragacanto, ágar-ágar, goma arábica, goma guar e goma xantana, ácidos poliacrílicos e os seus sais, ácidos polimetacrílicos e os seus sais, copolímeros de metacrilato, poli (álcool de vinila), polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona com acetato de vinila, combinações de poli (álcool de vinila) e polivinilpirrolidona, óxidos de polialquileno e copolímeros de óxido de etileno e de óxido de propileno. Polímeros solúveis em água preferidos são hidroxipropilmetilceluloses.

Também uma ou mais ciclodextrinas podem ser usadas como polímero solúvel em água, na preparação das partículas mencionadas acima, conforme é descrito no documento WO 97/18839. Essas ciclodextrinas incluem as ciclodextrinas não substituídas e substituídas, farmacêuticamente aceitáveis, conhecidas na técnica, mais particularmente, α , β ou γ .

ciclodextrinas ou os seus derivados farmacêuticamente aceitáveis.

Ciclodextrinas substituídas, que podem ser usadas para preparar as partículas descritas acima, incluem poliéteres descritos na patente norte-americana de número 3.459.731. Ciclodextrinas adicionalmente substituídas são aquelas descritas acima como agentes para auxiliar a solubilidade dos compostos de fórmula (I).

A razão do composto de fórmula (I) com relação ao polímero solúvel em água pode variar de maneira ampla. Por exemplo, razões de 1/100 a 100/1 podem ser aplicadas. Razões de interesse do composto de fórmula (I) com relação à ciclodextrina variam desde cerca de 1/10 a 10/1. Razões de maior interesse variam desde cerca de 1/5 a 5/1.

Adicionalmente, pode ser conveniente formular os compostos de fórmula (I) na forma de nanopartículas, que tenham um modificador de superfície adsorvido na sua superfície em uma quantidade suficiente para manter um tamanho de partículas médio eficaz de menos do que 1.000 nm. Acredita-se que modificadores de superfície úteis incluam aqueles que aderem fisicamente à superfície do composto de fórmula (I), mas, que não se liguem quimicamente ao composto e que possam ser selecionados a partir de excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de baixos pesos moleculares, produtos naturais e tensoativos. Modificadores de superfície incluem tensoativos não iônicos e aniônicos.

Ainda outra maneira interessante de se formular os compostos de fórmula (I) envolve uma composição farmacêutica, por meio do que os compostos de fórmula (I) são incorporados em polímeros hidrofílicos e aplicando-se esta mistura como um filme de revestimento sobre muitas contas pequenas, resultando, assim em uma composição que possa ser preparada de maneira conveniente e que seja adequada para preparar formas de dosagem farmacêutica para administração oral. Tais contas compreendem um núcleo central, arredondado ou esférico, um filme de revestimento de um polímero hidrofílico e um composto de fórmula (I) e, opcionalmente, uma camada de revestimento de selagem. Materiais adequados para uso como

núcleos nas contas são múltiplos, contando que os materiais sejam farmacêuticamente aceitáveis e tenham dimensões e resistência apropriadas. Exemplos de tais materiais são polímeros, substâncias inorgânicas, substâncias orgânicas e sacarídeos e seus derivados.

5 É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas anteriormente mencionadas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária, conforme usada aqui, se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade
10 predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o veículo farmacêutico necessário. Exemplos de tais formas de dosagem unitárias são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, *wafers*, supositórios, soluções ou suspensões injetáveis e os similares, e seus
15 múltiplos segregados.

Os técnicos especializados no tratamento de infecção por HIV poderiam determinar a quantidade diária eficaz a partir dos resultados de teste apresentados aqui. Em geral, contempla-se que uma quantidade diária eficaz seria desde 0,01 mg/Kg a 50 mg/Kg de peso corporal, mais preferi-
20 velmente, desde 0,1 mg/Kg a 10 mg/Kg de peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose necessária como duas, três, quatro ou mais subdoses, em intervalos apropriados ao longo do dia. Tais subdoses podem ser formuladas como formas de dosagem unitárias, por exemplo, contendo 1 a 1.000 mg, e, em particular, 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de do-
25 sagem unitária.

A dosagem exata e a frequência de administração depende do composto de fórmula (I) particular usado, da condição particular sendo trata-
da, da severidade da condição sendo tratada, da idade, peso e condição física geral do paciente particular, assim como de outra medicação que o
30 indivíduo possa estar tomando, conforme é bem-conhecido pelos técnicos especializados no assunto. Além disso, é evidente que a quantidade diária eficaz possa ser diminuída ou aumentada, dependendo da resposta do sujei-

to tratado e/ou dependendo da avaliação do médico prescrevendo os compostos da presente invenção. As faixas de quantidades diárias eficazes, mencionadas acima, são, portanto, somente diretrizes e não se pretende que limitem o escopo ou o uso da invenção em qualquer extensão.

5 Os presentes compostos de fórmula (I) podem ser usados isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como antirais, antibióticos, imunomoduladores ou vacinas para o tratamento de infecção virais. Eles também podem ser usados isoladamente ou em combinação com ou outros agentes profiláticos para a prevenção de infecções vi-
10 rais. Os presentes compostos podem ser usados em vacinas e métodos para proteção de indivíduos contra infecções virais durante um período de tempo estendido. Os compostos podem ser empregados em tais vacinas ou isoladamente ou em conjunto com outros compostos desta invenção ou em conjunto com outros agentes antirais de uma maneira consistente com a uti-
15 lização convencional de inibidores de transcriptase reversa em vacinas. Assim, os presentes compostos podem ser combinados com adjuvantes farmacologicamente aceitáveis convencionalmente empregados em vacinas, e administrados em quantidades profilaticamente eficazes para proteger indivíduos durante um período de tempo estendido contra infecção com HIV.

20 Além disso, a combinação de um ou mais compostos anti-retrovirais adicionais e um composto de fórmula (I) pode ser usada como um medicamento. Portanto, a presente invenção também se refere a um produto contendo (a) um composto de fórmula (I), e (b) um ou mais compostos anti-retrovirais adicionais, como uma preparação combinada para tratamento an-
25 ti-HIV simultâneo, separado ou seqüencial. Os fármacos diferentes podem ser combinados em uma preparação única em conjunto com veículos farmacologicamente aceitáveis. Os outros compostos anti-retrovirais podem ser quaisquer compostos anti-retrovirais conhecidos, tais como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), fos-
30 carneta-sódico (fosfono-formato trissódico); inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo (NRTIs), por exemplo, zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), entricitabina (FTC),

abacavir (ABC), D-D4FC (Reverset®), alovudina (MIV-310), amdoxovir (DAPD), elvucitabina (ACH-126.443), e os similares; inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo (NNRTIs), tais como delarvidina (DLV), e-favirenz (EFV), nevirapina (NVP), capravirina (CPV), calanolida A, TMC120, etravirina (TMC125), TMC278, BMS-561390, DPC-083 e os similares; inibidores de transcriptase reversa de nucleotídeo (NtRTIs), por exemplo, tenofovir (TDF) e disoproxil fumarato de tenofovir, e os similares; compostos do tipo TIBO (tetrahydroimidazo-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepina-2(1H)-ona e tiona), por exemplo, (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahydro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1H)-tiona; compostos do tipo α -APA (α -anilino-fenil-acetamida), por exemplo, α -[(2-nitrofenil) amino]-2,6-diclorobenzenoacetamida e os similares; inibidores de proteínas transativas, tais como inibidores de TAT, por exemplo, RO-5-3335; inibidores de REV; inibidores de protease, por exemplo, ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 ou LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC-126, BMS-232632, VX-175, DMP-323, DMP-450 (Mozenavir), nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232.632), palinavir, TMC-114, RO033-4649, fosamprenavir (GW433908 ou VX-175), P-1946, BMS 186.318, SC-55389a, L-756.423, tipranavir (PNU-140690), BILA 1096 BS, U-140690, e os similares; inibidores de entrada, que compreendem inibidores de fusão (por exemplo, T-20, T-1249), inibidores de ligação e inibidores co-receptores; os últimos compreendem os antagonistas de CCR5 e antagonistas de CXR4 (por exemplo, AMD-3100); exemplos de inibidores de entrada são enfuvirtida (ENF), GSK-873.140, PRO-542, SCH-417.690, TNX-355, maraviroc (UK-427.857); um inibidor de maturação, por exemplo, é PA-457 (Panacos Pharmaceuticals); inibidores da integrase viral; inibidores de ribonucleotídeo redutase (inibidores celulares), por exemplo, hidróxiuréia e os similares.

Por administração dos compostos da presente invenção com outros agentes antirais, que objetivam diferentes eventos no ciclo de vida viral, o efeito terapêutico destes compostos pode ser potencializado. Terapias de combinação, conforme descritas acima, exercem um efeito sinérgico na inibição da replicação de HIV porque cada componente da combinação

atua em um sítio diferente de replicação de HIV. O uso de tais combinações pode reduzir a dosagem de um dado agente anti-retroviral convencional, que seria necessário para um efeito terapêutico ou profilático desejado, quando comparado a quando aquele agente for administrado como uma monoterapia. Essas combinações podem reduzir ou eliminar os efeitos colaterais de terapia anti-retroviral única convencional, embora não interferindo com a atividade antiviral dos agentes. Essas combinações reduzem o potencial de resistência a terapias com agente único, embora minimizando qualquer toxicidade associada. Essas combinações também podem aumentar a eficácia do agente convencional sem aumentar a toxicidade associada.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados em combinação com agentes imunomoduladores, por exemplo, levamisol, bropirimina, anticorpo de α -interferona anti-humana, α -interferona, interleucina 2, metionina encefalina, dietilditiocarbamato, fator de necrose de tumor, naltrexona e os similares; antibióticos, por exemplo, isetiorato de pentamidina e os similares; agentes colinérgicos, por exemplo, tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina e os similares; bloqueadores de canal NMDA, por exemplo, memantina, para prevenir ou combater infecção e doenças ou sintomas de doenças associadas com infecções com HIV, tais como AIDS e ARC, por exemplo, demência. Um composto de fórmula (I) também pode ser combinado com outro composto de fórmula (I).

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

Os derivados de pirimidina desta invenção não somente atuam favoravelmente no que diz respeito a sua capacidade de inibir a replicação de Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), mas, também, mostram capacidade aperfeiçoada para inibir a replicação de cepas mutantes, em particular, cepas que exibam mutações duplas ou múltiplas no genoma viral, que

codifica transcriptase reversa. Os compostos desta invenção, portanto, podem encontrar uso no tratamento de pacientes infectados com HIV, que tenha se tornado resistente a um ou mais fármacos NNRTI (fármacos de Inibidor de Transcriptase Reversa de não Nucleosídeo) conhecidas, cepas estas a que se refere como cepas de HIV resistentes a fármacos ou a multifármacos.

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

Exemplos

10 Exemplo 1

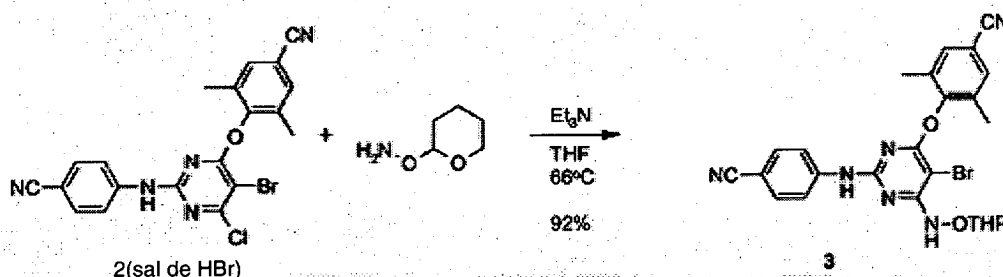
A 2,11 g de 4-[(4,6-dicloro-2-pirimidinil) amino] benzonitrila (0,00796 mol) foram adicionados 500 mL de CHCl_3 e a mistura foi agitada durante 30 minutos para permitir a dissolução de quase todo o composto de partida. 1-Bromo-2,5-pirrolidinodiona (0,0397 mol) foi adicionado em uma porção e a mistura de reação foi agitada à temperatura. Depois de cerca 30 minutos, a mistura se tornou uma solução laranja-clara e a reação se tornou progressivamente avermelhada com o tempo. Depois de 40 horas, TLC e HPLC/MS mostraram que a reação foi completa. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna instantânea de sílica-gel de usando-se CH_2Cl_2 como eluente. As frações contendo o produto desejado foram isoladas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi recristalizado a partir de acetonitrila para fornecer 1,51 g de 4-[(5-bromo-4,6-dicloro-2-pirimidinil) amino] benzonitrila, rendimento 55% (intermediário 1).

Exemplo 2

25 Uma mistura de 0,47 g de 4-hidróxi-3,5-dimetilbenzonitrila (0,00320 mol) e 1,4-dioxano (3 mL) foram adicionados a um tubo de pressão sob gás de argônio. 0,13 g de NaH a 60% (0,00320 mol) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 2 minutos. 1-Metil-2-pirrolidinona (3 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 10 minutos. O intermediário 1 30 (0,00291 mol) foi adicionado e a mistura foi aquecida em um tubo selado a 155°C durante 16 horas. A mistura foi vertida em água (15 mL). O tubo foi lavado com água, 1,4-dioxano (11 mL) e novamente com água e as lava-

gens foram combinadas com a fase de água na qual a mistura de reação tinha sido vertida. A solução assim obtida foi agitada durante 15 minutos e colocada no refrigerador. O material resultante foi filtrado para se obter 1,43 g de 4-[[5-bromo-6-cloro-2-[(4-ciano-fenil) amino]-4-pirimidinil] óxi]-3,5-dimetil-benzonitrila, rendimento 45 % (intermediário 2).

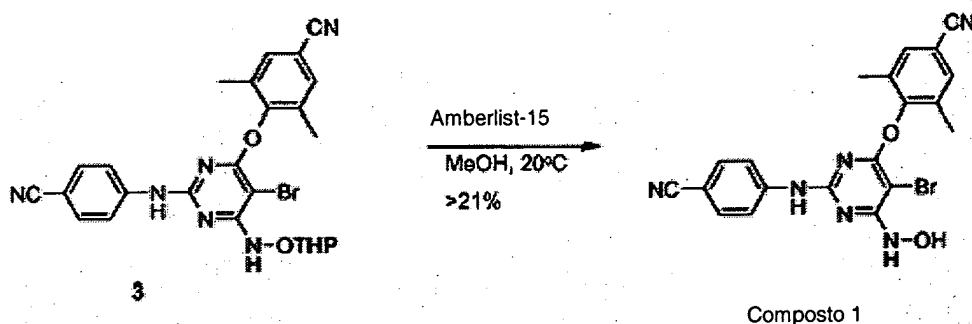
Exemplo 3: síntese de 4-[[6-tetrahidropiranilóxilamino-5-bromo-2-[(4-ciano-fenil) amino]-4-pirimidinil] óxi]-3,5-dimetil-benzonitrila



Uma mistura do sal de HBr de intermediário 2 (1,55 g, 2,89 mmol), obtido conforme descrito no Exemplo 2, trietilamina (1,43 mL, 1,04 g, 10,2 mmol, 3,5 equivalentes) e O-(tetrahidro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (2,00 g, 17,1 mmols, 5,9 equivalentes) foi refluxado em THF (30 mL) durante uma noite. Análise LCMS mostrou 50% de conversão. Outra batelada de O-(tetrahidro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (1,00 g, 8,54 mmols, 3 equivalentes) foi adicionada e a mistura de reação foi refluxada durante o fim de semana. Análise LCMS mostrou conversão completa. A mistura de reação foi resfriada, sílica-gel foi adicionada e o THF foi evaporado. Cromatografia em coluna usando heptano/EtOAc 2/1 contendo 0,3% de trietilamina deu 2,7 g de óleo amarelo, que foi absorvido em EtOAc, lavado duas vezes com NH_4Cl saturado, água e salmoura. Depois de secagem com Na_2SO_4 , 1,43 g (92%) de uma espuma amarelo esbranquiçado foram obtidos (intermediário 3).

Análise LCMS (4 mL/min de gradiente linear t_0 100% 10 mM de HCOOH aquoso/acetonitrila para t_{10} 100% 10 mM HCOOH aquoso/acetonitrila, UV-DAD): 98% de pureza, $t = 7,2$ minutos, espectro de massa m/z 533, 535 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplo 4: síntese 4-[[6-hidroxilamina-5-bromo-2-[(4-cianofenil) amino]-4-pirimidinil] óxi]-3,5-dimetil-benzonitrila



Uma mistura do intermediário 3 (1,40 g, 2,61 mmols) e Amberlist-15 (1,10 g, 80% em peso) em metanol foi agitada durante uma noite, à temperatura ambiente, sob argônio. O Amberlist-15 foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado, absorvido em THF, e ligado a sílica-gel. Cromatografia em coluna usando heptano/EtOAc 1/1 deu somente separação parcial. As frações puras foram evaporadas e o sólido restante foi agitado em diclorometano e filtrado para dar 250 mg (21%) de composto 1, como um sólido branco. As frações mistas continham também o produto desejado, mas, estas não foram adicionalmente purificadas e analisadas; pf 211°C (decomposição).

^1H RMN (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).

Análise LCMS (1 ml/min gradiente linear t_0 95% 10 mM HCOOH aquoso/acetonitrila para t_{15} 5% 10 mM HCOOH aquoso/acetonitrila, UV-DAD): 98% de pureza, $t = 9,90$ minutos, espectro de massa m/z 449, 451 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplo 5: formulações

Cápsulas

O composto 1, que é o composto descrito no Exemplo 4, é dissolvido em solvente orgânico, tal como etanol, metanol ou cloreto de metileno, de preferência, uma mistura de etanol e cloreto de metileno. Polímeros, tal como copolímero de polivinilpirrolidona com acetato de vinila (PVP-VA) ou hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), tipicamente 5 mPa.s, são dissolvidos em solventes orgânicos, tal como etanol, metanol, cloreto de metileno. Adequadamente, o polímero é dissolvido em etanol. O polímero e soluções de composto são misturados e subsequenteemente secados por atomização. A razão de composto/polímero é selecionado a partir de 1/1 a 1/6. As faixas de

intermediário podem ser 1/1,5 e 1/3. Uma razão adequada pode ser de 1/6. O pó secado por atomização, uma dispersão sólida, é subsequente-mente acondicionado em cápsulas para administração. A carga de fármaco em uma cápsula varia entre 50 e 100 mg dependendo do tamanho de cápsula usado.

Comprimidos revestidos com filme

Preparação do Núcleo de Comprimido

Uma mistura de 100 g do composto 1, 570 g de lactose e 200 g de amido é bem homogeneizada e em seguida umedecida com uma solução de 5 g de dodecil sulfato de sódio e 10 g de polivinilpirrolidona em cerca de 200 g de água. A mistura em pó úmida é peneirada, secada e peneirada novamente. Então, 100 g de celulose microcristalina e 15 g de óleo vegetal hidrogenado são adicionados. O todo é bem misturado e prensado em comprimidos, produzindo 10000 comprimidos, cada um compreendendo 10 mg do ingrediente ativo.

Revestimento

A uma solução de 10 g de metil-celulose em 75 mL de etanol desnaturado, é adicionada uma solução de 5 g de etilcelulose em 150 mL de diclorometano. Então, foram adicionados 75 mL de diclorometano e 2,5 mL de 1,2,3-propanotriol. 10 g de polietileno glicol são derretidos e dissolvidos em 75 mL de diclorometano. A última solução é adicionada à primeira e, então, foram adicionados 2,5 g de octadecanoato de magnésio, 5 g de polivinilpirrolidona e 30 mL de suspensão colorida concentrada e o todo é homogenizado. Os núcleos de comprimido são revestidos com a mistura assim obtida em um aparelho de revestimento.

Exemplo 6: espectro antiviral

Por causa da crescente emergência de cepas de HIV resistentes a fármacos, os presentes compostos foram testados com relação à sua potência contra cepas de HIV clinicamente isoladas abrigando várias mutações. Essas mutações estão associadas com a resistência a inibidores de transcriptase reversa e resultam em vírus que mostram vários graus de resistência cruzada fenotípica aos fármacos comercialmente disponíveis atu-

almente, tais como, por exemplo, AZT e delavirdina.

A atividade antiviral do composto da presente invenção é avaliada na presença de HIV de tipo selvagem e de mutantes de HIV portando mutações no gene de transcriptase reversa. A atividade dos compostos é avaliada usando-se um ensaio celular e a atividade residual é expressa em valores de pEC_{50} . As colunas IIIB e A-G na tabela listam os valores de pEC_{50} contra várias cepas IIIB, A-G.

Cepa IIIB é cepa HIV-LAI de tipo selvagem;

Cepa A contém mutação Y181C em HIV transcriptase reversa,

10 Cepa B contém mutação K103N em HIV transcriptase reversa,

Cepa C contém mutação L100I em HIV transcriptase reversa,

Cepa D contém mutação Y188L e S162K em HIV transcriptase reversa,

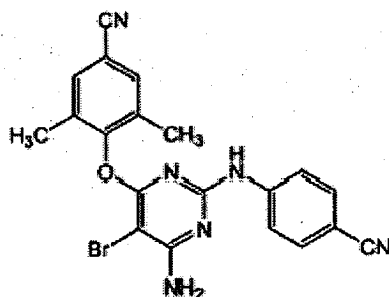
Cepa E contém mutações L100I e K103N em HIV transcriptase reversa,

Cepa F contém mutações K101E e K103N em HIV transcriptase reversa.

15 Cepa G contém mutações L100I, K103N, E138G, V179I, Y181C, L214F, V276V/I e A327A/V em HIV transcriptase reversa.

Composto 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

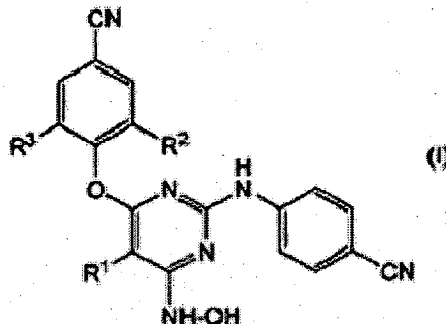
O composto A é um composto que tinha sido revelado no documento WO 00/27825 e tem a seguinte estrutura:



20 Comparado ao composto de referência A, o composto 1 mostrou atividade aperfeiçoada contra cepas mutantes duplas, tais como as cepas E e F. O composto 1, em particular, exibiu a atividade aperfeiçoada contra a cepa G com mutações múltiplas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



um sal de adição farmacêuticamente aceitável; ou uma sua forma estereo-
quimicamente isomérica, em que

5 R¹ é halo;

R² e R³ cada um independentemente, são C₁₋₆ alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é cloro
ou bromo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é
10 bromo.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 3, em que R² e R³ são metila.

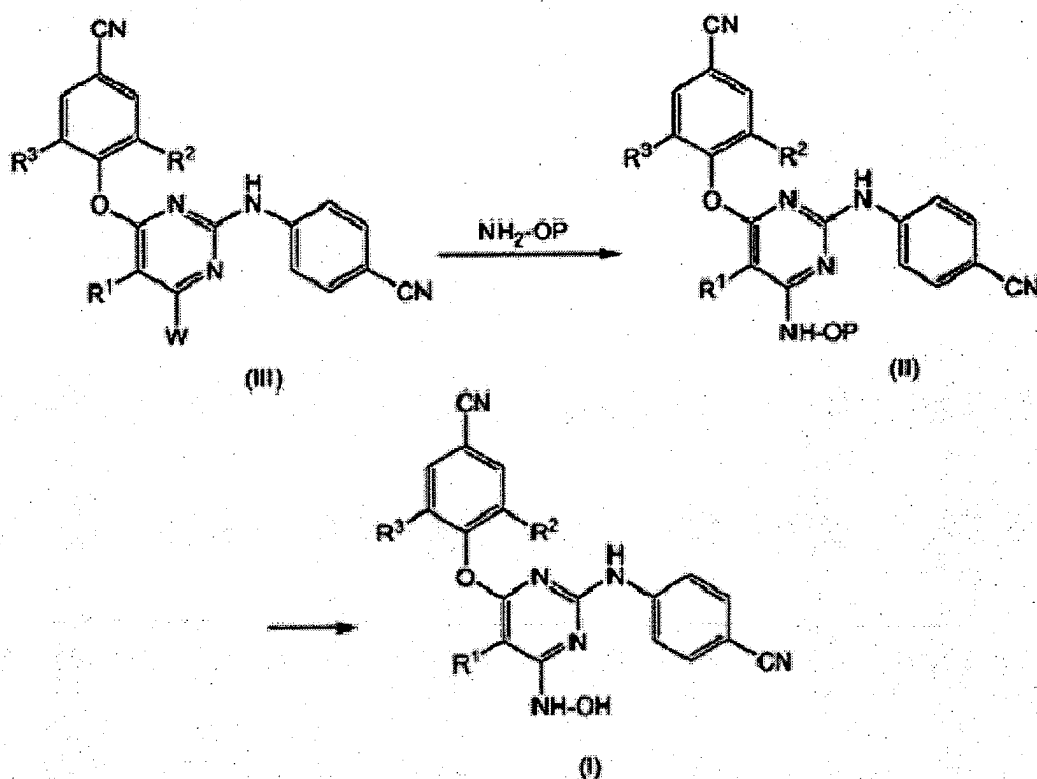
5. Composição farmacêutica compreendendo um veículo farma-
ceuticamente aceitável e, como um ingrediente ativo, uma quantidade tera-
15 peuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das
reivindicações 1 a 4.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 4, para uso como um medicamento.

7. Processo para preparação de uma composição como definida
20 na reivindicação 5, o processo compreendendo a mistura de maneira íntima
do ingrediente ativo e do veículo.

8. Processo para a preparação de um composto como definido
em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por reação de um
intermediário (III) com uma hidroxilamina protegida, obtendo-se assim um
25 intermediário (II); e, subsequente, desproteção do intermediário (II),

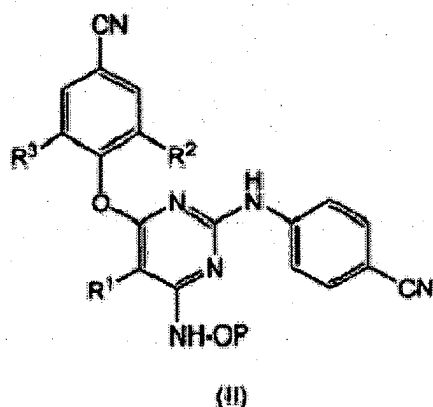
obtendo-se assim os produtos finais (I):



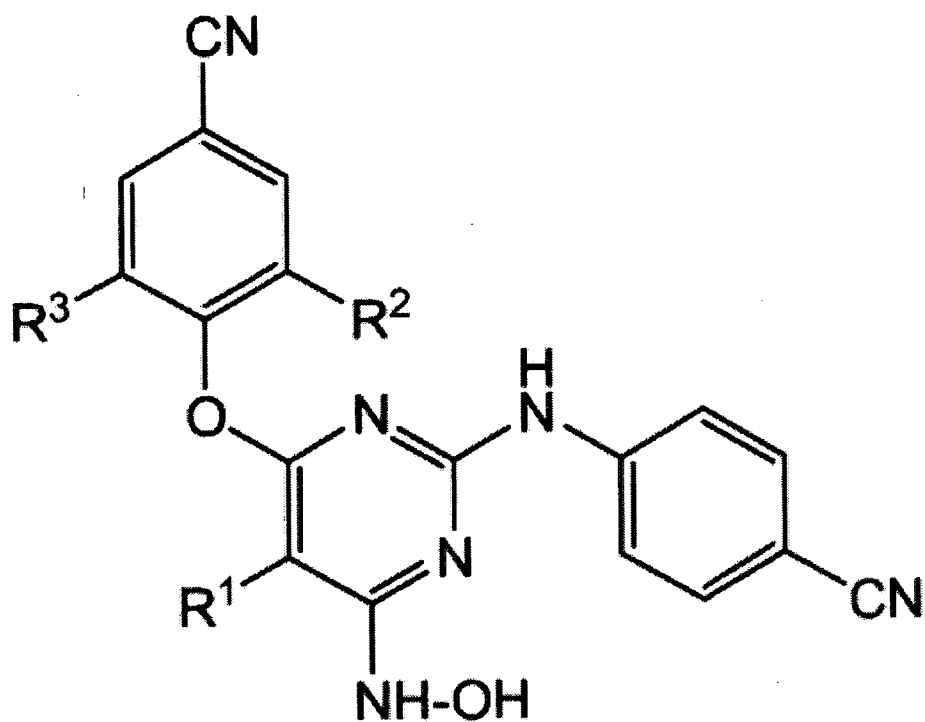
e, se desejado, a preparação de uma forma de sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável dos compostos de fórmula (I), por seu tratamento com um ácido farmacologicamente aceitável.

5

9. Composto químico de fórmula



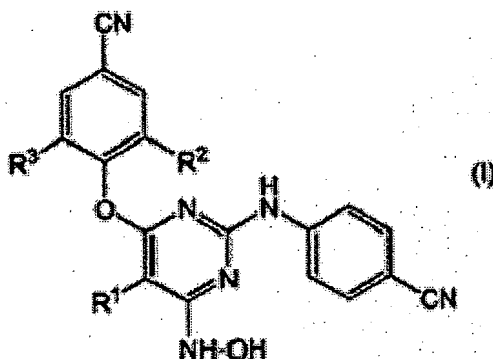
ou um seu sal de adição de ácido; ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica, em que R¹, R² e R³ são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e P é um grupo de proteção de hidróxi, em particular, P é tetrahidro-2H-piran-2-ila.



RESUMO

Patente de Invenção: "2-(4-CIANO-FENIL)-O-HIDROXILAMINA-PIRIMIDINAS QUE INIBEM HIV".

A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de HIV de sais de adição farmacêuticamente aceitáveis de fórmula (I);



ou suas formas estereoquimicamente isomérica, em que R¹ é halo; R² e R³, cada um independentemente, são C₁₋₆ alquila; composições farmacêuticas contendo estes compostos como ingrediente ativo e processos para preparação desses compostos e composições.