



Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0310021-9

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0310021-9

(22) Data do Depósito: 13/05/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 20/11/2003

(51) Classificação Internacional: A61K 31/505; A61K 31/506; A61K 31/535; A61P 15/02; A61P 31/02; A61P 31/18

(30) Prioridade Unionista: EP 02 076897.4 de 13/05/2002

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO 4-[[4-[(2,4,6-TRIMETILFENIL)AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILU OU UM SAL DE ADIÇÃO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DE MESMO

(73) Titular: JANSSEN SCIENCES IRELAND UC. Endereço: Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, IRLANDA(IE)

(72) Inventor: JENS MARCEL VAN ROEY; MARIE-PIERRE T.M.M.G. DE BETHUNE; PAUL STOFFELS

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 13/03/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 13/03/2018

Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO 4-[[4-[(2,4,6-TRIMETILFENIL)AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILO OU UM SAL DE ADIÇÃO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO"**.

5 A presente invenção refere-se à atividade microbicida de alguns inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos contendo pirimidina ou triazina (NNRTIs), em particular, a presente invenção refere-se à aplicação de derivados de pirimidina ou triazina na fabricação de um medicamento para a prevenção da transmissão do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) ou
10 infecção por HIV em seres humanos, em particular a transmissão sexual. Também refere-se a composições farmacêuticas adaptadas para serem aplicadas no local onde ocorre o intercuro sexual ou contato íntimo relacionado.

Mundialmente, a rota heterossexual é o modo predominante de transmissão da AIDS. No entanto, surgiram demandas por medidas que bloqueiem a disseminação sexual da infecção pelo HIV. Como não há tratamento ou vacina eficaz contra a AIDS, as medidas preventivas são as únicas ferramentas que podem reduzir atualmente a transmissão do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). O uso consistente e correto de preservativos representa uma barreira eficaz para prevenir a transmissão do HIV. No entanto, a redução da aquisição de infecção pode ser somente reduzida significativamente se forem usados preservativos para quase todos os intercursos sexuais; um resultado que não pode ser atingido apesar de intensivos programas de prevenção para aumentar o uso de preservativos.

O desenvolvimento de microbicidas para uso tópico pode representar uma alternativa eficaz para os preservativos. Um microbicida é qualquer agente que mata ou inativa micróbios causadores de doença. De acordo com a Associação Internacional de Médicos no TRATAMENTO da AIDS (IAPAC), a definição de microbicidas também inclui intervenções que podem bloquear ou prevenir infecção, bem como amplificação das defesas naturais do corpo para prevenir infecção através do ato sexual.

25
30 Idealmente, os microbicidas devem ter pouco ou nenhum efeito colateral em uma concentração microbicida eficaz. Um aspecto a este res-

peito é que a droga usada como microbicida deve ter pouca ou nenhuma atividade imunossupressiva em uma concentração microbicida eficaz. Além disso, o microbicida ideal deve resistir suficientemente a temperaturas variáveis e funcionar de modo aceitável dentro de faixas de pH variadas (faixas de níveis alcalinos e ácidos na vagina). Além disso, não deve eliminar os lactobacilos benéficos naturais que residem na vagina e regulam a saúde vaginal.

Estudos demonstraram que a transmissão do HIV através de mecanismos biológicos diretos está facilitada em uma pessoa já infectada com uma doença sexualmente transmissível (DST) (Fleming et al. Sexually Transmitted Infections (1999 Feb), 75(1), 3-17). Feridas, lesões e inflamações provocadas por doenças sexualmente transmissíveis comprometem algumas barreiras físicas para a doença. Por estes motivos, tomar medidas para prevenir a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis é uma estratégia valiosa na luta contra a infecção pelo HIV. Vários microbicidas em provas clínicas humanas contêm ingredientes tipo detergente, os quais podem provocar lesões nos epitélios vaginal e cervical. Produtos espermicidas contendo biodetergentes podem inativar o HIV *in vitro*. No entanto, foi demonstrado que semelhantes biodetergentes podem exacerbar úlceras genitais e facilitar a transmissão do HIV quando testados *in vivo*.

Além de tensoativos, os quais agem diretamente sobre a partícula viral, drogas que bloqueiam as etapas iniciais da multiplicação do HIV tais como drogas anti-retrovirais estão sendo submetidas à avaliação pré-clínica. Vários anti-retrovirais inclusive inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos (NNRTIs) foram testados *in vitro* com resultados variáveis. Até o momento, não foi publicada evidência sobre a eficácia *in vivo* dos inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos como agentes microbicidas.

Foi descoberto agora que os compostos de pirimidina e triazina da presente invenção apresentam atividade microbicida pelo fato de que estes compostos têm a capacidade de prevenir a infecção por HIV.

Além disso, os compostos de pirimidina e triazina da presente

invenção também apresentaram atividade microbicida contra patógenos de doenças sexualmente transmissíveis tais como *Haemophilus ducreyi*, ao mesmo tempo que mantendo sua compatibilidade com lactobacilos e a flora vagina normal. O efeito de cura derivado dos compostos presentes sobre os

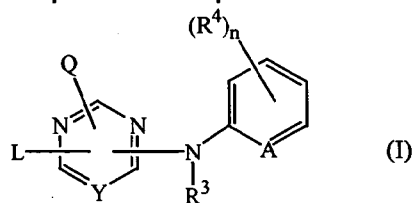
5 cancróides provocados por *Haemophilus ducreyi*, contribui significativamente para a prevenção de infecção sistêmica por HIV.

EP 1002795, WO 99/50250, WO 99/50256 e WO 00/27828 descrevem compostos que inibem a replicação do vírus do HIV nas células T-4 humanas através de uma interação com a enzima transcriptase reversa do

10 HIV.

Descrição da invenção

A presente invenção refere-se à aplicação de compostos tendo a fórmula (I), (II) e (III) em que um composto de fórmula (I) corresponde a



um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável ou uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, em que

15

Y é CR⁵ ou N;

A é CH, CR⁴ ou N;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Q é -NR¹R² ou quando Y é CR⁵ então Q também pode ser hidrogênio;

20

R¹ e R² são cada um selecionado de modo independente entre hidrogênio, hidróxi, C₁₋₁₂ alquila, C₁₋₁₂ alquilóxi, C₁₋₁₂ alquilcarbonila, C₁₋₁₂ alquiloxycarbonila, arila, amino, mono- ou di(C₁₋₁₂ alquil)amino, mono- ou di(C₁₋₁₂ alquil)aminocarbonila em que cada um dos grupos supracitados C₁₋₁₂ alquila opcionalmente e cada um individualmente pode ser substituído com

25 um ou dois substituintes cada um selecionado de modo independente entre hidróxi, C₁₋₆ alquilóxi, hidróxiC₁₋₆ alquilóxi, carboxila, C₁₋₆ alquiloxycarbonila, ciano, amino, imino, aminocarbonila, aminocarbonilamino, mono- ou di(C₁₋₆

alquil)amino, arila e Het; ou

R^1 e R^2 tomados juntos podem formar pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, azido ou mono- ou di(C_{1-12} alquil)amino C_{1-4} alquilideno;

R^3 é hidrogênio, arila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilo-
5 xicarbonila, C_{1-6} alquila substituída com C_{1-6} alquiloxicarbonila; e

Cada R^4 de modo independente é hidróxi, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, ciano, amino-carbonila, nitro, amino, trihalometila, trihalometilóxi, ou quando Y é CR^5 então R^4 também pode representar C_{1-6} alquila substituída com ciano ou aminocarbonila;

10 R^5 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

L é $-X^1-R^6$ ou $-X^2-Alk-R^7$ em que

R^6 e R^7 , cada um, de modo independente são fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, formila, ciano, nitro, amino, e trifluorometila; ou quando Y é CR^5 então R^6 e R^7 também podem ser selecionados entre fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um, selecionados de modo independente entre aminocarbonila, trihalometilóxi e trihalometila; ou quando Y é N então R^6 e R^7 também podem ser
15 selecionados entre indanila ou indolila, cada uma das referidas indanila ou indolila pode ser substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, formila, ciano, nitro, amino, e trifluorometila; quando R^6 é opcionalmente indanila ou indolila substituída, está preferencialmente ligado ao restante da molécula através do anel fenila fundido., por exemplo, R^6 é convenientemente 4-, 5-, 6- ou 7-
20 indolila;

X^1 e X^2 são cada um de modo independente $-NR^3-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ ou $-S(=O)_2-$;

30 Alk é C_{1-4} alcanodiíla; ou

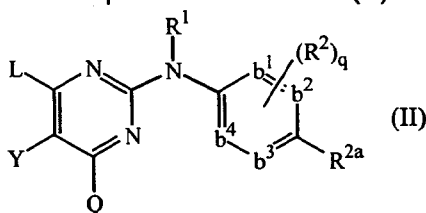
quando Y é CR^5 então L também pode ser selecionado entre C_{1-10} alquila, C_{3-10} alquenila, C_{3-10} alquinila, C_{3-7} cicloalquila, ou C_{1-10} alquila

substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente entre C₃₋₇ cicloalquila, indanila, indolila e fenila, em que a referida fenila, indanila e indolila pode ser substituído com um, dois, três, quatro ou onde possível cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, hidróxi, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, aminocarbonila, C₁₋₆ alquilocarbonila, formila, nitro, amino, trihalometila, trihalometilóxi e C₁₋₆ alquilcarbonila;

arila é fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, nitro e trifluorometila;

Het é um radical heterocíclico alifático ou aromático; o referido radical heterocíclico alifático é selecionado entre pirrolidinila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofurana e tetraidrotienila em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos alifáticos pode ser opcionalmente substituído com um grupo oxo; e o referido radical heterocíclico aromático é selecionado entre pirrolila, furanila, tienila, piridila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos aromáticos pode ser opcionalmente substituído com hidróxi;

e, em que um composto de fórmula (II) corresponde a



um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, amina quaternária e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que

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

$-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1);

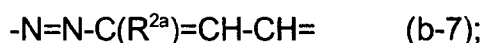
$-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-2);

$-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-3);

$-N=CH-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-4);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-N=$ (b-5);

$-CH=N-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-6);



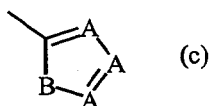
q é 0, 1, 2; ou onde possível q é 3 ou 4;

R¹ é hidrogênio, arila, formila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, C₁₋₆ alquila substituída com formila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila;

R^{2a} é ciano, aminocarbonila, mono- ou di(metil)aminocarbonila, C₁₋₆ alquila substituída com ciano, aminocarbonila ou mono- ou di(metil)aminocarbonila, C₂₋₆ alquenila substituída com ciano, ou C₂₋₆ alquinila substituída com ciano;

10 cada R² de modo independente é hidróxi, halo, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com ciano ou -C(=O)R⁶, C₃₋₇ cicloalquila, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou ciano, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou ciano, C₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C₁₋₆ alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalo-

15 metiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ ou um radical de fórmula



em que cada A de modo independente é N, CH ou CR⁶;

B é NH, O, S ou NR⁶;

20 p é 1 ou 2; e

R⁶ é metila, amino, mono- ou dimetilamino ou polihalometila;

L é C₁₋₁₀ alquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, C₃₋₇ cicloalquila, por meio da qual cada um dos referidos grupos alifáticos pode ser substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente entre

25 * C₃₋₇ cicloalquila,

* indolila ou isoindolila, cada um opcionalmente substituída com um, dois, três ou quatro substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, C₁₋₆ alquila, hidróxi, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, aminocarbonila, nitro, amino, polihalometila, polihalometilóxi e C₁₋₆ alquilcarbonila,

30 * fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila, em que

cada um dos referidos anéis aromáticos pode ser opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre os substituintes definidos em R²; ou

L é -X-R³ em que

5 R³ é fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila, em que cada um dos referidos anéis aromáticos pode ser opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre os substituintes definidos em R²; e

10 X é -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- ou -S(=O)₂-;

Q representa hidrogênio, C₁₋₆ alquila, halo, polihaloC₁₋₆ alquila ou -NR⁴R⁵; e

R⁴ e R⁵ são, cada um, selecionados de modo independente entre hidrogênio, hidróxi, C₁₋₁₂ alquila, C₁₋₁₂ alquilóxi, C₁₋₁₂ alquilcarbonila, C₁₋₁₂ alquiloxicarbonila, arila, amino, mono- ou di(C₁₋₁₂ alquil)amino, mono- ou di(C₁₋₁₂ alquil)aminocarbonila em que cada um dos grupos supracitados C₁₋₁₂ alquila opcionalmente e cada um individualmente pode ser substituído com um ou dois substituintes cada um selecionado de modo independente entre hidróxi, C₁₋₆ alquilóxi, hidróxi C₁₋₆ alquilóxi, carboxila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, ciano, amino, imino, mono- ou di(C₁₋₆ alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, arila e Het; ou

15

20

R⁴ e R⁵ tomados juntos podem formar pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, azido ou mono- ou di(C₁₋₁₂ alquil)aminoC₁₋₄ alquilideno;

25 Y representa hidróxi, halo, C₃₋₇ cicloalquila, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com ciano ou -C(=O)R⁶, C₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C₁₋₆ alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ ou arila;

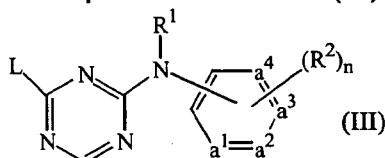
30

arila é fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou

cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, nitro, polihaloC₁₋₆ alquila e polihaloC₁₋₆ alquilóxi;

Het é um radical heterocíclico alifático ou aromático; o referido radical heterocíclico alifático é selecionado entre pirrolidinila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofuranila e tetraidrotienila em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos alifáticos pode ser opcionalmente substituído com um grupo oxo; e o referido radical heterocíclico aromático é selecionado entre pirrolila, furanila, tienila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos aromáticos pode ser opcionalmente substituído com hidróxi; Het pretende incluir todas as formas isoméricas possíveis dos heterociclos mencionados na definição de Het, por exemplo, pirrolila também inclui 2*H*-pirrolila; o radical Het pode ser ligado ao restante da molécula de fórmula (II) através de qualquer carbono ou heteroátomo do anel conforme apropriado, deste modo, por exemplo, quando o heterociclo é piridinila, pode ser 2-piridinila, 3-piridinila ou 4-piridinila;

e, em que um composto de fórmula (III) corresponde a



um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, amina quaternária e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que

-a¹=a²-a³=a⁴- representa um radical bivalente de fórmula

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

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

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

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

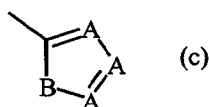
-N=N-CH=CH- (a-5);

n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e no caso em que -a¹=a²-a³=a⁴- é (a-1), então n também pode ser 5;

R¹ é hidrogênio, arila, formila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆

alquilocarbonila, C₁₋₆ alquila substituída com formila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₆ alquilocarbonila; e

- 5 cada R² de modo independente é hidróxi, halo, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com ciano ou -C(=O)R⁴, C₃₋₇ cicloalquila, C₂₋₆ alquenila
 5 opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou ciano, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou ciano, C₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquilocarbonila, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C₁₋₆ alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalo-
 metiltio, -S(=O)_pR⁴, -NH-S(=O)_pR⁴, -C(=O)R⁴, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -
 10 NHC(=O)R⁴, -C(=NH)R⁴ ou um radical de fórmula



em que cada A de modo independente é N, CH ou CR⁴;

B é NH, O, S ou NR⁴;

p é 1 ou 2; e

R⁴ é metila, amino, mono- ou dimetilamino ou polihalometila;

- 15 L é C₁₋₁₀ alquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, C₃₋₇ cicloalquila, por meio do qual cada um dos referidos grupos alifáticos pode ser substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente entre

- * C₃₋₇ cicloalquila,
 - * indolila ou isoindolila, cada uma opcionalmente substituída com
- 20 um, dois, três ou quatro substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, C₁₋₆ alquila, hidróxi, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, aminocarbonila, nitro, amino, polihalometila, polihalometilóxi e C₁₋₆ alquilcarbonila,

- * fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila, em que
- 25 cada um dos referidos anéis aromáticos pode ser opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre os substituintes definidos em R²; ou

L é -X-R³ em que

- R³ é fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila, em que
- 30 cada um dos referidos anéis aromáticos pode ser opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de

modo independente entre os substituintes definidos em R²; e

X é -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)-
ou -S(=O)₂-;

arila é fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou
5 cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo,
C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, nitro, polihaloC₁₋₆ alquila e
polihaloC₁₋₆ alquilóxi;

com a condição de que compostos de fórmula (III) em que

* L é C₁₋₃ alquila; R¹ é selecionado entre hidrogênio, etila e metila;
10 -a¹=a²-a³=a⁴- representa um radical bivalente de fórmula (a-1); n é 0 ou 1 e
R² é selecionado entre flúor, cloro, metila, trifluorometila, etilóxi e nitro; ou

* L é -X-R³, X é -NH-; R¹ é hidrogênio; -a¹=a²-a³=a⁴- representa um
radical bivalente de fórmula (a-1); n é 0 ou 1 e R² é selecionado entre cloro,
15 metila, metilóxi, ciano, amino e nitro e R³ é fenila, opcionalmente substituído
com um substituinte selecionado ente cloro, metila, metilóxi, ciano, amino e
nitro;

e os compostos

* N,N'-dipiridinil-(1,3,5)-triazina-2,4-diamina;

* (4-cloro-fenil)-(4(1-(4-isobutil-fenil)-etil)-(1,3,5) triazin-2-il)amina
20 não estão incluídos;

na fabricação de um medicamento útil para prevenir a trans-
missão de ou infecção com HIV, particularmente através de intercuro sexu-
al ou contato íntimo relacionado entre parceiros. Em particular, a aplicação
de um composto de fórmula (I), (II) ou (III) na fabricação de um medica-
25 mento tópico útil para prevenir a transmissão de ou infecção com HIV.

Portanto, a presente invenção também refere-se a um método
para prevenir a transmissão de ou infeção com HIV, particularmente através
do intercuro sexual ou contato íntimo relacionado entre parceiros, cujo
método compreende administrar, em particular administrar topicamente, a
30 um ser humano uma quantidade eficaz, em particular uma quantidade eficaz
microbicida, de um composto microbicida de fórmula (I), fórmula (II) ou fór-
mula (III).

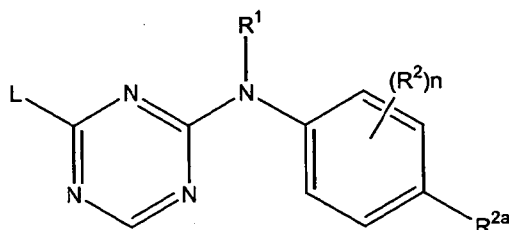
Convenientemente, a presente invenção refere-se à aplicação de um composto de fórmula (I), (II) ou (III) na fabricação de um medicamento microbicida útil para prevenir a transmissão do HIV em que Y no composto de fórmula (II) representa hidróxi, halo, C₃₋₇ cicloalquila, C₂₋₆ alquênila opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio, C₁₋₆ alquila substituída com ciano ou -C(=O)R⁶, C₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquilocarbonila, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C₁₋₆ alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ ou arila.

O termo intercuro sexual ou contato íntimo relacionado entre parceiros compreende sexo vaginal, sexo anal, sexo oral e contato de partes do corpo com fluidos do parceiro sexual infectados com HIV, em particular sêmen. Particularmente, o termo intercuro sexual ou contato íntimo relacionado entre parceiros constitui sexo vaginal, anal ou oral, mais particularmente sexo vaginal.

Acredita-se que os locais de contato mais responsáveis pela transmissão do HIV através de intercuro sexual ou contato íntimo relacionado entre parceiros são os genitais, o reto, a boca, as mãos, o abdômen inferior, e a parte superior das coxas.

O termo "parceiros" conforme mencionado anteriormente neste relatório ou nas partes que se seguem define dois ou mais animais de sangue quente, em particular seres humanos, que sejam sexualmente ativos uns com os outros, isto é, que tenham intercuro sexual uns com os outros ou que tenham contato íntimo uns com os outros para atividades sexuais.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se à aplicação de compostos tendo a fórmula (IV), em que um composto de fórmula (IV) corresponde a



um N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, amina quaternária e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que

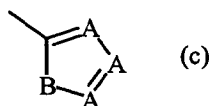
n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

R^1 é hidrogênio, arila, formila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, C_{1-6} alquila substituída com formila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alquiloxicarbonila; e

R^{2a} é ciano; aminocarbonila; mono- ou dimetilaminocarbonila; C_{1-6} alquila opcionalmente substituído com ciano, aminocarbonila, ou mono- ou dimetilaminocarbonila;

C_{2-6} alquenila substituída com ciano; e C_{2-6} alquinila substituída com ciano;

cada R^2 de modo independente é hidróxi, halo, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com ciano ou $-C(=O)R^4$, C_{3-7} cicloalquila, C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou ciano, C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio ou ciano, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiloxicarbonila, carboxila, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, polihalometila, polihalometilóxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^4$, $-NH-S(=O)_pR^4$, $-C(=O)R^4$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^4$, $-C(=NH)R^4$ ou um radical de fórmula



em que cada A de modo independente é N , CH ou CR^4 ;

B é NH , O , S ou NR^4 ;

p é 1 ou 2; e

R^4 é metila, amino, mono- ou dimetilamino ou polihalometila;

L é C_{1-10} alquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, C_{3-7} cicloalquila, cada um dos referidos grupos alifáticos substituído com fenila, o qual pode ser opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre os substituintes definidos em R^2 ; ou

L é $-X-R^3$ em que

R^3 é fenila, opcionalmente substituída com um, dois, três, quatro

ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre os substituintes definidos em R²; e

X é -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- ou -S(=O)₂-;

5 arila é fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, nitro, polihaloC₁₋₆ alquila e polihaloC₁₋₆ alquilóxi;

10 com a condição de que o composto 2,4-di-p-cianoanilino-1,3,5-triazina não seja incluído;

na fabricação de um medicamento microbicida útil para prevenir a transmissão de ou infecção com HIV.

15 Portanto, a presente invenção também refere-se a um método para prevenir a transmissão de ou infecção com HIV, cujo método compreende administrar, em particular administrar topicamente, a um ser humano uma quantidade eficaz, em particular uma quantidade eficaz microbicida, de um composto microbicida de fórmula (IV).

20 Conforme usado nas definições precedentes e nas partes que se seguem halo define flúor, cloro, bromo e iodo; polihalometila como um grupo ou parte de um grupo é definido como metila mono- ou polihalossubstituída, em particular metila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluorometila ou trifluorometila; polihaloC₁₋₆ alquila como um grupo ou parte de um grupo é definido como C₁₋₆ alquila mono- ou polihalossubstituída, por exemplo, os grupos definidos em halometila, 1,1-difluoro-etila e semelhantes; no caso de mais de um átomo de halogênio estarem fixados a um grupo alquila dentro da definição de polihalometila ou polihaloC₁₋₆ alquila, podem ser os mesmos ou diferentes; C₁₋₄ alquila como um grupo ou parte de um grupo engloba os radicais hidrocarboneto saturado de cadeia reta e ramificada tendo a partir de 1 até 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila, butila e semelhantes; C₁₋₆ alquila como um grupo ou parte de um grupo engloba os radicais hidrocarboneto saturado de cadeia reta e ramificada conforme definido em C₁₋₄ alquila bem como os homólogos

25

30

superiores dos mesmos contendo 5 ou 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, pentila ou hexila; C_{1-10} alquila como um grupo ou parte de um grupo engloba os radicais hidrocarboneto saturado de cadeia reta e ramificada conforme definido em C_{1-6} alquila bem como os homólogos superiores dos

5 mesmos contendo 7 a 10 átomos de carbono tais como, por exemplo, heptila, octila, nonila ou decila; C_{1-12} alquila como um grupo ou parte de um grupo engloba os radicais hidrocarboneto saturado de cadeia reta e ramificada conforme definido em C_{1-10} alquila bem como os homólogos superiores dos mesmos contendo 11 ou 12 átomos de carbono tais como, por exemplo,

10 undecila, dodecila e semelhantes; C_{1-4} alquilideno como um grupo ou parte de um grupo define hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada bivalentes tendo a partir de 1 até 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metileno, etilideno, propilideno, butilideno e semelhantes; C_{1-4} alcanodiila como um grupo ou parte de um grupo engloba os radicais definidos em C_{1-4} alquilideno

15 bem como outros hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada bivalentes tendo a partir de 1 até 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, 1,2-etanodiila, 1,3-propanodiila, 1,4-butanodiila e semelhantes; C_{3-7} cicloalquila como um grupo ou parte de um grupo é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila; C_{3-10} alquenila como um grupo ou

20 parte de um grupo define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação dupla e tendo a partir de 3 até 10 átomos de carbono tais como, por exemplo, 2-propenila, 2-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 3-metil-2-butenila, 3-hexenila, 3-heptenila, 2-octenila, 2-nonenila, 2-decenila e semelhantes, por meio dos quais o átomo de carbono ligado ao

25 anel de pirimidina é preferencialmente um átomo de carbono alifático; C_{3-10} alquinila como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação tripla e tendo a partir de 3 até 10 átomos de carbono tais como, por exemplo, 2-propinila, 2-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 3-metil-2-butinila, 3-hexinila, 3-heptinila, 2-

30 octinila, 2-noninila, 2-decinila e semelhantes, por meio dos quais o átomo de carbono ligado ao anel de pirimidina é preferencialmente um átomo de carbono alifático; C_{2-6} alquenila define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta e

ramificada tendo a partir de 2 até 6 átomos de carbono contendo uma ligação dupla tais como etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila e semelhantes; C₂₋₁₀ alquenila define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada tendo a partir de 2 até 10 átomos de carbono contendo uma ligação dupla tais como os grupos definidos para C₂₋₆ alquenila e heptenila, octenila, nonenila, decenila e semelhantes; C₂₋₆ alquinila define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada tendo a partir de 2 até 6 átomos de carbono contendo uma ligação tripla tais como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila e semelhantes; C₂₋₁₀ alquinila define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada tendo a partir de 2 até 10 átomos de carbono contendo uma ligação tripla tais como os grupos definidos para C₂₋₆ alquinila e heptinila, octinila, noninila, decinila e semelhantes; C₁₋₃ alquila como um grupo ou parte de um grupo engloba os radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta e ramificada tendo a partir de 1 até 3 átomos de carbono tais como, metila, etila e propila; C₄₋₁₀alquila engloba os radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta e ramificada conforme definido acima, tendo a partir de 4 até 10 átomos de carbono. O termo C₁₋₆ alquilóxi define radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia reta ou ramificada tais como metóxi, etóxi, propilóxi, butilóxi, pentilóxi, hexilóxi, 1-metiletilóxi, 2-metilpropilóxi, 2-metilbutilóxi e semelhantes; C₃₋₆ cicloalquilóxi é genérico para ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi e ciclohexilóxi.

Conforme usado anteriormente neste relatório, o termo (=O) forma uma porção carbonila quando ligado a um átomo de carbono, um grupo sulfóxido quando ligado uma vez a um átomo de enxofre, e um grupo sulfonila quando ligado duas vezes a um átomo de enxofre.

Quando ocorre qualquer variável (por exemplo, arila, etc.) mais de uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

Linhas desenhadas nos sistemas de anéis a partir dos substituintes indicam que a ligação pode ser fixada a qualquer um dos átomos do anel adequado., por exemplo, para os compostos de fórmula (I), R⁴ pode ser ligado a qualquer átomo de carbono disponível no anel fenila ou piridila.

Para aplicação nos medicamentos e métodos descritos presen-

temente, sais dos compostos da presente invenção são aqueles em que o contra-íon é farmacologicamente aceitável. No entanto, sais de ácidos e bases os quais são não-farmacologicamente aceitáveis também podem encontrar aplicação, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável. Todos os sais, quer farmacologicamente aceitáveis ou não, estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis conforme mencionado anteriormente neste relatório pretendem compreender as formas de sais de adição não-tóxicos ativos microbicidas as quais os compostos da presente invenção têm a capacidade de formar. Os últimos podem ser convenientemente obtidos tratando a forma de base com os ácidos apropriados referidos como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidrôclóricos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico e semelhantes; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico e semelhantes; ou ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos acético, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, *p*-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, *p*-aminossalicílico, pamóico e semelhantes. De modo inverso a forma de sal pode ser convertido por meio de tratamento com álcali para a forma de base livre.

Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis conforme mencionado anteriormente neste relatório também pretendem compreender as formas de bases não-tóxicas ativas microbicidas, em particular, formas de sais de adição de amina ou metálicos os quais os compostos da presente invenção têm a capacidade de formar. Os sais referidos podem ser obtidos convenientemente tratando os compostos da presente invenção contendo átomos de hidrogênio ácido com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas tais como, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos, por exemplo, os sais de lítio, de sódio, de potássio, de magnésio, de cálcio e semelhantes, sais com bases orgânicas, por exemplo, aminas alifáticas e aromáticas primárias, secundárias e terciárias tais como sais de metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os

quatro isômeros da butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, di-
propilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfoli-
na, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina
e isoquinolina, a benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-
5 1,3-propanodiol, hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exem-
plo, arginina, lisina e semelhantes. De modo inverso as formas de sais refe-
ridas podem ser convertidas por meio de tratamento com ácido na forma de
ácido livre.

O termo sais de adição compreende tanto os hidratos quanto as
10 formas de adição de solvente as quais os compostos da presente invenção
são capazes de formar. Exemplos de semelhantes formas são, por exemplo,
hidratos, alcoolatos e semelhantes.

O termo "amina quaternária" conforme usado anteriormente
neste relatório define os sais de amônio quaternário os quais os compostos
15 são capazes de formar por meio de reação entre um nitrogênio básico de
um composto e um agente quaternizante apropriado, tais como, por exem-
plo, um alquilhaletos, arilhaletos ou arilalquilhaletos opcionalmente substituído,
por exemplo, metiliodeto ou benziliodeto. Outros reagentes com bons gru-
pos de saída também podem ser usados, tais como trifluorometanossulfo-
20 natos de alquila, metanossulfonatos de alquila, e *p*-toluenossulfonatos de
alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado.
Contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluo-
roacetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando
resinas de permuta iônica.

25 As formas de *N*-óxido dos compostos presentes pretendem
compreender os compostos em que um ou vários átomos de nitrogênio ter-
ciário são oxidados para o chamado *N*-óxido.

O termo formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos
da presente invenção, seus *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias,
30 conforme usado anteriormente neste relatório, define todos os compostos
possíveis preparados dos mesmos átomos ligados pela mesma seqüência
de ligações mas tendo diferentes estruturas tridimensionais as quais não

são permutáveis, as quais os compostos da presente invenção podem possuir. A menos que mencionado ou indicado de outro modo, a designação química de um composto engloba a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis que o referido composto pode possuir. A
5 mistura referida pode conter todos os diastereômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica do referido composto. Pretende-se que sejam englobadas todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos tanto em forma pura ou em mistura umas com as outras dentro do âmbito da presente invenção.

10 Em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; substituintes nos radicais saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes podem ter ou a configuração *cis* ou *trans*. Compostos englobando 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 de conhecimento geral de uma pessoa versada na técnica.
15

Alguns dos compostos presentes também podem existir em suas formas tautoméricas. Pretende-se que as formas referidas, embora não explicitamente indicadas na fórmula acima, sejam incluídas dentro do âmbito da presente invenção.

20 Sempre que usado nas partes que se seguem, o termo "compostos", o termo "compostos da presente invenção" pretende incluir qualquer subgrupo dos mesmos, também as formas *N*-óxido, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, as aminas quaternárias e todas as formas estereoquimicamente isoméricas. De especial interesse são os compostos
25 que são estereoquimicamente puros.

Sempre que podem ser selecionados substituintes cada um de modo independente entre uma lista de numerosas definições, tais como, por exemplo, para R⁶ e R⁷, são pretendidas todas as combinações possíveis as quais são quimicamente possíveis e as quais levam a moléculas quimicamente estáveis.
30

Compostos adequados de fórmula (I) são aqueles em que Y é CR⁵ ou N; A é CH, CR⁴ ou N; n é 0, 1, 2, 3 ou 4; Q é -NR¹R²; R¹ e R² são

cada um selecionado de modo independente entre hidrogênio, hidróxi, C₁₋₁₂ alquila, C₁₋₁₂ alquilóxi, C₁₋₁₂ alquilcarbonila, C₁₋₁₂ alquiloxicarbonila, arila, amino, mono- ou di(C₁₋₁₂ alquil)amino, mono- ou di(C₁₋₁₂ alquil)aminocarbonila em que cada um dos grupos supracitados C₁₋₁₂ alquila opcionalmente e cada um individualmente pode ser substituído com um ou dois substituintes cada um selecionado de modo independente entre hidróxi, C₁₋₆ alquilóxi, hidróxi C₁₋₆ alquilóxi, carboxila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, ciano, amino, imino, aminocarbonila, aminocarbonilamino, mono- ou di(C₁₋₆ alquil)amino, arila e Het; ou R¹ e R² tomados juntos podem formar pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, azido ou mono- ou di(C₁₋₁₂ alquil)amino C₁₋₄ alquilideno; R³ é hidrogênio, arila, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, C₁₋₆ alquila substituída com C₁₋₆ alquiloxicarbonila; cada R⁴ de modo independente é hidróxi, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, aminocarbonila, nitro, amino, trihalometila, trihalometilóxi; R⁵ é hidrogênio ou C₁₋₄ alquila; L é -X¹-R⁶ ou -X²-Alk-R⁷ em que R⁶ e R⁷, cada um, de modo independente são fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, hidróxi, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₆ alquiloxicarbonila, formila, ciano, nitro, amino, e trifluorometila, X¹ e X² são cada um de modo independente -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- ou -S(=O)₂-, e Alk é C₁₋₄ alcanodiila; arila é fenila ou fenila substituída com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes cada um selecionado de modo independente entre halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilóxi, ciano, nitro e trifluorometila; Het é um radical heterocíclico alifático ou aromático; o referido radical heterocíclico alifático é selecionado entre pirrolidinila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofurana e tetraidrotienila em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos alifáticos pode ser opcionalmente substituído com um grupo oxo; e o referido radical heterocíclico aromático é selecionado entre pirrolila, furanila, tienila, piridila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila em que cada um dos referidos radicais heterocíclicos aromáticos pode ser opcionalmente substituído com hidróxi.

Os compostos mais preferenciais de fórmula (I) são

4-[[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-2-

- pirimidinil]amino]benzotrila;
- 6-[(2,6-diclorofenil)metil]-N2-(4-fluorofenil)-2,4-pirimidinadiamina;
- 4-[[4-[(2,4-diclorofenil)metil]-6-[(4-hidroxiutil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 5 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[(3-hidroxiutil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- N-[[2-[(4-cianofenil)amino]-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-4-pirimidinil]acetamida;
- N-[[2-[(4-cianofenil)amino]-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-4-pirimidinil]butanamida;
- 10 4-[[2-amino-6-(2,6-diclorofenóxi)-4-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[(2-hidróxi-2-feniletil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 15 monocloridrato de 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[[2-(2-hidroxi-tóxi)etil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[(2,3-diidroxiutil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 20 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-(hidroxiamino)-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 4-[[4-[(2-cianoetil)amino]-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-[[2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 25 4-[[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-5-metil-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- N2-(4-bromofenil)-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-5-metil-2,4-pirimidinadiamina;
- 30 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 4-[[2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidinil]amino]benzotrila;
- 4-[[4-[(2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;

- 4-[[4-(2,4,6-trimetilfenóxi)-2-pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)tio]-2-pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-[[2,6-dibromo-4-(1-metiletil)fenil]amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
- 5 4-[[4-[[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-[(2,4-dicloro-6-metilfenil)amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
- 10 4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-
 dimetilbenzoni-trila;
 4-[[4-[(2,4-dibromo-6-fluorofenil)amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-5-metil-2-
 pirimidinil]amino]benzeneacetoni-trila;
- 15 4-[[4-[metil(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-[(2,4,6-triclorofenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)tio]-2-pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzoni-trila;
- 20 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[2-amino-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
- 25 4-[[4-(2-bromo-4-cloro-6-metilfenóxi)-2-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
- 30 3,5-dicloro-4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-4-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-[[2,6-dicloro-4-(trifluorometóxi)fenil]amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzoni-trila;
 4-[[4-[(2,4-dibromo-3,6-diclorofenil)amino]-2-

- pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[4-[(2,6-dibromo-4-propilfenil)amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzamida;
 5 4-[[4-[(4-(1,1-dimetiletil)-2,6-dimetilfenil)amino]-2-
 pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]óxi]-3,5-
 dimetilbenzotrila;
 4-[[4-[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)amino]-5-metil-2-
 10 pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-3,5-
 dimetilbenzotrila;
 4-[[4-[[4-(1,1-dimetiletil)-2,6-dimetilfenil]amino]-5-metil-2-
 pirimidinil]amino]benzotrila;
 15 4-[[4-[(4-bromo-2,6-dimetilfenil)amino]-5-metil-2-
 pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[5-metil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)tio]-2-
 pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[4-[(2,6-dibromo-4-propilfenil)amino]-5-metil-2-
 20 pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzamida,
 N3-óxido;
 N2-(4-clorofenil)-N4-(2,4,6-trimetilfenil)-2,4-pirimidinadiazina;
 4-[[4-[[2,6-dibromo-4-(1-metiletil)fenil]amino]-5-metil-2-
 25 pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetila
 benzotrila;
 4-[[4-[(fenilmetil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[4-amino-6-(2,6-dimetilfenóxi)-1,3,5-triazin-2-
 30 il]amino]benzotrila;
 4-[[4-amino-6-[(2-cloro-6-metilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-
 il]amino]benzotrila;

- 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 4-[[4-(hidroxiamino)-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 5 4-[[4-amino-6-[(2-etil-6-metilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 4-[[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)tio]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 10 4-[[4-(hidroxiamino)-6-[(2,4,6-triclorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 4-[[4-amino-6-(2,4,6-trimetilfenóxi)-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 4-[[4-(hidroxiamino)-6-(2,4,6-trimetilfenóxi)-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 15 4-[[4-amino-6-[(2,4-dicloro-6-metilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 4-[[4-[(2,4-dicloro-6-metilfenil)amino]-6-(hidroxiamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- trifluoroacetato de 4-[[4-(hidroxiamino)-6-(2,4,6-triclorofenóxi)-
- 20 1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila (1:1);
- 4-[[4-(4-acetil-2,6-dimetilfenóxi)-6-amino-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 4-[[4-amino-6-(2,4,6-tribromofenóxi)-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 25 4-[[4-amino-6-(4-nitro-2,6-dimetilfenóxi)-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 4-[[4-amino-6-(2,6-dibromo-4-metilfenóxi)-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;
- 4-[[4-amino-6-(4-formil-2,6-dimetilfenóxi)-1,3,5-triazin-2-
- 30 il]amino]benzotrila;
- 4-[[4-amino-6-[(2,4-diclorofenil)tio]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;

4-[[4-[(5-acetil-2,3-diidro-7-metil-1H-inden-4-il)óxi]-6-amino-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;

4-[[4-amino-6-[(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;

5 4-[[4-amino-6-[(2-cloro-4,6-dimetilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;

4-[[4-amino-6-[[2,4-dicloro-6-(trifluorometil)fenil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;

10 4-[[4-amino-6-[metil(2,4,6-trimetilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;

4-[[4-amino-6-[(2,6-dibromo-4-metilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;

4-[[4-amino-6-[[2,6-dibromo-4-(1-metiletil)fenil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzotrila;

15 os *N*-óxidos, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos.

Compostos adequados de fórmula (II) são aqueles em que se aplicam uma ou mais das seguintes restrições:

- $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ é um radical de fórmula (b-1);
- 20 • q é 0;
- R^{2a} é ciano ou $-C(=O)NH_2$, preferencialmente R^{2a} é ciano;
- Y é ciano, $-C(=O)NH_2$ ou um halogênio, preferencialmente um halogênio;
- Q é hidrogênio ou $-NR^4R^5$ em que R^4 e R^5 são preferencialmente
- 25 hidrogênio;
- L é $-X-R^3$ em que X é preferencialmente $-NR^1-$, $-O-$ ou $-S-$, mais preferencialmente X é $-NH-$, e R^3 é fenila substituída com $C_{1,6}$ alquila, halogênio e ciano como substituintes preferenciais.

30 Outro grupo interessante de compostos de fórmula (II) são os compostos em que L é $-X-R^3$ em que R^3 é fenila 2,4,6-trissubstituído, cada substituinte selecionado de modo independente entre cloro, bromo, flúor, ciano ou $C_{1,4}$ alquila.

Além disso são interessantes os compostos de fórmula (II) em que Y é cloro ou bromo e Q é hidrogênio ou amino.

Compostos particulares são os compostos de fórmula (II) em que a porção na posição 2 do anel de pirimidina é um grupo 4-ciano-anilino.

- 5 Compostos preferenciais são os compostos de fórmula (II) em que a porção na posição 2 do anel de pirimidina é um grupo 4-ciano-anilino, L é -X-R³ em que R³ é uma fenila 2,4,6-trissubstituída, Y é um halogênio e Q é hidrogênio ou NH₂.

Compostos os mais preferenciais de fórmula (II) são:

- 10 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[5-cloro-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenóxi)-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
 15 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
 4-[[5-bromo-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrila;
 20 4-[[4-amino-5-cloro-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenilóxi)-2-pirimidinil]amino]benzotrila; e

- 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenilóxi)-2-pirimidinil]amino]benzotrila; os N-óxidos, os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, aminas quaternárias e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos.
- 25

Um grupo interessante de compostos são os compostos de fórmula (III) em que uma ou mais das seguintes condições são satisfeitas:

- n é 1;
- -a¹=a²-a³=a⁴- representa um radical bivalente de fórmula (a-1);
- 30 • R¹ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;
- R² é ciano; aminocarbonila; mono- ou di(metil)aminocarbonila; C₁₋₆ alquila substituída com ciano, aminocarbonila ou mono- ou

di(metil)aminocarbonila; e mais em particular, R² está na posição 4 relativa à porção -NR¹-;

- L é -X-R³ em que X é preferencialmente -NR¹-, -O- ou -S-, mais preferencialmente X é -NH-, e R³ é fenila substituída com C₁₋₆ alquila, halogênio e ciano como substituintes preferenciais.

Compostos preferenciais são os compostos de fórmula (III) em que L é -X-R³ em que

R³ é um grupo fenila dissubstituído ou um grupo fenila trissubstituído, cada substituinte selecionado de modo independente entre cloro, bromo, flúor, ciano ou C₁₋₄ alquila.

O composto mais preferencial de fórmula (III) é 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzoni-trila .

Compostos particulares da presente invenção incluem 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenilóxi)-2-pirimidinil]amino]benzoni-trila (composto A) e 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzoni-trila (composto B), seus N-óxidos, sais farmacologicamente aceitáveis e estereoisômeros dos mesmos.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica. Em particular, são preparados de acordo com os procedimentos descritos em EP 1002795, WO 99/50250, WO 99/50256 e WO 00/27828.

Os compostos da presente invenção têm atividade microbicida e têm a capacidade de prevenir a transmissão do HIV. Em particular, podem prevenir a transmissão sexual ou vaginal do HIV evitando ou a produção de partículas virais infecciosas ou infecção de células não infectadas. Se células infectadas no esperma podem atingir a mucosa, os compostos da presente invenção podem prevenir infecção por HIV de células hospedeiras, tais como macrófagos, linfócitos, células de Langerhans e M. Deste modo, os compostos presentes evitam infecção sistêmica por HIV de um ser humano, apresentando uma ação profilática contra o HIV. É fornecida evidência para esta atividade microbicida na parte experimental e se baseia na atividade *in vivo* do composto B em um modelo animal de SCID (Deficiência

Imune Combinada Grave humana) (Di Fabio et al., AIDS 2001, 15, 2231-2238) e sobre a atividade *in vitro* do Composto B em um modelo baseado em células dendríticas derivadas de monócitos imaturos.

5 Além disso, foi visto que os compostos desta invenção têm um efeito mortal sobre as bactérias *Haemophilus ducreyi*. Deste modo, os compostos desta invenção podem ser usados na prevenção e no tratamento de cancróides, de doença venérea provocada por estas bactérias. Estes efeitos adicionais melhorarão mesmo a eficácia dos compostos presentes para prevenir infecção com HIV.

10 Os compostos da invenção podem ser formulados em composições farmacêuticas que podem ser usadas para aplicar microbicidas para prevenir efetivamente a transmissão de patógenos através das mucosas e /ou da pele, mais particularmente para prevenir a transmissão sexual ou vaginal do HIV. Portanto, as composições estão em formas adaptadas para
15 serem aplicadas ao local onde ocorre o intercuro sexual ou contato íntimo relacionado, tal como genitais, vagina, vulva, colo uterino, reto, boca, mãos, abdômen inferior, e a parte superior das coxas, especialmente as mucosas da vagina, da vulva, do colo uterino, e ano-retal.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em
20 composições farmacêuticas designadas para liberação imediata ou gradual ou liberação lenta.

Como composições tópicas apropriadas podem ser citadas, por exemplo, géis, geléias, cremes, pastas, emulsões, dispersões, pomadas, filmes, esponjas, espumas, aerossóis, pós, anéis intravaginais ou outros
25 sistemas de liberação intravaginal de droga, tampões cervicais, implantes, emplastos, supositórios ou pessários para aplicação retal, ou vaginal, comprimidos vaginais ou retais ou bucais, lavagens bucais.

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto em particular, opcionalmente sob forma
30 de sal de adição, como o ingrediente ativo pode ser combinada em íntima mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de administra-

ção., por exemplo, na preparação das composições para administração oral tópica, podem ser empregados quaisquer dos meios farmacêuticos habituais tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e semelhantes, os quais são adequados para preparações líquidas orais tais como lavagens bucais sob a forma de suspensões, emulsões e soluções. Veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e semelhantes serão adequados no caso de comprimidos. Também estão incluídas preparações em forma sólida as quais se pretende que sejam convertidas, logo antes do uso, em preparações em forma líquida. Nas composições adequadas para administração cutânea tópica, o veículo opcionalmente compreende um agente umectante adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em menores proporções, cujos aditivos não introduzem um efeito prejudicial significativo sobre a pele. Os aditivos referidos podem facilitar a administração na pele e/ou podem ser úteis para preparar as composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de vários modos, por exemplo, como um creme ou gel.

O ingrediente ativo pode estar presente nas formulações farmacêuticas como um agente livre ou alternativamente, encapsulado dentro de veículos de drogas como lipossomos, nanopartículas ou ciclodextrinas, cuja encapsulação resulta em uma concentração aumentada dos compostos dentro do sítio alvo do micróbio. O ingrediente ativo também pode estar presente como nanopartículas.

Podem estar presentes lipossomos na formulação os quais incluem, entre outros, diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), diestearoilfosfatidiletanolamina-polietileno glicol (DSPE-PEG), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dicetilfosfato (DP), colesterol (CHOL), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), e combinações dos mesmos, tais como diestearoilfosfatidilcolina (DSPC): diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG); dentro dos quais o ingrediente ativo está encerrado.

Ciclodextrinas apropriadas são α -, β -, γ -ciclodextrinas ou éteres e éteres misturados dos mesmos em que um ou mais dos grupos hidróxi das

unidades de anidroglicose da ciclodextrina são substituídos com C₁₋₆ alquila, particularmente metila, etila ou isopropila, por exemplo, β-CD aleatoriamente metilado; hidróxi C₁₋₆ alquila, particularmente hidroxietila, hidróxi-propila ou hidroxibutila; carbóxi C₁₋₆ alquila, particularmente carboximetila ou carbóxi-etila; C₁₋₆ alquilcarbonila, particularmente acetila. Especialmente notáveis como complexos e/ou solubilizantes são β-CD, β-CD aleatoriamente metilado, 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). Ciclodextrinas são adicionalmente úteis para reforçar a solubilidade dos compostos.

O termo éter misturado denota derivados de ciclodextrina em que no mínimo dois grupos de ciclodextrina hidróxi são eterificados com diferentes grupos tais como, por exemplo, hidróxi-propila e hidroxietila.

Particularmente, os compostos presentes podem ser formulados como uma formulação de gel compreendendo:

- uma quantidade topicamente eficaz de um composto da presente invenção;
- um composto formador de gel;
- um tampão;
- um diluente farmacologicamente aceitável, preferencialmente água;
- opcionalmente um umectante; e
- opcionalmente um conservante.

Formulações de géis típicas podem ser preparadas usando polímeros naturais ou sintéticos como agentes de gelificação, e líquidos hidrofóbicos ou hidrofílicos. Exemplos de compostos formadores de géis empregados comumente em formulações de géis incluem polissacarídeos os quais incluem derivados celulósicos, glicosaminoglicanos, gomas, amido (amilose ou amilopectina), e quitosano; derivados carboxivinílicos, polímeros vinílicos tais como polietilenos, polietileno glicóis, por exemplo, polietileno glicol 4500, Plastibase® (Gel de Hidrocarboneto Plasticificado), ácido poliacrílico, (família Carbopols®, por exemplo, Carbopol® 940), ácido polimeta-

crílico, polivinila pirrolidona e álcool polivinílico; polímeros de poli(acrilamida ou polimetacrilamida inclusive argilas tais como bentonita, Veegum® (R.T Vanderbilt) e Laponite® (Laporte Industries); copolímeros de óxidos de polioxi(etileno-polioxi)propileno ou polietileno tais como poloxâmeros, por exemplo, poloxâmero 407, poloxaminas; proteínas, sílica coloidal, sabões, silicões tais como dimetilpolissiloxanos ou dimeticona, bases hidrocarbonadas (misturas de parafina e vaselinas).

Derivados celulósicos úteis incluem metila celulose, hidroxietila celulose, hidroxipropila celulose, hidroxipropilmetila celulose, carboximetila celulose. Glicosaminoglicanos úteis incluem ácido hialurônico, condroitina, condroitina-4-sulfato, sulfato de heparano e heparina. Gomas úteis incluem gomas naturais e artificiais, tragacanto, carragenina, pectina, ágar, ácido algínico, dextranos. Os glicosaminoglicanos podem ser usados para aumentar a cura de ferimentos em combinação com qualquer outro polímero formador de gel tal como, por exemplo, colágeno, gelatina, fibronectina. Um agente de gelação preferencial é hidroxietila celulose, a qual tem adicionalmente propriedades bioadesivas.

As concentrações dos compostos formadores de gel podem ser variadas dependendo de condições tais como a temperatura de transição líquido/gel, das propriedades físicas buscadas para o gel e o pH usado no preparação das formulações.

Os compostos formadores de gel empregados na presente invenção são tipicamente polímeros hidrossolúveis capazes de formar uma solução aquosa viscosa, ou polímeros não solúveis em água, dilatáveis em água (por exemplo, colágeno) que também podem formar uma solução viscosa e que gelam no contato com a pele. Agentes de gelação adequados para aplicação na presente invenção devem ser estáveis em uma ampla faixa de pH, especialmente nos valores do pH ácido normal encontrados na vagina.

Agentes de tamponamento são usados na formulação de gel desta invenção para manter o pH da vagina dentro de sua faixa ácida saudável (isto é, um pH de menos de cerca de 5 e mais preferencialmente den-

tro do alcance de cerca de 3,2 até cerca de 4,5) mesmo na presença de quantidades normais de ejaculado. Uma faixa ácida normal no meio e ambiente vaginais ajuda a diminuir a atividade de determinados micróbios causadores de doenças sexualmente transmissíveis, inclusive o vírus HIV. A

5 manutenção do meio vaginal normal também ajuda na manutenção das defesas naturais do corpo contra determinados microorganismos causadores de doenças sexualmente transmissíveis. Exemplos de agentes de tamponamento incluem, sem limitação, ácido láctico, ácido fosfórico, citrato de sódio, hidróxido de sódio, fosfato de sódio, fosfato de sódio dibásico anídrico,

10 ácido tartárico, trietanolamina, ácido cítrico, tartarato de ácido de potássio, ácido benzóico, ácido algínico, ácido sórbico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido edético, ácido de etilenodiamina tetracético, ácido acético, ácido málico, e semelhantes, preferencialmente hidróxido de sódio e ácido láctico, o último sendo adicionalmente um conser-

15 vante e tendo alguma atividade antimicrobiana.

Os ácidos podem ser adicionados como ácidos livres, hidratos, ou sais farmacologicamente aceitáveis. Ácidos livres podem ser convertidos nos sais correspondentes *in situ* (isto é, dentro da vagina). Geralmente é preferencial que sejam incluídos vários agentes de tamponamento no gel

20 desta invenção para proporcionar aumento da capacidade de tamponamento. Ainda mais preferencialmente, os agentes de tamponamento compreendem uma combinação de ácido e substância aceitadora de hidrogênio que ocorre naturalmente no corpo da fêmea humana que, quando aplicado na superfície da vagina, mantém o nível do pH da mesma em aproxima-

25 mente o nível de pH de uma vagina saudável. O ácido ou ácidos referidos podem ser selecionados entre o grupo consistindo em ácido acético, ácido láctico, ácido fosfórico e ácido sulfúrico, e combinações dos mesmos. Uma das características comuns a cada um dos referidos membros no grupo referido, é que cada ácido ocorre naturalmente no corpo da fêmea. Outra ca-

30 racterística comum é que cada um contribui prontamente para a formação de um sistema de tamponamento, doando temporariamente íon hidrogênio e aceitando um cátion para formar um sal.

A substância aceitadora de hidrogênio referida pode ser selecionada entre o grupo consistindo em hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de cálcio, carbonato de potássio, carbonato de sódio e carbonato de cálcio, e combinações dos mesmos. Uma das características comuns a cada um dos referidos membros no grupo referido, é que cada substância é encontrada naturalmente no corpo da fêmea. Outra característica comum é que cada um contribui prontamente para a formação de um sistema de tamponamento, aceitando temporariamente íon hidrogênio e doando um cátion para formar um sal. Os sais referidos podem ser selecionados entre o grupo consistindo em acetato, lactato, fosfato e sulfato, em combinação com o cátion referido da referida substância aceitadora de hidrogênio.

Os géis desta invenção também podem incluir, e preferencialmente incluem, umectantes. Os umectantes adequados incluem, por exemplo, glicerol, polietileno glicóis, propileno glicóis, sorbitol, triacetina, e semelhantes. Glicerol, que é o umectante preferencial, é um componente ativador de tampão devido a sua capacidade de absorção de água, ou outro fluido, do ambiente vaginal para dentro do gel. Acredita-se que semelhante absorção de fluidos previna a formação de uma película seca sobre o gel quando colocado dentro da vagina, proporcionando solvente adicional para reforçar a aplicação da formulação de gel, ou para reforçar de outro modo seu funcionamento.

Os géis desta invenção também podem incluir, e preferencialmente incluem, um conservante, o qual entre outras propriedades, prolonga a duração do armazenamento das formulações de gel. Conservantes adequados incluem, por exemplo, ácido benzóico, benzoato de sódio, metila parabeno, etila parabeno, butila parabeno, propila parabeno, cloreto de benzilalcônio, nitrato fenilmercúrico, clorexidina, álcool benzílico, álcool fenetílico, propileno glicol, e semelhantes. Os conservantes preferenciais são metila parabeno, e propila parabeno, os quais também contribuem ambos para a capacidade antimicrobiana do gel.

Os géis desta invenção são preparados usando técnicas convencionais de preparação de gel. No entanto, é desejável assegurar que os

agentes de tamponamento sejam solubilizados no produto final e que seja evitada ou pelo menos mantida em um mínimo a captura de ar no gel. Para reduzir a captura de ar no gel, geralmente é preferencial que os agentes menos hidrofílicos sejam adicionados em pequenos incrementos. Alternativamente, os géis desta invenção também podem ser preparados em formas sólidas prontamente dispersíveis (por exemplo, pós, comprimidos, e semelhantes) as quais podem ser convertidas para a consistência de gel desejada por meio da ação de fluidos de base aquosa externos a ou dentro da vagina quando desejado. Conforme os versados na técnica reconhecerão, os métodos para a preparação dos géis desta invenção podem ser modificados para operação em série, semicontínua, ou contínua na medida que os géis resultantes tenham as propriedades benéficas e desejadas descritas neste relatório.

As formulações de gel podem ser combinadas com outros ingredientes ativos tais como microbicidas, antimicrobianos, agentes quimioterápicos, agentes antiinflamatórios, espermicidas ou outras drogas apropriadas. Além disso, microbicidas ou espermicidas ou ambos podem ser combinados com lipossomos (ou outros veículos de drogas) para prevenir qualquer doença das mucosa e/ou da pele. Além disso, formulações de gel ou lipossomo ou outros veículos de drogas também podem ser usadas como veículos de vacinas contra infecções provocadas por patógenos ou qualquer doença. Caso desejado, aromatizantes, perfumes, fragrâncias, e corantes podem ser incorporados no gel na medida que não interfiram com a proteção proporcionada pelo gel. Na verdade, a incorporação de semelhantes aromatizantes, perfumes, fragrâncias, e corantes nas composições desta invenção pode proporcionar proteção adicional aumentando a probabilidade de que o gel venha ser usado durante a atividade sexual.

Em uma modalidade, a formulação de gel é composta do composto B, hidroxietila celulose (HEC), glicerol, metila parabeno, propila parabeno, ácido láctico, hidróxido de sódio (para atingir um pH em torno de 4,5), e água.

Em outra modalidade, a formulação de gel compreende o com-

posto B, HEC com uma concentração a partir de cerca de 0,5 até cerca de 5 % (peso/peso), glicerol com uma concentração a partir de cerca de 1 até cerca de 15 % (peso/peso), metila parabeno com uma concentração a partir de cerca de 0,02 até cerca de 0,5 % (peso/peso), propila parabeno com uma
5 concentração a partir de cerca de 0,005 até cerca de 0,2 % (peso/peso), ácido láctico com uma concentração a partir de cerca de 0,005 até cerca de 0,5 % (peso/peso), hidróxido de sódio em quantidade suficiente para atingir um pH de 4,5, e água.

Em outra modalidade, a formulação de gel compreende o com-
10 posto B, HEC com uma concentração a partir de cerca de 1 até cerca de 3 % (peso/peso), glicerol com uma concentração a partir de cerca de 3 até cerca de 7 % (peso/peso), metila parabeno com uma concentração a partir de cerca de 0,1 até cerca de 0,3 % (peso/peso), propila parabeno com uma concentração a partir de cerca de 0,01 até cerca de 0,03 % (peso/peso),
15 ácido láctico com uma concentração a partir de cerca de 0,03 até cerca de 0,07 % (peso/peso), hidróxido de sódio em quantidade suficiente para atingir um pH de 4,5, e água.

Em outra modalidade, quaisquer das formulações de gel acima compreendem o composto A como um microbicida.

20 As presentes formulações tópicas tais como as formulações de gel descritas neste relatório devem ser usadas para revestir diferentes tipos de mucosas tais como a mucosa vulvar, vaginal, cervical, ano-retal, da boca, ou pele para evitar a penetração de patógenos tais como vírus, bactérias, fungos, parasitas, ectoparasitas e micoplasmas.

25 As presentes formulações tópicas tais como as formulações de gel descritas neste relatório devem ser aplicadas, por exemplo, na vagina manualmente, por meio de supositórios, ou técnicas de seringa ou tampões convencionais. O método para administrar ou liberar o gel dentro da vagina não é crucial na medida que seja liberada dentro da vagina uma quantidade
30 eficaz do gel. As presentes formulações tópicas tais como as formulações de gel descritas neste relatório também podem ser usadas para proteção durante intercurso anal e podem ser aplicadas usando técnicas semelhan-

tes.

Para intercuro heterosexual vaginal, as presentes formulações tópicas tais como as formulações de gel descritas neste relatório podem ser aplicadas dentro da vagina antes do intercuro. Para intercuro anal (heterossexual ou homossexual), as presentes formulações tópicas tais como as formulações de gel descritas neste relatório podem ser inseridas dentro do reto antes do intercuro. Para ou intercuro vaginal ou anal, as presentes formulações tópicas tais como as formulações de gel descritas neste relatório também podem agir como um lubrificante. Para aumento da proteção é geralmente preferencial que as presentes formulações tópicas tais como as formulações de gel descritas neste relatório sejam aplicadas antes do intercuro ou outra atividade sexual e que, caso apropriado, seja usado um preservativo. Para proteção mesmo posterior, as presentes formulações tópicas tais como as formulações de gel descritas neste relatório podem ser aplicadas o mais cedo possível depois do completamento da atividade sexual. Embora seja menos recomendada a aplicação somente depois da atividade sexual, seria ainda desejável depois desta caso a aplicação não tenha sido realizada antes da atividade sexual por qualquer motivo (por exemplo, em casos de estupro).

As presentes formulações tópicas tais como as formulações de gel descritas neste são altamente convenientes para a proteção das mulheres (bem como de seus parceiros) com ou sem necessitar do conhecimento por parte do parceiro da aplicação destes géis. Além disso, não seria necessária a confiança na palavra do parceiro quanto a ser livre de doenças sexualmente transmissíveis, concretamente sem HIV, nem o compromisso de usar preservativo ou outros dispositivos de barreira para proteção.

As formulações de gel da presente invenção são adicionalmente vantajosas porque não afetam ou inibem significativamente as características do crescimento da flora vaginal normal ou irritam significativamente de outro modo o tecido vaginal quando usadas em concentrações inibitórias, não-citotóxicas, ou clínicas. A inibição significativa ou modificações da flora vaginal ou outras irritações podem levar a aumento dos riscos de infecções

(tanto do tipo de doenças sexualmente transmissíveis quanto de doenças não transmissíveis sexualmente) freqüentemente mediadas por ulcerações na vagina, corrimentos incomuns, incômodos gerais, e semelhantes.

5 Anéis intravaginais (IVR) também são sistemas de liberação de droga adequados para a administração vaginal dos compostos da presente invenção. Os anéis intravaginais compreendem o composto ou compostos dispersados por todo um sistema elastomérico biocompatível que forma o dispositivo de liberação, o qual preferencialmente toma a forma de um anel. Estes elastômeros preferencialmente incluem material hidrofóbico, tal como
10 silicones (organo polissiloxanos inclusive dimetilpolissiloxanos), polietileno-co-polo (acetato de vinila), copolímeros em bloco de estireno-butadieno-estireno, polifosfazenos, poli(isopreno), poli (isobutileno), polibutadienos, poliuretanos, borrachas de nitrilo, borrachas de neopreno ou misturas dos mesmos. Os anéis intravaginais referidos podem ser formulados como mi-
15 crobicidas de liberação gradual, resultando em um tempo de contato prolongado e estável entre o composto e células e patógenos alvo. As formulações de anéis intravaginais já foram descritas na literatura, WO02076426 a qual é integralmente incorporada a este relatório por meio de referência.

De modo a aumentar a duração da permanência da composição
20 farmacêutica tópica no sítio de administração, pode ser vantajoso incluir um bioadesivo nos diferentes sistemas de liberação de droga, em particular um polímero bioadesivo. Um bioadesivo pode ser definido como um material que adere a uma superfície biológica viva tal como, por exemplo, um tecido de pele ou de membrana mucosa. O termo bioadesivo é de conhecimento
25 geral das pessoas versadas na técnica. Portanto, a presente invenção se refere também a uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e como ingrediente ativo uma quantidade eficaz microbicida de um composto da invenção caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é bioadesiva para o sítio de aplicação. Preferen-
30 cialmente, o sítio de aplicação é a vagina, vulva, colo uterino, reto, boca ou pele, mais preferencial é a vagina e a vulva.

Exemplos de bioadesivos os quais podem ser usados nas com-

posições farmacêuticas da presente invenção compreendem derivados de ácidos poliacrílicos, tais como, por exemplo, carbopol ou policarbofila, por exemplo, carbopol 934P, carbopol 940, policarbofila AA1; derivados de éteres celulósicos tais como, por exemplo, hidroxipropila metilcelulose, hidroxipropila celulose, hidroxietila celulose, carboximetila celulose de sódio, quitosana; polímeros naturais tais como, por exemplo, alginatos, tragacanto, inulina; amido pregelatinizado; gomas de polissacarídeos tais como goma xantana, e semelhantes.

Alternativamente, as formulações da presente invenção podem estar sob a forma de implantes, emplastos, compressas, injeções ou outras preparações para realizar uma liberação percutânea e subcutânea dos compostos para os tecidos cervical, vaginal e retal.

Conforme indicado anteriormente dentro das especificações dos géis, os compostos presentes podem ser usados em todas as formulações adequadas, sozinhos ou em combinação com outros ingredientes ativos, tais como antivirais, antibióticos, imunomoduladores ou vacinas. Também podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros agentes profiláticos para a prevenção de infecções virais. Os compostos presentes podem ser usados em vacinas e métodos para proteger os indivíduos contra infecções virais por um período de tempo prolongado. Os compostos podem ser empregados em semelhantes vacinas ou sozinhos ou junto com outros compostos desta invenção ou junto com outros agentes antivirais em uma maneira consistente com a utilização convencional de inibidores da transcriptase reversa em vacinas. Deste modo, os compostos presentes podem ser combinados com adjuvantes farmacologicamente aceitáveis empregados convencionalmente em vacinas e administrados em quantidades profilaticamente eficazes para proteger os indivíduos por um período de tempo prolongado contra infecção por HIV.

Compostos antivirais os quais podem ser usados em combinação com os compostos da invenção podem ser compostos antiretrovirais conhecidos tais como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sódio (trissódio fosfono formi-

ato); inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos, por exemplo, zidovudina (3'-azido-3'-deoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-dideoxiinosina, ddl), zalcitabina (dideoxicitidina, ddC) ou lamivudina (2'-3'-dideóxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-didehidro-3'-deoxitimidina, d4T), abacavir e semelhantes; inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos tais como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-diidro-4-metil-6*H*-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, e semelhantes; inibidores da transcriptase reversa de fosfonato, por exemplo, tenofovir e semelhantes; compostos do tipo TIBO (tetraidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepina-2(1*H*)-ona e tiona), por exemplo, (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetraidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1*H*)-tiona; compostos do tipo α -APA (α -anilino fenila acetamida), por exemplo, α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenzeno-acetamida e semelhantes; inibidores de proteínas transativadoras, tais como inibidores-TAT, por exemplo, RO-5-3335, ou inibidores de REV, e semelhantes; inibidores da protease, por exemplo, indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 e semelhantes; inibidores da fusão, por exemplo, T-20, T-1249 e semelhantes; antagonistas de receptores CXCR4, por exemplo, AMD-3100 e semelhantes; inibidores da integrase viral; inibidores da ribonucleotídeo redutase, por exemplo, hidroxiuréia e semelhantes.

As combinações também podem exercer um efeito sinérgico na inibição da reprodução do HIV quando componentes da combinação agem sobre sítios diferentes ou os mesmos sítios de reprodução do HIV, preferencialmente sobre diferentes sítios. A aplicação de semelhantes combinações pode reduzir a dosagem de um dado agente antiretroviral convencional o qual seria necessário para um efeito profilático desejado comparado a quando este agente é administrado como um único ingrediente ativo. Estas combinações reduzem o potencial de resistência a agente único, ao mesmo tempo que minimizando qualquer toxicidade associada. Estas combinações também podem aumentar a eficácia do agente convencional sem aumentar a toxicidade associada.

Portanto, os compostos da presente invenção também podem

- ser administrados em combinação com microbicidas conhecidos na técnica, conseqüentemente potencializando o efeito profilático. Podem bloquear a infecção criando uma barreira entre o patógeno, neste caso o Vírus da Imunodeficiência Humana, e o sítio no qual ocorrerá a transmissão, por exemplo, vulva, vagina; podem matar ou imobilizar o patógeno; podem impedir que um vírus se multiplique uma vez que este tenha infectado as células que revestem o sítio de transmissão, por exemplo, as células que revestem a parede vaginal. Exemplos de microbicidas são:
- Peptídeos antibióticos: pequenas moléculas de proteína que formam parte da primeira linha de defesa do corpo contra infecção. Estes peptídeos revestem toda a superfície do corpo ocular, da pele, dos pulmões, da língua e do trato intestinal e destroem as bactérias dentro de minutos de contato. Deste modo, caso aplicados no sítio de infecção de HIV potencial, os peptídeos podem matar os patógenos antes que provoquem infecção.
 - Anticorpos: anticorpos isolados que neutralizam o HIV estão disponíveis na literatura. Podem ser apropriadamente combinados com os compostos da presente invenção para prevenir infecção por HIV.
 - Reguladores do pH, especialmente para a vagina. Um ambiente vaginal natural é bastante ácido para o HIV sobreviver, mas o sêmen reduz sua acidez, possibilitando que o HIV sobreviva. Os reguladores do pH regulam a acidez natural da vagina tornando-a inóspita para o HIV. Os reguladores referidos englobam a aplicação de bactérias de Lactobacilos que produzem peróxido de hidrogênio e deste modo ajudam a manter o ambiente vaginal ácido e saudável. O polímero ácido BufferGel (ReProtect, LLC) é outro exemplo de um regulador do pH o qual tem além disso atividade espermicida.
 - Detergentes e tensoativos: estes compostos têm a capacidade de romper a capa externa dos vírus e portanto são úteis como microbicida e podem ser combinados com os compostos para prevenir infecção por HIV. Exemplos de semelhantes detergentes e tensoativos são nonoxinol-9 e octoxinol-9, mas podem ser igualmente adequados todos os detergentes e tensoativos que são usados comumente em xampus, pastas de dentes e

soluções de limpeza, soluções de lentes de contato.

- Revestimentos para o patógeno, tais como Gel Pro-2000 o qual contém um polímero sintético que liga ao HIV, rompendo a ligação do vírus às células alvo.
- 5
- Revestimentos para o sítio de administração, tais como, por exemplo, géis. Estes produtos podem evitar que o HIV entre nas células cobrindo o sítio de transmissão, por exemplo, o epitélio vaginal e vulvar. Exemplos, inclusive as preparações de gel descritas acima, englobam polímeros sulfatados e sulfonados tais como PC-515 (carragenina), sulfato de dextrina 2, inibidor da protease de leucócitos secretores (SLPI), o qual liga

10

às células alvo de modo que não estejam acessíveis ao vírus, cianovirina-N a qual também liga à célula, impedindo a fusão celular com o HIV.

Nas composições da presente invenção, um ou mais ou todos os microbicidas listados acima podem ser combinados com um composto da invenção. Deste modo, a presente invenção se refere também a uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção e compreendendo adicionalmente um ou mais componentes em que os componentes são selecionados entre peptídeos antibióticos, anticorpos, reguladores do pH, detergentes ou tensoativos, revestimentos para o patógeno,

15

revestimentos para o sítio de administração.

20

Um exemplo particular da combinação de microbicidas é a combinação de compostos da invenção com ftalato de acetato de celulose (CAP) e/ou ftalato de hidroxipropila metilcelulose (HPMCP). CAP e seus derivados são excipientes os quais apresentam um efeito microbicida adicional. Formulações de CAP já foram descritas na literatura, EP1030547, US6165493, por Neurath et al., todas as quais são incorporadas a este relatório por meio de referência.

25

A presente invenção se refere também a uma composição farmacêutica conforme resumido anteriormente neste relatório compreendendo adicionalmente um composto espermicida. As composições referidas são capazes de prevenir ao mesmo tempo a concepção e infecção por HIV. Espermicidas adequados são, por exemplo, nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol,

30

cloreto de benzalcônio, N-docasanol.

Os versados na profilaxia da infecção por HIV podem determinar a quantidade eficaz microbicida a partir dos resultados de teste apresentados aqui e pode varia a partir de cerca de 1 ng até cerca de 10 mg, em particular a partir de cerca de 10 ng até cerca de 1 mg, mais em particular a partir de cerca de 100 ng até cerca de 100 μ g e preferencialmente a partir de cerca de 500 ng até cerca de 50 μ g de ingrediente ativo por aplicação ou dose unitária, em particular uma aplicação ou dose unitária de uma formulação de liberação imediata.

Pode ser apropriado aplicar a dose requerida como formas de dosagem unitária. O volume de uma dose unitária, em particular a dose unitária de uma formulação de liberação imediata, quer ou não em uma forma de dosagem unitária, pode variar no caso de uma formulação tópica a partir de cerca de 10 μ l até cerca de 25 ml da formulação tópica e em particular a partir de cerca de 1 ml até cerca de 10 ml da formulação tópica. No caso de um gel ou um creme, por exemplo, uma dose unitária conveniente pode variar entre cerca de 1 ml e cerca de 5 ml.

Por exemplo, no caso de formulações tópicas, em particular formulações tópicas para liberação imediata, conforme mencionado neste relatório, por exemplo, um gel, um creme e semelhantes, o ingrediente ativo pode estar presente em uma concentração variando a partir de cerca de 1 nM até cerca de 10 mM, em particular a partir de cerca de 10 nM até cerca de 1 mM, mais em particular a partir de cerca de 100 nM até cerca de 100 μ M e preferencialmente a partir de cerca de 1 μ M até cerca de 100 μ M.

É evidente que a quantidade eficaz referida pode ser reduzida ou aumentada dependendo do composto em particular sendo usado, da reação do paciente tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que estiver prescrevendo os compostos da presente invenção.

Exemplos

Os exemplos seguintes pretendem ilustrar a presente invenção.

Exemplo 1: Avaliação In Vitro do Composto B Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Nucleosídicos como Microbicida anti-HIV

Cepas de HIV livres de células e associadas a células

Para experimentos com células T CEM, usou-se a cepa de HIV SI/X4 linfotrófica HTLV-III_B, obtida originalmente de R.C. Gallo e M. Popovic (NIH, Bethesda, MD). Para experimentos com células dendríticas derivadas de monócitos (MO-DC), foi usada a cepa de HIV NSI/R5 monotrófica Ba-L, fornecida gentilmente pelo *NIH AIDS Research e Reference Reagent Program* (Rockville, MD). Estoques de Ba-L foram cultivados e titulados sobre células mononucleares do sangue periférico estimuladas com PHA/IL-2 (PBMC) em meio completo, contendo RPMI-1640 (Bio-Whittaker, Verviers, Bélgica) e soro de vitela bovina a 10 % (Hyclone, Utah, EU) (*Peden K. Virological and Molecular Genetic Techniques for Studies of Established HIV Isolates*. 1995, 21-45). O sobrenadante destas culturas foi usado diretamente como vírus livre de células para infectar MO-DC. Para preparar HIV Ba-L associado a células, PBMC não-estimuladas (2×10^6 células/ml) foram incubadas durante a noite com 10^{-2} MOI (= multiplicidade de infecção) de HIV Ba-L em meio completo. Depois disso, as células foram extensivamente lavadas, congeladas em nitrogênio líquido e degeladas no dia de infecção.

Deteção de antígeno de HIV depois de cultura primária e cálculo do valor da EC50

Foi detectado antígeno de HIV usando um teste ELISA desenvolvido no local, do qual foram descritas as características (*Beirnaert E, Willems B, Peeters M, Bouckaert A, Heyndrickx L, Zhong P et al. Design and Evaluation of an in-House HIV-1 (Group M and O), SIV_{md} and SIV_{cpz} Antigen Capture Assay. J Virol Methods 1998, 73: 65-70*). O limite de detecção inferior é de cerca de 200 pg/ml e o limite superior é de cerca de 25.000 pg/ml, conforme determinado usando uma curva padrão de diluições de estoque de Ba-L com teor de p24 conhecido. A Concentração 50% Eficaz (EC50) foi calculada traçando a concentração de Ag de HIV contra a concentração da droga, seguido por análise da regressão na parte linear da curva.

Medição das Concentrações 50% Eficaz e 50% Citotóxica em células T CEM

Como um sistema de referência, células T CEM (obtidas da *American Type Culture Collection* em Rockville, MD) foram usadas sob condições padronizadas previamente (Balzarini J, et al. *AIDS Res Hum Retroviruses* 10-4-2000, 16: 517-528). Em resumo, as células foram suspensas a 250.000 células/ml em RPMI-1640, suplementado com soro de feto de vitela a 10%, 2 mM de L-glutamina e 0,075% de NaHCO₃ e infectadas com HTLV-III_B a ~ 20 TCID₅₀. 100 µl de uma série de diluição a 5 vezes das drogas foram imediatamente adicionados a 100 µl das células infectadas em lâminas de cavidades de 200 µl. Depois de 4 a 5 dias de incubação a 37°C, as culturas foram examinadas para formação de sincício. A EC₅₀ é a concentração necessária para inibir a formação de sincício em 50%. A citotoxicidade foi avaliada e dada como valores de CC50, que é a concentração na qual a viabilidade das células CEM é reduzida em 50%.

15 Geração de células dendríticas do tipo intersticial derivadas de monócitos (MO-DC) e células T

Monócitos e linfócitos foram separados de PBMC de creme leucocitário (buffy coat) por meio de elutriação contrafluxo, conforme previamente descrito (*Van Herrewege et al. AIDS Res Hum Retroviruses* 10-10-2002, 18: 1091-1102). Os monócitos foram adicionalmente diferenciados para MO-DC por cultura a 37°C e 5% de CO₂ durante 7 dias em meio completo, suplementado com 20 ng/ml de GM-CSF e IL-4 (Immunosource, Zoersel, Bélgica) (Sallusto et al. *J Exp Med* 1-4-1994, 179: 1109-1118. Romani et al. *J Exp Med* 1-7-1994, 180: 83-93. Geissmann F, et al. *Exp Med* 16-3-1998, 187: 961-966). A fração de linfócitos foi congelada em nitrogênio líquido e degelada no dia de infecção. Células T CD4(+) foram purificadas por seleção positiva, usando um kit de isolamento de CD4(+) (Dynal, Oslo, Noruega), conforme descrito (Vanham et al. *AIDS* 20-10-2000, 14: 2299-2311. Vanham et al. *AIDS* 18-8-2000, 14: 1874-1876).

30 Pré-tratamento de HIV com drogas, com ou sem tratamento continuado de co-culturas de células MO-DC/T CD4(+) depois de infecção

HIV Ba-L livre de células foi pré-incubado com uma diluição serial de drogas, variando de 10.000 a 0,1 nM (concentração final), por 1 hora

a 37°C. MO-DC foram infectadas com HIV tratado com drogas a uma multiplicidade de infecção (MOI) de 10^{-3} . Depois de 2 horas (a 37°C), MO-DC foram lavadas (6x) e suspensas a 4×10^5 células/ml. 50 µl de MO-DC foram dispensados em um copo de 96 cavidades, junto com 50 µl de células T CD4(+) autólogas (2×10^6 células/ml) e 100 µl de meio completo ou 100 µl de droga (na mesma concentração que para a pré-incubação). Metade do meio de cultura foi substituído duas vezes por semana por meio completo, com ou sem droga. Depois de 2 semanas de cultura primária, os sobrenadantes foram analisados por ELISA e as células foram usadas para culturas secundárias para verificar o resgate viral. Para experimentos com HIV associado a células, foi usado um ajuste semelhante exceto que vírus pré-incubado, associado com células foi lavado antes da adição de células MO-DC/T CD4(+) e permaneceu presente durante a co-cultura de células MO-DC/T CD4(+).

15 24 Horas de tratamento com droga de co-culturas de células MO-DC/T CD4(+) durante infecção com HIV

Para avaliar o efeito de um tratamento durante 24 horas, células MO-DC e T CD4(+) autólogas foram suspensas em meio completo a 4×10^5 , resp. 2×10^6 células/ml. Cinqüenta µl de MO-DC e 50 µl de células T CD4(+) foram dispensados em um copo de 96 cavidades, junto com 50 µl de vírus associado a células ou livre de células (10^{-3} MOI) e 50 µl de meio completo ou 50 µl de uma diluição serial de droga. Depois de 24 horas (37°C, 5% de CO₂), as células foram lavadas (3x) e incubadas por 2 semanas. Metade do meio de cultura foi substituído duas vezes por semana por meio completo (sem droga). Depois de 2 semanas de cultura primária, os sobrenadantes foram analisados por ELISA e as células foram usadas para culturas secundárias para verificar o resgate viral.

25 Deteccção de resgate viral: cultura secundária e análise por PCR

30 PBMC foram isoladas dos cremes leucocitários doadores e cultivadas por 2 dias em meio completo suplementado com 5 ng/ml de IL-2 (Immunosource, Zoersel, Bélgica) e 0,5 µg/ml de PHA (Murex, Dartford, Inglaterra). Depois de 2 semanas de cultura primária, co-culturas de células

MO-DC/T CD4(+) foram lavadas (3x) e culturas secundárias foram ajustadas adicionando 1×10^5 PBMC ativadas com PHA/IL-2 por copo. Metade do meio de cultura foi substituída a cada 3 a 4 dias com meio contendo IL-2 (sem droga) e os sobrenadantes bem como as células foram colhidos depois de 2 semanas adicionais. Os sobrenadantes foram testados para HIV-Ag em ELISA. As células foram processadas para medição de DNA de HIV, usando um kit de quantificação de DNA pró-viral de HIV à base de PCR, desenvolvido a partir do Teste Amplicor HIV-1 Monitor[®], versão 1,5 (Roche Molecular Systems, Branchburg, EUA), cujas modificações foram descritas (Christopher et al. J Clin Microbiol 2000, 38: 630-634). Um limiar inferior de 10 cópias de HIV por 10^6 células foi confirmado usando 8E5/LAV células, contendo 1 cópia de DNA pró-viral por célula (cedido gentilmente pelo Serviço Centralizado para Reagentes contra AIDS, Potters Bar, Reino Unido)

15 Avaliação da atividade imunossupressiva e da toxicidade celular do composto B em co-culturas de células MO-DC/T CD4(+)

A atividade imunossupressiva do composto B foi medida em culturas de leucócitos misturados (MLC), com MO-DC como estimuladores e células T CD4(+) alogênicas como respondedores. Culturas de 3×10^3 MO-DC e 100×10^3 células T foram ajustadas em 6 vezes em uma lâmina de 96 cavidades, na presença ou na ausência de uma série de diluição do composto B. Em uma primeira parte dos experimentos, o composto B foi removido depois de 24 horas por meio de lavagem e as células foram cultivadas por um adicional de 4 dias. Em uma segunda parte dos experimentos, o composto B permaneceu presente durante o período de cultura de 5 dias. Em ambas as situações, 1 μ Ci de [metil-³H] timidina (TRA.120 da Amersham Pharmacia, Buckinghamshire, Reino Unido) foi acrescentado a cada cavidade no quinto dia de cultura. As lâminas foram colhidas 7 horas depois e foi medida a incorporação de [metil-³H] timidina em um contador de cintilação (Top Count[®], Canberra-Packard, Zellik, Bélgica) e expressa como contagens por minuto (CPM). A Concentração Imunossupressiva (ISC₅₀) é definida como a concentração de drogas que inibe 50% da proliferação de linfócitos. A toxicidade celular foi avaliada microscopicamente corando com eosina as

co-culturas de MO-DC e células T CD4(+) alogênicas, cultivadas por 5 dias na presença de uma série de diluição de drogas. Parte das células colhidas também foi usada para análise fluxocitométrica da formação de blastos de linfócitos e apoptose, com base na difusão anterior e lateral.

5 Dados de referência sobre atividade antiviral e toxicidade celular do composto B

A linhagem de células T CEM foi usada como uma referência para determinar a atividade antiviral do composto B. Conforme mostrado na Tabela 1, o composto B foi ativo dentro do alcance nanomolar e apresentou uma baixa toxicidade. Em seguida à atividade antiviral em células T CEM, a inibição da atividade da transcriptase reversa de HIV-1 foi medida em um teste livre de células, no qual é indicada a concentração inibitória a 50% (IC50) do referido composto (Fig. 1). O sistema CEM, usando uma linhagem de células T laboratoriais e a cepa laboratorial SI/X4 HTLV-IIIb, não foi diretamente relevante para transmissão sexual, onde estão envolvidos células T primárias, células dendríticas e vírus NSI/R5. Portanto, focalizou-se a prevenção de infecção com HIV NSI/R5 em co-culturas de células MO-DC/T CD4(+).

15 Tabela 1. Atividade antiviral, citotoxicidade e capacidade inibitória da HIV-1 RT do composto B

Droga	Tratamento	HIV	IC50 (nM) ^a	CC50 (nM) ^b	IC50 (nM) ^c
Composto B	Contínuo	HTLV-IIIb	1	1,367	24

^a EC50: 50% da Concentração Eficaz, concentração necessária para inibir a formação de sincício de células T CEM infectadas com HTLV-IIIb em 50%

^b CC50: 50% da Concentração Citotóxica, concentração na qual a viabilidade das células T CEM é reduzida em 50%

25 ^c IC50: 50% da Concentração Inibitória, concentração que inibe a atividade da transcriptase reversa de HIV-1 em 50%.

Tratamento com drogas de co-culturas de células MO-DC/T CD4(+) T evitam integração do HIV

Em experimentos preliminares o vírus HIV Ba-L foi pré-tratado por 1 hora com até 10.000 nM do composto B. A droga permaneceu pre-

sente durante as 2 horas de incubação do vírus com as MO-DC, porém foi completamente lavada antes do acréscimo de células T CD4(+) autólogas.

De modo a estudar o efeito máximo da droga, o pré-tratamento do vírus e tratamento das células durante infecção foi combinado com tratamento adicional durante todo o período de cultura primária de 2 semanas. Um exemplo do efeito inibitório do composto B sobre infecção com vírus associado a células é apresentado na Tabela 2. O composto B bloqueou infecção nas culturas primárias já a 10 nM, mas o acréscimo de blastos PHA/IL-2 revelou que foi necessário 100 nM para bloquear completamente a infecção e evitar a integração pró-viral. Quando foi usado vírus livre de células para infecção, o tratamento contínuo com 10 nM do composto B foi suficiente para bloquear completamente infecção com HIV, também durante cultura secundária (Tabela 3).

Em seguida, foi investigado se tratamento com droga durante as primeiras 24 horas da cultura primária seria suficiente para evitar infecção e integração virais, conforme medido por ELISA e PCR respectivamente. Comparado com tratamento contínuo, foi demonstrado que o composto B bloqueia infecção em concentrações 1 log maiores conforme usado para o tratamento contínuo (Tabela 3).

Tabela 2. Inibição de infecção de co-culturas de Células MO-DC/T CD4(+) T com HIV Ba-L associado a células

Droga	Conc (nM)	antígeno de HIV (nº de cavidades positivas) ^c		DNA pró-viral de HIV ^d (2º Cult.)
		1º Cult. ^a	2º Cult. ^b	
Composto B	10.000	0	0	Neg.
	1.000	0	0	Neg.
	100	0	0	Neg.
	10	0	3	4,74
Sem drogas	0	6	6	4,85

^a HIV Ba-L associado a células foi pré-incubado com droga, lavado, e adicionado a co-culturas de MO-DC e células T CD4+ autólogas. As células foram cultivadas por 2 semanas, na presença contínua de droga (Primary (1º) Culture)

^b Depois da cultura primária, as células foram lavadas e PBMCs ativadas

com PHA/IL-2 foram adicionadas e mantidas em meio contendo IL-2 durante uma cultura secundária (2°) de 2 semanas (sem droga presente).

5 ° O sobrenadante da cultura foi testado para antígeno de HIV por meio de ELISA. É representado o número de microculturas positivas para antígeno (em 6).

° Depois da cultura secundária, as células foram analisadas em PCR para a presença de DNA pró-viral, os resultados são expressos como Log(número de cópias de DNA/10⁶ células)

10 Tabela 3. Condições para Prevenção de infecção com HIV em co-culturas de Células MO-DC/T CD4(+)

Drogas	Tratamento	HIV	Conc. (nM) ^a
Composto B	24 horas	Célula livre	100
		Célula associada	1.000
	Contínuo	Célula livre	10
		Célula associada	100

15 ^a Co-culturas de MO-DC/células T CD4(+) foram incubadas com HIV livre de células ou associado a células e tratado simultaneamente com droga durante 24 horas ou continuamente durante a 1^a cultura. Depois da 1^a cultura, as células foram lavadas e usadas para 2^a cultura (sem droga presente). São apresentadas as concentrações de droga que evitam infecção por HIV replicativo, medidas por meio de ELISA de sobrenadantes das culturas e PCR de células depois da 2^a cultura.

^b A concentração de 10.000 nM não foi usada nesta parte do experimento

20 *O composto B teve uma baixa toxicidade celular em células T CEM e um índice terapêutico favorável em co-culturas de MO-DC/células T CD4(+)*

A Toxicidade celular (valor de CC50) em células T CEM de referência estava a 1.367 nM para o composto B (Tabela 1).

25 A atividade imunossupressiva do composto B foi avaliada em culturas de leucócitos misturados com MO-DC como estimuladores e células T CD4(+) alogênicas como respondedores. Se houvesse droga presente durante todo o período de cultura, a Concentração Imunossupressiva a 50% (ISC50) foi cerca de 1.500 nM. Se a droga estivesse presente somente du-

rante as primeiras 24 horas, a ISC50 aumentou para quase 25.000 nM (Tabela 4). Deste modo, a atividade imunossupressiva do composto B foi nitidamente menos supressiva no tratamento de 24 horas comparado com o tratamento contínuo. De modo a avaliar completamente a relação da atividade antiviral e imunossupressiva, foram calculados os valores de 50% da atividade antiviral (ou EC50) em culturas tatadas com droga primárias de co-culturas de células MO-DC/T CD4(+) autólogas infectadas com HIV e foram determinados os índices terapêuticos (TI). Os dados da Tabela 4 mostram que o composto B tem um índice terapêutico favorável medido neste modelo de células alvo primárias de transmissão sexual.

Tabela 4. Visão Geral da Atividade Antiviral e Imunossupressiva do composto B em co-culturas de MO-DC/células T CD4(+)

Droga	Tratamento	HIV	EC50 (nM) ^a	ISC50 (nM) ^b	TI ^c
Comp. B	24 horas	Célula livre	42	24.886	592
		Célula associada	63		395
	Contínuo	Célula livre	<0,1	1.515	>15.150
		Célula associada	<1 ^d		>1.515

^a EC50: 50% da Concentração Eficaz: concentração de droga que inibe 50% da replicação do HIV Ba-L

^b ISC50: 50% da Concentração Imunossupressiva: concentração de droga que inibe 50% da proliferação de linfócitos T.

^c TI: Índice Terapêutico: ISC50/EC50

Foram feitos experimentos adicionais para avaliar se a inibição da síntese de DNA correspondeu a aumento da mortalidade de células T ou somente a redução da formação de blastos. Foi observado cinquenta por cento de inibição da formação de blastos em 3.916 nM. O índice de morte de 50 % das células T foi calculado em 54.222 nM.

Em conclusão, a prevenção de infecção por HIV foi possível contra tanto vírus NSI/R5 livre de células quanto associado a células e foi suficiente um tratamento de 24 horas. O composto B apresentou um alto índice terapêutico, com base em sua atividade imunossupressiva fraca relativa e antiviral potente. Estes resultados confirmaram a aplicação do com-

posto B como microbicida.

Exemplo 2: Modelo animal de SCID humana

De modo a similar a transmissão *in vivo* que ocorre nos seres humanos, foi usado um modelo animal de hu-SCID da transmissão vaginal de HIV para a avaliação de microbicidas vaginais (Di Fabio et al., AIDS 5 2001, 15, 2231-2238). Foram preparados géis compostos de carbopol 940 ou hidroxietila celulose (HEC), dois polímeros hidrossolúveis, contendo o Composto B em diferentes concentrações (0,225mM; 0,0225mM ou 0,00225mM). Os animais receberam uma única aplicação intravaginal de 25 10 µl de gel contendo o Composto B, 15 a 20 minutos antes de um teste vaginal não invasivo com 2×10^6 linfócitos do sangue periférico humano PBL (hu-PBL) previamente infectados *in vitro* com cepas não-sincício (NSI) de HIV-1 (SF162 e 1/BX08). A transmissão intercellular foi avaliada por produção de p24 e por PCR quantitativo. Em consequência destes estudos com o Composto B, foi inibida com sucesso a infecção sistêmica. 15

Exemplo 3: Modelo *in vitro* com base em células Jurkat-tat derivadas de células T (PM-1)

Foi demonstrada a atividade antiviral direta em um modelo usando células Jurkat-tat. HIV-1^{RF} (10^3 TCID₅₀) imobilizados em lâminas revestidas de 96 cavidades foram tratados com o composto B de teste durante 20 1 hora a 37°C, o composto foi em seguida removido por lavagem com 4 volumes de PBS antes de co-cultura com células indicadoras durante 8 dias. Foi proporcionada proteção contra infecção em uma concentração de 100nM. Adicionalmente, foi demonstrada proteção contra infecção a 10nM 25 em uma situação paralela onde o vírus foi pré-tratado antes do acréscimo das células e sem remoção do composto.

Exemplo 4: Modelo de explante cervical

O composto B, em uma concentração de 10nM, foi capaz de bloquear infecção do tecido e em uma concentração de 100nM o composto 30 pôde evitar a transferência de vírus infeccioso de células dendríticas migratórias para células T co-cultivadas.

O composto demonstrou boa eficácia contra cepas primárias de

HIV (X4, CCR5 e X4/R5) em linhagens de células relevantes para uma indicação microbicida vaginal/ retal:

5 Em células epiteliais cervicais (ME180) expostas ao composto durante ou 1 hora, ou 24 horas ou 5 dias depois dos quais a droga foi removida por lavagem, foi avaliada a viabilidade das células com um teste MTT. Os dados não apresentaram toxicidade na concentração de 50 μ M e alguma redução da viabilidade a 100 μ M.

Exemplo 5: Caracterização bioquímica da interação entre o composto B e transcriptase reversa de HIV-1

10 De modo a investigar a natureza da interação entre o composto B e transcriptase reversa de HIV-1 (HIV-1 RT), a inibição da reação de polimerização de DNA dependente de RNA foi investigada sob condições estáveis. Em um primeiro experimento, a velocidade da reação foi determinada na presença de diferentes concentrações do composto B e diferentes concentrações de dGTP ao passo que a concentração do complexo p(rC)p(dG) foi constante. O resultado mostrou que a ligação do composto B a HIV-1 RT é não-competitiva contra dGTP com um valor de Km de 2,51 μ M e um Ki de 0,033 μ M.

20 Em um segundo experimento, a velocidade da reação foi determinada na presença de diferentes concentrações do composto B e diferentes concentrações de p(rC)p(dG) ao passo que a concentração do substrato foi constante. O resultado mostrou que a ligação do composto B a HIV-1 RT também é não-competitiva contra p(rC)p(dG) com um valor de Km de 10,3 μ M e um Ki de 0,028 μ M. Tomados juntos isto significa que a ligação do composto B em HIV-1 RT é independente da ligação de nucleotídeo e independente da ligação iniciador/matriz (primer/template).

Exemplo 6: Compatibilidade com lactobacilos e flora vaginal normal

30 A compatibilidade com lactobacilos e a flora vaginal normal é uma importante condição para um microbicida vaginal. A atividade sobre patógenos de doenças sexualmente transmissíveis é uma vantagem adicional. Em testes *in vitro* para atividade antibacteriana do composto B, foram encontradas as seguintes susceptibilidades:

- Foram estudadas 33 espécies de *Lactobacillus* diferentes isoladas de culturas reto-vaginais de mulheres grávidas. Os resultados apresentaram uma concentração inibitória mínima (MIC₅₀) de >32mg/L
- *Hemophilus ducreyi* foi inibido pelo composto com uma MIC₅₀ de 1mg/L e uma MIC₉₀ de 2mg/L
- Algumas cepas de *Neisseria gonorrhoea* foram inibidas em concentrações clinicamente relevantes.

Exemplo 7: Teste da Irritação Vaginal de Coelhas

Foram usadas várias formulações do composto para excluir qualquer irritação em um teste da Irritação Vaginal de Coelhas. 24 horas depois da aplicação de 1 ml de gel/creme em diferentes concentrações (0,1M, 0,9mM, 0,45mM e 0,225mM), o epitélio vaginal foi cuidadosamente examinado macroscopicamente e microscopicamente. Lâminas microscópicas de amostras parafinizadas de diferentes partes da cervico-vagina foram coradas e analisadas histologicamente. As classificações macroscópicas e microscópicas obtidas indicaram que as formulações testadas foram bem toleradas.

Exemplo 8: Estudo da Toxicidade e Irritação Vaginal de Coelhas Brancas

Foram usadas formulações de gel do composto B em diferentes concentrações para estudar a exclusão de qualquer irritação em um teste da Irritação Vaginal em Coelhas. 10 dias depois da aplicação das formulações de gel em 6 grupos de coelhas diferentes, o epitélio vaginal e cervical foi cuidadosamente examinado por um patologista macroscopicamente e histologicamente. Foram determinadas as seguintes classificações.

Tabela 5: Exame vaginal

Somente foi vista perda epitelial e atrofia acompanhada por infiltração de células inflamatórias epiteliais mínima ou ligeira em todas as fêmeas de coelhos tratadas com Nonoxinol-9, 4%.

Grupo/Sexo		1F	2F	3F	4F	5F	6F
Tratamento		Falso Controle	Placebo (HEC-gel)	gel 22,5 μ M	gel 225 μ M	gel 10 mM	Nonoxinol 9, 4%
Perda epitelial e atrofia	Acentuado	0	0	0	0	0	2
	Grave	0	0	0	0	0	3
	Total	0	0	0	0	0	5b
Infiltrado inflamatório epitelial	Mínimo	0	0	0	0	0	3
	Ligeiro	0	0	0	0	0	2
	Total	0	0	0	0	0	5a

5 a - p <0,05 (teste de probabilidade bicaudal exato de Fisher)

b - p <0,01 (teste de probabilidade bicaudal exato de Fisher)

Tabela 6: Exame cervical

Somente foram vistas perda e atrofia do epitélios e de células inflamatórias luminais e de fragmentos celulares em fêmeas tratadas com Nonoxinol-9, 4%.

10

Grupo/Sexo		1F	2F	3F	4F	5F	6F
Tratamento		Falso Controle	Placebo (HEC-gel)	gel 22,5 μ M	gel 225 μ M	gel 10 mM	Nonoxinol 9, 4%
Perda e atrofia epitelial	Ligeira	0	0	0	0	0	1
	Acentuada	0	0	0	0	0	3
	Total	0	0	0	0	0	4a
Células inflamatórias luminais	Pre-sentes	0	0	0	0	0	4
	Total	0	0	0	0	0	4a

a - p <0,05 (teste de probabilidade bicaudal exato de Fisher)

Exemplo 9: Géis microbicidas

Este exemplo ilustra vários géis com diferentes dosagens de princípio ativo que podem ser preparados e usados como microbicidas na prevenção de infecção por HIV para administração tópica.

15

Tabela 7 : 22,5 μ M de gel

composto B	0,74 mg
HEC	2 g
Glicerol	5 g
Metila parabeno	180 mg
Propila parabeno	20 mg
Ácido láctico	50 mg
Hidróxido de sódio q.s.	para pH 4,5
Água q.s.	100 g

Tabela 8 : 225 μ M de gel

composto B	7,40 mg
HEC	2 g
Glicerol	5 g
Metila parabeno	180 mg
Propila parabeno	20 mg
Ácido láctico	50 mg
Hidróxido de sódio q.s.	para pH 4,5
Água q.s.	100 g

Tabela 9 : 1 mM de gel

Composto B	32,94 mg
HEC	2 g
Glicerol	5 g
Metila parabeno	180 mg
Propila parabeno	20 mg
Ácido láctico	50 mg
Hidróxido de sódio q.s.	para pH 4,5
Água q.s.	100 g

Tabela 10 : 10 mM de gel

composto B	329,40 mg
HEC	2 g
Glicerol	5 g
Metila parabeno	180 mg
Propila parabeno	20 mg
Ácido láctico	50 mg
Hidróxido de sódio q.s.	para pH 4,5
Água q.s.	100g

Várias modificações e alterações da presente invenção podem ser apreciadas com base em uma revisão desta descrição. Pretende-se que estas alterações e adições estejam dentro do âmbito e do espírito desta invenção conforme definido pelas reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica adaptada para ser aplicada ao local onde ocorre intercurso sexual ou contato íntimo relacionado, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e como ingrediente ativo uma quantidade eficaz microbicida de 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo ou um sal de adição farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição farmacêutica está na forma de um gel.
5
2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o gel compreende uma quantidade eficaz microbicida de 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo ou um sal de adição farmacêuticamente aceitável do mesmo, um composto formador de gel, um tampão, um diluente farmacêuticamente aceitável, opcionalmente um umectante, e opcionalmente um conservante.
10
3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o composto formador de gel é um derivado celulósico.
15
4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o derivado celulósico é selecionado de metil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose e carboximetil celulose.
20
5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o derivado celulósico é hidroxietil celulose.
6. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizada pelo fato de que o tampão é para manter o pH do gel na faixa de 3,2 a 4,5.
25
7. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6, caracterizada pelo fato de que o tampão é hidróxido de sódio e ácido láctico.
8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 7, caracterizada pelo fato de que o gel compreende um umectante selecionado de glicerol, polietileno glicóis, propileno glicóis, sorbitol
30

e triacetina.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o umectante é glicerol.

5 10. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, caracterizada pelo fato de que o gel compreende um conservante selecionado de ácido benzóico, benzoato de sódio, metil parabeno, etil parabeno, butil parabeno, propil parabeno, cloreto de benzilalcônio, nitrato fenilmercúrico, clorexidina, álcool benzílico, álcool fenetílico e propileno glicol.

10 11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o conservante é metil parabeno e propil parabeno.

12. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que o composto é 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)-amino]-2-pirimidinil]amino] benzonitrila.

15 13. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que o local onde ocorre intercuro sexual ou contato íntimo relacionado é a vagina.