



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 976**

51 Int. Cl.:

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03735707 .6**

86 Fecha de presentación : **16.05.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1517899**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2005**

54

Título: **Inhibidores de amplio espectro de tipo bencisoxazol-sulfonamida sustituida de la proteasa del VIH.**

30

Prioridad: **17.05.2002 EP 02076957**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73

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

72

Inventor/es:
**Surleraux, Dominique, Louis, Nestor, Ghislain;
Vergouwen, Bernhard, Joanna, Bernard y
De Kock, Herman, Augustinus**

74

Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

ES 2 292 976 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de amplio espectro de tipo bencisoxazol-sulfonamida sustituida de la proteasa del VIH.

5 La presente invención se refiere a bencisoxazol-sulfonamidas sustituidas, a su uso como inhibidores de la aspártico proteasa, en particular como inhibidores de amplio espectro de la proteasa del VIH, a procedimientos para su preparación, así como a composiciones farmacéuticas y kits de diagnóstico que las comprenden. La presente invención también se refiere a combinaciones de las presentes bencisoxazol-sulfonamidas sustituidas con otro agente antirretroviral. Además, se refiere a su uso en ensayos como compuestos de referencia o como reactivos.

10 El virus que produce el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se conoce con diferentes nombres, incluyendo virus de linfocitos T III (HTLV-III) o virus asociado a linfadenopatía (LAV) o virus relacionado con SIDA (ARV) o virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Hasta ahora se han identificado dos familias distintas, es decir el VIH-1 y el VIH-2. En lo sucesivo, se usará VIH para indicar estos virus de forma genérica.

15 Una de las rutas críticas en el ciclo vital de los retrovirus es el procesamiento de los precursores de poliproteínas por la aspártico proteasa. Por ejemplo, con el virus VIH la proteína *gag-pol* es procesada por la proteasa del VIH. El correcto procesamiento de las poliproteínas precursoras por la aspártico proteasa es necesario para la unión de los viriones infecciosos, lo cual hace que la aspártico proteasa sea un objetivo atractivo para la terapia antiviral. En particular, para el tratamiento del VIH, la proteasa del VIH es un objetivo atractivo.

20 Los inhibidores de la proteasa del VIH (PI) se administran habitualmente a los pacientes de SIDA combinados con otros compuestos anti-VIH, tales como por ejemplo, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NtRTI) u otros inhibidores de proteasas. A pesar del hecho de que estos antirretrovirales son muy útiles, tienen una limitación común, en concreto, las enzimas que son objetivo en el virus VIH son capaces de mutar de modo que los fármacos conocidos se hacen menos eficaces, o incluso ineficaces contra estos virus VIH mutantes. O, en otras palabras, el virus VIH crea una resistencia siempre creciente contra los fármacos disponibles.

30 La resistencia de los retrovirus, y en particular los virus VIH, contra los inhibidores es una causa principal del fracaso de la terapia. Por ejemplo, la mitad de los pacientes que reciben terapia de combinación anti-VIH no responden completamente al tratamiento, principalmente debido a la resistencia del virus a uno o más fármacos usados. Además, se ha mostrado que el virus resistente se transmite a los individuos nuevos infectados, dando como resultado opciones de terapia muy limitadas para estos pacientes que no habían recibido estos fármacos antes. Por lo tanto, en la técnica se necesitan nuevos compuestos para la terapia de retrovirus, más en particular para la terapia del SIDA. La necesidad en la técnica es particularmente importante para los compuestos que son activos no sólo para los virus VIH de tipo salvaje sino también para los virus VIH resistentes cada vez más comunes.

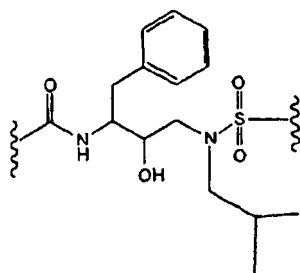
40 Los antirretrovirales conocidos, administrados a menudo en un régimen de terapia de combinación, como se ha expuesto antes, causarán eventualmente resistencia. Esto a menudo fuerza al médico a reforzar los niveles en el plasma de los fármacos activos con el fin de que dichos antirretrovirales vuelvan a ganar eficacia contra los virus VIH mutados. La consecuencia de esto es un aumento muy indeseable de la carga de píldoras. El refuerzo en los niveles del plasma también puede conducir a un mayor riesgo de no observancia de la terapia prescrita. Por lo tanto, no sólo es ventajoso tener compuestos que muestren actividad para una amplia variedad de mutantes del VIH, sino que también es interesante que haya poca o no haya variación en la relación entre la actividad contra el virus VIH mutante y la actividad contra el virus VIH de tipo salvaje (también definido como factor de resistencia o FR) en una amplia variedad de cepas de VIH mutantes. Así, un paciente puede permanecer con el mismo régimen de terapia de combinación durante un periodo de tiempo más largo, puesto que la posibilidad de que un virus VIH mutante sea más sensible a los principios activos aumentará.

50 Encontrar compuestos con una potencia alta frente al tipo salvaje y en una amplia variedad de mutantes también es una ventaja puesto que se puede reducir la carga de píldoras si los niveles terapéuticos se mantienen en un mínimo. Una forma de reducir esta carga de píldoras es encontrar compuestos anti-VIH con buena biodisponibilidad, es decir, un perfil farmacocinético y metabólico favorable, de modo que la dosis diaria se pueda minimizar y por consiguiente también el número de píldoras que hay que tomar.

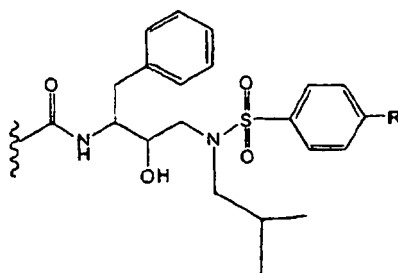
Otra característica de un buen compuesto anti-VIH es que la unión del inhibidor a proteínas del plasma tenga un efecto mínimo o incluso no tenga efecto en su potencia.

60 Por lo tanto, en medicina son muy necesarios los inhibidores de proteasa que sean capaces de combatir un amplio espectro de mutantes de los virus VIH. Otra característica interesante incluye poca variación en el factor de resistencia, una buena biodisponibilidad y poco efecto o sin efecto en la potencia de los compuestos debido a la unión a proteínas del plasma.

65 Hasta ahora, hay varios inhibidores de proteasas en el mercado o se están desarrollando. Se ha descrito una estructura nuclear particular (representada a continuación) en una serie de referencias, tales como, los documentos WO 95/06030, WO 96/22287, WO 96/28418, WO 96/28463, WO 96/28464, WO 96/28465 y WO 97/18205. Los compuestos descritos en los mismos se describen como inhibidores de proteasa retroviral.

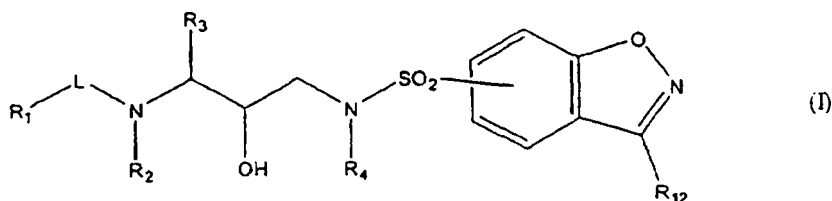


El documento WO 99/67254 describe fenilsulfonamidas sustituidas en 4 capaces de inhibir proteasas retrovirales resistentes a múltiples fármacos.



Se ha encontrado que las bencisoxazol-sulfonamidas sustituidas de la presente invención tienen un perfil farmacológico favorable. No sólo son activas contra el virus VIH de tipo salvaje, sino que también muestran una actividad de amplio espectro contra diferentes virus VIH mutantes que presentan resistencia contra los inhibidores de proteasas.

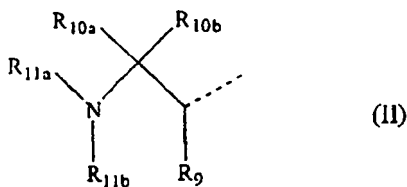
La presente invención se refiere a inhibidores de proteasa de tipo bencisoxazol sustituido, que tienen la fórmula



los N-óxidos, sales, formas estereoisómeras, mezclas racémicas y ésteres, en particular los N-óxidos, sales y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R₁ y R₈ son cada uno independientemente, hidrógeno alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, aril-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)alquilo(C₁₋₆), arilo, Het¹, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het², Het²-alquilo(C₁₋₆);

R₁ también puede ser un radical de fórmula



en el que:

R₉, R_{10a} y R_{10b} son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo(C₁₋₄)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con arilo, Het¹, Het², cicloalquilo C₃₋₇, alquilo(C₁₋₄)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₄)-S(O)_t, hidroxilo, ciano, halógeno o amino opcionalmente mono o disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), Het¹, Het², Het¹-alquilo(C₁₋₄) y Het²-alquilo(C₁₋₄); por lo que R₉, R_{10a} y los átomos de carbono a los que están unidos también pueden formar un radical cicloalquilo C₃₋₇; cuando L es -O-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)- o -NR₈-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-, entonces R₉ también puede ser oxo;

ES 2 292 976 T3

- 5 **R_{11a}** es hidrógeno, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, aminoalquil(C₁₋₄)-carbonilo opcionalmente mono o disustituido, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, ariloxicarbonilo, Het¹oxicarbonilo, Het²oxicarbonilo, ariloxicarbonil-alquilo(C₁₋₄), aril-alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, cicloalquil(C₃₋₇)-carbonilo, cicloalquil(C₃₋₇)-alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, cicloalquil(C₃₋₇)-carboniloxi, carboxil-alquil(C₁₋₄)-carboniloxi, alquil(C₁₋₄)-carboniloxi, aril-alquil(C₁₋₄)-carboniloxi, arilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, Het¹carbonilo, Het¹carboniloxi, Het¹-alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, Het²carboniloxi, Het²-alquil(C₁₋₄)-carboniloxi, Het²-alquiloxi(C₁₋₄)-carboniloxi o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con arilo, ariloxi, Het², halógeno o hidroxilo; en los que los sustituyentes en los grupos amino se seleccionan, cada uno independientemente, de alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), Het¹, Het², Het¹-alquilo(C₁₋₄) y Het²-alquilo(C₁₋₄);
- 10
- 15 **R_{11b}** es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, Het¹, Het² o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquil(C₁₋₄)-S(=O)_i, arilo, cicloalquilo C₃₋₇, Het¹, Het², amino opcionalmente mono o disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), Het¹, Het², Het¹-alquilo(C₁₋₄) y Het²-alquilo(C₁₋₄); por lo que R_{11b} puede estar unido al resto de la molécula por un grupo sulfonilo;
- 20 **t** es, cada uno independientemente, cero, 1 ó 2;
- R₂** es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 25 **L** es -C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-, -NR₈-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-, -S(=O)₂-, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂, por lo que o bien el grupo C(=O) o bien el grupo S(=O)₂ está unido al resto NR₂; por lo que el resto alcanodiilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, arilo, Het¹ y Het²;
- 30 **R₃** es alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), o aril-alquilo(C₁₋₄);
- R₄** es hidrógeno, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de arilo, Het¹, Het², cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₄)-S(=O)_i, hidroxilo, ciano, halógeno y amino opcionalmente mono o disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), Het¹, Het², Het¹-alquilo(C₁₋₄) y Het²-alquilo(C₁₋₄);
- 35
- 40 **R₁₂** es -NH₂ o -N(R₅)(A-R₆) en el que:
- A** es alcanodiilo C₁₋₆, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂-, alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-, alcanodiil(C₁₋₆)-C(=S)- o alcanodiil(C₁₋₆)-S(=O)₂-; por lo que el punto de unión de A a la función amino en el que está sustituido es el grupo alcanodiilo C₁₋₆ en los significados de A que contienen dicho grupo alcanodiilo C₁₋₆;
- 45 **R₅** es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het²-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆) por lo que el grupo amino puede estar opcionalmente mono o disustituido con alquilo C₁₋₄;
- R₆** es hidrógeno, alquiloxi C₁₋₆, Het¹, Het¹oxi, Het², Het²oxi, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo(C₁₋₄), alquiloxi(C₁₋₄)-arilo, alquiloxi(C₁₋₄)-Het¹, alquiloxi(C₁₋₄)-Het², alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilamino, amino-alquil(C₁₋₄)-amino, amino o amino-alquiloxi(C₁₋₄) y en el caso en el que A sea distinto de alcanodiilo C₁₋₆, entonces R₆ también puede ser alquilo C₁₋₆, Het¹-alquilo(C₁₋₄), Het¹oxialquilo(C₁₋₄), Het²-alquilo(C₁₋₄), Het²oxialquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄), ariloxi-alquilo(C₁₋₄) o amino-alquilo(C₁₋₄); por lo que cada grupo amino puede estar opcionalmente mono o cuando sea posible disustituido con alquilo C₁₋₄;
- 50
- 55 -A-R₆ también puede ser hidroxilo-alquilo(C₁₋₆);
- R₅ y -A-R₆ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos también pueden formar Het¹ o Het²; y
- 60 Het¹ y Het² son como se definen a continuación.

65 Un nitrógeno básico que se encuentre en los presentes compuestos se puede cuaternizar con cualquier agente conocido para los expertos en la materia, incluyendo por ejemplo, haluros de alquilo inferior, sulfatos de dialquilo, haluros de cadena larga y haluros de aralquilo.

ES 2 292 976 T3

Siempre que se use el término “sustituido” para definir los compuestos de fórmula (I), se entiende que indican que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa “sustituido”, se sustituye por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción con un grado de pureza útil, y a la formulación en un agente terapéutico. También puede darse que se especifique el número de sustituyentes en un grupo indicado. Por ejemplo, mono o disustituido significa uno o dos sustituyentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término “halo” o “halógeno” como un grupo o parte de un grupo, es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión “alquilo C₁₋₄” como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo y 2-metil-propilo y similares.

La expresión “alquilo C₁₋₆” como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 3-metilpentilo y similares.

La expresión “alcanodiilo C₁₋₆” como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada y bivalentes, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como por ejemplo, metileno, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo, hexan-1,6-diilo, 2-metilbutan-1,4-diilo, 3-metilpentan-1,5-diilo y similares.

La expresión “alqueno C₂₋₆” como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen al menos un doble enlace, tal como, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares.

La expresión “alquino C₂₋₆” como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, que contienen al menos un triple enlace, tales como por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

La expresión “cicloalquilo C₃₋₇” como un grupo o parte de un grupo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

El término “arilo” como un grupo o parte de un grupo se entiende que incluye fenilo y naftilo, los cuales pueden estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, amino-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente mono o disustituido, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, amino opcionalmente mono o disustituido, nitro, ciano, polihalógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, Het¹, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, metiltio, metilsulfonilo, y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆ opcionalmente mono o disustituido, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, amino opcionalmente mono o disustituido, nitro, ciano, polihalógeno-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, Het¹, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, metiltio y metilsulfonilo; en los que los sustituyentes opcionales en cualquier función amino se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alquiloxi(C₁₋₆)-A-, Het¹-A-, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het¹-alquil(C₁₋₆)-A-, Het¹-oxi-A-, Het¹-oxialquil(C₁₋₄)-A-, fenil-A-, fenil-oxi-A-, feniloxi-alquil(C₁₋₄)-A-, fenil-alquil(C₁₋₆)-A-, alquiloxi(C₁₋₆)-carbonilamino-A-, amino-A-, amino-alquilo C₁₋₆ y amino-alquil(C₁₋₆)-A-, en los que cada uno de los grupos amino puede estar opcionalmente mono o cuando sea posible disustituido con alquilo C₁₋₄.

La expresión “polihalógeno-alquilo C₁₋₆” como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente, átomos de cloro o flúor, más preferiblemente átomos de flúor. Los grupos polihalógeno-alquilo C₁₋₆ preferidos incluyen, por ejemplo, trifluorometilo y difluorometilo.

El término “Het¹” como un grupo o parte de un grupo se define como un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo, preferiblemente 5 a 10 miembros en el anillo y más preferiblemente 5 a 8 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C₁₋₆, amino-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente mono o disustituido, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, oxo, amino opcionalmente mono o disustituido, nitro, ciano, polihalógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, metiltio, metilsulfonilo, arilo y un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en los que los sustituyentes opcionales en cualquier función amino se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alquiloxi(C₁₋₆)-A-, Het²-A-, Het²-alquilo(C₁₋₆), Het²-alquil(C₁₋₆)-A-, Het²-oxi-A-, Het²-oxi-alquil(C₁₋₄)-A-, aril-A-, ariloxi-A-, ariloxi-alquil(C₁₋₄)-A-, aril-alquil(C₁₋₆)-A-, alquiloxi(C₁₋₆)-carbonilamino-A-, amino-A-, amino-alquilo(C₁₋₆) y amino-alquil(C₁₋₆)-A- en los que cada uno de los grupos amino puede estar opcionalmente mono o cuando sea posible disustituido con alquilo C₁₋₄. Una lista preferida de sustituyentes dentro de la definición de Het¹ es alquilo C₁₋₆, amino-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente

mono o disustituido, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, oxo, amino opcionalmente mono o disustituido, nitro, ciano, polihalógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, metiltio, metilsulfonilo, fenilo y un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en los que los sustituyentes opcionales en cualquier función amino se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alquiloxi(C₁₋₆)-A-, fenil-A-, feniloxi-A-, feniloxi-alquil(C₁₋₄)-A-, fenil-alquil(C₁₋₆)-A-, alquiloxi(C₁₋₆)-carbonil-amino-A-, amino-A-, amino-alquilo(C₁₋₆) y amino-alquil(C₁₋₆)-A-, en los que cada uno de los grupos amino puede estar opcionalmente mono o cuando sea posible disustituido con alquilo C₁₋₄.

El término "Het²" como un grupo o parte de un grupo se define como un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, que tiene 3 a 14 miembros en el anillo, preferiblemente 5 a 10 miembros en el anillo y más preferiblemente 5 a 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C₁₋₆, amino-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente mono o disustituido, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, amino opcionalmente mono o disustituido, nitro, ciano, polihalógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, metiltio, metilsulfonilo, arilo, Het¹ y un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo; en los que los sustituyentes opcionales en cualquier función amino se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alquiloxi(C₁₋₆)-A-, Het¹-A-, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het¹-alquil(C₁₋₆)-A-, Het¹oxi-A-, Het¹oxi-alquil(C₁₋₄)-A-, aril-A-, ariloxi-A-, ariloxi-alquil(C₁₋₄)-A-, aril-alquil(C₁₋₆)-A-, alquiloxi(C₁₋₆)-carbonilamino-A-, amino-A-, amino-alquilo(C₁₋₆) y amino-alquil(C₁₋₆)-A-, en los que cada uno de los grupos amino pueden estar opcionalmente mono o cuando sea posible disustituido con alquilo C₁₋₄. Una lista preferida de sustituyentes dentro de la definición de Het² es alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆ opcionalmente mono o disustituido, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, amino opcionalmente mono o disustituido, nitro, ciano, polihalógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, metiltio, metilsulfonilo, arilo, Het¹ y un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo; en los que los sustituyentes opcionales en cualquier función amino se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alquiloxi(C₁₋₆)-A-, fenil-A-, feniloxi-A-, feniloxi-alquil(C₁₋₄)-A-, fenil-alquil(C₁₋₆)-A-, alquiloxi(C₁₋₆)-carbonilamino-A-, amino-A-, amino-alquilo(C₁₋₆) y amino-alquil(C₁₋₆)-A-, en los que cada uno de los grupos amino puede estar opcionalmente mono o cuando sea posible disustituido con alquilo C₁₋₄.

Tal como se usa en el presente documento, el término (=O) forma un resto carbonilo con el átomo de carbono al que está unido. El término (=O) forma un sulfóxido con el átomo de azufre al que está unido. El término (=O)₂ forma un sulfonilo con el átomo de azufre al que está unido.

Tal como se usa en el presente documento, el término (=S) forma un resto tiocarbonilo con el átomo de carbono al que está unido.

Tal como se ha usado antes en el presente documento, la expresión "uno o más" cubre la posibilidad de que todos los átomos de H disponibles, cuando sea adecuado, estén sustituidos por un sustituyente, preferiblemente, uno, dos o tres.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, halógeno o alquilo C₁₋₄) se da más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales que tienen un contraión farmacéuticamente inaceptable también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de fórmula (I) farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas en el ámbito de la presente invención.

Las formas de sales de adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables que pueden formar los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente usando los ácidos adecuados, como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; hemisulfúrico; nítrico; fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, aspártico, dodecilsulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-amino-salicílico, pamoico y similares.

Por el contrario, dichas formas de sales de adición de ácido, se pueden convertir por tratamiento con una base adecuada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en su sal de adición de metal no tóxico o amina por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas de sales de base adecuadas comprenden, por ejemplo, sales de amonio, sales de metal alcalino y alcalinotérreo, por ejemplo sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo benzatina, N-metil, D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

ES 2 292 976 T3

Por el contrario, dichas formas de sales de adición de base se pueden convertir por tratamiento con un ácido adecuado en la forma de ácido libre.

El término "sales" también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de N-óxido de los compuestos presentes se entiende que comprenden los compuestos de fórmula (I), en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados en el llamado N-óxido.

Los presentes compuestos también pueden existir en sus formas tautómeros. Dichas formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

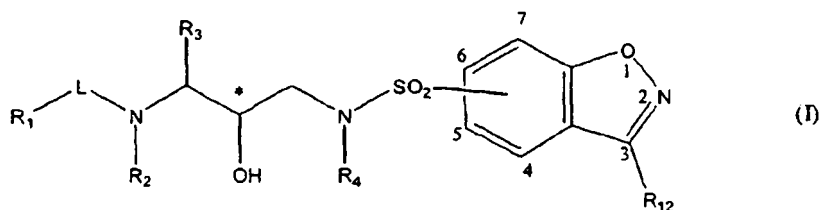
La expresión formas isómeras estereoquímicas de los compuestos de la presente invención, como se usa en lo sucesivo, define todos los posibles compuestos formados de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que pueden tener los compuestos de la presente invención. Salvo que se mencione o indique lo contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas isómeras estereoquímicas que pueda tener dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas isómeras estereoquímicas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura o en forma de mezcla entre sí, se pretende que estén abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y productos intermedios mencionados en el presente documento, se definen como isómeros sustancialmente sin otras formas enantiómeras o diastereoisómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o productos intermedios. En particular, la expresión "estereoquímicamente puro" se refiere a compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, mínimo 90% de un isómero y máximo 10% de otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones "enantiómicamente puro" y "diastereoisómicamente puro" deben entenderse de una forma similar, pero en relación con el exceso enantiomérico y exceso diastereoisomérico respectivamente de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y productos intermedios de esta invención se pueden obtener aplicando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí por cristalización selectiva de sus sales diastereoisómeras con ácidos o bases ópticamente activos. Son ejemplos de los mismos el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Las formas isómeras estereoquímicas puras también se pueden obtener a partir de las correspondientes formas isómeras estereoquímicas puras de los materiales de partida adecuados, con la condición de que la reacción transcurra de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por procedimientos de preparación estereoespecíficos. Estos procedimientos usarán ventajosamente materiales de partida enantiómicamente puros.

Los racematos diastereoisómeros de fórmula (I) se pueden obtener por separado por procedimientos convencionales. Los procedimientos de separación físicos adecuados que se pueden usar ventajosamente son, por ejemplo, la cristalización selectiva y la cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

Es evidente para un experto en la materia, que los compuestos de fórmula (I) contienen al menos un centro asimétrico y por lo tanto pueden existir como diferentes formas estereoisómeras. Este centro asimétrico se indica con un asterisco (*) en la siguiente figura. También se indican los números de los átomos del anillo de bencisoxazol.



La configuración absoluta de cada centro asimétrico que puede haber en los compuestos de fórmula (I), se puede indicar por los descriptores estereoquímicos R y S, correspondiendo esta notación R y S a las reglas descritas en *Pure Appl. Chem.* 1976, 45, 11-30. El átomo de carbono marcado con el asterisco (*) preferiblemente tiene la configuración R.

También se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos del carbono incluyen C-13 y C-14.

Siempre que se use en lo sucesivo, la expresión “compuestos de fórmula (I)” o “los presentes compuestos” o expresión similar, se entiende que incluye los compuestos de fórmula general (I), sus N-óxidos, sales, formas estereoisómeras, mezclas racémicas y ésteres, así como sus análogos de nitrógeno cuaternizado. Un subconjunto interesante del mismo son los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo del mismo, sus N-óxidos, sales y formas estereoisómeras.

Un grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma en los que R_1 es aril-alquilo(C_{1-6}), arilo, Het^1 , Het^1 -alquilo(C_{1-6}), Het^2 , Het^2 -alquilo(C_{1-6}); en particular, R_1 es arilo, Het^1 , Het^2 , Het^2 -alquilo(C_{1-6}); más en particular R_1 es (i) es un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado que tiene de 5 a 8 miembros en el anillo, de los cuales uno o dos son un átomo de oxígeno, (ii) un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} , amino-alquilo(C_{1-6}), mono o di(alquil C_{1-6})amino-alquilo(C_{1-6}), amino, mono o di(alquil C_{1-6})amino, polihalógeno-alquilo C_{1-6} , (iii) un heterociclo monocíclico aromático que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo, que contiene uno o dos miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C_{1-6} , amino-alquilo(C_{1-6}), mono o di(alquil C_{1-6})amino-alquilo(C_{1-6}), amino, mono o di(alquil C_{1-6})amino, (iv) un heterociclo monocíclico aromático como se define en (iii) unido a la variable L por un grupo alquilo C_{1-6} .

Otro grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma en los que L junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forma -O-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-, -O-alcanodiil (C_{1-6})-C(=O)-NH-, -NR⁸-alcanodiil(C_{1-6})-C(=O)-NH-; en particular -O-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-, -O-CH₂-C(=O)-NH-, -NH-CH₂-C(=O)-NH-.

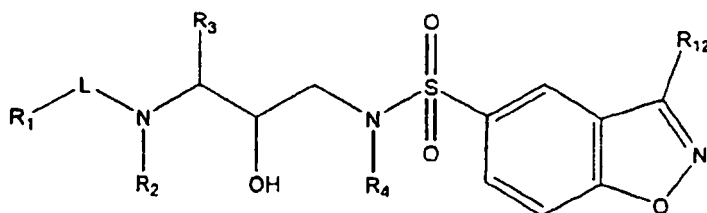
Otro grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma en los que R^2 es hidrógeno.

Otro grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma en los que R^3 es aril-alquilo(C_{1-4}), en particular arilmetilo; más en particular, fenilmetilo.

Otro grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma en los que R^4 es cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} ; en particular R^4 es alquilo C_{1-6} ; más en particular R^4 es isobutanilo.

Otro grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma en los que R^{12} es -NH₂ o -N(R^5)(A- R^6) en el que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , A es alcanodiilo C_{1-6} y R^6 es hidrógeno o Het^1 , o R^5 y A- R^6 considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un Het^1 .

Otro grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma en los que el grupo sulfonamida está unido al grupo bencisoxazol en la posición 5 como se representa a continuación.



De interés particular son los compuestos de fórmula (I) en los que las definiciones de las variables definidas en uno o más de los grupos especiales mencionados antes directamente se combinan, tal como por ejemplo,

(i) un grupo de compuestos de fórmula (I) en los que R^2 es hidrógeno, R^3 es aril-alquilo(C_{1-4}) y R^4 es cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} ; o

(ii) un grupo de compuestos de fórmula (I) en los que R^2 es hidrógeno, R^3 es aril-alquilo(C_{1-4}) y R^4 es cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , y el grupo sulfonamida está unido al grupo bencisoxazol en la posición 5; o

(iii) un grupo de compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es aril-alquilo(C_{1-6}), arilo, Het^1 , Het^1 -alquilo(C_{1-6}), Het^2 , Het^2 -alquilo(C_{1-6}), y L junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forma -O-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-, -O-alcanodiil(C_{1-6})-C(=O)-NH-, -NR⁸-alcanodiil(C_{1-6})-C(=O)-NH-; o

ES 2 292 976 T3

(iv) un grupo de compuestos de fórmula (I) en los que R₁ es aril-alquilo(C₁₋₆), arilo, Het¹, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het², Het²-alquilo(C₁₋₆), y L junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forma -O-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-, -O-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-NH-, -NR⁸-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-NH-, y el grupo sulfonamida está unido al grupo bencisoxazol en la posición 5; o

5

(v) un grupo de compuestos de fórmula (I) en los que R¹² es -NH₂ o -N(R⁵)(A-R⁶) en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, A es alcanodiilo C₁₋₆ y R⁶ es hidrógeno o Het¹, o R⁵ y A-R⁶ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un Het¹; o

10 (vi) un grupo de compuestos de fórmula (I) en los que R¹² es -NH₂ o -N(R⁵)(A-R⁶) en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, A es alcanodiilo C₁₋₆ y R⁶ es hidrógeno o Het¹, o R⁵ y A-R⁶ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un Het¹, y el grupo sulfonamida está unido al grupo bencisoxazol en la posición 5; o

15 (vii) un grupo de compuestos de fórmula (I) en los que R₁ es aril-alquilo(C₁₋₆), arilo, Het¹, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het², Het²-alquilo(C₁₋₆), y L junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forma -O-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-, -O-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-NH-, -NR⁸-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-NH-; R² es hidrógeno, R³ es aril-alquilo C₁₋₄ y R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇; o

20 (viii) un grupo de compuestos de fórmula (I) en los que R₁ es aril-alquilo(C₁₋₆), arilo, Het¹, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het², Het²-alquilo(C₁₋₆), y L junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forma -O-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-, -O-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-NH-, -NR⁸-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-NH-; R² es hidrógeno, R³ es aril-alquilo(C₁₋₄) y R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇; R¹² es -NH₂ o -N(R⁵)(A-R⁶) en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, A es alcanodiilo C₁₋₆ y R⁶ es hidrógeno o Het¹, o R⁵ y A-R⁶ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un Het¹, y el grupo sulfonamida está unido al grupo bencisoxazol en la posición 5; o

25

(ix) cualquier otra combinación.

30 Son compuestos interesantes los siguientes compuestos:

Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido {3-[(3-amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-carbámico;

35 3-Amino-*N*-{3-[(3-amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-2-metil-benzamida;

40 *N*-{3-[(3-Amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-acetamida;

Éster de tetrahydro-furan-3-ilo del ácido {3-[(3-amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-carbámico;

45 {3-[(3-Amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;

Éster de tiazol-5-ilmetilo del ácido {3-[(3-amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-carbámico;

50

N-{3-[(3-Amino-benzo[*d*]isoxazol-6-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-2-(2,6-dimetil-fenilamino)-acetamida;

55 Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido {1-bencil-2-hidroxi-3-[isobutil-(3-metilamino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-amino]-propil}-carbámico;

Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido {1-bencil-3-[(3-dimetilamino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-2-hidroxi-propil}-carbámico;

60

Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido {1-bencil-2-hidroxi-3-[isobutil-(3-pirrolidin-1-il-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-amino]-propil}-carbámico;

65 Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido (1-bencil-2-hidroxi-3-{isobutil-[3-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil]-amino}-propil)-carbámico;

sus N-óxidos, sales y formas esteroisómeras.

ES 2 292 976 T3

Un grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I), en los que:

5 R_1 es hidrógeno, Het^1 , Het^2 , arilo, Het^1 -alquilo(C_{1-6}), Het^2 -alquilo(C_{1-6}), aril-alquilo(C_{1-6}), más en particular, R_1 es hidrógeno, un Het^1 monocíclico o bicíclico que tiene 5 a 8 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un Het^2 monocíclico que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, o Het^2 -alquilo(C_{1-6}) en el que Het^2 es monocíclico y tiene de 5 a 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre;

10 R_2 es hidrógeno;

15 L es $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O$ -alcanodiil(C_{1-6})- $C(=O)-$, más en particular, L es $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, en los que en cada caso el grupo $C(=O)$ está unido al resto NR_2 ;

20 R_3 es aril-alquilo(C_{1-4}), en particular arilmetilo, más en particular fenilmetilo;

R_4 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, en particular alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo, Het^1 , Het^2 , cicloalquilo C_{3-7} o amino opcionalmente mono o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} , arilo, Het^1 y Het^2 ;

25 R_{12} es $-NH_2$.

Un grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que:

30 R_2 es hidrógeno;

L es $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, en los que en cada caso el grupo $C(=O)$ está unido al resto NR_2 ;

35 R_3 es fenilmetilo;

R_4 es alquilo C_{1-6} ; y

40 R_{12} es $-NH_2$.

Otro grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que:

45 R_2 es hidrógeno;

L es $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, en los que en cada caso el grupo $C(=O)$ está unido al resto NR_2 ;

50 R_3 es fenilmetilo;

R_4 es alquilo C_{1-6} ;

R_5 es hidrógeno; y

55 $-A-R_6$ es alquilo C_{1-6} .

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que L es $-O$ -alcanodiil(C_{1-6})- $C(=O)-$.

Un grupo especial de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R_1-L es $Het^1-O-C(=O)$, Het^2 -alcanodiil(C_{1-6})- $O-C(=O)$, aril- O -alcanodiil(C_{1-6})- $C(=O)$ o aril- $C(=O)$.

De interés particular son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , aril-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil(C_{3-7})-alquilo(C_{1-6}), arilo, Het^1 , Het^1 -alquilo(C_{1-6}), Het^2 , Het^2 -alquilo(C_{1-6}), en particular, R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , aril-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil(C_{3-7})-alquilo(C_{1-6}), arilo, Het^2 , Het^2 -alquilo(C_{1-6}).

Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , aril-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil(C_{3-7})-alquilo(C_{1-6}), arilo, Het^1 , Het^1 -alquilo(C_{1-6}), Het^2 , Het^2 -alquilo(C_{1-6}); en los que Het^1 es un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono.

ES 2 292 976 T3

Un grupo preferido de compuestos son aquellos compuestos en los que el grupo sulfonamida está unido al grupo bencisoxazol en la posición 5 ó 6, más preferido en la posición 5.

Un grupo adecuado de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es arilo o aril-alquilo (C_{1-6}); en particular el resto arilo de la definición de R_1 está además sustituido en uno o más miembros del anillo, de modo que cada sustituyente se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, amino opcionalmente mono o disustituido, amino-alquilo (C_{1-4}) mono o disustituido, nitro y cianógeno; preferiblemente el sustituyente se selecciona de metilo, etilo, cloro, yodo, bromo, hidroxilo y cianógenos, en particular el resto arilo contiene de 6 a 12 miembros en el anillo, más en particular el resto arilo en la definición de R_1 contiene 6 miembros en el anillo; en especial R_1 es fenilo, que contiene al menos un sustituyente, L se selecciona de $-C(=O)-$, $-O-$ alcanodiil(C_{1-6})- $C(=O)-$, R_{12} es $-NH_2$.

Un grupo adecuado de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es Het^2 o Het^2 -alquilo (C_{1-6}), en los que el Het^2 en la definición de R_1 contiene uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; en particular el resto Het^2 de la definición de R_1 está además sustituido en uno o más miembros del anillo, de modo que cada sustituyente se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, amino opcionalmente mono o disustituido y cianógeno; preferiblemente el sustituyente se selecciona de metilo, etilo, cloro, yodo, bromo, hidroxilo, amino y cianógeno.

Otro grupo de compuestos son aquellos de fórmula (I) en los que R_1 es Het^2 o Het^2 -alquilo (C_{1-6}), L es $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-$ alcanodiil(C_{1-6})- $C(=O)-$, R_5 y R_6 son hidrógeno; en particular el resto Het^2 en la definición de R_1 es monocíclico que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, más en particular el resto Het^2 es monocíclico que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo, que contiene dos o más miembros heteroátomos en el anillo cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Un grupo adecuado de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es Het^1 o Het^1 -alquilo (C_{1-6}), en los que Het^1 en la definición de R_1 contiene uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; en particular el resto Het^1 de la definición de R_1 está además sustituido en uno o más miembros del anillo, de modo que cada sustituyente se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, amino opcionalmente mono o disustituido y cianógeno; preferiblemente el sustituyente se selecciona de metilo, etilo, cloro, yodo, bromo, hidroxilo, amino y cianógeno.

Un grupo adecuado de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es Het^1 -alquilo (C_{1-6}) o Het^1 , en los que dicho Het^1 en la definición de R_1 es monocíclico teniendo 5 ó 6 miembros en el anillo, en los que el Het^1 contiene uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; en particular el resto Het^1 de la definición de R_1 está además sustituido en uno o más átomos de carbono, de modo que cada sustituyente se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, amino opcionalmente mono o disustituido y cianógeno; preferiblemente el sustituyente se selecciona de metilo, etilo, cloro, yodo, bromo, hidroxilo, amino y cianógeno; es interesante que R_1 es Het^1 que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo que contiene un heteroátomo, L es $-O-C(=O)-$, y R_{12} es $-NH_2$.

Un grupo adecuado de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es Het^1 , en los que dicho Het^1 es bicíclico teniendo 7 a 10 miembros en el anillo, en los que Het^1 contiene uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; en particular el resto Het^1 de la definición de R_1 está además sustituido en uno o más átomos de carbono, de modo que cada sustituyente se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, amino opcionalmente mono o disustituido y cianógeno; preferiblemente el sustituyente se selecciona de metilo, etilo, cloro, yodo, bromo, hidroxilo, amino y cianógeno, en particular el resto Het^1 contiene 2 o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno; en un aspecto R_1 es un Het^1 bicíclico que contiene al menos un heteroátomo de oxígeno, L se selecciona de $-O-C(=O)-$ y R_{12} es $-NH_2$.

Un grupo adecuado de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es Het^1 , en los que dicho Het^1 es un grupo bicíclico saturado que tiene de 5 a 10 miembros en el anillo, en los que el Het^1 contiene uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; en particular el resto Het^1 de la definición de R_1 está además sustituido en uno o más átomos de carbono, de modo que cada sustituyente se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, amino opcionalmente mono o disustituido y cianógeno; preferiblemente el sustituyente se selecciona de metilo, etilo, cloro, yodo, bromo, hidroxilo, amino y cianógeno; en particular Het^1 contiene de 5 a 8 miembros en el anillo; en particular, el resto Het^1 tiene de 6 a 8 miembros en el anillo, en los que Het^1 contiene 2 o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.

Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es G o G-alquilo (C_{1-6}), en los que G se selecciona de tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, dioxazolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, piridazinilo, piridinilo, pirrolilo, piranilo, pirimidinilo, furanilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, tetrahidrofurfuranilo, tetrahidropirano-furanilo, benzotiofenilo, carbazoilo, imidazolonilo, oxazolonoilo, indolizinoilo, triazinilo, quinoxalinoilo, piperidinilo, piperazinoilo, morfolinoilo, tiamorfolinoilo, pirazinoilo, tienilo, tetrahidroquinolinoilo, tetrahidroisoquinolinoilo, β -carbolinoilo, dioxanoilo, ditianoilo, oxolanoilo, dioxolanoilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidropiranoilo; en los que G está opcionalmente condensado con benzo; en los que G está además opcionalmente sustituido en uno o

más miembros del anillo; preferiblemente G se selecciona de tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, opcionalmente sustituido en uno o más miembros del anillo.

Los heterociclos particulares en la definición de Het¹ son heterociclos monocíclicos o bicíclicos saturados, de 5 a 8 miembros, no sustituidos, que contienen uno o dos átomos de oxígeno y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono, más en particular, tetrahidrofurano y hexahidro[2,3-*b*]furano.

Los heterociclos particulares en la definición de Het² son heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 miembros, sustituidos o no sustituidos, que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, más en particular, tiazol sustituido o no sustituido, oxazol sustituido o no sustituido e isoxazol sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados en dichos heterociclos en la definición de Het² son alquilo C₁₋₄ y NH₂, más específicamente alquilo C₁₋₄.

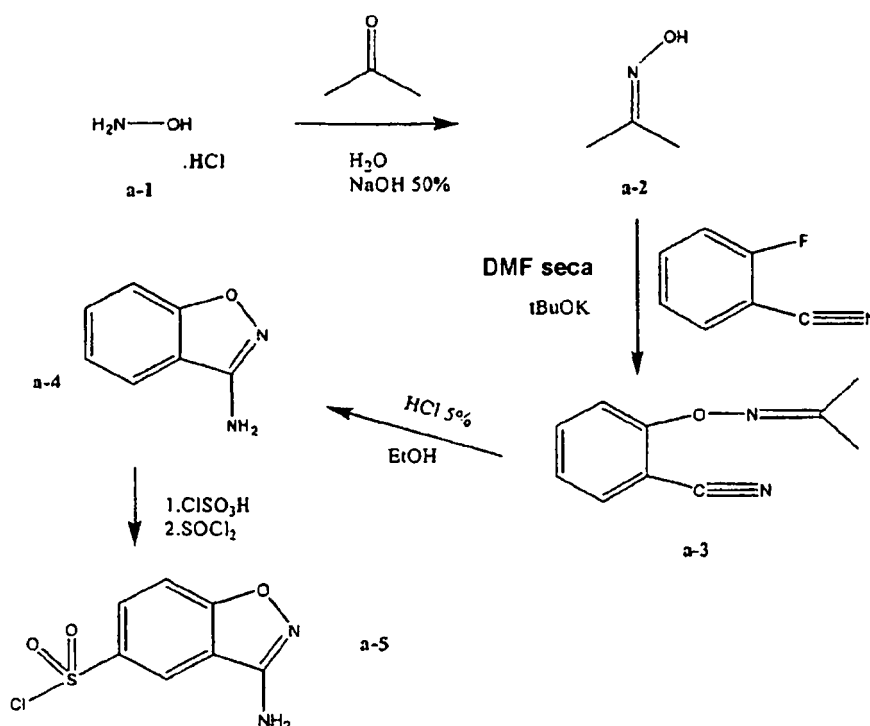
Un grupo adecuado de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en forma de sal, en los que la sal se selecciona de trifluoroacetato, fumarato, cloroacetato y metanosulfonato; una sal interesante es el trifluoroacetato.

Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen un factor de resistencia, determinado de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, en el intervalo de 0,01 a 100 contra especies del VIH que tienen al menos una mutación en la proteasa de VIH comparado con la secuencia de tipo salvaje (por ejemplo, M38432, K03455, gi 327742) en una posición seleccionada de 10, 71 y 84; en particular están presentes al menos dos mutaciones seleccionadas de 10, 71 y 84 en la proteasa del VIH; en particular los compuestos tienen un factor de resistencia en el intervalo de 0,1 a 100, más en particular en el intervalo de 0,1 a 50, de forma adecuada en el intervalo de 0,2 a 35.

Un grupo interesante de compuestos son aquellos seleccionados del compuesto N° 1 a 10. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en general usando procedimientos análogos a los procedimientos descritos en los documentos WO 95/06030, WO 96/22287, WO 96/28418, WO 96/28463, WO 96/28464, WO 96/28465 y WO 97/18205.

A continuación se describen procedimientos de reacción particulares para preparar los presentes compuestos. En las preparaciones descritas a continuación, los productos de reacción se pueden aislar del medio y, si es necesario, purificar más de acuerdo con las metodologías conocidas en general en la técnica, tales como por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía.

Esquema A



El compuesto a-2 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. 5.488.162. El compuesto a-4 se preparó de acuerdo con los procedimientos señalados en *J. Heterocyclic Chem.*, 26, 1293-1298 (1989). Para preparar a-5, se añadió a-4 (2,1 g, 0,015 mol) a ácido clorosulfónico (4,1 ml, 0,060 mol) a temperatura

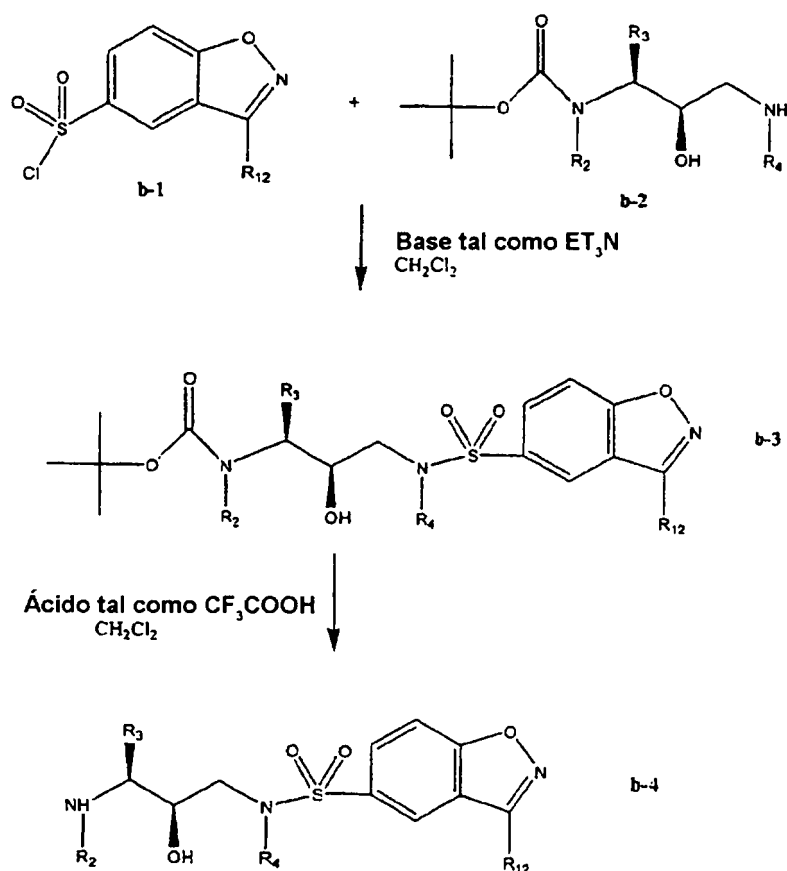
ES 2 292 976 T3

ambiente (T.a.). Dicha mezcla de reacción se agitó toda la noche en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, a 60°C. Después la mezcla se vertió en hielo/agua. El precipitado se filtró y se secó con tolueno en un aparato Büchi (2,1 g, rendimiento 60%).

5 Los productos intermedios a-4 o a-5, en los que R¹² es un grupo amino, se pueden hacer reaccionar después de acuerdo con procedimientos de reacción conocidos en la técnica para preparar productos intermedios análogos en los que R¹² es un grupo amino sustituido.

10 Se pueden usar procedimientos similares para preparar productos intermedios de fórmula a-5 en los que el grupo clorosulfonilo está en la posición 4, 6 ó 7. Sin embargo, se prefiere la sustitución del grupo sulfonilo en la posición 5 del grupo bencisoxazol.

Esquema B

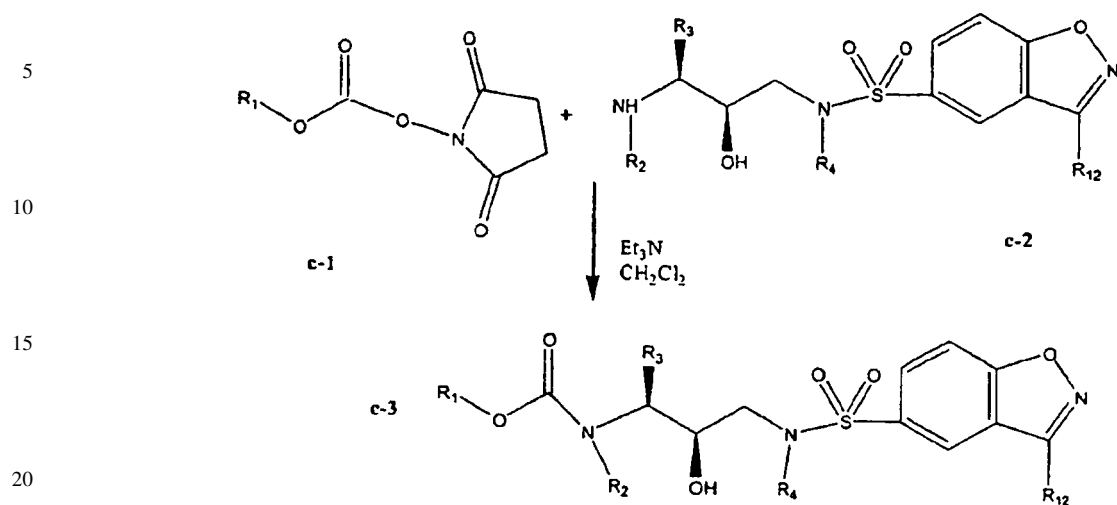


50 El esquema B es un procedimiento general para preparar productos intermedios de fórmula b-4 y se ilustra a continuación para un compuesto de fórmula (I) en el que R₂ es hidrógeno, R₃ es fenilmetilo, R₄ es isobutilo, R₁₂ es amino. Un experto en la materia será capaz de aplicar procedimientos análogos para preparar otros productos intermedios de fórmula b-4.

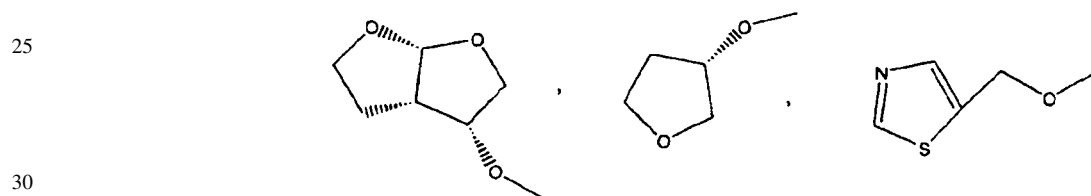
55 Se añadió b-1 (1,5 g, 0,0064 mol) a 1 ml de trietilamina (ET₃N) como base (0,0075 mol) y por consiguiente a b-2 (2,0 g, 0,0060 mol; véase el esquema F) en 100 ml de disolvente orgánico tal como diclorometano a temperatura ambiente (T.a.). Otros disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 3 horas y después se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato magnésico y se evaporó el disolvente, dando 3,2 g de b-3. Se añadió un ácido, tal como ácido trifluoroacético (4,6 ml, 0,060 mol), a una solución de b-3 (3,2 g, 0,0060 mol) en 50 ml de disolvente orgánico tal como diclorometano a T.a. La mezcla se agitó a T.a. durante 3 horas y después se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó con sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó en sílice (eluyente; diclorometano/metanol 96/4), dando 1,2 g de b-4 (rendimiento global: 48%).

65 Los reactivos y disolventes usados en el esquema B se pueden sustituir por alternativas funcionales o derivados funcionales de los mismos como conoce el experto en la materia. Las condiciones de reacción tales como tiempos de agitación, purificación y temperatura también se pueden ajustar para optimizar las condiciones de reacción.

Esquema C1



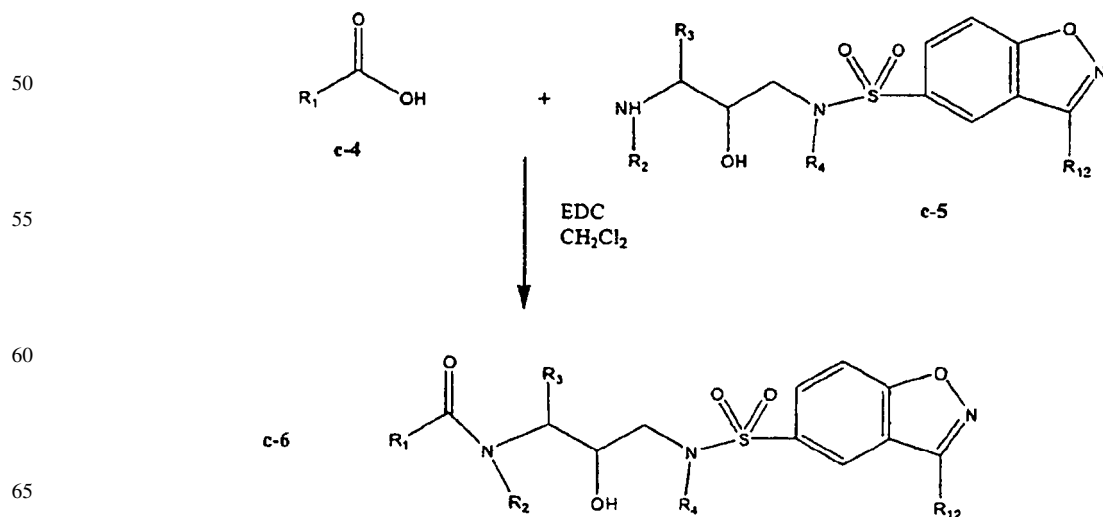
Para un grupo interesante de compuestos de la presente invención, R₁-O- se pueden seleccionar de



35 El esquema C-1 es un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula c-3. Una forma de preparar c-3 implica hacer reaccionar el producto intermedio c-2 con un producto intermedio de fórmula R₁-L-(grupo saliente) c-1 en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano. En este ejemplo particular, se usó N-succinimidilo como grupo saliente, pero se pueden usar otros grupos salientes adecuados conocidos para el experto en la materia.

40 Un experto en la materia será capaz de aplicar procedimientos análogos para preparar otros compuestos de fórmula c-3. Por ejemplo, los reactivos y disolventes usados en el esquema C1 se pueden sustituir por alternativas funcionales o derivados funcionales de los mismos como conoce el experto en la materia. Las condiciones de reacción tales como los tiempos de agitación, purificación y temperatura, también se pueden ajustar para optimizar las condiciones de reacción.

Esquema C.2



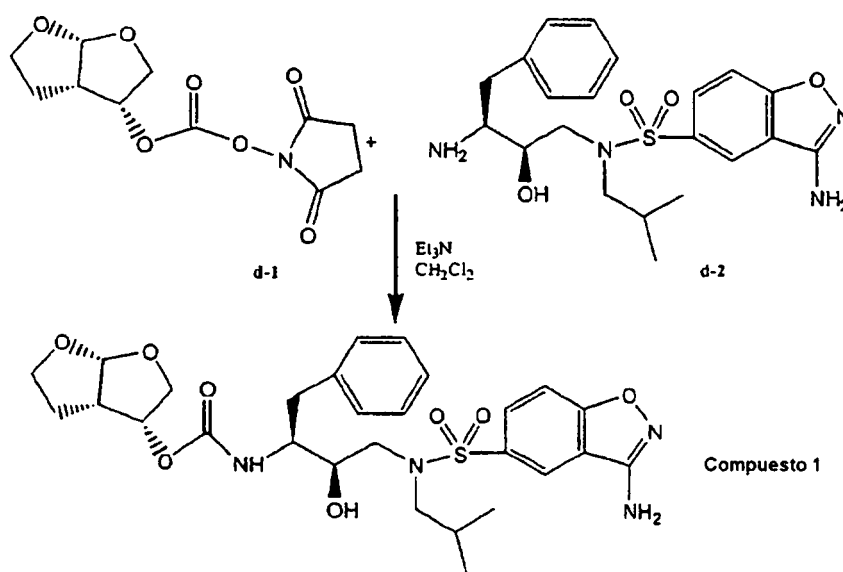
ES 2 292 976 T3

El esquema C-2 es un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula c-6. Una forma de preparar c-6 implica hacer reaccionar el producto intermedio c-5 con un producto intermedio de fórmula (c-4) en presencia de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Un experto en la materia será capaz de aplicar procedimientos análogos a los descritos en los esquemas C1 y C2 para preparar compuestos de fórmula 1 en los que -L-R¹ tiene otro significado distinto del de los productos intermedios c-1 y c-4. Por ejemplo, el esquema G describe un procedimiento para preparar el producto intermedio g-5 que después se pueden hacer reaccionar más con un producto intermedio de fórmula b-4.

Esquema D

Síntesis del compuesto 1



El producto intermedio d-1 se preparó como se describe en el documento WO 01/25240.

Se agitaron 500 mg de d-2 a T.a. en 50 ml de diclorometano y 0,18 ml (1,30 mmol) de trietilamina. Después se añadió d-1 y la mezcla se agitó durante una noche a T.a. La mezcla se lavó con una solución de bicarbonato sódico, la capa orgánica se separó, se secó con sulfato magnésico, se filtró y se evaporó el disolvente. La purificación en sílice (diclorometano/metanol 98/2) dio 300 mg del compuesto 1 (45% de rendimiento).

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 292 976 T3

Esquema E

Síntesis del compuesto 6

5

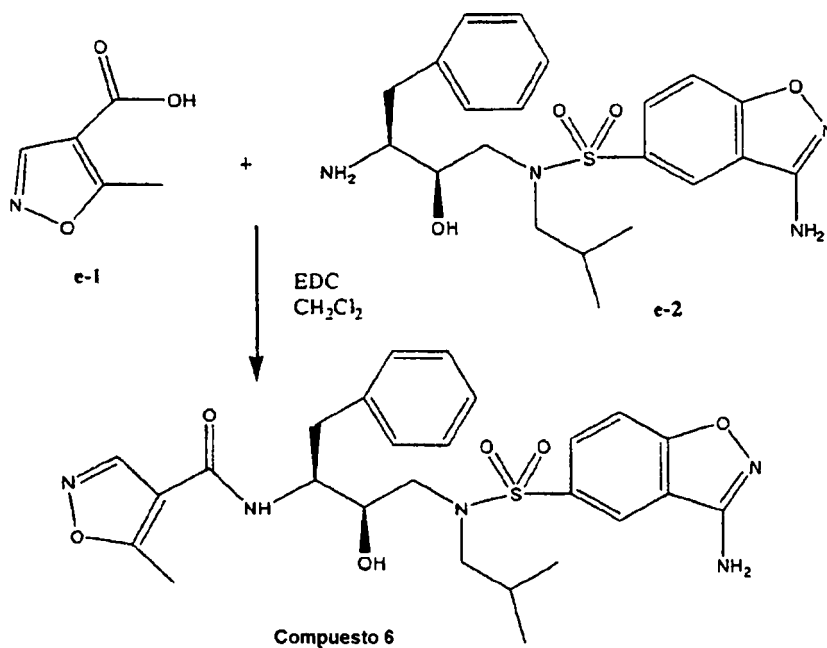
10

15

20

25

30



35

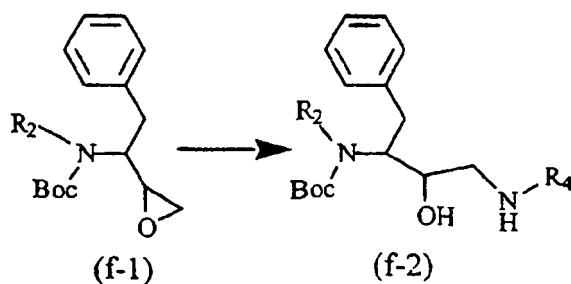
Se agitaron 176 mg (1,38 mmol) de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico (e-1) a T.a. en 50 ml de diclorometano; se añadieron 270 mg (1,40 mmol) de EDC y la mezcla se agitó durante 1 hora a T.a. Se disolvió e-2 en 10 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a la mezcla, se agitó durante una noche a T.a. y después se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó con sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. La purificación en sílice (diclorometano/metanol 98/2) dio 120 mg de compuesto 6 (38% de rendimiento).

40

Esquema F

45

50



55

El producto intermedio f-2, correspondiente al producto intermedio b-2 en el esquema B, se puede preparar por adición de una amina de fórmula H_2N-R_4 a un producto intermedio f-1 en un disolvente adecuado tal como isopropanol.

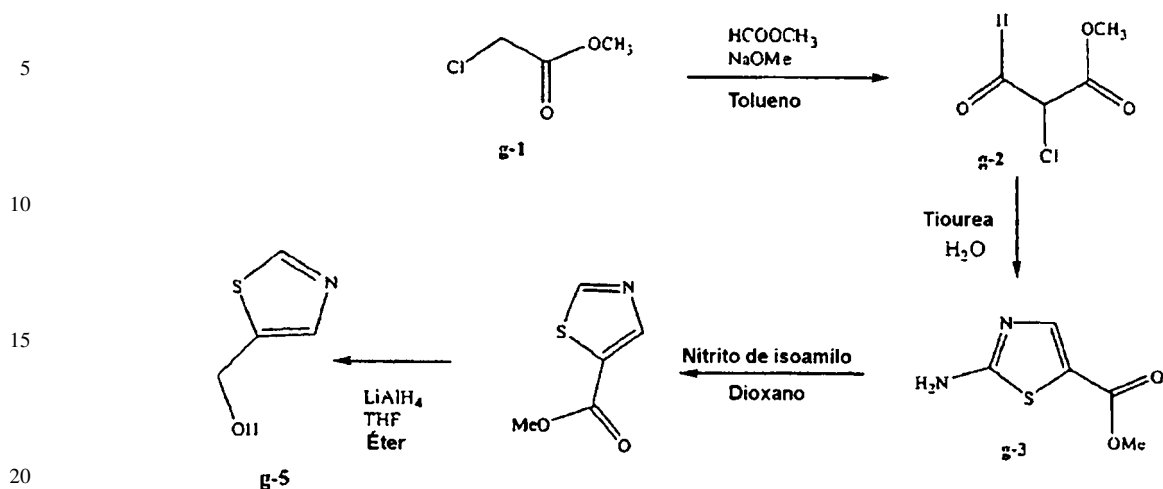
60

En el esquema F, los compuestos enantioméricamente puros de fórmula f-2 se pueden obtener cuando f-1 es enantioméricamente puro. Si f-1 es una mezcla de estereoisómeros, entonces f-2 también consistirá en una mezcla de estereoisómeros.

65

ES 2 292 976 T3

Esquema G

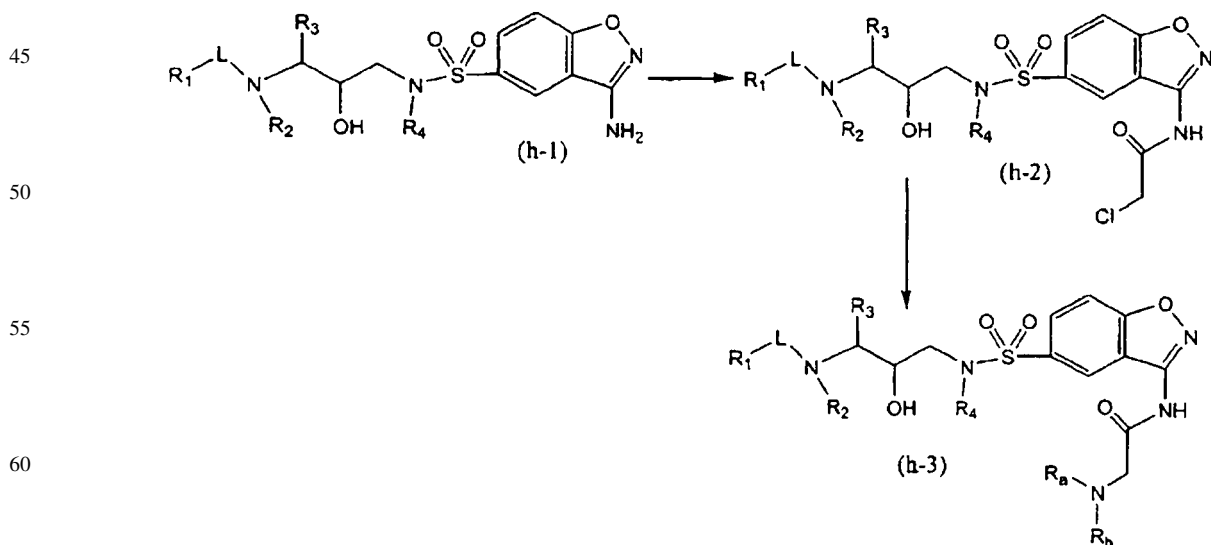


25 Se agitó una mezcla de 1 g de metóxido sódico y 10 ml de tolueno a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una mezcla de 1,9 g de cloroacetato de metilo (g-1) y 1,1 g de formiato de metilo manteniendo la temperatura entre 5-10°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C. Después de lavar con agua, la capa orgánica se secó y se evaporó a presión reducida para dar el éster de metilo del ácido 2-cloro-3-oxo-propiónico (g-2).

30 Una mezcla de 2,4 g de g-2, 20 ml de agua y 1,75 g de tiourea se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 0,25 g de norit y se filtró. Se añadió una solución de hidróxido sódico 2,5 N al filtrado hasta pH neutro. La filtración dio 1,23 g (44%) del éster de metilo del ácido 2-aminotiazol-5-carboxílico (g-3). La mezcla de 2,15 g de nitrito de isoamilo y 10 ml de dioxano se agitó a 80°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 1,23 g de g-3 en 20 ml de dioxano. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadieron 30 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera y se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purifica en sílice, dando 0,54 g (48%) de éster de metilo del ácido tiazol-5-carboxílico (g-4).

35 Una mezcla de 0,54 g de g-4 y 10 ml de tetrahidrofurano (THF) se agitó a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota la mezcla de 0,16 g de hidruro de litio y aluminio y 5 ml de éter. Después de 1 hora a 0°C se añadieron agua e hidróxido sódico al 20%, y se agitaron durante 30 minutos. La mezcla se filtró sobre decalita y el disolvente se separó por destilación azeotrópica con tolueno dando 0,3 g (69%) de tiazol-5-il-metanol (g-5).

Esquema H



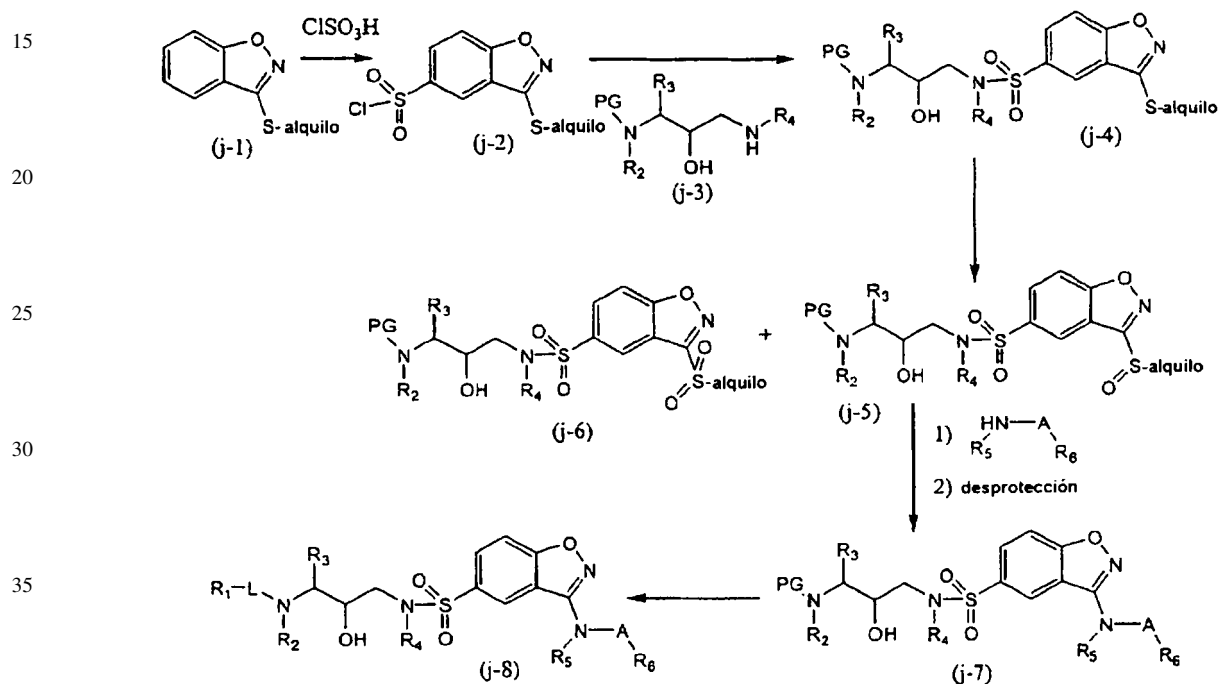
65 El esquema H representa un modo particular de preparar bencisoxazoles sustituidos con acetamida. El producto intermedio h-1, preparado de acuerdo con o de forma similar a los procedimientos descritos antes, se puede hacer reaccionar con cloruro de cloroacetilo, o un análogo funcional, en presencia de una base tal como trietilamina y en

un disolvente tal como 1,4-dioxano con el fin de obtener una amida de fórmula h-2. Dicho producto intermedio h-2 después se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula NR_aR_b en la que R_a y R_b se definen como los posibles sustituyentes en un grupo amino en la variable R_{12} .

5 Una serie de productos intermedios y materiales de partida usados en las preparaciones anteriores son compuestos conocidos, mientras que otros se pueden preparar de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica para preparar dicho compuesto o compuestos similares.

10 Los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento representado en el esquema J.

Esquema J



40 El derivado de bencisoxazol j-1 se puede hacer reaccionar con ácido clorosulfónico y posteriormente tratar con cloruro de tionilo para dar el producto intermedio j-2. Dicho producto intermedio j-2 puede hacerse reaccionar después con el producto intermedio j-3 para dar un producto intermedio j-4 en el que PG significa un grupo protector adecuado tal como por ejemplo t-butoxicarbonilo. Dicha reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como por ejemplo 2-metil-tetrahidrofurano y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina.

45 El producto intermedio j-4 después se puede hacer reaccionar con un reactivo adecuado tal como ácido meta-cloroperoxisulfónico (mCPBA) o hexahidrato de monoperóxido de magnesio (MMPP) en presencia de un disolvente adecuado tal como 2-metil-tetrahidrofurano en etanol produciendo de esta forma los productos intermedios j-5 y j-6.

50 Los productos intermedios j-5 y j-6 después se pueden derivatizar con un compuesto de fórmula $\text{HN}(\text{R}_5)\text{A}-\text{R}_6$ dando el producto intermedio j-7 después de una reacción de desprotección. El producto intermedio j-7 después se puede hacer reaccionar con un producto intermedio de fórmula $\text{R}_1\text{-L}$ (grupo saliente) en presencia de una base tal como trietilamina y opcionalmente en presencia de EDC o un alcohol tal como t-butanol, y en un disolvente adecuado tal como diclorometano, obteniendo así el compuesto j-8 que es un compuesto de fórmula (I).

55 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo en general haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido sódico, peróxido potásico; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiacidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoxisulfónico o ácido bencenocarboxiperoxisulfónico sustituido con halógeno, por ejemplo ácido 3-cloro-bencenocarboxiperoxisulfónico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidropéroxidos de alquilo, por ejemplo hidróxido de *tert*-butilo. Son disolventes adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

ES 2 292 976 T3

Los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos son activos como inhibidores de la enzima proteasa de un retrovirus tal como la enzima proteasa del VIH. En particular, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos son activos contra enzimas proteasas de VIH mutantes, más en particular enzimas proteasas de VIH mutantes resistentes.

5

El patrón de “sensibilidad” o alternativamente “resistencia” de una enzima proteasa de VIH frente a un fármaco se establece por los inhibidores de proteasas de VIH disponibles en el comercio. Como se ha explicado en lo que antecede, los inhibidores de proteasas del VIH que existen en el comercio pueden perder eficacia con el tiempo contra una población de virus VIH en un paciente. La razón es que bajo la presión de la presencia de un inhibidor de proteasa de VIH particular, la población de virus VIH existente, normalmente principalmente enzima de proteasa de VIH de tipo salvaje, muta en diferentes mutantes que son mucho menos sensibles al mismo inhibidor de proteasa del VIH. Si se da este fenómeno, se habla de mutantes resistentes. Si estos mutantes no son sólo resistentes a un inhibidor de proteasa de VIH particular, sino también a múltiples otros inhibidores de proteasa de VIH disponibles en el comercio, entonces se habla de proteasa de VIH resistente a múltiples fármacos. Una forma de expresar la resistencia de un mutante a un inhibidor de proteasa de VIH particular es hacer la relación entre la CE_{50} de dicho inhibidor de proteasa de VIH frente a la CE_{50} de dicho inhibidor de proteasa de VIH contra la proteasa de VIH de tipo salvaje. Dicha relación también se llama factor de resistencia (FR).

Muchos de los mutantes que se encuentran en clínica tienen un factor de resistencia de 100 o más contra los inhibidores de proteasa de VIH disponibles en el comercio, como saquinavir, indinavir, ritonavir y nelfinavir. Los mutantes clínicamente importantes de la enzima proteasa del VIH se pueden caracterizar por una mutación en la posición del codón 10, 71 y/o 84. A continuación en la Tabla 2 se listan ejemplos de dichas proteasas de VIH mutantes importantes en clínica.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos muestran un factor de resistencia en el intervalo entre 0,01 y 100 contra al menos una y en algunos casos una amplia variedad de proteasas de VIH mutantes clínicamente importantes. Un grupo particular de compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) que muestran un factor de resistencia contra al menos una proteasa de VIH mutante en el intervalo entre 0,1 y 100, de forma adecuada en el intervalo entre 0,1 y 50, y de forma más adecuada en el intervalo entre 0,1 y 30. Tienen un interés particular los compuestos de fórmula (I) que muestran un factor de resistencia contra al menos una proteasa de VIH mutante en el intervalo de 0,1 y 20, y son todavía más interesantes aquellos compuestos de fórmula (I) que muestran un factor de resistencia contra al menos una proteasa de VIH mutante en el intervalo entre 0,1 y 10.

Debido a sus propiedades farmacológicas favorables, en particular a su actividad contra una amplia variedad de enzimas proteasas mutantes, por ejemplo enzimas proteasas de VIH mutantes, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y para la profilaxis de estos individuos. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia es mediada por, o depende de, la enzima proteasa. Las afecciones que se pueden prevenir o tratar con los compuestos de la presente invención, en especial la afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo relacionado con SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), así como enfermedades del SNC crónicas causadas por retrovirus, tales como, por ejemplo demencia y esclerosis múltiple mediadas por el VIH.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden usar por lo tanto, como medicamentos contra las afecciones mencionadas antes. Dicho uso como medicamento o procedimiento de tratamiento comprende la administración sistémica a un mamífero infectado por un retrovirus, en particular mamíferos infectados por VIH, de una cantidad de compuesto de la presente invención eficaz para combatir las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, en especial el VIH-1. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento útil para tratar afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, en particular medicamentos útiles para tratar pacientes infectados por virus VIH resistentes u otros mutantes.

En una realización preferida, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o combatir una infección o enfermedad asociada con una infección por retrovirus resistente a múltiples fármacos en un mamífero, en particular una infección por el VIH-1. Por lo tanto, la invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) para usar en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad asociada con la infección por retrovirus resistente a múltiples fármacos, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un subgrupo del mismo.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir una proteasa de un retrovirus, incluida una proteasa mutante, una proteasa mutante resistente y una proteasa mutante resistente a múltiples fármacos, en un mamífero infectado con dicho retrovirus, en particular el retrovirus VIH-1.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de retrovirus, incluida la replicación de un retrovirus mutante, replicación de un retrovirus mutante resistente y replicación de un retrovirus mutante resistente a múltiples fármacos, en particular la replicación del VIH-1.

ES 2 292 976 T3

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en la inhibición de muestras *ex vivo* que contienen VIH o se espera que se expongan al VIH. Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden usar para inhibir el VIH presente en una muestra de fluido corporal que contiene o se sospecha que contiene o va a ser expuesto al VIH.

5 También se puede usar como medicamento la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de la presente invención, y (b) otro compuesto antirretroviral, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por retrovirus, en particular en el tratamiento de infecciones con retrovirus resistentes a múltiples fármacos. Así pues, para combatir o tratar las infecciones por VIH, o la infección y la enfermedad asociadas con infecciones por VIH, tales como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o complejo relacionado con el SIDA (ARC), los compuestos de esta invención se pueden coadministrar combinados, por ejemplo, con inhibidores de la unión, tales como por ejemplo, sulfato de dextrano, suramina, polianiones, CD4 soluble, PRO-542, BMS-806; inhibidores de fusión, tales como por ejemplo, T20, T1249, 5-hélice, D-péptido ADS-J1; inhibidores de la unión de co-receptor, tales como por ejemplo, AMD3100, AMD-3465, AMD7049, AMD3451 (Bicyclams), TAK 779; SHC-C (SCH351125), SHC-D, inhibidores de PRO-140RT, tales como por ejemplo, foscarnet y profármacos; RTI nucleósidos, tales como por ejemplo, AZT, 3TC, DDC, DDI, D4T, Abacavir, FTC, DAPD, dOTC, DPC 817; RTI nucleótidos, tales como por ejemplo, PMEA, PMPA (tenofovir); NNRTI, tales como por ejemplo, nevirapina, delavirdina, efavirenz, 8 y 9-CI TIBO (tivrapi), lovirida, TMC-125, TMC-120, (dapivirina), MKC-442, UC 781, UC 782, Capravirina, DPC 961, DPC963, DPC082, DPC083, calanolida A, SJ-1366, TSAO, TSAO 4''-desaminado, MV150, MV026048; inhibidores de RNAsa H, tales como por ejemplo, SP1093V, PD126338; inhibidores de TAT, tales como por ejemplo, RO-5-3335, K12, K37; inhibidores de integrasa, tales como por ejemplo, L 708906, L 731988, S-1360; inhibidores de proteasa, tales como por ejemplo, amprenavir y el profármaco GW908, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, palinavir, BMS 186316, atazanavir, DPC 681, DPC 684, tipranavir, AG1776, mozenavir, GS3333, KNI-413, KNI-272, L754394, L756425, LG-71350, PD161374, PD173606, PD177298, PD178390, PD178392, PNU 140135, TMC114, ácido maslfnico, U-140690; inhibidores de glicosilación, tales como por ejemplo castanoespermina, desoxinojirimicina.

La combinación en algunos casos puede proporcionar un efecto sinérgico, por el cual la infectividad vírica y sus síntomas asociados se pueden prevenir, reducir sustancialmente o eliminar completamente.

30 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar combinados con inmunomoduladores (por ejemplo bropirimina, anticuerpo anti-interferón alfa humano, IL-2, metionina-encefalina, interferón alfa y naltrexona) con antibióticos (por ejemplo, isotiorato de pentamidina) citoquinas (por ejemplo Th2), moduladores de citoquinas, quimioquinas o los receptores de las mismas (por ejemplo CCR5) u hormonas (por ejemplo, hormona del crecimiento) para mejorar, combatir o eliminar la infección por el VIH y sus síntomas. Dicha terapia de combinación en diferentes formulaciones, se puede administrar simultánea, secuencial o independientemente entre sí. Alternativamente, dicha combinación se puede administrar como una sola formulación, en la que los principios activos se liberan de la formulación de forma simultánea o separada.

40 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar combinados con moduladores del metabolismo después de aplicar el fármaco a un individuo. Estos moduladores incluyen compuestos que interfieren con el metabolismo en los citocromos, tales como el citocromo P450. Dichos moduladores inhiben el citocromo P450. Se sabe que existen varias isoenzimas del citocromo P450, una de las cuales es el citocromo P450 3A4. El ritonavir es un ejemplo de un modulador del metabolismo a través del citocromo P450. Dicha terapia de combinación en diferentes formulaciones, se puede administrar de forma simultánea, secuencial o independiente entre sí. Alternativamente, dicha combinación se puede administrar en forma de una formulación individual, por la cual los principios activos se liberan de la formulación de forma simultánea o separada. Dicho modulador se puede administrar con la misma o diferente proporción que el compuesto de la presente invención. Preferiblemente, la relación en peso de dicho modulador frente al compuesto de la presente invención (modulador:compuesto de la presente invención) es 1:1 o inferior, más preferiblemente la relación es 1:3 o inferior, de forma adecuada la relación es 1:10 o inferior, de forma más adecuada la relación es 1:30 o inferior.

Los presentes compuestos se pueden usar así en animales, preferiblemente en mamíferos, y en particular en seres humanos como productos farmacéuticos por sí mismos, mezclados entre sí, o en forma de preparaciones farmacéuticas.

55 Por lo tanto, la presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que como constituyentes activos contienen una dosis eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula (I) además de excipientes y auxiliares habituales farmacéuticamente inocuos. Las preparaciones farmacéuticas normalmente contienen de 0,1 a 90% en peso de un compuesto de fórmula (I). Las preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de una forma conocida para el experto en la materia. Para este propósito, al menos uno de los compuestos de fórmula (I), junto con uno o más excipientes y/o auxiliares sólidos o líquidos y, si se desea, combinado con otros compuestos farmacéuticamente activos, se llevan a una forma de administración adecuada o forma de dosificación que después se puede usar como un producto farmacéutico en medicina humana o medicina veterinaria.

65 Los productos farmacéuticos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por ejemplo intravenosa, rectal, por inhalación o vía tópica, dependiendo la administración preferida del caso individual, por ejemplo el curso particular del trastorno que se va a tratar. Se prefiere la administración oral.

ES 2 292 976 T3

El experto en la materia basándose en su conocimiento técnico está familiarizado con los auxiliares que son adecuados para la formulación farmacéutica deseada. Además de disolventes, agentes de formación de geles, bases de supositorios, auxiliares de comprimidos y otros vehículos de compuestos activos, también son útiles los antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores del sabor, conservantes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sustancias tampón o colorantes.

Para una forma de administración oral, los compuestos de la presente invención se mezclan con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizantes o diluyentes inertes, y se transforman en las formas de administración adecuadas tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, mediante los procedimientos habituales. Los ejemplos de vehículos inertes adecuados son goma arábica, magnesia, carbonato magnésico, fosfato potásico, lactosa, glucosa o almidón, en particular, almidón de maíz. En este caso la preparación se puede llevar a cabo tanto en forma de gránulos secos como húmedos. Los excipientes o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los disolventes adecuados para soluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, soluciones de azúcar, o mezclas de los mismos. Los polietilenglicoles y polipropilenglicoles también son útiles como auxiliares adicionales para otras formas de administración.

Para la administración subcutánea o intravenosa, los compuestos activos con sustancias habituales para ello tales como solubilizantes, emulsionantes u otros agentes auxiliares, si se desea, se transforman en solución, suspensión o emulsión. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos usar, por ejemplo, para producir preparaciones para inyección o infusión. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, además de soluciones de azúcar, tales como soluciones de glucosa o manitol, o alternativamente mezclas de los diferentes disolventes mencionados.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administrar en forma de aerosoles o pulverizadores son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de fórmula (I) o sus sales fisiológicamente tolerables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de dichos disolventes. Si es necesario, la formulación también puede contener además otros agentes auxiliares farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes así como propulsores. Dicha preparación habitualmente contiene el compuesto activo con una concentración de aproximadamente 0,1 a 50%, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

Con el fin de potenciar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, se pueden usar ventajosamente α , β o γ -ciclodextrinas o sus derivados. Los codisolventes tales como alcoholes también pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas. En la preparación de composiciones acuosas, las sales de adición de los presentes compuestos son obviamente más adecuados debido a su mayor solubilidad en agua.

Las ciclodextrinas adecuadas son α , β o γ -ciclodextrinas (CD) o éteres y éteres mixtos de las mismas, en los que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de glucosa anhidra de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , en particular metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo β -CD metilada aleatoriamente; hidroxil-alquilo C_{1-6} , en particular hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxi-alquilo(C_{1-6}), en particular carboximetilo o carboxietilo; alquilo(C_{1-6})-carbonilo, en particular acetilo; alquilo(C_{1-6})-carbonil-alquilo(C_{1-6}) o carboxi-alquilo(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), en particular carboximetoxipropilo o carboxietoxipropilo; alquilo(C_{1-6})-carbonilo-alquilo(C_{1-6}), en particular 2-acetiloxipropil. En especial, son dignos de destacar como complejantes y/o solubilizantes β -CD, β -CD metilada aleatoriamente, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- γ -CD, 2-hidroxipropil- γ -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD(2-HP- β -CD).

La expresión éter mixto indica derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos, tal como por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

Una forma interesante de formular los presentes compuestos combinados con una ciclodextrina o un derivado de la misma, se ha descrito en el documento EP-A-721.331. Aunque las formulaciones descritas en el mismo son con principios activos antifúngicos, son igualmente interesantes para formular los compuestos de la presente invención. Las formulaciones descritas en el mismo son particularmente adecuadas para la administración oral y comprenden un antifúngico como principio activo, una cantidad suficiente de una ciclodextrina o un derivado de la misma como solubilizante, un medio acuoso ácido como vehículo líquido de volumen y un codisolvente alcohólico que simplifica mucho la preparación de la composición. Dichas formulaciones también se pueden hacer más sabrosas por adición de edulcorantes y/o saborizantes farmacéuticamente aceptables.

Se describen otras formas convenientes para potenciar la solubilidad de los compuestos de la presente invención en las composiciones farmacéuticas en los documentos WO-94/05263, WO 98/42318, EP-A-499.299 y WO 97/44014, incorporados todos en el presente documento por referencia.

Más en particular, los presentes compuestos se pueden formular en una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz de partículas que consisten en una dispersión sólida que comprende (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables.

ES 2 292 976 T3

La expresión “una dispersión sólida” define un sistema en un estado sólido (a diferencia de un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en el que un componente está disperso más o menos uniformemente en el otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo por completo o consiste en una fase como se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denomina “una solución sólida”. Las soluciones sólidas son los sistemas físicos preferidos porque los componentes en las mismas normalmente están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

La expresión “una dispersión sólida” también comprende dispersiones que son menos homogéneas que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son totalmente química y físicamente uniformes o comprenden más de una fase.

El polímero soluble en agua en las partículas de forma conveniente es un polímero que tiene una viscosidad aparente de 1 a 100 mPa.s cuando se disuelve en una solución acuosa al 2% a 20°C.

Los polímeros solubles en agua preferidos son hidroxipropilmetilcelulosas o HPMC. Las HPMC que tienen un grado de sustitución con metoxi de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,5 y una sustitución molar con hidroxipropilo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0, en general son solubles en agua. El grado de sustitución con metoxi se refiere al número medio de grupos éter de metilo presentes por unidad de glucosa anhidra de la molécula de celulosa. La sustitución molar con hidroxipropilo se refiere al número medio de moles de óxido de propileno que se ha hecho reaccionar con cada unidad de glucosa anhidra de la molécula de celulosa.

Las partículas como se han definido en lo que antecede, se pueden preparar preparando primero una dispersión sólida de los componentes, y después opcionalmente triturando o moliendo esta dispersión. Existen diferentes técnicas para preparar dispersiones sólidas, que incluyen fusión-extrusión, secado por atomización y solución-evaporación, prefiriéndose la fusión-extrusión.

Además puede ser conveniente formular los presentes compuestos en forma de nanopartículas que tienen un modificador de la superficie adsorbido sobre su superficie en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partículas medio eficaz menor que 1000 nm. Se cree que los modificadores de superficie útiles incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del agente antirretroviral pero no se unen químicamente al agente antirretroviral.

Los modificadores de superficie adecuados se pueden seleccionar preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos. Dichos excipientes incluyen diferentes polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Todavía otra forma interesante de formular los compuestos de la presente invención implica una composición farmacéutica en la que los presentes compuestos se incorporan en polímeros hidrófilos y esta mezcla se aplica como una película de recubrimiento sobre muchas perlas pequeñas, dando así una composición con buena biodisponibilidad que se puede elaborar convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéuticas para la administración oral.

Dichas perlas comprenden (a) un núcleo central redondo o esférico, (b) una película de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un agente antirretroviral y (c) una capa de polímero de recubrimiento-sellado.

Los materiales adecuados para usar como núcleos en las perlas son múltiples, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan las dimensiones y solidez adecuadas. Los ejemplos de dichos materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos y derivados de los mismos.

La vía de administración puede depender de la afección del sujeto, la comedicación y similares.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit o envase que comprende un compuesto de fórmula (I) en una cantidad eficaz para usar como un patrón o reactivo en una prueba o ensayo para determinar la capacidad de un potencial producto farmacéutico para inhibir la proteasa de VIH, crecimiento del VIH o ambos. Este aspecto de la invención puede ser útil en programas de investigación farmacéutica.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en ensayos de seguimiento de la resistencia fenotípica, tal como ensayos recombinantes conocidos, en la gestión clínica de las enfermedades que desarrollan resistencia tales como el VIH. Un sistema de seguimiento de la resistencia particularmente útil es un ensayo recombinante conocido como Antivirogram[®]. El Antivirogram[®] es un ensayo recombinante muy automatizado, de alto rendimiento y de segunda generación, que puede medir la susceptibilidad, en especial la susceptibilidad vírica, a los compuestos de la presente invención. (Hertogs K, de Bethune MP, Miller V y col. *Antimicrob Agents Chemother*; 1998; 42(2):269-276, incorporado por referencia).

De forma interesante, los compuestos de la presente invención pueden comprender restos químicamente reactivos capaces de formar enlaces covalentes para localizar sitios en los que dicho compuesto tiene mayor retención tisular y semivida. La expresión “grupo químicamente reactivo” tal como se usa en el presente documento se refiere a grupos químicos capaces de formar un enlace covalente. Los grupos reactivos en general serán estables en un entorno acuoso

ES 2 292 976 T3

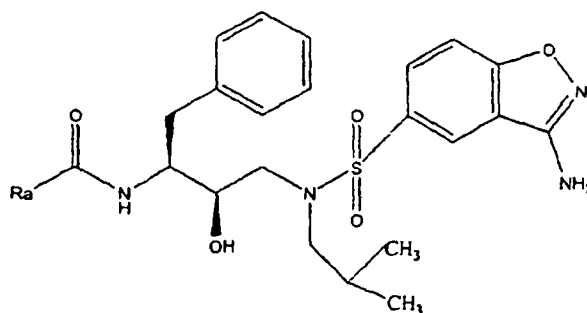
y normalmente será un grupo carboxilo, fosforilo o acilo conveniente, en forma de un éster o un anhídrido mixto, o un imidato, o un maleimidato, por el cual es capaz de formar un enlace covalente con grupos funcionales tales como un grupo amino, un grupo hidroxilo o un tiol en el sitio objetivo, por ejemplo, en componentes sanguíneos como la albúmina. Los compuestos de la presente invención se pueden unir a la maleimida o derivados de los mismos para formar conjugados.

La dosis de los presentes compuestos o de la sal o sales fisiológicamente tolerables de los mismos que se va a administrar depende del caso individual, y como es habitual, se va a adaptar a las condiciones del caso individual para un efecto óptimo. Así pues, depende, por supuesto, de la frecuencia de administración y de la potencia y duración de la acción de los compuestos usados en cada caso para la terapia o profilaxis, y también de la naturaleza y gravedad de la infección y los síntomas, y del sexo, edad, peso, comedición y sensibilidad individual del ser humano o animal que se va a tratar y de si la terapia es aguda o profiláctica. Habitualmente, la dosis diaria de un compuesto de fórmula (I) en el caso de administración a un paciente de aproximadamente 75 kg de peso es de 1 mg a 1 g, preferiblemente de 3 mg a 0,5 g. La dosis se puede administrar en forma de una dosis individual, o dividida en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro, dosis individuales.

Las siguientes tablas listan los compuestos de fórmula (I) que se prepararon siguiendo uno de los esquemas de reacción anteriores.

TABLA 1a

Compuestos de la presente invención preparados de acuerdo con los procedimientos descritos antes. Si no se indica la estereoquímica, el compuesto está presente como mezcla racémica.



N°	R _a	Síntesis	Sal
1		c.1	-
2		c.2	Trifluoroacetato
3		c.2	Trifluoroacetato
4		c.1	-
5		c.1	Trifluoroacetato

ES 2 292 976 T3

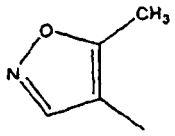
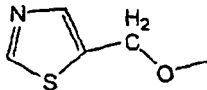
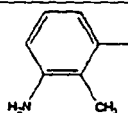
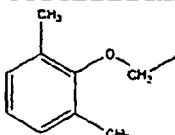
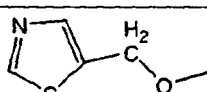
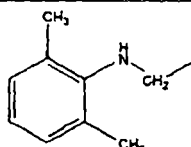
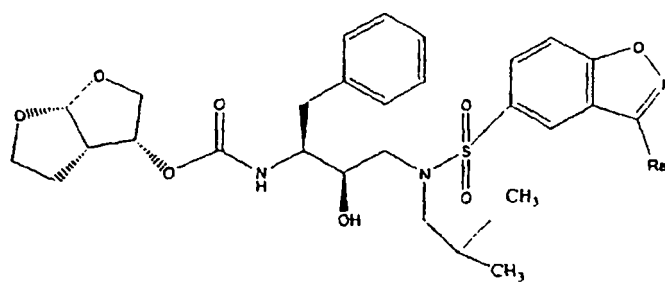
N°	R _a	Síntesis	Sal
5 6		c.2	-
10 7		c.1	Trifluoroacetato
15 8		c.2	-
20 9		c.2	-
25 10		c.1	-
30 11		c.2	-

TABLA 1b

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con o de forma análoga a uno cualquiera de los procedimientos de síntesis mencionados antes



N°	R _a
12	-NHCH ₃
13	-NH(CH ₃) ₂
14	1-pirrolidinilo
15	-NH-CH ₂ -CH ₂ -(1-pirrolidinilo)

ES 2 292 976 T3

Análisis de antivirales

Se examinó la actividad antiviral de los compuestos de la presente invención en un ensayo celular. El ensayo demostró que estos compuestos presentaban una potente actividad anti-VIH contra una cepa de VIH de laboratorio de tipo salvaje (cepa VIH-1 LAI). El ensayo celular se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Procedimiento experimental del ensayo celular

Se incubaron células MT4 infectadas con VIH o con infección simulada, durante 5 días en presencia de diferentes concentraciones de inhibidor. Al final del periodo de incubación, todas las células infectadas por VIH habían sido aniquiladas por los virus que se replicaban en los cultivos de control en ausencia de cualquier inhibidor. La viabilidad celular se mide midiendo la concentración de MTT, un colorante de tetrazolio amarillo, soluble en agua, que se convierte en un formazán púrpura insoluble en agua sólo en las mitocondrias de las células vivas. Tras solubilización de los cristales de formazán resultantes con isopropanol, la absorbancia de la solución se sigue a 540 nm. Los valores se correlacionan directamente con el número de células vivas que quedan en el cultivo al completarse la incubación de 5 días. Se siguió la actividad inhibidora del compuesto en las células infectadas por virus y se expresó como CE₅₀ y CE₉₀. Estos valores representan la cantidad del compuesto necesaria para proteger 50% y 90%, respectivamente, de las células del efecto citopatógico del virus. La toxicidad del compuesto se midió en las células con infección simulada y se expresó como CC₅₀, que representa la concentración del compuesto necesaria para inhibir el crecimiento de las células en 50%. El índice de selectividad (IS) (relación CC₅₀/CE₅₀) es una indicación de la selectividad de la actividad anti-VIH del inhibidor. Donde se den resultados como, por ejemplo, valores pCE₅₀ o pCC₅₀, el resultado se expresa como el logaritmo negativo del resultado expresado como CE₅₀ o CC₅₀ respectivamente.

El IS para estos compuestos está en el intervalo entre aproximadamente 400 hasta más de 28000.

Espectro antiviral

Debido al surgimiento creciente de cepas de VIH resistentes a fármacos, se ensayó en los compuestos presentes su potencia contra cepas de VIH aisladas en clínica que albergan varias mutaciones (Tabla 2 y 3). Estas mutaciones están asociadas con la resistencia a los inhibidores de proteasas y dan como resultado virus que muestran diferentes grados de resistencia cruzada fenotípica a los fármacos actualmente disponibles en el comercio tales como por ejemplo saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir y amprenavir.

TABLA 2

Lista de mutaciones presentes en el gen de proteasa de las cepas de VIH (A a F) usadas

A	V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, S037D, M046I, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, I084V, L089V
B	V003I, L010I, K020R, E035D, M036I, S037N, Q058E, I062V, L063P, A071V, I072M, G073S, V077I, I084V, I085V, L090M
C	V003I, L010I, I015V, L019I, K020M, S037N, R041K, I054V, Q058E, L063P, A071V, I084V, L090M, I093L
D	V003I, L010L/I, I013V, L033I, E035D, M036I, M046L, K055R, R057K, L063P, I066F, A071V, I084V, N088D, L090M
E	V003I, L010I, V011I, A022V, L024I, E035D, M036I, S037T, R041K, I054V, I062V, L063P, A071V, I084V
F	L010F, M046I, M071V, I084V
G	V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, M046I, I047V, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, V082I, I084V, L089V

Resultados

Como medida del amplio espectro de actividad de los presentes compuestos, se determinó el factor de resistencia (FR), definido como $FR = CE_{50}(\text{cepa mutante})/CE_{50}(\text{cepa de VIH-1 LAI})$. La Tabla 3 muestra los resultados de los ensayos antivirales en términos del factor de resistencia. Como puede verse en esta tabla, los presentes compuestos

ES 2 292 976 T3

son eficaces en la inhibición de una amplia variedad de cepas mutantes: Columna A: valor de FR frente al mutante A, Columna B: FR frente al mutante B, Columna C: FR frente al mutante C, Columna D: FR frente al mutante D, Columna E: FR frente al mutante E, Columna F: FR frente al mutante F. La toxicidad (Tox) se expresa como el valor de pCC₅₀ determinado con las células transfectadas de forma simulada. La columna WT presenta el valor de pCE₅₀ contra la cepa VIH-LAI de tipo salvaje.

TABLA 3

Resultados de los ensayos de toxicidad y ensayos de resistencia contra las cepas A a F (expresados como FR). ND indica no determinado. Los resultados se basan en medias calculadas

N°	A	B	C	D	E	F	G	Tox	WT
1	0,63	0,78	0,49	0,35	0,30	0,85	6,9	<4	8,1
2	7,1	2,4	1,7	1,5	1,4	27	85	4,3	7,52
3	1,8	1,9	2,2	2,3	2,4	11	54	4,35	7,62
4	49	ND	ND	ND	8,9	ND	ND	<4	7,84
5	17	4,8	3,2	3,5	3,2	95	275	<4,49	8,01
6	16	5,6	5,5	16	7,2	16	16	ND	6,2
7	6,3	4,6	4,1	15	5,6	44	257	4,12	8,03
11	13	11	10	ND	ND	ND	ND	<4	6,64

Ensayo de permeabilidad de Caco-2 para la absorción intestinal

La permeabilidad de los diferentes compuestos se evalúa de acuerdo con un protocolo de ensayo con Caco-2 como describen Augustijns y col. (Augustijns y col. (1998). *Int. J. of Pharm*, 166, 45-54), por el cual las células Caco-2 con un número de pases entre 32 y 45 se hacen crecer en placas de cultivo de células Transwell de 24 pocillos durante 21 a 25 días. La integridad de la monocapa de células se controla midiendo la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). El ensayo se lleva a cabo a pH 7,4 y con una concentración del compuesto donador 100 μ M.

Solubilidad acuosa a diferentes niveles de pH

La solubilidad en equilibrio en soluciones gastrointestinales simuladas en condiciones termodinámicas es una buena medida del perfil de solubilidad del compuesto en el estómago y en las diferentes partes del intestino. El fluido gástrico simulado (SGF) (sin pepsina) se fija a un pH de 1,5. Los fluidos intestinales simulados (SIF) (sin sales biliares) se fijan a pH 5, pH 6,5, pH 7 y pH 7,5. El protocolo experimental usa microplacas de fondo plano de 96 pocillos en las que se añade 1 mg de compuesto por pocillo (solución madre en metanol) y se evaporan a sequedad. Los compuestos se vuelven a solubilizar en SGF y SIF y se incuban durante una noche en un dispositivo de agitación horizontal a 37°C. Después de filtración, se determinan las concentraciones de compuesto por espectrofotometría UV.

Disponibilidad oral en la rata y en el perro

La biodisponibilidad oral de un compuesto seleccionado se evaluó en un conjunto estándar de experimentos cinéticos, en primer lugar en ratas machos y hembras y en segundo término en perros machos y hembras. El compuesto se formuló como una solución o suspensión de 20 mg/ml en DMSO, PEG400 o ciclodextrina al 40% (CD 40%) en agua. Para la mayoría de los experimentos en la rata, se formaron tres grupos de dosificación: 1/ una sola dosis intraperitoneal de 20 mg/kg usando formulación en DMSO; 2/ una sola dosis oral de 20 mg/kg usando la formulación en PEG400 y 3/ una sola dosis oral de 20 mg/kg usando la formulación en ciclodextrina. En el perro se usó sólo la vía de administración oral. Se tomaron muestras de sangre a intervalos de tiempo regulares después de la dosificación y se determinaron las concentraciones de fármaco en el suero usando un procedimiento bioanalítico de CL-EM. Las concentraciones en el suero se expresaron en ng/mg después de normalizar a 10 mg/kg. A continuación se lista la concentración en el suero a los 30 minutos y a las 3 horas, ya que estos valores reflejan la extensión de la absorción (30') y la velocidad de eliminación (180'). La biodisponibilidad oral en la rata se examinó usando formulaciones en DMSO y PEG (véase antes). La concentración en el suero después de la administración de 10 mg/kg de compuesto 1 era 10,2 ng/ml a los 30 min (DMSO) y 22,2 ng/ml (PEG). La absorción intraperitoneal de una dosis de 10 mg/kg (formulación en DMSO) era 2076 ng/ml 30 minutos (min) después de la administración y 208 ng/ml 180 min después de la administración.

ES 2 292 976 T3

Reforzamiento de la biodisponibilidad sistémica

Con el tipo de compuestos descritos (inhibidores de proteasa) se sabe que la inhibición del proceso de degradación metabólica puede aumentar notablemente la disponibilidad sistémica reduciendo el metabolismo de primer paso en el hígado y aclaramiento metabólico del plasma. Este principio de “reforzamiento” se puede aplicar en un marco clínico a la acción farmacológica del fármaco. Este principio también se puede explorar en la rata o el perro mediante la administración simultánea de un compuesto que inhiba las enzimas metabólicas Cyt-p450. Son bloqueadores conocidos, por ejemplo, ritonavir y ketoconazol.

10 *Análisis de ensayos de proteínas*

Se sabe que las proteínas del suero humano como la albúmina (HSA) o la α -1-glicoproteína ácida (AAG) se unen a muchos fármacos, dando como resultado una posible disminución de la eficacia de esos compuestos. Con el fin de determinar si los presentes compuestos serían afectados de forma adversa por esta unión, se midió la actividad anti-VIH de los compuestos en presencia de suero humano, evaluando así el efecto de la unión de los inhibidores de proteasa a estas proteínas.

Se infectaron células MT4 con VIH-1 LAI con una multiplicidad de infección (MOI) de $DICC_{50}$ 0,001-0,01 (dosis infectiva 50% de cultivo celular por célula, $DICC_{50}$). Después de 1 h de incubación, las células se lavaron y se pusieron en placa en una placa de 96 pocillos que contenía diluciones seriadas del compuesto en presencia de FCS al 10% (suero ternero fetal), FCS al 10% + AAG 1 mg/ml (α -1-glicoproteína ácida), FCS al 10% + HSA 45 mg/ml (albúmina de suero humano) o suero humano (HS) al 50%. Después de 5 ó 6 días de incubación, se calcula la CE_{50} (concentración eficaz de 50% en ensayos basados en células) determinando la viabilidad celular o cuantificando el nivel de replicación del VIH. La viabilidad celular se mide usando el ensayo descrito antes. En una placa de 96 pocillos que contenía diluciones seriadas del compuesto en presencia de FCS al 10% o FCS al 10% + AAG 1 mg/ml, se añaden VIH (cepa de tipo salvaje o resistente) y células MT4, a una concentración final de $DICC_{50}$ 200-250/pocillo y 30.000 células/pocillo, respectivamente. Después de 5 días de incubación (37°C, CO₂ al 5%), la viabilidad de las células se determina con el procedimiento colorimétrico del tetrazolio MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio) (Pauwels y col. *J. Virol. Methods* 1988, 20, 309321).

30

Formulación

El principio activo, en este caso un compuesto activo de fórmula (I), se disolvió en un disolvente orgánico tal como etanol, metanol o cloruro de metileno, preferiblemente una mezcla de etanol y cloruro de metileno. Se disolvieron polímeros tales como copolímero de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo (PVP-VA) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), típicamente 5 mPa.s, en disolventes orgánicos tales como etanol, metanol o cloruro de metileno. Convenientemente el polímero se disolvió en etanol. Las soluciones de polímero y compuesto se mezclaron y posteriormente se secaron por atomización. La relación de compuesto/polímero se seleccionó de 1/1 a 1/6. Los intervalos intermedios eran 1/1,5 y 1/3. Una relación adecuada era 1/6. El polvo secado por atomización, una dispersión sólida, posteriormente se mete en cápsulas para la administración. La carga de fármaco en una cápsula está en el intervalo entre 50 y 100 mg dependiendo del tamaño de cápsula usado.

Comprimidos recubiertos con película

45 *Preparación del núcleo del comprimido*

Una mezcla de 100 g de principio activo, en este caso un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezclaron bien y después se humedecieron con una solución de 5 g de dodecilsulfato sódico y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamizó, se secó y se tamizó otra vez. Después se añadieron 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. El conjunto se mezcló bien y se comprimó en comprimidos, dando 10.000 comprimidos, comprendiendo cada uno 10 mg del principio activo.

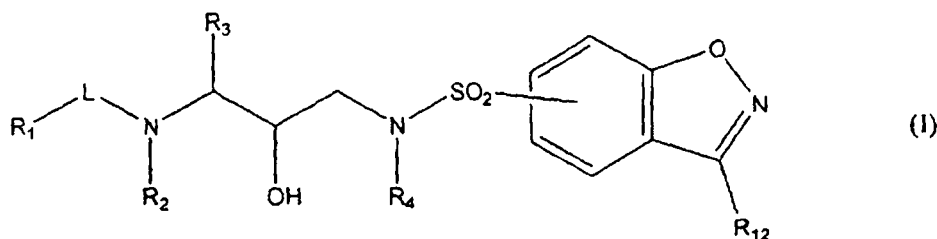
55 *Recubrimiento*

A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añadió una solución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Después se añadieron 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se fundieron 10 g de polietilenglicol y se disolvieron en 75 ml de diclorometano. Esta última solución se añadió a la primera y después se añadieron 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y el conjunto se homogeneizó. Los núcleos de los comprimidos se recubrieron con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

65

REIVINDICACIONES

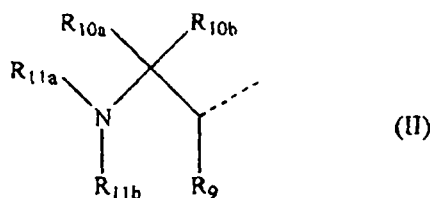
1. Un compuesto de fórmula



un N-óxido, sal, forma estereoisómera, mezcla racémica o éster, en los que:

R₁ y R₈ son cada uno independientemente, hidrógeno alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, aril-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)alquilo(C₁₋₆), arilo, Het¹, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het², Het²-alquilo(C₁₋₆);

R₁ también puede ser un radical de fórmula



en el que:

R₉, R_{10a} y R_{10b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo(C₁₋₄)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con arilo, Het¹, Het², cicloalquilo C₃₋₇, alquilo(C₁₋₄)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₄)-S(O)_t, hidroxilo, ciano, halógeno o amino opcionalmente mono o disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), Het¹, Het², Het¹-alquilo(C₁₋₄) y Het²-alquilo(C₁₋₄); por lo que R₉, R_{10a} y los átomos de carbono a los que están unidos también pueden formar un radical cicloalquilo C₃₋₇; cuando L es -O-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)- o -NR₈-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-, entonces R₉ también puede ser oxo;

R_{11a} es hidrógeno, alqueno C₂₋₆, alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, aminoalquil(C₁₋₄)-carbonilo opcionalmente mono o disustituido, alquilo(C₁₋₄)-carbonilo, ariloxycarbonilo, Het¹oxycarbonilo, Het²oxycarbonilo, ariloxycarbonil-alquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, cicloalquil(C₃₋₇)-carbonilo, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄)-carbonilo, cicloalquil(C₃₋₇)-carbonilo, carboxil-alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, aril-alquil(C₁₋₄)-carbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo, Het¹carbonilo, Het¹carbonilo, Het¹-alquilo(C₁₋₄)-carbonilo, Het²carbonilo, Het²-alquil(C₁₋₄)-carbonilo, Het²-alquilo(C₁₋₄)-carbonilo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con arilo, arilo, arilo, Het², halógeno o hidroxilo; en los que los sustituyentes en los grupos amino se seleccionan, cada uno independientemente, de alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), Het¹, Het², Het¹-alquilo(C₁₋₄) y Het²-alquilo(C₁₋₄);

R_{11b} es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquilo C₂₋₆, arilo, Het¹, Het² o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquil(C₁₋₄)-S(=O)_t, arilo, cicloalquilo C₃₋₇, Het¹, Het², amino opcionalmente mono o disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), Het¹, Het², Het¹-alquilo(C₁₋₄) y Het²-alquilo(C₁₋₄); por lo que R_{11b} puede estar unido al resto de la molécula por un grupo sulfonilo;

t es, cada uno independientemente, cero, 1 ó 2;

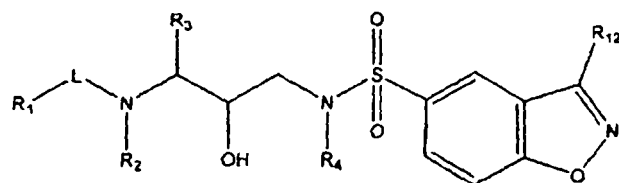
R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

ES 2 292 976 T3

- L es -C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-, -NR₈-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-, -S(=O)₂-, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂, por lo que o bien el grupo C(=O) o bien el grupo S(=O)₂ está unido al resto NR₂; por lo que el resto alcanodiilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, arilo, Het¹ y Het²;
- 5 R₃ es alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), o aril-alquilo(C₁₋₄);
- R₄ es hidrógeno, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de arilo, Het¹, Het², cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₄)-S(=O)_t, hidroxilo, ciano, halógeno y amino opcionalmente mono o disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₄), Het¹, Het², Het¹-alquilo(C₁₋₄) y Het²-alquilo(C₁₋₄);
- 10 R¹² es -NH₂ o -N(R₅)(A-R₆) en el que:
- A es alcanodiilo C₁₋₆, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂-, alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-, alcanodiil(C₁₋₆)-C(=S)- o alcanodiil(C₁₋₆)-S(=O)₂-; por lo que el punto de unión de A a la función amino en el que está sustituido es el grupo alcanodiilo C₁₋₆ en los significados de A que contienen dicho grupo alcanodiilo C₁₋₆;
- 20 R₅ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het²-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆) por lo que el grupo amino puede estar opcionalmente mono o disustituido con alquilo C₁₋₄;
- 25 R₆ es hidrógeno, alquiloxi C₁₋₆, Het¹, Het¹oxi, Het², Het²oxi, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo(C₁₋₄), alquiloxi(C₁₋₄)-arilo, alquiloxi(C₁₋₄)-Het¹, alquiloxi(C₁₋₄)-Het², alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilamino, amino-alquil(C₁₋₄)-amino, amino o amino-alquilo(C₁₋₄) y en el caso en el que A sea distinto de alcanodiilo C₁₋₆, entonces R₆ también puede ser alquilo C₁₋₆, Het¹-alquilo(C₁₋₄), Het¹oxialquilo(C₁₋₄), Het²-alquilo(C₁₋₄), Het²oxialquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄), ariloxi-alquilo(C₁₋₄) o amino-alquilo(C₁₋₄); por lo que cada grupo amino puede estar opcionalmente mono o cuando sea posible disustituido con alquilo C₁₋₄;
- 30 -A-R₆ también puede ser hidroxilo-alquilo(C₁₋₆);
- R₅ y -A-R₆ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos también pueden formar Het¹ o Het²;
- 35 Het¹ es un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo, preferiblemente 5 a 10 miembros en el anillo y más preferiblemente 5 a 8 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C₁₋₆, amino-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente mono o disustituido, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, oxo, amino opcionalmente mono o disustituido, nitro, ciano, polihalógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, metiltio, metilsulfonilo, arilo y un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en los que los sustituyentes opcionales en cualquier función amino se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alquiloxi(C₁₋₆)-A-, Het²-A-, Het²-alquilo(C₁₋₆); Het²-alquil(C₁₋₆)-A-, Het²oxi-A-, Het²oxi-alquil(C₁₋₄)-A-, aril-A-, ariloxi-A-, ariloxi-alquil(C₁₋₄)-A-, aril-alquil(C₁₋₆)-A-, alquiloxi(C₁₋₆)-carbonilamino-A-, amino-A-, amino-alquilo(C₁₋₆) y amino-alquil(C₁₋₆)-A- en los que cada uno de los grupos amino puede estar opcionalmente mono o cuando sea posible disustituido con alquilo C₁₋₄ y en los que A es como se ha definido antes;
- 40 Het² es un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, que tiene 3 a 14 miembros en el anillo, preferiblemente 5 a 10 miembros en el anillo y más preferiblemente 5 a 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C₁₋₆, amino-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente mono o disustituido, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, amino opcionalmente mono o disustituido, nitro, ciano, polihalógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxi(C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido, metiltio, metilsulfonilo, arilo, Het¹ y un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo; en los que los sustituyentes opcionales en cualquier función amino se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alquiloxi(C₁₋₆)-A-, Het¹-A-, Het¹-alquilo(C₁₋₆), Het¹-alquil(C₁₋₆)-A-, Het¹oxi-A-, Het¹oxi-alquil(C₁₋₄)-A-, aril-A-, ariloxi-A-, ariloxi-alquil(C₁₋₄)-A-, aril-alquil(C₁₋₆)-A-, alquiloxi(C₁₋₆)-carbonilamino-A-, amino-A-, amino-alquilo(C₁₋₆) y amino-alquil(C₁₋₆)-A-, en los que cada uno de los grupos amino pueden estar opcionalmente mono o cuando sea posible disustituido con alquilo C₁₋₄ y en los que A es como se define antes.
- 55
- 60
- 65

ES 2 292 976 T3

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R₁ es aril-alquilo(C₁₋₆), arilo, Het¹, Het¹-alquilo (C₁₋₆), Het², Het²-alquilo(C₁₋₆).

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ es arilo, Het¹, Het², Het²-alquilo(C₁₋₆).

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₁ es (i) un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado que tiene de 5 a 8 miembros en el anillo, de los cuales uno o dos son un átomo de oxígeno, (ii) un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, amino-alquilo(C₁₋₆), mono o di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo(C₁₋₆), amino, mono o di(alquil C₁₋₆) amino, polihalógeno-alquilo C₁₋₆, (iii) un heterociclo monocíclico aromático que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo, que contiene uno o dos miembros heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C₁₋₆, amino-alquilo(C₁₋₆), mono o di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo(C₁₋₆), amino, mono o di(alquil C₁₋₆)amino, (iv) un heterociclo monocíclico aromático como se define en (iii) unido a la variable L por un grupo alquilo C₁₋₆.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que L junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forma -O-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-, -O-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-NH-, -NR⁸-alcanodiil (C₁₋₆)-C(=O)-NH-.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que L es -O-alcanodiil(C₁₋₆)-C(=O)-.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² es hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ es aril-alquilo(C₁₋₄).

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que -N(R⁵)(A-R⁶) en la definición de R¹² es tal que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, A es alcanodiilo C₁₋₆ y R⁶ es hidrógeno o Het¹, o R⁵ y A-R⁶ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un Het¹.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R¹² es NH₂.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, aril-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo(C₁₋₆), arilo, Het¹, Het¹-alquilo (C₁₋₆), Het², Het²-alquilo(C₁₋₆); en los que Het¹ es un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido {3-[(3-amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-carbámico;

3-Amino-*N*-{3-[(3-amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-2-metil-benzamida;

N-{3-[(3-Amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-acetamida;

Éster de tetrahidro-furan-3-ilo del ácido {3-[(3-amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-carbámico;

ES 2 292 976 T3

{3-[(3-Amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;

5 Éster de tiazol-5-ilmetilo del ácido {3-[(3-amino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-carbámico;

N-{3-[(3-Amino-benzo[*d*]isoxazol-6-sulfonil)-isobutil-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-2-(2,6-dimetil-fenilamino)-acetamida;

10 Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido {1-bencil-2-hidroxi-3-[isobutil-(3-metilamino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-amino]-propil}-carbámico;

15 Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido {1-bencil-3-[(3-dimetilamino-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-2-hidroxi-propil}-carbámico;

Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido {1-bencil-2-hidroxi-3-[isobutil-(3-pirrolidin-1-il-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil)-amino]-propil}-carbámico;

20 Éster de hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo del ácido (1-bencil-2-hidroxi-3-{isobutil-[3-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-benzo[*d*]isoxazol-5-sulfonil]-amino}-propil)-carbámico;

un N-óxido, sal o forma esteroisómera del mismo.

25 15. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un excipiente farmacéuticamente tolerable.

30 16. Una combinación que comprende (a) al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y (b) otro compuesto antirretroviral.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usar como un medicamento.

35 18. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para tratar afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la afección está asociada con la infección por retrovirus resistente a múltiples fármacos.

40

45

50

55

60

65