



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 996**

51 Int. Cl.:

C07C 311/37 (2006.01)	C07D 207/44 (2006.01)
C07D 213/72 (2006.01)	C07D 215/38 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)	C07D 241/44 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)	C07D 233/88 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)	A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)	A61K 31/498 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04761606 .5**

96 Fecha de presentación : **02.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1773763**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2007**

54 Título: **Compuestos basados en lisina.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2009

73 Titular/es: **Ambrilia Biopharma Inc.**
1000, chemin du Golf
Verdun, Quebec H3E 1H4, CA

72 Inventor/es: **Stranix, Brent, Richard y**
Perron, Valérie

74 Agente: **Manresa Val, Manuel**

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

Compuestos basados en lisina.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a unos compuestos basados en la lisina que presentan una buena solubilidad y biodisponibilidad. Más particularmente, la presente invención se refiere a unos compuestos basados en la lisina que presentan una unidad fisiológicamente escindible, de tal modo que al escindirse la unidad, el compuesto puede liberar un inhibidor de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención resultan particularmente apropiadas para disminuir la cantidad de fármacos y aumentar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Antecedentes de la invención

Los inhibidores de la proteasa vírica del VIH se han desarrollado relativamente recientemente y su utilización se ha iniciado solamente a partir de 1996. Actualmente, se consideran como los fármacos más efectivos contra la infección por el VIH. Desafortunadamente, los inhibidores más habituales de las proteasas son moléculas hidrófobas relativamente grandes que presentan una biodisponibilidad bastante baja. Por lo tanto, se requiere una cantidad elevada de fármacos para alcanzar la dosis terapéutica en un paciente. Ello constituye un elemento disuasivo, que demasiado a menudo causa la falta de cumplimiento terapéutico por parte del paciente y unos resultados inapropiados del tratamiento. Esta situación tiene como resultado una concentración terapéutica del fármaco inferior a la óptima, lo que a su vez provoca el desarrollo de cepas resistentes de VIH. Por consiguiente, existe una necesidad urgente de mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de los inhibidores de las proteasas.

Se han desarrollado determinados ejemplos de compuestos mejorados en forma de profármacos de inhibidores de la aspartil proteasa tal como se describen, por ejemplo, en la patente US n.º 6.436.989 a nombre de Hale *et al.* Dicha patente da a conocer una nueva clase de moléculas caracterizada por una hidrosolubilidad favorable, una biodisponibilidad oral elevada una generación sencilla *in vivo* del principio activo. Sin embargo, se conoce que el VIH presenta la capacidad de desarrollar resistencias a los fármacos disponibles actualmente. Por lo tanto, existe la necesidad de unos inhibidores alternativos de la proteasa del VIH activos contra las cepas víricas naturales y resistentes. De este modo, se pretende que las moléculas obtenidas a partir de los inhibidores actuales de la proteasa del VIH que presentan una solubilidad y biodisponibilidad aumentadas ataquen las cepas víricas resistentes.

En la patente US n.º 6.632.816 a nombre de Stranix *et al.*, se describe una clase única de derivados aromáticos que son inhibidores de las aspartil proteasas. Dicha patente comprende, más particularmente, derivados de la L-lisina sustituidos con aminoácidos *N*-sintéticos que presentan unas potentes propiedades inhibitorias de la aspartil proteasa. Sin embargo, resultaría ventajoso mejorar dichos derivados aumentando su hidrosolubilidad y biodisponibilidad a fin de reducir la cantidad de fármacos y favorecer el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Debido al reto que supone generar inhibidores activos de la proteasa, específicamente contra cepas naturales y resistentes, la formación de derivados de los inhibidores originales de la proteasa del VIH tal como los inhibidores descritos en la patente US n.º 6.632.816 a nombre de Stranix *et al.*, de los que se conoce que son activos contra cepas resistentes, representa un medio viable con unas ventajas considerables. Más particularmente, se prefiere la generación de compuestos con una solubilidad, biodisponibilidad, período de duración y propiedades de formulación mejoradas junto con otras ventajas en el desarrollo de un fármaco efectivo.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona unos nuevos compuestos basados en la lisina que provienen de una clase de derivados que son unos potentes inhibidores de la aspartil proteasa y en derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichos compuestos se pueden escindir fácilmente *in vivo* para liberar el principio activo. El principio activo presenta afinidad hacia las aspartil proteasas, en particular, la aspartil proteasa del VIH-1 (patente US n.º 6.632.816). Los principios activos presentan asimismo una potente actividad antivírica cuando se examinan en cepas víricas del VIH-1 sin mutar (NLA.3 como virus natural) así como en diversas cepas mutantes. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden resultar útiles como medio para incrementar la solubilidad y mejorar la biodisponibilidad del principio activo (inhibidor de la proteasa). Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos o en combinación con otros principios terapéuticos o preventivos para el tratamiento o la prevención de la infección con el VIH. Los compuestos de la presente invención presentan una buena solubilidad y biodisponibilidad y se pueden administrar como disolución acuosa.

Constituye un objetivo principal de la presente invención proporcionar una clase de compuestos basados en la lisina que puede liberar un inhibidor de la aspartil proteasa y, en particular, inhibidores de la aspartil proteasa del VIH. Los compuestos basados en la lisina de la presente invención pueden presentar una unidad escindible, de tal modo que al escindirse la unidad, el compuesto puede liberar un inhibidor de la proteasa del VIH. La presente invención proporciona asimismo unas composiciones farmacéuticas que comprenden unos compuestos basados en la lisina que se describen en la presente memoria.

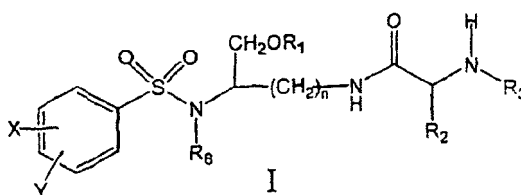
De este modo, la presente invención proporciona en un aspecto de la misma, unos compuestos basados en la lisina que en las condiciones fisiológicas *in vivo* (por ejemplo, unas condiciones metabólicas, entéricas y/o gastrointestinales, etc.) permiten la liberación de un inhibidor de la proteasa (por ejemplo, un inhibidor de la aspartil proteasa). Los compuestos de la presente invención pueden servir como medios para mejorar la solubilidad y/o la biodisponibilidad de los inhibidores de la proteasa y, por lo tanto, pueden reducir la cantidad de fármacos y pueden favorecer el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar, por ejemplo, un enlace o unidad (por ejemplo, fisiológicamente) escindible (por ejemplo, hidrolizable) que al escindirse el enlace o unidad escindible origina un inhibidor de la proteasa (por ejemplo, un inhibidor activo de la proteasa).

El inhibidor de la proteasa puede actuar en una aspartil proteasa del VIH-1 que comprende una cepa vírica del VIH-1 mutada o no mutada (por ejemplo la NL4.3) o en la proteasa del VIH-2 (mutado o no mutado) o incluso en una proteasa de un virus relacionado (VIS [virus de la inmunodeficiencia en simios], etc.). Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos o en combinación con otros principios terapéuticos o preventivos en el tratamiento o la prevención de, por ejemplo, una infección con VIH.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden liberar el inhibidor de la proteasa (principio activo) *in vivo* y, por consiguiente, pueden inhibir (por ejemplo, *in vivo*) la actividad de la aspartil proteasa del VIH, un enzima esencial para la maduración e infecciosidad del virus. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentar una biodisponibilidad superior y pueden resultar asimismo aptos para reducir las dosis necesarias para la inhibición y, por consiguiente, permiten mejorar el tratamiento de los pacientes infectados con el VIH.

La presente invención, según un aspecto de la misma, proporciona un compuesto (por ejemplo, un compuesto que puede originar un inhibidor de la proteasa del VIH) de fórmula I:



sales y derivados del mismo farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención comprende un grupo amino, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal amónica),

en la que n puede ser, por ejemplo, 3 ó 4,

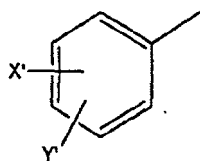
en la que X e Y, iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄, y -CH₂OH o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxi seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo metilendioxi de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH₂CH₂O-,

en el que R₆ se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 en la parte cicloalquilo del mismo y un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 3 en la parte alquilo del mismo,

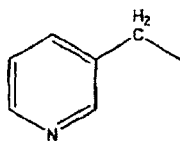
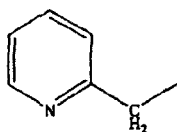
en la que R₃ se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, y un grupo de fórmula R_{3A}-CO-, en la que R_{3A} se puede seleccionar de entre un grupo alquilo lineal o ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, terc-butil-CH₂-, etc.), un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 (por ejemplo ciclopropilo, ciclohexilo, etc.), un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 en la parte cicloalquilo del mismo y un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 3 en la parte alquilo del mismo, (por ejemplo, ciclopropil-CH₂-, ciclohexil-CH₂-, etc.), un grupo alquiloxi con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6 (por ejemplo CH₃O-, CH₃CH₂O-, isobutil-O-, terc-butil-O-(Boc), etc.), tetrahidro-3-furanilo, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetil-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH₃OC₆H₄CH₂-, CH₃NH-, (CH₃)₂

ES 2 319 996 T3

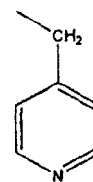
N-, (CH₃CH₂)₂N-, (CH₃CH₂CH₂)₂N-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, C₆H₅CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula



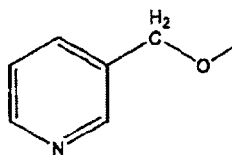
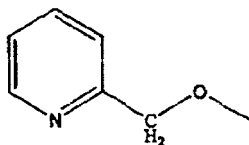
un picolilo seleccionado de entre el grupo que consiste en



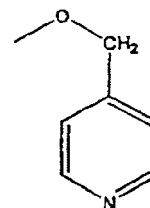
y



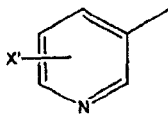
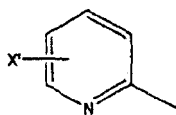
un grupo picoliloxi seleccionado de entre el grupo que consiste en



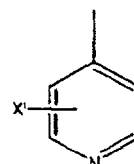
y



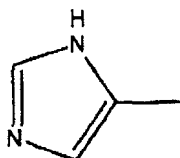
un grupo piridilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste en



y



y un grupo de fórmula

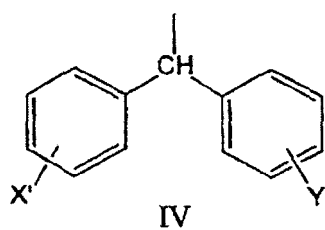


en la que X' e Y', iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

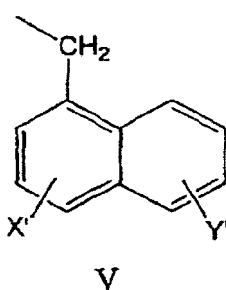
en la que R₄ y R₅, iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6,

ES 2 319 996 T3

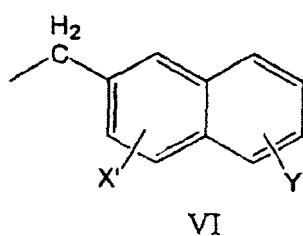
en la que R_2 se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en un grupo difenilmetilo de fórmula IV



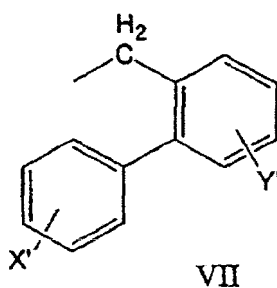
un grupo naftil-1- CH_2 - de fórmula V



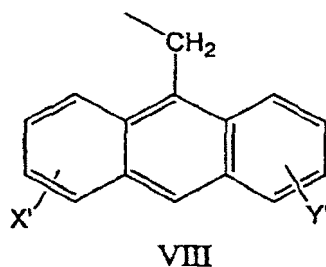
un grupo naftil-2- CH_2 - de fórmula VI



un grupo bifenilmetilo de fórmula VII



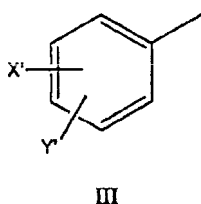
y un grupo antril-9-CH₂- de fórmula VIII



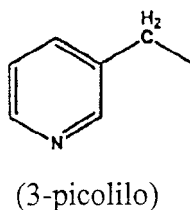
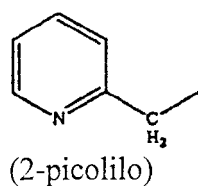
y en la que R₁ puede ser una unidad escindible (por ejemplo, una unidad fisiológicamente escindible), de tal modo que al escindirse la unidad, el compuesto libera un inhibidor de la proteasa (un inhibidor de la proteasa del VIH), siempre que R₁ no sea H. Por ejemplo, R₁ puede ser una unidad enzimáticamente o metabólicamente escindible o un enlace hidrolizable que se puede escindir en unas condiciones entéricas y/o gastrointestinales (pH) u otras condiciones fisiológicas.

Según la presente invención, R₁ se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en (HO)₂P(O) y (MO)₂P(O), siendo M un metal alcalino (por ejemplo Na, K, Cs, etc.) o un metal alcalinotérreo (Ca, Mg, etc.).

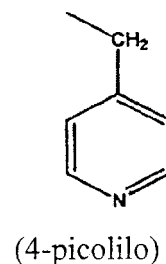
Además, según la presente invención, R₁ puede ser un grupo de fórmula R_{1A}-CO-, en la que R_{1A} se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, terc-butil-CH₂-, etc.), un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 (por ejemplo ciclopropilo, ciclohexilo, etc.), un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 en la parte cicloalquilo del mismo y un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 3 en la parte alquilo del mismo, (por ejemplo, ciclopropil-CH₂-, ciclohexil-CH₂-, etc.), un grupo alquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6 (por ejemplo CH₃O-, CH₃CH₂O-, isobutil-O-, terc-butil-O-(Boc), etc.), -CH₂OH, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetyl-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, (CH₃)₂NCH₂-, (CH₃)₂CHCH(NH₂)-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-metil-1,4-dihidro-3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinolalililo, un grupo fenilo de fórmula



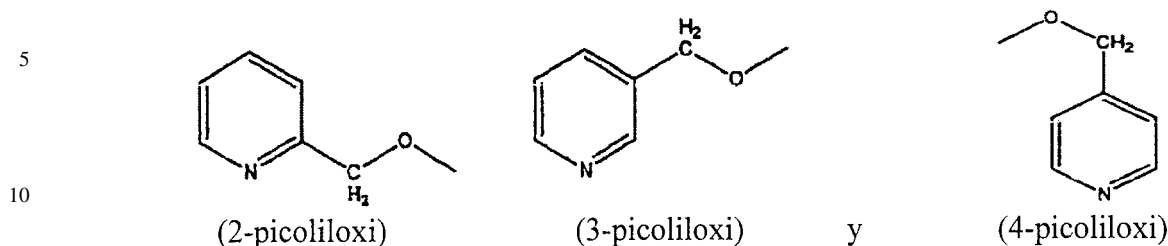
un grupo picolilo seleccionado de entre el grupo que consiste en



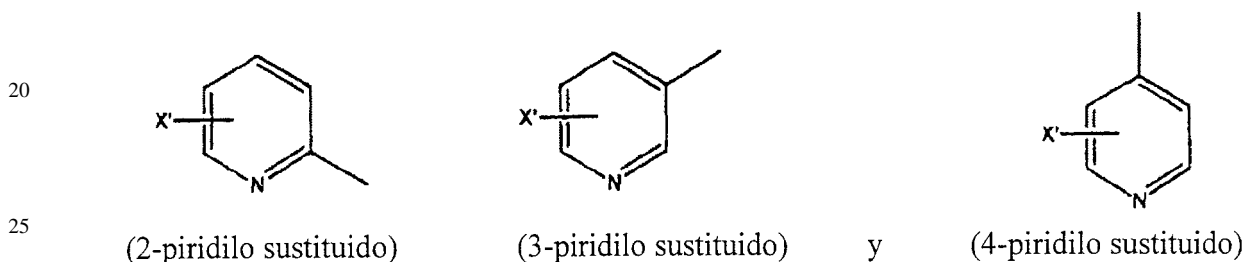
y



un grupo picoliloxi seleccionado de entre el grupo que consiste en



un grupo piridilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste en

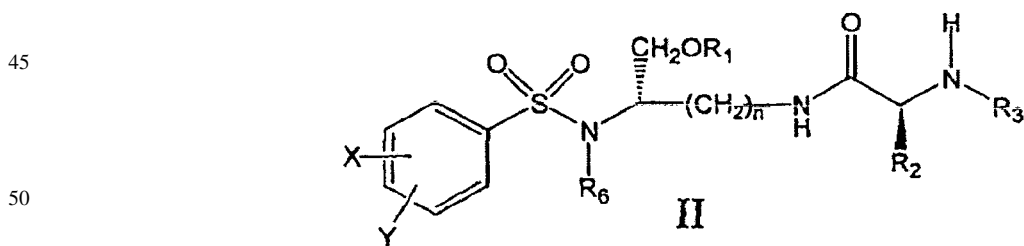


y un grupo de fórmula



en la que X', Y', R₄ y R₅ son tal como se define en la presente memoria.

La presente invención proporciona asimismo en otro aspecto un compuesto de fórmula II,



sales y derivados del mismo farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención comprende un grupo amino, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal amónica),

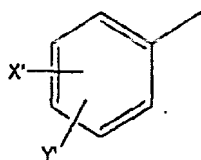
en la que n puede ser 3 ó 4,

en la que X e Y, iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄, y -CH₂OH o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxo seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo metilendioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilendioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-,

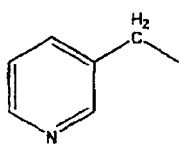
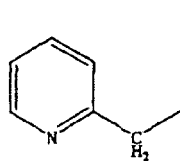
en el que R₆ se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y

6 en la parte cicloalquilo del mismo y un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 3 en la parte alquilo del mismo,

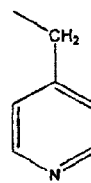
en la que R_3 se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, y un grupo de fórmula $R_{3A}-CO-$, en la que R_{3A} se puede seleccionar de entre un grupo alquilo lineal o ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, terc-butil= CH_2- , etc.), un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 (por ejemplo ciclopropilo, ciclohexilo, etc.), un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 en la parte cicloalquilo del mismo y un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 3 en la parte alquilo del mismo, (por ejemplo, ciclopropil- CH_2- , ciclohexil- CH_2- , etc.), un grupo alquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6 (por ejemplo CH_3O- , CH_3CH_2O- , *isobutil-O-*, *terc-butil-O-* (Boc), etc.), tetrahidro-3-furanilo, $-CH_2OH$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH_3O_2C- , $CH_3O_2CCH_2-$, acetil- OCH_2CH_2- , HO_2CCH_2- , 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4- $CH_3OC_6H_4CH_2-$, CH_3NH- , $(CH_3)_2N-$, $(CH_3CH_2)_2N-$, $(CH_3CH_2CH_2)_2N-$, $HOCH_2CH_2NH-$, CH_3OCH_2O- , $CH_3OCH_2CH_2O-$, $C_6H_5CH_2O-$, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinolalino, un grupo fenilo de fórmula



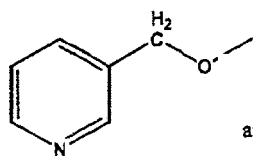
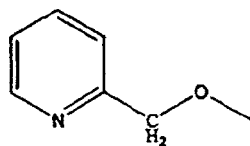
un picolilo seleccionado de entre el grupo que consiste en



y

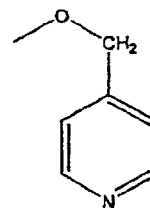


un grupo picoliloxi seleccionado de entre el grupo que consiste en

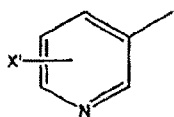
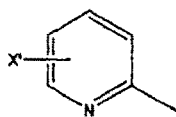


a

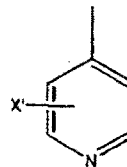
y



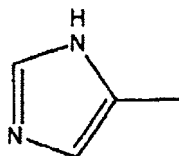
un grupo piridilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste en



y



y un grupo de fórmula

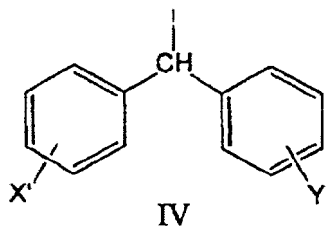


ES 2 319 996 T3

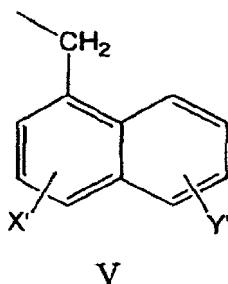
en la que X' e Y' , iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, NO_2 , $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NHCOR}_4$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{COOR}_4$, $-\text{COR}_4$ y $-\text{CH}_2\text{OH}$,

en la que R_4 y R_5 , iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6,

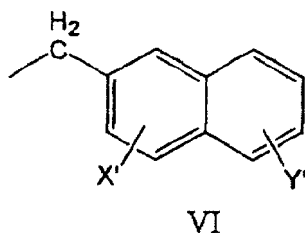
en la que R_2 se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en un grupo difenilmetilo de fórmula IV



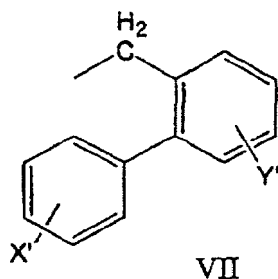
un grupo naftil-1- CH_2 - de fórmula V



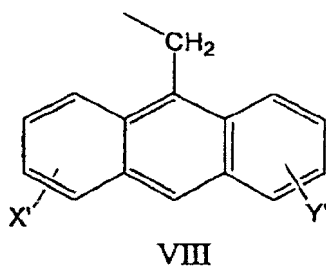
un grupo naftil-2- CH_2 - de fórmula VI



un grupo bifenilmetilo de fórmula VII



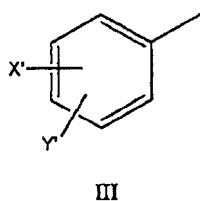
y un grupo antril-9-CH₂- de fórmula VIII



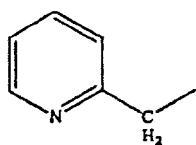
y en la que R₁ puede ser una unidad escindible, de tal modo que al escindirse la unidad, el compuesto pueda liberar un inhibidor de la proteasa (un inhibidor de la proteasa del VIH), siempre que R₁ no sea H.

Según la presente invención, R₁ se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en (HO)₂P(O) y (MO)₂P(O), siendo M un metal alcalino (por ejemplo Na, K, Cs, etc.) o un metal alcalinotérreo (Ca, Mg, etc.).

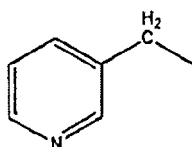
Además, según la presente invención, R₁ puede ser un grupo de fórmula R_{1A}-CO-, en la que R_{1A} se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, terc-butil-CH₂-, etc.), un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 (por ejemplo ciclopropilo, ciclohexilo, etc.), un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 en la parte cicloalquilo del mismo y un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 3 en la parte alquilo del mismo, (por ejemplo, ciclopropil-CH₂-, ciclohexil-CH₂-, etc.), un grupo alquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6 (por ejemplo CH₃O-, CH₃CH₂O-, *isobutil*-O-, terc-butil-O-(Boc), etc.), -CH₂OH, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetyl-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, (CH₃)₂NCH₂-, (CH₃)₂CHCH(NH₂)-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-metil-1,4-dihidro-3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalino, un grupo fenilo de fórmula



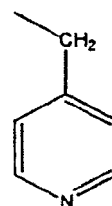
un grupo picolilo seleccionado de entre el grupo que consiste en



(2-picolilo)



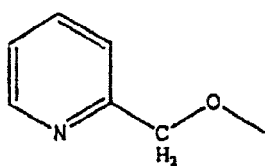
(3-picolilo)



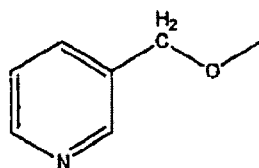
(4-picolilo)

y

un grupo picolilo seleccionado de entre el grupo que consiste en

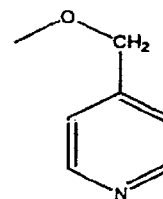


(2-picoliloxi)



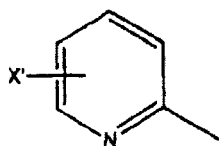
(3-picoliloxi)

y

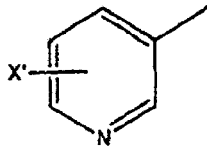


(4-picoliloxi)

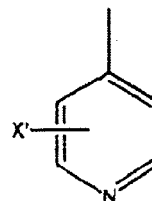
un grupo piridilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste en



(2-piridilo sustituido)

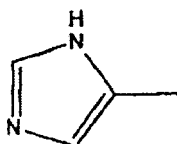


(3-piridilo sustituido)



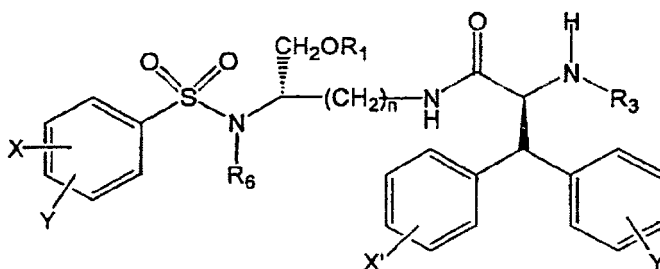
(4-piridilo sustituido)

y un grupo de fórmula



en la que X', Y', R₄ y R₅ son tal como se define en la presente memoria.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IIa;



IIa

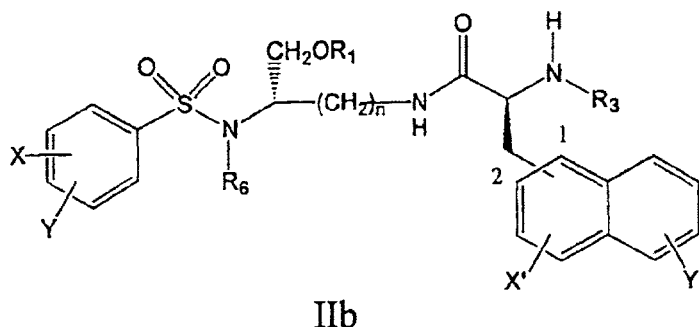
sales y derivados del mismo farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención comprende un grupo amino, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal amónica),

en la que X e Y, iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄, y -CH₂OH o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxo seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo metilendioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilendioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-,

en la que X' e Y', iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, -CF₃, NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

y en la que n, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son tal como se definen en la presente memoria.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IIb;



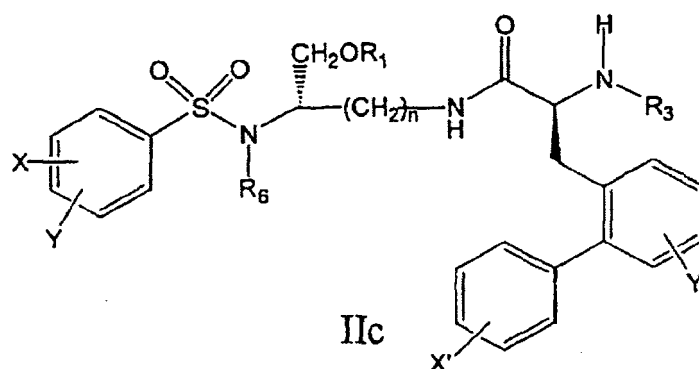
sales y derivados del mismo farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención comprende un grupo amino, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal amónica),

en la que X e Y, iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄, y -CH₂OH o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxo seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo metilendioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilendioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-,

en la que X' e Y', iguales o distintos, se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, -CF₃, NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

y en la que n, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son tal como se definen en la presente memoria.

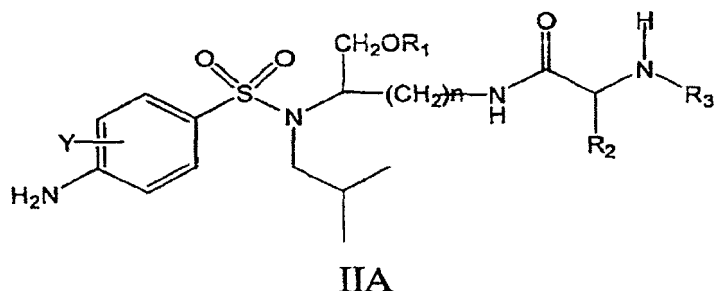
En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IIc;



sales y derivados del mismo farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención comprende un grupo amino, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal amónica),

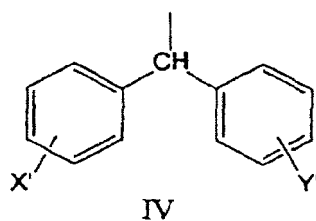
y en la que n, X, Y, X', Y', R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son tal como se definen en la presente memoria.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IIA;

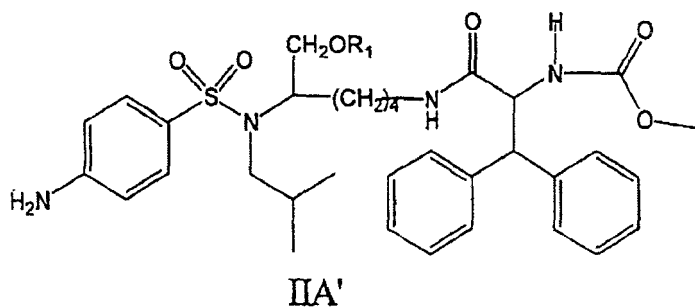


en la que Y, n, X', Y', R₁, R₂, R₃, X' e Y' son tal como se definen en la presente memoria.

Según la presente invención, R₁ se puede ser, por ejemplo, (HO)₂P(O) o (MO)₂P(O). Además, según la presente invención, n puede ser 4. Y puede ser, por ejemplo, H, R₃ puede ser, por ejemplo, CH₃O-CO. R₂ puede ser, por ejemplo, un grupo difenilmetilo de fórmula IV, en la que X' e Y' pueden ser, por ejemplo, H,



De este modo, la presente invención comprende compuestos de fórmula IIA' así como las sales y los derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables,



tal como, por ejemplo, el compuesto de fórmula IIA' en la que R₁ es (HO)₂P(O) o, el compuesto de fórmula IIA' en la que R₁ es (NaO)₂P(O).

En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I, II, IIA, IIB, IIC, IIA, IIA' o una combinación de compuestos de fórmula I, II, IIA, IIB, IIC, IIA y/o IIA'. La composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender, por ejemplo, una cantidad efectiva de uno o más de dichos compuestos o, cuando resulte posible, sales amónicas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Por ejemplo, la composición farmacéuticamente aceptable de la presente invención puede comprender uno o más de los compuestos siguientes;

- un compuesto de fórmula IIA en la que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₂ es isobutilo y R₃ es CH₃O-CO,

ES 2 319 996 T3

- un compuesto de fórmula IIa en la que n es 4, R₁ es (HNaO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es isobutilo y R₃ es CH₃O-CO,

5 - un compuesto de fórmula IIa en la que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es isobutilo y R₃ es CH₃CO,

- un compuesto de fórmula IIa en la que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es 3-F, X' es H, Y' es H, R₆ es isobutilo y R₃ es CH₃O-CO,

10 - un compuesto de fórmula IIa en la que n es 4, R₁ es CH₃CO, X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es isobutilo y R₃ es CH₃O-CO,

- un compuesto de fórmula IIa en la que n es 4, R₁ es 3-piridilo-CO, X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es isobutilo y R₃ es CH₃O-CO,

15 - un compuesto de fórmula IIa en la que n es 4, R₁ es (CH₃)₂NCH₂CO, X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es isobutilo y R₃ es CH₃O-CO,

20 - un compuesto de fórmula IIa en la que n es 4, R₁ es (CH₃)₂CHCH(NH₂)CO, X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es isobutilo y R₃ es CH₃O-CO,

- un compuesto de fórmula IIb en la que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es isobutilo y R₃ es CH₃O-CO y en la que el grupo naftilo es un grupo naftil-2-CH₂,

25 - un compuesto de fórmula IIb en la que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es isobutilo y R₃ es 4-morfolino-CO y en la que el grupo naftilo es un grupo naftil-1-CH₂, o

- una combinación de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

30 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de por lo menos un compuesto de fórmula I, II, IIa, IIb, IIc, IIA, IIA' o a una combinación de compuestos de fórmula I, II, IIa IIb, IIc, IIA y/o IIA' o sales o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables (así como sus combinaciones) en la realización de un fármaco (o composición farmacéutica) para el tratamiento o la prevención de una infección por VIH.

35 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de por lo menos un compuesto de fórmula I, II, IIa, IIb, IIc, IIA, IIA' o a una combinación de compuestos de fórmula I, II, IIa IIb, IIc, IIA y/o IIA' o sales o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH en un mamífero que necesite los mismos o para retardar la aparición del sida.

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, II, IIa, IIb, IIc, IIA o IIA', sales o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH.

45 Los compuestos indicados en la presente memoria son formas de realización de la presente invención presentadas a título de ejemplo y se ha de comprender que la presente invención no se limita únicamente a dichos compuestos, sino que se define en las reivindicaciones.

50 El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva en el tratamiento o la prevención de una infección con VIH en un paciente o para reducir o eliminar los síntomas del sida. Se ha de comprender asimismo que una "cantidad farmacéuticamente efectiva" se puede interpretar como una cantidad que proporciona un efecto terapéutico pretendido, administrado tanto en una dosis unitaria como múltiple o mediante cualquier dosificación o vía o administrada sola o en combinación con otros agentes terapéuticos. En el caso de la presente invención, se ha de entender una "cantidad farmacéuticamente efectiva" como una cantidad que realiza un efecto inhibidor en el VIH (VIH-1 y VIH-2 así como en los virus relacionados (por ejemplo, el HTLV-1 y el HTLV-II, y el virus de la inmunodeficiencia en simios (SIV))), en el ciclo infeccioso (por ejemplo, la inhibición de la multiplicación, la reinfección, la maduración, la gemación, etc.) y en cualquier organismo que dependa de las aspartil proteasas para su ciclo vital. En la presente memoria se ha de entender un efecto inhibidor como un efecto tal como una reducción en la capacidad de un organismo (por ejemplo, el VIH) de reproducirse (multiplicarse), de reinfectar las células circundantes, etc., o incluso una inhibición (o eliminación) completa de un organismo.

60 Los términos "proteasa del VIH" y "aspartil proteasa del VIH" se utilizan indistintamente y comprenden la aspartil proteasa codificada por los virus de la inmunodeficiencia humana de los tipos 1 ó 2.

65 El término "cantidad preventivamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva en la prevención de la infección por VIH en un paciente. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, comprendiendo un ser humano.

ES 2 319 996 T3

Los términos “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “aditivo farmacéuticamente aceptable” y “vehículo fisiológicamente aceptable” se refieren a un excipiente o aditivo atóxico que se puede administrar a un paciente, junto con uno o más compuestos de la presente invención, y que no elimina la actividad farmacológica de los mismos.

5 La presente invención proporciona unos derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I (tales como los compuestos con las fórmulas II, IIa, IIb, IIc, IIA y IIA') y, cuando resulte posible, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tales como, por ejemplo, sales amónicas. Un “derivado farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal, éster o sal de dicho éster, farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de la presente invención o cualquier otro compuesto que, al administrarlos a un receptor, puede proporcionar (directa o indirectamente)
10 un compuesto de la presente invención o un metabolito con actividad antivírica o un residuo del mismo.

Se ha de entender que en la presente memoria un “grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6” comprende, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo.

15 Se ha de entender que en la presente memoria un “grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6” comprende, por ejemplo, sin limitación, los grupos isobutilo, terc-butilo, 2-pentilo, 3-pentilo, etc.

20 Se ha de entender que en la presente memoria “un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6” comprende, por ejemplo, sin limitación, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclociclohexilo (es decir, C_6H_{11}).

25 Las sales obtenidas a partir de las bases apropiadas comprenden metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), sales amónicas y de N-(alquilo C_{1-4})₄⁺.

30 Los compuestos de la presente invención comprenden uno o más átomos de carbono asimétricos y de este modo se pueden encontrar como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereoisómeros individuales. Todas estas formas isoméricas de dichos compuestas se encuentran expresamente comprendidas en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede comprender la configuración *R* o *S*.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención comprenden aquellas obtenidas a partir de ácidos o bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales ácidas comprenden: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilhidrogenosulfato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanesulfonato, lactato, maleato, malonato, metanesulfonato, 2-naftilsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, perclorato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

40 La presente invención contempla asimismo la cuaternización de cualquier grupo que comprenda nitrógeno básico de los compuestos dados a conocer en la presente memoria. El nitrógeno básico se puede cuaternizar con cualquier agente conocido por los expertos en la materia que comprende, por ejemplo, haluros alquílicos de bajo peso molecular, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos dialquílicos que comprenden los sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, y haluros aralquílicos que comprenden los bromuros de bencilo y de fenetilo. Se pueden obtener productos hidrosolubles o liposolubles o dispersables mediante dicha cuaternización.

45 Se ha de comprender que si una “serie” o “grupo de sustancias” se menciona con respecto a una característica particular por ejemplo, temperatura, concentración, tiempo y similares) de la presente invención, la presente invención se refiere a, e incorpora explícitamente en la presente memoria, todos y cada uno de los elementos específicos y combinaciones de subseries o subgrupos de la misma cualesquiera que sean. De este modo, cualquier serie o grupo especificado se ha de entender como un modo abreviado de hacer referencia a todos y cada uno de los elementos de una serie o grupo individualmente así como a todos y cada uno de las subseries y subgrupos posibles comprendidos en la presente memoria; y de un modo similar con respecto a cualesquiera de las subseries o subgrupos de la presente
55 memoria. De este modo, por ejemplo,

- con respecto al número de átomos de carbono, la referencia a un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6 se ha de entender en la presente memoria como incorporando todos y cada uno de los números particulares de átomos de carbono así como las subseries tales como, por ejemplo, 1 átomo de carbono, 3 átomos de carbono, de 4 a 6 átomos de carbono, etc.;

60 - con respecto a la duración de la reacción, un período de 1 minuto o superior se ha de entender que comprende específicamente en la presente memoria todos y cada uno de los períodos particulares, así como subseries, superiores a 1 minuto, tal como por ejemplo 1 minuto, de 3 a 15 minutos, de 1 minuto a 20 horas, de 1 a 3 horas, 16 horas, 3 horas a 20 horas, etc.;

65 - y de un modo similar con respecto a otros parámetros tales como concentraciones, elementos, etc...

Se ha de entender en particular en la presente memoria que cada una de las fórmulas de los compuestos comprenden todos y cada uno de los compuestos individuales descritos por la misma así como todas y cada una de las clases o subgrupos o subclases posibles de compuestos tanto si dicha clase o subclase se define como comprendiendo de un modo concluyente compuestos específicos, como excluyendo compuestos específicos o una combinación de los mismos; por ejemplo, una definición excluyente de la para la fórmula (por ejemplo, I) puede decir lo siguiente: “siempre que cuando uno de entre A y B sea -COOH y el otro sea H, -COOH no puede ocupar la posición 4”.

Se ha de entender asimismo en la presente memoria que “g” o “gm” se refieren a la unidad de peso gramo y que “C” o “°C” se refiere a la unidad de temperatura Celsius.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar fácilmente utilizando técnicas convencionales a partir de materiales iniciales disponibles fácilmente. Las descripciones detalladas de dichos enfoques se presentan, por ejemplo, en los esquemas 1 a 5 descritos posteriormente.

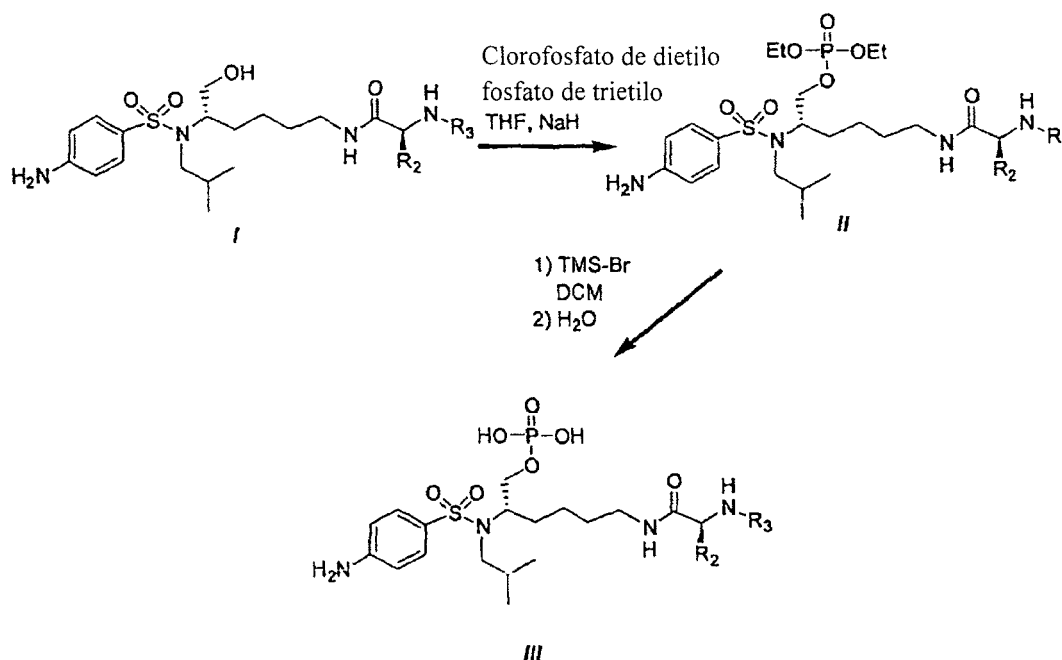
El esquema 1 ilustra un ejemplo genérico para la preparación del monoéster fosfato III obtenido a partir de un alcohol primario (véase I), un compuesto de inhibidores de la proteasa del VIH (véase el ejemplo 1 (etapas G y H) de la parte experimental del presente documento para un ejemplo específico de esta síntesis).

Observación:

a) R_2 y R_3 son tal como se define en la presente memoria.

La síntesis del monoéster fosfato III puede utilizar un inhibidor de la aspartil proteasa del VIH (I, véase la patente US n.º 6.632.816) como material inicial. El fosfotriéster de dietilo II se obtuvo con un buen rendimiento mediante el tratamiento con clorofosfato de dietilo e hidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y fosfato de trietilo. A continuación, la adición de bromuro de trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto III con unos rendimientos excelentes.

Esquema 1

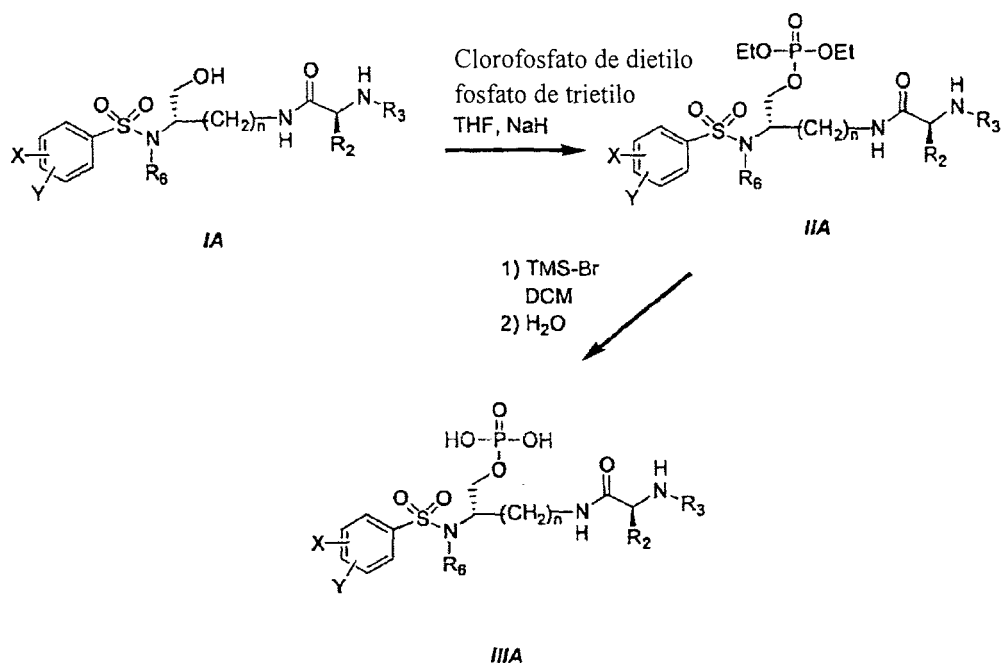


El esquema 1A representa otro ejemplo genérico para la preparación del monoéster fosfato IIIA obtenido a partir de un alcohol primario (véase IA), un compuesto de inhibidores de la proteasa del VIH.

Observación:

a) n, X, Y, R₂ y R₃ son tal como se define en la presente memoria.

Esquema 1A



La síntesis del monoéster fosfato **IIIA** se realiza tal como se ha descrito para la preparación del **III** (esquema 1).

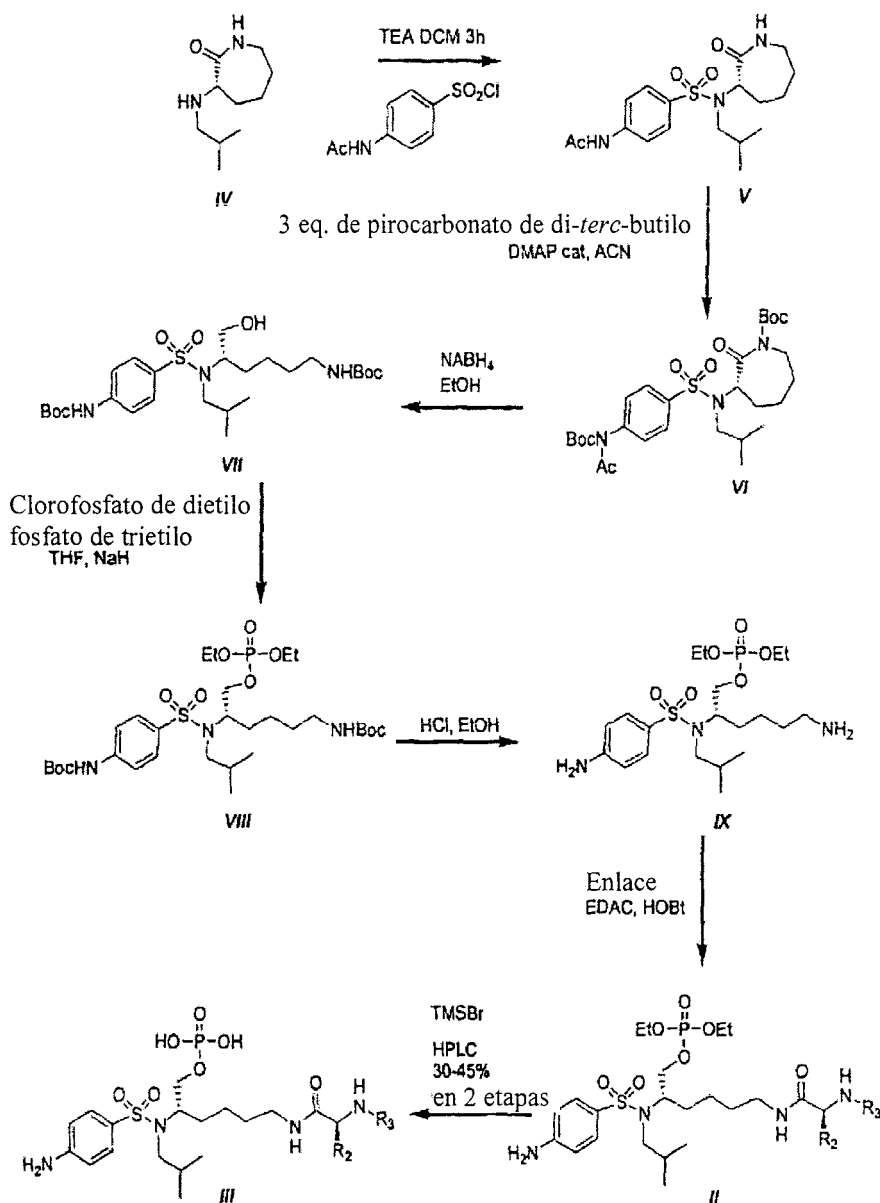
El esquema 2 ilustra un ejemplo genérico para la preparación del monoéster fosfato **III**, un compuesto de inhibidores de la proteasa del VIH, con un enfoque distinto partiendo de la (3S)-3-isobutilaminoazepan-2-ona (**IV**).

Observación:

a) R₂ y R₃ son tal como se define en la presente memoria.

Tal como se representa en el esquema 2, el derivado del monoéster fosfato **III** se obtuvo a partir de la (3S)-3-isobutilaminoazepan-2-ona (**IV**) en una secuencia de reacción de siete etapas. En primer lugar, se sulfonató la (2S)-3-isobutilaminoazepan-2-ona (**IV**) con cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo en presencia de trietilamina en diclorometano para proporcionar el compuesto **V** con unos rendimientos excelentes. El derivado **VI** se obtuvo cuantitativamente mediante el tratamiento de **V** con pirocarbonato de di-*tert*-butilo y DMAP en acetonitrilo. La abertura del anillo reductor con borohidruro de sodio en etanol produjo los productos intermedios clave **VII** con un buen rendimiento. Se obtuvo el fosfodiéster de dietilo **VIII** con un buen rendimiento mediante el tratamiento con clorofosfato de dietilo e hidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y fosfato de trietilo. Los grupos protectores Boc se retiraron mediante el tratamiento con HCl en etanol para proporcionar cuantitativamente el compuesto **IX** (T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis* ["Grupos protectores en la síntesis orgánica"], 3ª Edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999). A continuación, el enlace del grupo amino libre presente en el producto intermedio **IX** con una pluralidad de aminoácidos sintéticos en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) e hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) produjo el derivado **II** con unos rendimientos de buenos a excelentes. Por último, la adición de bromuro de trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto **III** con unos rendimientos excelentes.

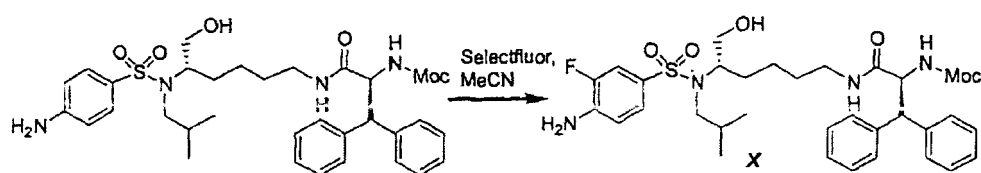
Esquema 2



El esquema 3 presenta la transformación de un derivado del difenilmetilo; el éster metílico del ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)-carbámico (PL-100) en análogo XI de sal sódica del monoéster fosfato fluorado. Esta secuencia de reacción se puede utilizar para producir cualquier compuesto (compuestos) similar realizado a partir de los grupos difenilmetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y 9-antrilo sin sustituir (o sustituidos) descritos en la presente invención.

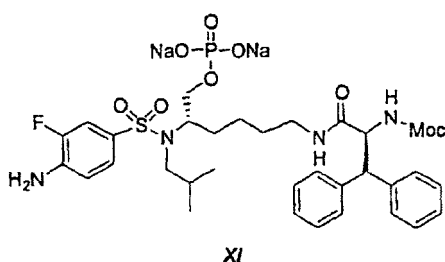
De este modo, el tratamiento de PL-100 con SelectFluorTM en acetonitrilo proporcionó el derivado X con un rendimiento del 38%. La introducción del grupo monoéster fosfato se realizó tal como se ha descrito previamente en los esquemas 1 y 2. En primer lugar el producto intermedio de fosfotriéster de dietilo se obtuvo con un buen rendimiento mediante el tratamiento con clorofosfato de dietilo e hidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y fosfato de trietilo. En segundo lugar, la adición de bromuro trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto de monoéster fosfato con unos resultados de buenos a excelentes. El producto final XI se obtuvo fácilmente mediante el tratamiento del monoéster fosfato con una disolución de hidróxido sódico con unos buenos rendimientos.

Esquema 3



PL-100 ejemplo 1, etapa F

1) Clorofosfato de dietilo
fosfato de trietilo
THF, NaH,
2) TMS-Br, DCM
3) NaOH



El esquema 4 ilustra un ejemplo genérico para la transformación de un fosfotriéster II en su análogo fluorado XIII en una secuencia de reacción de dos etapas. Este ejemplo genérico representa un segundo enfoque para la síntesis de los compuestos fluorados de la presente invención. En este caso, el átomo de flúor se añade al fosfotriéster II en vez del derivado alcohólico primario de fórmula general I o, más específicamente, PL-100 tal como se ha representado en el esquema 3. Dicha secuencia de reacción alternativa se puede utilizar para producir cualquier otro compuesto similar realizado a partir de los grupos difenilmetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y 9-antrilo sin sustituir (o sustituidos) descritos en la presente invención.

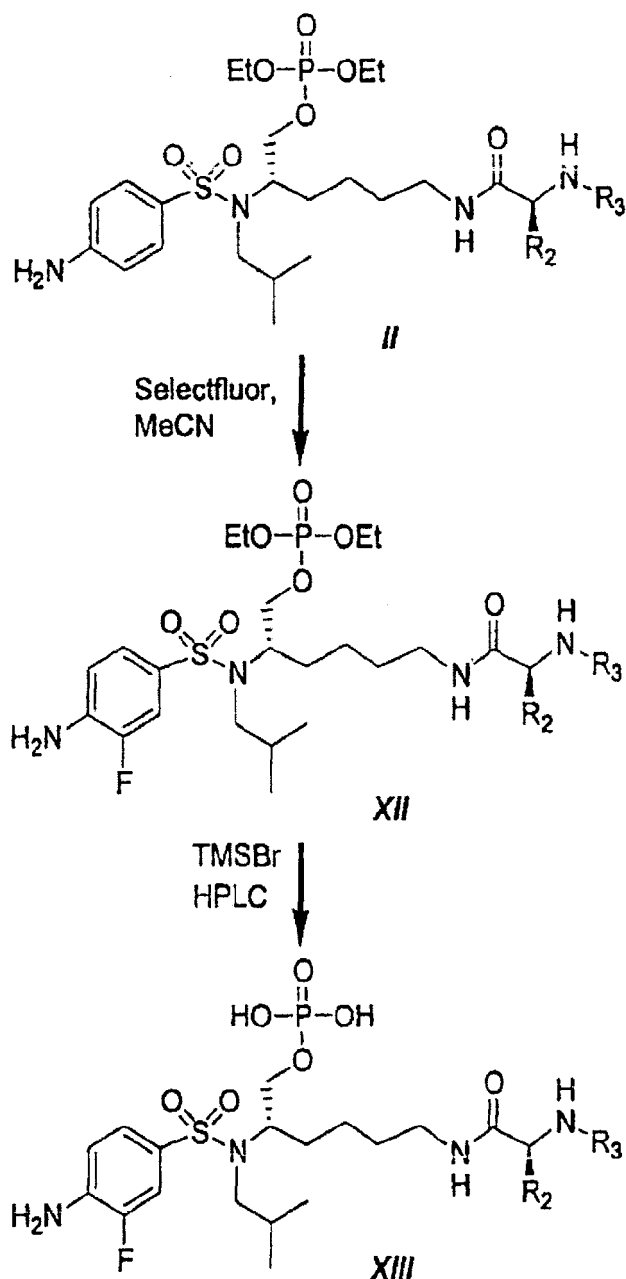
Observación:

a) R_2 y R_3 son tal como se definen en la presente memoria.

Resumidamente, el tratamiento del derivado II con SelectFluor™ en acetonitrilo proporcionó el derivado XII con unos buenos rendimientos. A continuación, la adición de bromuro de trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto de monoéster fosfato XIII con unos rendimientos de buenos a excelentes. Si se pretende de este modo, el producto final XIII se puede transformar fácilmente en el análogo de la sal sódica del monoéster fosfato tal como se ha descrito anteriormente en el esquema 3.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 4



El esquema 5 ilustra la síntesis de diversos compuestos éster XVI según la presente invención. Se conocen que los compuestos éster se escinden fácilmente *in vivo* mediante enzimas estearasa y, como resultado de ello, pueden liberar el principio activo. En este esquema, R_2 es un grupo difenilmetilo. Sin embargo, esta secuencia de reacción se puede utilizar para producir cualquier otro compuesto similar realizado a partir de grupos difenilmetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y 9-antrilo descritos en la presente invención.

Observación:

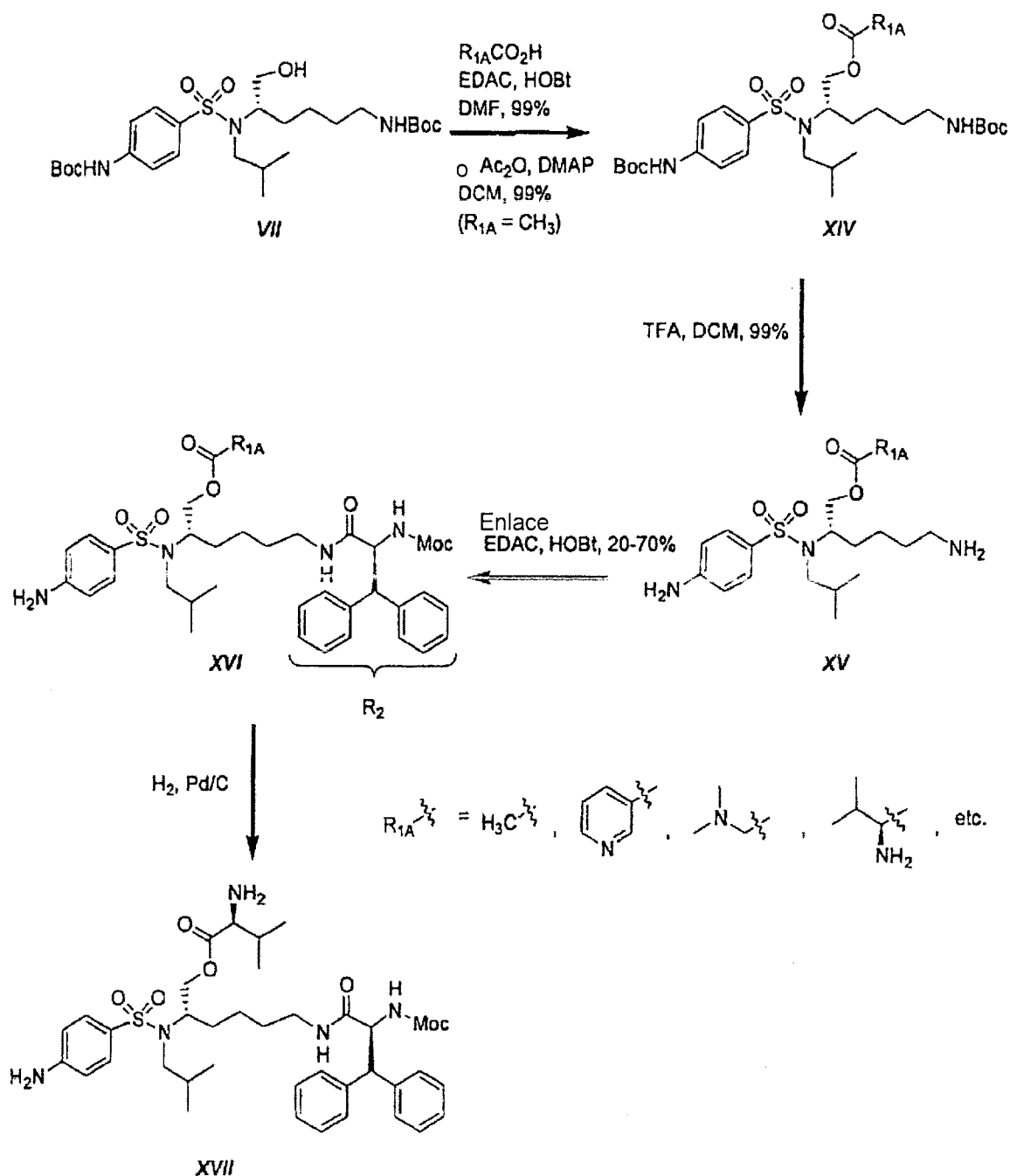
a) R_{1A} representa el "residuo" de la molécula ácida que se enlaza con el grupo alcoholico primario libre presente en el producto intermedio XV y es tal como se define en la presente memoria.

Los compuestos XVI se obtienen generalmente en una secuencia de reacción de tres etapas con unos rendimientos elevados. La esterificación del éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetil-pentil)-isobutilsulfamoil]-fenil}-carbámico (VII) con una pluralidad de ácidos en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) e hidrocioruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) produjo los ésteres pretendidos XIV con unos rendimientos excelentes. El éster acético se obtuvo cuantitativamente utilizando anhídrido acético en pre-

ES 2 319 996 T3

sencia de *N,N* dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano (DCM). La escisión del grupo protector Boc se consiguió cuantitativamente mediante el tratamiento con ácido trifluoacético (TFA) en DCM. Se realizó un segundo enlace con el ácido (2*S*)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropiónico en el grupo amino primario del producto intermedio XV con HOBt y EDAC para proporcionar los compuestos pretendidos XVI con unos rendimientos excelentes. Si resulta necesario, se realiza la hidrogenación catalítica de un grupo benciloxicarbonilo utilizando paladio al 10% en carbono para proporcionar el compuesto final XVII.

Esquema 5



Tal como podrán apreciar los expertos en la materia, los esquemas de síntesis anteriores no pretenden constituir una lista exhaustiva de todos los medios mediante los que el compuesto descrito y reivindicado en la presente solicitud se pueden sintetizar, sino que representan únicamente ejemplos de unos procedimientos de síntesis entre otros. Los métodos adicionales resultarán evidentes para los expertos en la materia.

Tal como se ha comentado anteriormente, los nuevos compuestos pueden liberar los principios activos que constituyen unos ligandos excelentes para las aspartil proteasas, por ejemplo, la proteasa del VIH-1. Por consiguiente, dichos compuestos, al liberar el principio activo, pueden dirigirse e inhibir las acciones de las últimas etapas de la multiplicación, es decir, el procesamiento de las poliproteínas víricas mediante la proteasa codificada del VIH. Los compuestos según la presente invención inhiben ventajosamente la capacidad del virus VIH-1 para infectar los linfocitos T humanos primordiales durante un cierto período de días, tal como se determina mediante un ensayo para medir la cantidad de antígeno p24 extracelular, un marcador específico de la multiplicación vírica (véase, Meek *et al.*, *Nature*, 343, pág. 90-92 (1990)).

Además de su utilización en la prevención o el tratamiento de la infección por VIH o HTLV, los compuestos según la presente invención se pueden utilizar asimismo como agentes de inhibición o detención para otros virus que utilicen las aspartil proteasas, similares a las aspartil proteasas del VIH o el HTLV, en su ciclo vital. Dichos compuestos inhiben el procesamiento proteolítico de los precursores de la poliproteína vírica al inhibir la aspartil proteasa. Debido a que la aspartil proteasa resulta esencial en la producción de viriones maduros, la inhibición de dicho procesamiento bloquea efectivamente la difusión del virus al inhibir la producción y la reproducción de los viriones infecciosos, particularmente desde las células infectadas aguda y crónicamente. Los compuestos de la presente invención inhiben ventajosamente las aspartil proteasas, bloqueando de este modo la capacidad de las aspartil proteasas para catalizar la hidrólisis de los enlaces peptídicos.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar de un modo convencional en el tratamiento o la prevención del VIH, el HTLV y otras infecciones víricas, que implican a las aspartil proteasas en su ciclo vital (multiplicación). Los expertos en la materia pueden seleccionar sus niveles de dosificación y requisitos a partir de los métodos y técnicas disponibles. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede combinar con un aditivo farmacéuticamente aceptable para la administración de un paciente infectado con virus de un modo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para disminuir la gravedad de la infección vírica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en vacunas y métodos de protección de los pacientes contra las infecciones víricas durante un período prolongado de tiempo. Los compuestos se pueden utilizar en dichas vacunas tanto solos como junto con otros compuestos de la presente invención de un modo coherente con la utilización convencional de los inhibidores de la proteasa o los derivados de los inhibidores de la proteasa en las vacunas. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede combinar con aditivos farmacéuticamente aceptables o sistemas de administración utilizados convencionalmente en las vacunas y administrarlos en unas cantidades preventivamente efectivas para proteger a los pacientes durante un período prolongado de tiempo contra las infecciones víricas, tal como una infección por VIH. Así pues, los nuevos compuestos de la presente invención (con la escisión de una unidad fisiológicamente escindible) se pueden administrar como agentes para el tratamiento o la prevención de infecciones víricas, entre ellas la infección por el VIH, en un mamífero.

Los compuestos de la presente invención se pueden inyectar a un paciente sano o infectado con el VIH (antes o después de la aparición de los síntomas del sida) tanto como un agente simple como en combinación con otros antivíricos que interfieren con el ciclo de multiplicación del VIH. Al administrar los compuestos de la presente invención con otros agentes antivíricos que se dirigen a distintas etapas del ciclo vital vírico, se potencia el efecto terapéutico de dichos compuestos. Por ejemplo, el antivírico administrado conjuntamente puede ser uno orientado a las primeras etapas del ciclo vital vírico, tal como el enlace con el receptor celular y la penetración en la célula, la transcripción inversa y la integración del ADN vírico en el ADN celular. Los antivíricos dirigidos a estas primeras etapas del ciclo vital comprenden, entre otros, polisacáridos polisulfatados, sT4 (CD4 soluble) y otros compuestos que bloquean el enlace del virus con los receptores CD4 en los linfocitos T que presentan los CD4 y otras células CD4(+), o inhiben la fusión de la cubierta vírica con la membrana plasmática, y didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) que inhiben la transcripción inversa. Por ejemplo, se puede utilizar otro inhibidor de la proteasa con los compuestos de la presente invención. Otros fármacos antirretrovíricos y antivíricos se pueden administrar asimismo conjuntamente con los compuestos de la presente invención para proporcionar un tratamiento terapéutico para disminuir sustancialmente o eliminar la infecciosidad vírica y los síntomas asociados a la misma. Los ejemplos de otros antivíricos comprenden el ganciclovir, la didesoxicitidina, el fosfonoformato trisódico, la eflomina, la ribavirina, el aciclovir, el interferón α y el trimenotrexato. Adicionalmente, se pueden utilizar otros tipos de fármacos para potenciar el efecto de los compuestos de la presente invención, tales como inhibidores del desensamblaje vírico, inhibidores de las proteínas transactivadores Tat o Rev, moléculas antisentido o inhibidores de la integrasa vírica. Dichos compuestos se pueden administrar asimismo conjuntamente con otros inhibidores de la aspartil proteasa del VIH. Además, puede resultar útil administrar los compuestos de la presente invención con cualquier otro fármaco (otros compuestos antivíricos, antibióticos, analgésicos, etc.).

Los tratamientos de combinación según la presente invención ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la multiplicación del VIH debido a que elemento de la combinación actúa en una etapa distinta de la multiplicación del VIH. La utilización de dichas combinaciones reduce asimismo ventajosamente la dosificación de un determinado antirretrovírico convencional que se requeriría para un efecto terapéutico o preventivo pretendido si se compara con el agente administrado como tratamiento único. Dichas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de los tratamientos con un único antirretrovírico al mismo tiempo que no interfieren con la actividad antirretrovírica de dichos agentes. Dichas combinaciones reducen el potencial de resistencia los tratamientos con un único agente, al mismo tiempo que minimizan cualquier toxicidad asociada. Dichas combinaciones pueden aumentar asimismo la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada. Los tratamientos de combinación comprendidos

en la presente invención incluyen, por ejemplo, la administración de un compuesto de la presente invención con AZT, 3TC, ddI, ddC, d4T u otros inhibidores de la transcriptasa inversa.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar asimismo conjuntamente con otros inhibidores de la proteasa del VIH tales como el Ro 31-8959 (Saquinavir; Roche), el L-735,524 (Indinavir; Merck), el AG-1343 (Nelfinavir; Agouron), el A-84538 (Ritonavir; Abbott), el ABT-378/r (Lopinavir; Abbott), y el VX-478 (Amprenavir; Glaxo) para aumentar el efecto del tratamiento o la prevención contra diversos mutantes o elementos víricos de otras cuasiespecies de VIH.

La administración de los compuestos de la presente invención se puede realizar, por ejemplo, como agentes únicos o en combinación de inhibidores de la transcriptasa inversa retrovítica u otros inhibidores de la aspartil proteasa del VIH. La administración conjunta de los compuestos de la presente invención con inhibidores de la transcriptasa inversa retrovítica puede ejercer un efecto sinérgico sustancial, por lo tanto previniendo, reduciendo sustancialmente o eliminando completamente la infecciosidad vírica y sus síntomas asociados.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de tal modo o forma que pueden permitir la escisión de la unidad R₁ para liberar un inhibidor de la proteasa. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar asimismo, por ejemplo, en combinación con moduladores de la respuesta inmunitaria (por ejemplo, bropirimina, anticuerpos contra el interferón α humano, IL-2, GM-CSF, metionina encefalina, interferón α , dietilditiocarbamato sódico, factor de la necrosis tumoral, naltrexona y rEPO), antibióticos (por ejemplo, isetionato de pentamidina) o vacunas para prevenir o combatir las infecciones y las enfermedades asociadas a la infección por VIH, tal como el sida y el CRS (complejo relacionado con el sida).

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en tratamientos de combinación con otros agentes, se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente al paciente. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas o preventivas según la presente invención pueden comprender una combinación de uno o más compuestos de la presente invención y otro agente terapéutico o preventivo.

Aunque la presente invención se centra en la utilización de los compuestos que se dan a conocer en la presente memoria para prevenir y tratar la infección con VIH, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar asimismo como agentes inhibidores para otros virus que dependen de aspartil proteasas similares en etapas forzadas en su ciclo vital. Dichos virus comprenden, pero sin limitarse a los mismos, retrovirus que provocan enfermedades parecidas al sida tales como los virus de la inmunodeficiencia en simios, el VIH-2, el HTLV-I, el HTLV-II. Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar asimismo para inhibir otras aspartil proteasas y, en particular otras aspartil proteasas humanas que comprenden la renina y la aspartil proteasas que procesan los precursores de la endotelina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquiera de los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con cualquier excipiente, aditivo o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los excipientes, aditivos y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden, pero sin limitarse a los mismos, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la seroalbúmina humana, sustancias amortiguadoras del pH tales como los fosfatos, la glicina, el ácido sórbico, el sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos, tales como el sulfato de protamina, el hidrogenofosfato disódico, el hidrogenofosfato potásico, el cloruro sódico, las sales de cinc, la sílice coloidal, el trisilicato de magnesio, la povidona, las sustancias basadas en la celulosa, el macrogol, la carmelosa sódica, los poliacrilatos, las ceras, los polímeros en bloque de polietileno y polioxipropileno, el macrogol y la lanolina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral mediante pulverización para inhalación, tópica, rectal, intranasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. Se comprende, por lo tanto, en la presente memoria que la administración oral o la administración mediante inyección se encuentran comprendidas por la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral en una disolución acuosa. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender cualquier excipiente, aditivo o vehículo farmacéuticamente aceptable atóxico convencional. El término "parenteral" tal como se utiliza en la presente memoria comprende las inyecciones o técnicas de venoclisis subcutáneas, intracutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas se pueden encontrar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Dicha suspensión se puede formular según técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes aptos (tales como, por ejemplo, el Tween 80) o agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser asimismo una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar se encuentran los aminoácidos, el agua, la disolución de Ringer y una disolución isotónica de cloruro sódico. Además, se utilizan convencionalmente aceites estériles fijos como medio de disolución o de suspensión. Con esta finalidad, se puede utilizar cualquier aceite fijo suave comprendiendo los monoglicéridos o los diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos resultan útiles en la preparación de inyectables, tales como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables,

tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Dichas disoluciones o suspensiones aceitosas pueden comprender asimismo un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como en la Ph. Helv. o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral mediante cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral comprendiendo, pero sin limitarse a las mismas, las cápsulas, los comprimidos, y las suspensiones y disoluciones acuosas. En el caso de los comprimidos de uso oral, se utilizan habitualmente excipientes que comprenden lactosa y almidón de maíz. Se añaden habitualmente asimismo agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. En el caso de la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles comprenden la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se pretende de este modo, se pueden añadir determinados edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar asimismo en forma de supositorios para su administración rectal. Dichas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente apto no irritante que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se funda en el recto para liberar los principios activos. Dichos materiales comprenden, pero sin limitarse a los mismos, la manteca de cacao, la cera de abejas y los macrogoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención resulta especialmente útil cuando el tratamiento pretendido implica unas áreas o unos órganos fácilmente accesibles mediante la aplicación tópica. En el caso de la aplicación tópica a la pile, la composición farmacéutica se ha de formular con un ungüento apto que comprenda los principios activos suspendidos o disueltos en un excipiente. Los excipientes para la administración tópica de los compuestos de la presente invención comprenden, pero sin limitarse a los mismos, aceite de vaselina, petróleo líquido, petróleo blanco, macrogol, polioxietileno o un compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular con la loción o pomada apropiada que comprenda el principio activo suspendido o disuelto en un excipiente. Los excipientes aptos comprenden, pero sin limitarse a los mismos, aceite de vaselina, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol de cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden aplicar asimismo por vía tópica en la parte inferior del tracto intestinal mediante formulación en supositorio rectal o en una formulación clara apropiada. Los parches tópicos y transdérmicos se encuentran asimismo comprendidos en la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante un aerosol o inhalación intranasal. Dichas composiciones se preparan mediante técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como disoluciones en una solución salina utilizando alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, activadores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Resultan útiles unos niveles de dosificación comprendidos entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo comprendidos entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal por día del principio activo en la prevención y el tratamiento de una infección vírica, comprendiendo la infección por HIV. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 veces al día o, alternativamente, como venoclisis continua. Dicha administración se puede utilizar como tratamiento crónico o agudo. La cantidad del principio activo que se puede combinar con los materiales de los excipientes para producir una forma farmacéutica unitaria variará en función del paciente tratado y del modo particular de administración. Una preparación habitual comprenderá entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 95% del principio activo (p/p). Por ejemplo, dichas preparaciones pueden comprender entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80% del principio activo.

Al mejorar el estado del paciente, se puede administrar, si resulta necesario, una dosificación del compuesto, composición o combinación de la presente invención para mantenimiento. Posteriormente, se puede disminuir la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserve el estado mejorado. Cuando se han reducido los síntomas hasta el nivel pretendido, se puede finalizar el tratamiento. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo, en el caso de recaída en los síntomas de la enfermedad.

Tal como podrán apreciar los expertos en la materia, se puede pretender utilizar unas dosificaciones inferiores o superiores a las mencionadas anteriormente. La dosificación y pauta posológica específicas para cada paciente en particular puede depender de una pluralidad de factores, que comprenden la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el período de administración, el ritmo de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la infección, la disposición del paciente con respecto a la infección y el criterio del médico responsable.

ES 2 319 996 T3

En la descripción de la presente memoria se utilizan las siguientes abreviaturas:

	<u>Abreviatura</u>	<u>Significado</u>
5	Ac	Acetilo
	AcOH	Ácido acético
10	APCI	Ionización química a presión atmosférica
	AIDS	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
	AZT	3-Azido-3-desoxitimina (zidovudina)
15	Boc	Benziloxycarbonil
	t-Butyl	terc-Butilo
20	CAM	Molibdato amónico de cerio
	DCM	Diclorometano
	DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
25	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	DMF	Dimetilformamida
30	DNA	Ácido desoxirribonucleico
	EDAC	hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
	EtOAc	Acetato de etilo
35	EtOH	Alcohol etílico
	g	Gramo
40	h	hora
	HIV-1, -2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, tipo 2
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
45	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	HTLV-I, -II	Virus linfotrópico humano de los linfocitos T tipo I, tipo II
50	IL-2	Interleucina-2
	Kg	Kilogramo
	L.	Litro
55	LC-MS	Cromatografía en fase líquida - espectrometría de masas
	M	Molar
60	MeOH	Alcohol metílico
	mg	Miligramo
	mp	Punto de fusión
65	min	Minuto
	Moc	Metoxycarbonilo

	mol	Mol
	mL	Mililitro
5	mmol	Milimol
	nm	Nanómetro
	nM	Nanomolar
10	po	Por vía oral
	rEPO	Eritropoyetina recombinante
15	TLC	Cromatografía en capa fina
	3TC	2',3'-Didesoxi-3-tiacitidina
	TFA	Ácido trifluoacético
20	THF	Tetrahidrofurano

Ejemplos

25 La presente sección describe la síntesis de compuestos basados en la lisina que pueden liberar un inhibidor de la aspartil proteasa del VIH tales como se describen en la presente memoria. Dichos ejemplos se proporcionan a título únicamente ilustrativo y no se han de interpretar como limitativos del alcance de la presente invención en modo alguno. La presente sección presenta la síntesis detallada de los compuestos n.º 1 a 10 de la presente invención.

30 *Materiales y métodos*

Se realizó una cromatografía analítica en capa fina (TLC) en placas de E. Merck 60 F₂₅₄ de gel de sílice de 0,25 mm y se eluyó con los sistemas disolventes indicados. Se realizó la cromatografía preparativa mediante cromatografía flash utilizando gel de sílice 60 (EM Science) con los sistemas disolventes indicados y una presión de aire positiva para permitir un ritmo adecuado de elución. Se realizó la detección de los compuestos exponiendo las placas eluidas (analíticas o preparativas) a yodo, luz UV y/o tratando las placas analíticas con una disolución al 2% de p-anisaldehído en etanol que comprendía ácido sulfúrico al 3% y ácido acético al 1% y a continuación se procedió al calentamiento. Alternativamente, las placas analíticas se puede tratar con una disolución de ninhidrina al 0,3% en etanol que comprende ácido acético al 3% y/o una disolución de CAM realizada de 20 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄ y 8,3 g polihidrato de Ce (SO₄)₂ en agua (750 mL) comprendiendo ácido sulfúrico (90 mL).

Se realizó la HPLC preparativa en un dispositivo Gilson equipado con una columna C18, un módulo manipulador de líquidos 215 y unas bombas de cabecera con una capacidad de 25 mL/min. Se realizó la HPLC con la aplicación Gilson UniPoint System Software.

45 *Condiciones de la HPLC semipreparativa para la purificación de los compuestos de la prueba*

Sistema de HPLC: 2 bombas Gilson #305 de 25 mL, manipulador para líquidos Gilson #215 para la inyección y recogida y detector de absorbancia de UV - visible Gilson #155, todos ellos controlados desde el software Gilson Unipoint V1.91

Columna: Alltech (#96053) Hyperprep PEP, C-18, 100 Å, 8 mm, 22 x 250 mm

Flujo: 15 mL/min

Disolventes: A: H₂O; B: CH₃CN

Gradiente: de 25% a 80% de B durante 40 min

60 Detector: absorbancia; λ: 210 & 265 nm

El material bruto disuelto en acetonitrilo hasta una concentración comprendida aproximadamente entre 50 y 80 mg/2 mL se inyectó en cada serie. Se recogieron las fracciones en unas cantidades de 9 mL y la absorbancia correspondiente se detectó mediante el detector de UV.

65 Excepto cuando se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se adquirieron a partir de una fuente comercial tal como Aldrich Co. o Sigma Co.

Los puntos de fusión (mp) se determinaron en un dispositivo para el punto de fusión Büchi 530 en tubos capilares y se dejaron sin corregir.

Los espectros de masas se grabaron en un sistema Hewlett Packard LC/MSD 1100 utilizando APCI o fuentes de pulverización eléctrica tanto en modo negativo como en modo positivo.

Se grabaron los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) en un Bruker AMX-II-500 equipado con una sonda inversa o QNP. Se disolvieron las muestras en deuterocloroformo (CDCl_3), deuterioacetona (acetona- d_6), deuterometanol (CD_3OD) o sulfóxido de deuterodimetilo ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) para la captura de los datos utilizando tetrametilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos (*) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de enlace (J) se expresan en hercios (Hz) mientras que las multiplicidades se indican como s en el caso de un singulete, d en el caso de un doblete, 2d en el caso de dos dobletes, dd en el caso de un doblete de dobletes, t en el caso de un triplete, q en el caso de un cuarteto, quint. en el caso de un quinteto, m en el caso de un multiplete y br s en el caso de un singulete ancho.

Descripción detallada de la invención

Ejemplos

Ejemplos específicos para la preparación de los derivados de fórmula general I

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de derivados de la L-lisina utilizando los procedimientos que se resumen en los esquemas 1, 1A, 2, 3, 4 y 5 de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación el éster etílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)-carbámico (PL-461)

La preparación del compuesto del título se basa en los esquemas 1 y 2 de la presente invención.

Etapas A

Preparación de la (3S)-3-isobutilaminoazepan-2-ona (IV)

Se disolvió L- α -amino-, -caprolactama (22,0 g) en dicloroetano frío (DCM, 200 mL). Se añadió lentamente isobutiraldehído (12,6 g) y se agitó hasta que se produjo calor y se disipó (se forma agua en la superficie). Se añadió la disolución fría a 46,5 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en polvo en DCM (0,5 L). Se añadió AcOH (70 mL) a la disolución. Se agitó la mezcla ligeramente turbia a 20°C durante 4 h. Se añadió una disolución de 500 mL de NaOH 2M a la mezcla turbia y se ajustó el pH a 11 utilizando una disolución concentrada de NaOH; y a continuación se agitó la mezcla durante unos 20 min. adicionales. Tras la extracción, se secó la capa de DCM con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El aceite obtenido de este modo cristaliza lentamente dejándolo en reposo (27,8 g, 85%) y se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,93 (d, $J = 6,5$, 3H), 0,97 (d, $J = 6,5$, 3H), 1,39 (t, $J = 9,8$, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 2,32-2,2 (m, 2H), 2,38 (t, $J = 9,7$, 1H), 3,16 (m, 3H), 6,62 (s, 1H (NH)), mp 52-54°C (hexanos).

Se convirtió una muestra pequeña en S-metilbecilurea añadiendo el sólido a una disolución de S-metilbencilisocianato en MeCN. La NMR proporciona un 98% ee.

Etapas B

Preparación de N α -isobutil-N α -(4-acetamidobencenosulfonil)-L- α -amino-, -caprolactama (V)

Se disolvió N α -isobutil-L- α -amino-, -caprolactama (IV) (4,1 g de base libre) en DCM (200 mL) y se trató con 4,0 g de trietilamina y a continuación con cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo (5,2 g). Se añadió una fracción de 0,1 g de dimetilaminopiridina y se agitó la mezcla durante 5 h. La suspensión acuosa espesa resultante se vertió en 500 mL de HCl 0,5 M y se agitó enérgicamente. El sólido de la disolución bifásica se separó por filtración y se lavó con acetona fría para proporcionar 7,3 g (87%) del producto claro.

^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{d}_6$): * 0,93 (d, $J = 6,0$, 3H), 0,96 (d, $J = 6,0$, 3H), 1,39 (t, $J = 12,0$, 1H), 1,85-1,65 (m, 3H), 2,08-2,18 (m y s, 6H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,35 (dd, $J = 14,2$, 8,5, 1H), 4,65 (d, $J = 8,7$, 1H), 6,3 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,6 (d, $J = 8,8$, 2H). mp 230-233°C (EtOH).

ES 2 319 996 T3

Etapa C

Preparación del éster terc-butilico del ácido (3S)-3-[[4-(acetil-terc-butoxicarbonilamino)-bencenosulfonil]-isobutilamino]-2-oxo-azepano-1-carboxílico (activación con Boc) (VI)

Se suspendieron 4,2 g de *N*α-isobutil-*N*α-(4-acetamidobencenosulfonil)-L-α-amino-ε-caprolactama (V) en 30 mL de MeCN y se sometieron brevemente a ultrasonidos para romper los fragmentos grandes. A esta suspensión blanca se añadieron 6,7 g (3 eq.) de pirocarbonato de di-terc-butilo en 10 mL de MeCN. Se agitó la suspensión con una barra magnética y se añadieron 120 mg de DMAP. La disolución se volvió de un color amarillo claro tras unos pocos minutos. La TLC (EtOAc) indicó 1 producto R_f 0,9 (material inicial R_f a 0,4). Se vertió la disolución en 20 mL de agua destilada y se extrajo con éter, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó obteniéndose 6,90 g. se recristalizó una muestra a partir de hexanos.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): * 0,68 (d, *J* = 6,0, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,0, 3H), 1,39 (s, 10H), 1,47 (s, 9H), 1,85-1,65 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,80 (q, *J* = 4, 1H), 3,10-3,36 (m, 2H), 4,01 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,85 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,8, 2H). mp 123-124°C.

Etapa D

Preparación de la (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetilpentil)-N-isobutilbencenosulfonamida (VII - desprotegida) (abertura del anillo reductor y desprotección)

Se disolvió una fracción de 3,0 g del éster terc-butilico del ácido (3S)-3-[[4-(acetil-terc-butoxicarbonilamino)-bencenosulfonil]-isobutilamino]-2-oxoazepano-1-carboxílico (VI, etapa C) en 40 mL de EtOH y a continuación 750 mg de NaBH₄. Un calentamiento breve con una pistola de aire caliente proporcionó una disolución clara. La TLC indicó una zona rayada tras 20 min (EtOAc). Se concentró la disolución hasta obtener una pasta, se vertió en 40 mL de NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó la fase orgánica con NaSO₄ y se evaporó para proporcionar 2,8 g del producto intermedio (VII); éster terc-butilico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetilpentil)-isobutilsulfamoil]-fenil}-carbámico (VII).

El producto intermedio anterior se disolvió en 5 mL de EtOH y se añadieron 5 mL de HCl 12 N. Se observó un potente desarrollo de gas durante unos pocos minutos. Tras 2 h la disolución se evaporó y se volvió básica con KOH concentrado y se extrajo con EtOAc obteniéndose 1,75 g de un polvo blanco.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): * 0,82 (m, 6H), 0,97-1,12 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,40 (t, *J* = 7,8, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,44 (d, *J* = 6,4, 2H), 5,92 (br s, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0, 2H).

Etapa E

Preparación del ácido (2S)-2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropiónico

A una disolución de L-difenilalanina (241 mg, 1,0 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1 N y 0,5 mL de Na₂CO₃ saturado (disolución resultante a un pH de 10) se añadió metoxycarboniloxisuccinimida (éster metílico del 2,5-dioxopirrolidin-1-il éster y ácido carbónico) (180 mg, 1,1 mmoles) disuelta en 5 mL. A continuación, se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo la disolución alcalina una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N. Éste se extrajo dos veces con 20 mL de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1 N. Se secó la fase orgánica en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, que se solidificó obteniéndose 250 mg (83%) del material pretendido. Se utilizó dicho derivado como tal en la siguiente etapa.

Etapa F

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-hidroxihexil-carbamoil}-2,2-difenilet)-carbámico (PL-100)

Se preparó el compuesto del título a partir de (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetilpentil)-N-isobutilbencenosulfonamida (VII - desprotegida) (etapa D) y ácido (2S)-2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropiónico (etapa E) utilizando el procedimiento de enlace con HOBt y EDAC descrito en el ejemplo 3 (etapa D). Se obtuvo el producto final con un rendimiento del 67% (121 mg).

LC-MS: 625,3 (M+H)⁺, 95% de pureza

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,71-0,85 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,3, 5H), 0,91-0,96 (m, 2H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 2H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,38-3,40 (t, *J* = 5,0, 1H), 3,50-3,51 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 4,28 (d, *J* = 11,0 1H), 4,87 (d, *J* = 11,0, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,33 (d, *J* = 7,9, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,5, 1H).

ES 2 319 996 T3

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 20,0, 20,1, 23,3, 25,4, 28,1, 28,5, 28,9, 38,1, 40,0, 51,2, 51,6, 53,1, 57,2, 57,4, 59,5, 61,9, 62,4, 112,6, 125,7, 126,2, 126,3, 127,9, 128,1, 128,15, 128,2, 128,4, 128,7, 141,3, 141,9, 152,4, 155,9, 169,9, 172,5.

Etapa G

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-{1-[5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(dietoxifosforilo)-hexilcarbamoil]-2,2-difeniletil}-carbámico

El compuesto PL-100 (producto de la etapa F, 203 mg, 0,325 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano seco (3 mL) y 0,2 mL de fosfato de trietilo en una atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 15 min y a continuación se procedió a la adición de clorofosfato de dietilo (0,061 mL, 0,423 mmoles). Se añadió hidruro sódico (60% en aceite de vaselina) (17 mg, 0,423 mmoles) a 0°C. Se agitó la disolución durante 1 h a 0°C y 12 h a temperatura ambiente. Se añadieron 20 mL de amberlita XAD-2 a la disolución y los nódulos se mezclaron completamente con el disolvente. Se añadió a la mezcla 2 mL de agua helada y se evaporó el THF. A continuación se lavaron los nódulos con 100 mL de agua destilada 6 veces y después se extrajeron tres veces con acetato de etilo (30 mL). Se evaporó la fase combinada y se secó el residuo al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo/hexano (8/2) y a continuación EtOAc al 100% como eluyente. El rendimiento de esta reacción es de 152 mg, 61%.

LC-MS: 761.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 90% de pureza

^1H NMR (CD_3OD): δ 0,68-0,75 (m, 1H), 0,75-0,84 (m, 1H), 0,84-1,10 (m, 9H), 1,21-1,50 (m, 8H), 1,88 (m, 1H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,89-3,08 (m, 2H), 3,49-3,60 (s, 3H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,07-4,21 (m, 4H), 4,29 (d, J = 10,8, 1H), 6,71 (d, J = 8,0, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,32-7,45 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,5, 2H), 7,86 (br s, 1H).

^{31}P NMR (CD_3OD): δ 1,62

Etapa H

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil]-2,2-difeniletil)-carbámico (PL-461)

El producto de la etapa G preparado anteriormente (152 mg) se disolvió en diclorometano anhidro (3,0 mL). Se añadió bromuro de trimetilsililo (0,5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 1 h a dicha temperatura y durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se añadieron 0,2 mL de agua al residuo. Se añadieron 3 mL de EtOH, se mezclaron y se evaporaron. Se repitió esta etapa tres veces y se secó el residuo al vacío. Rendimientos 98 mg, 70% de los derivados del título de este primer ejemplo.

LC-MS: 705.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 95% de pureza

^1H NMR (CD_3OD): δ 0,65-0,73 (m, 1H), 0,75-0,83 (m, 1H), 0,89 (d, J = 5,6, 8H), 1,27-1,38, (m, 1H), 1,42-4,55 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,78-2,90 (m, 1H), 2,91-3,09 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,87-4,05 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,29 (d, J = 11,3, 1H), 4,90 (d, J = 11,4, 1H), 6,73 (d, J = 8,0, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 6H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,5, 2H).

^{31}P NMR (CD_3OD): δ 2,80

Ejemplo 2

Preparación de la sal sódica del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil]-2,2-difeniletil)-carbámico (PL-462)

Se añadieron 70,7 mg del producto final del ejemplo 1 a 1 mL de NaOH 0,1 N y se diluyeron en 1 mL de agua destilada. A continuación se congeló y liofilizó la disolución. rendimientos 67,2 mg (92%) del material pretendido 95% de pureza.

^1H NMR (CD_3OD): δ 0,72-0,83 (m, 1H), 0,90 (d, J = 5,8, 9H), 1,26-1,38 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,98-3,00 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,58-3,71 (m, 1H), 3,72-3,83 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 1H), 4,28 (d, J = 11,1, 1H), 4,91 (d, J = 11,0, 1H), 6,70 (d, J = 7,6, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 6H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,7, 2H).

^{31}P NMR (CD_3OD): δ 3,13

Ejemplo 3

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[4-aminobencenosulfonyl]-isobutilamino}-6-fosphonoxihexil-carbamoyl)-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (PL-507)

La preparación del compuesto del título se basa en el esquema 2 de la presente invención.

Etapa A

Preparación del éster terc-butílico del ácido (1S)-(4-{[5-terc-butoxicarbonilamino-1-(dietoxifosforiloximetil)-pentil]-isobutilsulfamoyl}-fenil)-carbámico (VIII)

Se disolvieron 2,00 g (3,7 mmoles) del éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidro-ximetilpentil)-isobutil-sulfamoyl]-fenil}-carbámico (VII) (ejemplo 1, etapa D) en 0,63 mL de fosfato de trietilo y 10 mL de THF a 0°C en una atmósfera de argón inerte. Se añadieron 0,63 mL (4,44 mmoles) de clorofosfato de dietilo y a continuación se añadieron 0,25 g (6,2 mmoles) de NaH al 60% en aceite proporcionalmente. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h (La LCMS se completó tras 1 h). Se añadieron a la disolución 20 mL de resina de amberlita XAD-2 y la suspensión acuosa espesa se mezcló completamente y se añadió a 200 mL de agua helada. Tras agitar durante 15 min. se filtró la suspensión de la resina y se lavó varias veces la resina con agua destilada (500 mL). El producto desabsorbido se desabsorbió de la resina con acetona (5 X 50 mL) de EtOAc (5 X 50 mL), y a continuación la fase orgánica se secó en Na₂SO₄. Tras la evaporación del disolvente se obtuvieron 2,66 g (89%) de un aceite claro. El producto bruto contiene una fracción con dos fosfatos de dietilo y se utiliza del mismo modo que en la etapa siguiente.

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,91 (d, J = 6,3, 6H), 1,11-1,21 (m, 2H), 1,33 (t, J = 6,9, 10H), 1,43 (s, 9H), 1,53 (s, 10H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 3H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,01-4,14 (m, 4H), 7,61 (d, J = 8,3, 2H), 7,72 (d, J = 8,4, 2H).

³¹P NMR (CD₃OD): δ 1,59

Etapa B

Preparación del éster dietílico del ácido (2S)-fosfórico 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonyl)-isobutilamino]-he-xil éster (IX)

El producto bruto obtenido en la etapa anterior (VIII, 2,66 g) se disuelve en 12 mL de EtOH. Se añadieron 4 mL de HCl_{conc.} y se calentaron brevemente hasta 70°C y a continuación se dejaron a temperatura ambiente durante 3 h. Se retiró el disolvente y se trituró el residuo con 50 mL de éter. El residuo espeso se disolvió a continuación en 3 mL de agua helada y se ajustó el pH a 12 con NaOH al 50%. La suspensión acuosa espesa se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL) y la fase orgánica se secó en Na₂SO₄. Tras la filtración del agente de secado se retiró la fase orgánica para obtener 1.84 g (98%) del producto pretendido (IX).

LC-MS: 480,2 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,91 (s, 6H), 1:11-1,26 (m, 3H), 1,28-1,43 (m, 8H), 1,45-1,51 (m, 1H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,56 (t, J = 6,7, 2H), 2,85-2,91 (m, 1H), 2,98-3,11 (m, 1H), 3,79-3,99 (m, 1H), 3,94 (d, J = 5,3, 1H), 4,09-4,11 (m, 4H), 6,69 (d, J = 7,9, 2H), 7,50 (d, J = 7,9, 2H).

³¹P NMR (CD₃OD): δ 1,61

Etapa C

Preparación del ácido (2S)-2-metoxycarbonilamino-3-naftalen-2-il-propiónico (o L-Moc-2-naftilalanina)

A una disolución de L-2-naftilalanina (215 mg, 1 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1 N y 0,5 mL de Na₂CO₃ saturado (disolución resultante a un pH de 10) se añadió metoxycarboniloxisuccinimida (187 mg, 1,1 mmoles) disuelto en 5 mL. A continuación, se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución alcalina se extrajo una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N. Ésta se extrajo dos veces con 20 mL de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL HCl 1 N. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, que se solidificó para obtener 200 mg (73%) del material pretendido. Este producto intermedio (al que se hace referencia como aminoácido N-sustituido) se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

ES 2 319 996 T3

Etapa D

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (PL-507)

Se activaron 100 mg de L-Moc-2-naftilalanina (etapa C) con 100 mg de EDAC y 57 mg de HOBt en 1,5 mL de DMF durante 30 minutos. A continuación se añadieron, 100 mg de éster dietílico del ácido fosfórico 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (etapa B) y se dejaron agitándose a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 40 mL de K₂CO₃ 1 M a la disolución de DMF y se dejaron durante 10 min. A continuación se añadieron 50 mL de EtOAc y después se agitó enérgicamente la mezcla. Se procedió a la separación de la fase de EtOAc, seguido por la extracción con ácido cítrico al 5% (50 mL) una vez, a continuación agua (50 mL) 3 veces y por último saladar. La fase orgánica se separó y se evaporó. Se recogió el residuo en 50 mL de DCM y se volvió a evaporar. Se recogió de nuevo el residuo en 50 mL de DCM y se añadieron 0,5 mL de TMSBr. Se dejó la disolución durante la noche. Se retiró el DCM y se añadió una disolución helada de MeOH:agua 1:1, se agitó brevemente y se retiró. Se trituró el residuo con éter y a continuación se disolvió en NaOH 1 N. Se extrajo la disolución clara con éter y se acidificó la fase acuosa con HCl 6 N. A continuación se recogió el precipitado blanco por filtración y se secó al vacío durante la noche. Se obtuvieron 88 mg del compuesto del título.

LC-MS: 679,8 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,89-0,98 (m, 8H), 1,15 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,39 (t, J = 6,8, 1H), 6,91 (d, J = 8,0, 2H), 7,34 (d, J = 8,0, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,0, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,70-7,82 (m, 3H).

³¹P NMR (CD₃OD): δ 2,56

Ejemplo 4

Preparación del ácido (2S,2S) fosfórico mono-(2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-{2-[(morfolino-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propionilamino}-hexil)éster (PL-498)

Etapa A

Preparación del ácido (2S)-2-[(morfolino-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico

A una disolución de L-1-naftilalanina (215 mg, 1 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1 N y 0,5 mL Na₂CO₃ saturado (disolución resultante a un pH de 10) se añadió cloruro de morfolino-4-carbonilo (150 mg, 1,0 mmol) disuelto en 5 mL. A continuación, se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo la disolución alcalina una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N. Ésta se extrajo dos veces con 20 mL de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1 N. Se secó la fase orgánica en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, que se solidificó obteniéndose 125 mg (38%) del material pretendido. Dicho compuesto se utilizó como tal en la etapa siguiente.

Etapa B

Preparación del ácido (2S,2S) fosfórico mono-(2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-{2-[(morfolino-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propionilamino}-hexil)éster (PL-498)

Este compuesto se realizó como en la preparación del producto del ejemplo 3 (etapa D) con 100 mg de ácido (2S)-2-[(morfolino-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico (etapa A del presente ejemplo). El residuo precipitado resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase inversa. Se obtuvieron 41 mg del compuesto final.

LC-MS: 734,8 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,83-0,98 (m, 8H), 1,00-1,25 (m, 4H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,52-1,66 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,77-2,92 (m, 2H), 2,98-3,16 (m, 3H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 6H), 3,67-3,69 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,59 (t, J = 6,0, 1H), 6,75 (d, J = 8,0, 2H), 7,30-7,60 (m, 7H), 7,75 (d, J = 8,0, 1H), 7,90 (d, J = 7,8, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 2H).

³¹P NMR (CD₃OD): δ 2,71

Ejemplo 5

Preparación del ácido (2S,2S)-fosfórico mono-{6-(2-acetilamino-3,3-difenilpropionilamino)-2-[(4-amino-bencenosulfonyl)-isobutilamino]-hexil}éster (PL-504)

Etapa A

Preparación del ácido (2S)-2-acetilamino-3,3-difenilpropiónico

A una disolución de L-difenilalanina (100 mg, 0,4 mmoles) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1 N y 0,5 mL de Na₂CO₃ saturado (disolución resultante a un pH de 10) se añadió cloruro de acetilo (0,5 mmoles) disuelto en 5 mL. A continuación, se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo la disolución alcalina una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N. Ésta se extrajo dos veces con 20 mL de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1 N. Se secó la fase orgánica en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, que se solidificó obteniéndose 70 mg (60%) del material pretendido. Dicho producto intermedio bruto se utilizó como tal en la etapa siguiente.

Etapa B

Preparación del ácido (2S,2S)-fosfórico mono-{6-(2-acetilamino-3,3-difenilpropionilamino)-2-[(4-amino-bencenosulfonyl)-isobutilamino]-hexil}éster (PL-504)

Dicho compuesto se realizó como en la preparación del producto del ejemplo 3 (etapa D) con 100 mg de ácido (2S)-2-acetilamino-3,3-difenilpropiónico (el presente ejemplo, etapa A). Se obtuvo el producto final con un rendimiento del 30% (30 mg).

LC-MS: 689,3 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,77-1,04 (m, 9H), 1,10-1,17 (m, 1H), 1,23-1,49 (m, 1H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,79-3,95 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,34 (d, J = 11,3, 1H), 5,19-5,28 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 6H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 2H).

³¹P NMR (CD₃OD): δ 2,70

Ejemplo 6

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonyl)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoyl}-2,2-difeniletil)-carbámico (PL-515)

Primer método

La preparación del compuesto del título se basa en el esquema 3 de la presente invención.

Etapa A

Preparación del éster metílico del ácido (1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonyl)-isobutilamino]-6-hidroxihexilcarbamoyl}-2,2-difeniletil)-carbámico (X) (PL-337)

El producto del ejemplo 1, etapa F (0,624 g, 1 mmol) se disolvió en 5 mL de MeCN a 24°C. Se añadió SelectFluor 0,35 g (1 mmol) en una parte y se agitó durante 1 h. Se añadió 1 mL de agua y se inyectó la disolución directamente a una HPLC preparativa en fase inversa. Se recogió el producto y se liofilizó para obtener 250 mg (38%) de un sólido blanco.

LC-MS: 643,3 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H NMR (MeOD): δ 0,71-0,85 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,3, 6H), 0,91-0,96 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 2H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,38-3,40 (t, J = 5, 1H), 3,49-3,52 (m, 5H), 4,28 (d, J = 10, 1H), 4,87 (d, J = 10, 1H), 6,90 (t, J = 8,3, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,39 (m, 4H).

ES 2 319 996 T3

Etapa B

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-{1-[5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(dietoxifosforilo)-hexilcarbamoil]-2,2-difeniletil}-carbámico

El producto de la etapa A se fosforiló con clordietilfosfato siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa G. Rendimiento 157 mg, 68%.

LC-MS: 779,3 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,82 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,2, 8H), 0,96 (m, 3H), 1,36 (d, J = 3,7, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,5 y 14,8, 4H), 4,32 (d, J = 11,4, 1H), 4,92 (d, J = 11,4, 1H), 6,90 (t, J = 8,3, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,39 (m, 4H).

³¹P NMR (CD₃OD): δ 1,65

Etapa C

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil]-2,2-difeniletil)-carbámico (XI) (PL-515)

Se efectuó la desprotección utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa G. Rendimiento 101 mg.

LC-MS: 723,2 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,65-0,77 (m, 1H), 0,77-0,85 (m, 1H), 0,85-1,05 (m, 9H), 1,25-1,39 (m, 1H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,82-1,98 (m, 1H), 2,58-2,72 (m, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,64-3,75 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 1H), 4,29 (d, J = 11,4, 1H), 7,19 (t, J = 6,6, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 6H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H).

³¹P NMR (CD₃OD): δ 2,74

Segundo método

La preparación del compuesto del título se basa en el esquema 4 de la presente invención.

Etapa A

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil]-2,2-difeniletil)-carbámico (PL-461)

Se activó el ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropiónico ((ejemplo 1, etapa E) 0,9 g, 3 mmoles) en DMF (5 mL) con EDAC (1,7 g, 9 mmoles) y HOBt (1,2 g, 9 mmoles). Se añadieron a la disolución 1,17 g del éster dietílico del ácido (2S)-fosfórico 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (IX) (ejemplo 3, etapa B) y se agitó la mezcla durante 3 h. A continuación se añadieron 20 g de resina de amberlita XAD-2 y se dejaron empapar los nódulos durante 10 min. Se transfirió la resina a un recipiente de cristal y se lavó completamente con agua destilada (400 mL) y 200 mL de NaHCO₃ 1 M.

Los nódulos se lavaron a continuación con partes de 4 X 50 ml de MeOH y a continuación 200 mL de EtOAc. Se evaporó la fase orgánica. Se absorbió el residuo en gel de sílice y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (EtOAc) para obtenerse 2,4 g (83%) de un sólido blanco tras la evaporación.

NMR idéntico al del ejemplo 1, etapa H.

Etapa B

Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-{1-[5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(dietoxifosforilo)-hexilcarbamoil]-2,2-difeniletil}-carbámico (XII)

El producto de la etapa A anterior, el éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil]-2,2-difeniletil)-carbámico (0,555 g, 0,73 mmoles) se disolvió en 5 mL de MeCN. Se añadió SelectFluor (0,26 g, 0,7 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa en fase inversa y se liofilizó para obtener 278 mg (48% de rendimiento) de un sólido blanco.

¹H NMR idéntica a la entrada anterior, véase el primer método anterior.

ES 2 319 996 T3

Etapa C

Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonooxi}hexilcarbamoil)-2,2-difeniletil)-carbámico (XIII, en este caso específico es el compuesto XI) (PL-515)

El procedimiento para realizar este derivado fue tal como el descrito en la etapa de desprotección en el método anterior. Rendimiento 139 mg, 70% tras HPLC en fase inversa.

¹H NMR idéntica a la entrada anterior, véase el primer método anterior.

Ejemplo 7

Preparación del ácido (2S,2S)-acético 2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropionilamino)-hexil éster (PL-521)

La preparación del derivado del título se basa en el esquema 5 de la presente invención.

Etapa A

Preparación del ácido (2S')-acético 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilaminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (XIV, R_{1A} = CH₃)

A una disolución agitada de éster terc-butilico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetilpentil)-isobutilsulfamoil]-fenil}-carbámico (producto intermedio (VII) del ejemplo 1, etapa D, 97 mg, 0,18 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (3 mL) se añadió *N,N*-dimetilaminopiridina (22 mg, 0,18 mmoles) y anhídrido acético (0,014 mL, 0,18 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y se lavó la capa orgánica con agua (30 mL), a continuación se lavó con Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo. El rendimiento obtenido fue cuantitativo (100 mg).

LC-MS: 586,2 (M+H)⁺, 95% de pureza.

Etapa B

Preparación del ácido (2S)-acético 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (XV, R_{1A} = CH₃)

Se preparó este derivado a partir del ácido (2S)-acético 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilaminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster tal como se describe en el ejemplo 15, etapa B. El sólido amarillo (66 mg) se utilizó para la reacción siguiente sin purificación.

LC-MS: 386,2 (M+H)⁺, 95% de pureza.

Etapa C

Preparación del ácido (2S,2S)-acético 2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropionolamino)-hexil éster (XVI, R_{1A} = CH₃) (PL-521)

Se preparó este derivado a partir del ácido (2S)-acético 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (producto de la etapa B) tal como se describe en el ejemplo 15, etapa B. El producto final se purificó mediante cromatografía flash con una mezcla de eluyentes hexano/acetato de etilo (2/8). Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 70% (70 mg).

LC-MS: 667,3 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (acetona-d₆): δ 0,85-0,97 (m, 12H), 1,21-1,41 (m, 2H), 1,88-2,00 (s, 3H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,01-3,10 (br s, 1H), 3,45-3,60 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,00-4,11 (m, 1H), 4,38-4,45 (d, J = 11,0, 1H), 4,89-4,98 (t, J = 10,0, 1H), 5,43-5,58 (br s, 1H), 6,28-6,48 (d, J = 8,9, 1H), 6,72-6,83 (d, J = 8,0, 2H), 6,85-6,93 (br s, 1H), 7,12-7,22 (t, J = 7,4, 1H), 7,21-7,31 (d, J = 7,0, 4H), 7,31-7,45 (m, 5H), 7,48-7,57 (d, J = 8,0, 2H).

Ejemplo 8

Preparación del ácido (2S,2S)-nicotínico 2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropionilamino)-hexil éster (PL-520)

Etapa A

Preparación del ácido (2S)-nicotínico 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilaminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (XIV, R_{1A} = 3-piridilo)

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetilpentil)-isobutilsulfamoyl]-fenil}-carbámico (producto intermedio (VII) del ejemplo 1, etapa D, 130 mg, 0,24 mmoles) en DMF anhidro (1 mL) y se trató con 0,066 mL (0,48 mmoles) de trietilamina seguido por EDC (120 mg, 0,65 mmoles), HOBt (88 mg, 0,65 mmoles) y ácido nicotínico (27 mg, 0,22 mmoles). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo el producto con acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL). La fase orgánica se separó y se secó con Na₂SO₄, y a continuación se evaporó para obtenerse 200 mg del producto bruto. Este compuesto se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo un aceite claro con un rendimiento del 100% (150 mg).

LC-MS: 649,3 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (acetona-d₆): δ 0,90-1,14 (d, J = 5,9, 6H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 3,00-3,11 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 4,15-4,24 (m, 1H), 4,35-4,44 (t, J = 9,1, 1H), 4,50-4,58 (dd, J = 4,4 y 11,5, 1H), 5,89-5,99 (br s, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,70-7,77 (d, J = 8,2, 2H), 7,80-7,87 (d, J = 8,2, 2H), 8,24-8,31 (d, J = 7,3, 1H), 8,75-8,82 (m, 1H), 8,82-8,88 (m, 1H), 9,12-9,18 (br s, 1H).

Etapa B

Preparación del ácido (2S)-nicotínico 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (XV, R_{1A} = 3-piridilo)

El producto de la etapa A, el ácido (2S)-nicotínico 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilaminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (150 mg, 0,23 mmoles), se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió ácido trifluoacético (1 mL). Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se extrajo el residuo con acetato de etilo (40 mL) y NaOH 1 M (40 mL) (pH = 10). Se separó la fracción orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Se utilizó el residuo (100 mg) para la siguiente reacción sin purificación adicional alguna. El rendimiento fue cuantitativo.

LC-MS: 449,2 (M+H)⁺, 95% de pureza.

Etapa C

Preparación del ácido (2S,2S)-nicotínico 2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropionilamino)-hexil éster (PL-520)

Se disolvió el producto de la etapa B, el ácido (2S)-nicotínico 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (100 mg, 0,22 mmoles) en DMF anhidro (2 mL) y se trató con 0,062 mL (0,45 mmoles) de trietilamina seguido por EDC (100 mg, 0,56 mmoles), HOBt (75 mg, 0,56 mmoles) y ácido (2S)-2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropiónico (56 mg, 0,19 mmoles). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo el producto con acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL). Se separó la capa orgánica y se secó con Na₂SO₄, y a continuación se evaporó para obtenerse 160 mg de aceite bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash con una mezcla de eluyentes hexano/acetato de etilo (2/8). Se obtuvo el compuesto del título como un aceite claro con un rendimiento del 20% (25 mg).

LC-MS: 730,2 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (acetona-d₆): δ 0,80-0,97 (m, 9H), 0,97-1,13 (m, 2H), 1,26-1,40 (m, 1H), 1,40-1,57 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 2H), 3,00-3,17 (m, 2H), 3,45-3,59 (s, 3H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 2H), 4,90-4,99 (t, J = 9,7, 1H), 6,35-6,44 (m, 1H), 6,68-6,79 (d, J = 7,9, 1H), 6,91-7,00 (br s, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,49-7,64 (m, 2H), 7,75-7,84 (m, 1H), 8,25-8,36 (m, 1H), 8,76-8,88 (br s, 1H), 9,12-9,26 (br s, 1H).

Ejemplo 9

Preparación del ácido (2S,2S)-dimetilaminoacético 2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropionilamino)-hexil éster (PL-534)

Etapa A

Preparación del ácido (2S)-dimetilaminoacético 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilaminoibencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (XIV, $R_{1A} = (CH_3)_2NCH_2-$)

Este compuesto del título se obtuvo a partir del éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetilpentil)-isobutilsulfamoil]-fenil}-carbámico (producto intermedio (VII) del ejemplo 1, etapa D) tal como se describe en el ejemplo 15, etapa A utilizando N,N dimetilglicina. El aceite claro se obtuvo con un rendimiento del 100% (150 mg).

LC-MS: 629,3 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (acetona-d₆): δ 0,81-0,95 (d, J = 6,1, 6H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,32-1,43 (s, 9H), 1,43-1,52 (s, 8 H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,19-2,29 (s, 4H), 2,69-2,80 (m, 4H), 2,90-3,05 (m, 6H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,85-3,97 (m, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 5,78-5,88 (m, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 8,80-8,88 (brs, 1H).

Etapa B

Preparación del ácido (2S)-dimetilaminoacético 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (XV, $R_{1A} = (CH_3)_2NCH_2-$)

Se preparó el derivado del título a partir del ácido (2S)-dimetilaminoacético 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilaminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster tal como se describe en el ejemplo 15, etapa B. El producto final (100 mg) se utilizó como tal en la etapa siguiente.

LC-MS: 429,3 (M+H)⁺, 90% de pureza.

Etapa C

Preparación del ácido (2S,2S)-dimetilaminoacético 2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropionilamino)-hexil éster (PL-534)

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido (2S)-dimetilaminoacético 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster tal como se describe en el ejemplo 15, etapa C. Se preparó el producto bruto mediante LC preparativa. Se obtuvo el compuesto final con un rendimiento del 10% (10 mg).

LC-MS: 710,3 (M+H)⁺, 92% de pureza.

¹H NMR (acetona-d₆): δ 0,81-0,98 (m, 12H), 1,14-1,30 (m, 2H), 1,31-1,45 (m, 1H), 2,58-2,77 (m, 2H), 2,79-2,90 (m, 2H), 3,42-3,56 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,99-4,17 (m, 3H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,86-4,96 (m, 1H), 6,33-6,42 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 3H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,31-7,44 (m, 5H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H).

Ejemplo 10

Preparación del ácido (2S,2S)-2-amino-3-metilbutírico 2-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropionilamino)-hexil éster (PL-530)

Etapa A

Preparación del ácido (2S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metilbutírico 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilaminobencenosulfonil)-isobutilamino]-hexil éster (XIV, $R_{1A} = (CH_3)_2CHCH(NH_2)-$)

Se obtuvo el compuesto del título a partir del éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetilpentil)-isobutilsulfamoil]-fenil}-carbámico (producto intermedio (VII) del ejemplo 1, etapa D) tal como se describe en el ejemplo 15, etapa A utilizando ácido (2S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metilbutírico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (1/1). Se obtuvo un rendimiento del 100% (150 mg).

LC-MS: 777,3 (M+H)⁺, 95% de pureza.

ES 2 319 996 T3

¹H NMR (acetone-d₆): δ 0,80-1,00 (m, 14), 1,13-1,28 (s, 2H), 1,30-1,44 (s, 11H), 1,45-1,56 (s, 10), 1,58-1,67 (m, 1H), 2,87-3,04 (m, 4H), 3,84-3,97 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,99-5,14 (m, 2H), 5,78-5,89 (m, 1H), 6,38-6,52 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,65-7,83 (m, 4H), 8,77-8,86 (m, 1H).

Etapa B

Preparación del ácido (2S)-benciloxicarbonilamino-3-metilbutírico 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonyl)-isobutilamino]-hexil éster (XV, R_{1A} = (CH₃)₂CHCH(NH₂)-)

Este derivado se preparó a partir del ácido (2S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metilbutírico 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilaminobencenosulfonyl)-isobutilamino]-hexil éster (producto de la etapa A) tal como se describe en el ejemplo 15, etapa B. El compuesto final se obtuvo con un rendimiento cuantitativo (110 mg) y se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

LC-MS: 577,3 (M+H)⁺, 90% de pureza.

Etapa C

Preparación del ácido (2S,2S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metilbutírico 2-[(4-aminobencenosulfonyl)-isobutilamino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropionilamino)-hexil éster

Se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido (2S)-benciloxicarbonilamino-3-metilbutírico 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonyl)-isobutilamino]-hexil éster (producto de la etapa B) tal como se describe en el ejemplo 15, etapa C. El aceite claro se obtuvo con un rendimiento del 86% (120 mg).

LC-MS: 858,3 (M+H)⁺, 95% de pureza.

Etapa D

Preparación del ácido (2S,2S)-2-amino-3-metilbutírico 2-[(4-aminobencenosulfonyl)-isobutilamino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropionilamino)-hexil éster (PL-530)

A una disolución agitada del ácido (2S,2S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metilbutírico 2-[(4-aminobencenosulfonyl)-isobutilamino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenilpropionilamino)-hexil éster (etapa C, 120 mg, 0,14 mmoles) en THF anhidro (8 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió paladio al 10% en peso en carbono activado (160 mg). Se hizo reaccionar la mezcla en una atmósfera de hidrógeno durante la noche, a temperatura ambiente. Se filtró la disolución y el paladio en carbono activado se lavó con THF (50 mL). Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo (110 mg) mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo como eluyente. El aceite claro se obtuvo con un rendimiento del 47% (47 mg).

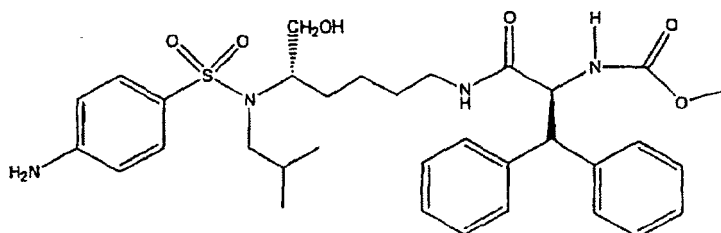
LC-MS: 796,4 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H NMR (acetona-d₆): δ 0,84-0,97 (m, 12H), 0,97-1,08 (m, 2H), 1,27-1,43 (m, 3H), 1,49-1,62 (m, 4H), 1,80-1,93 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,58-2,74 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 3H), 2,99-3,10 (m, 2H), 3,46-3,52 (s, 3H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,37-4,44 (m, 1H), 4,89-4,97 (m, 1H), 5,40-5,48 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,76-6,83 (d, J = 8,2, 1H), 6,87-7,03 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H).

Biodisponibilidad de los compuestos

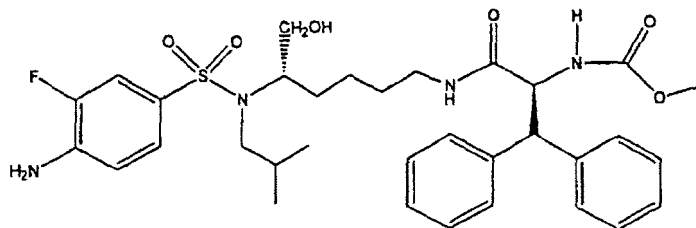
A fin de valorar el nivel de escisión *in vivo* del grupo fosfato de los compuestos a analizar, PL-100, PL-462 (basado en el PL-100), PL-337 y PL-515 (basado en el PL-337) se administraron los compuestos po (50 mg/kg) a ejemplares macho de ratas Sprague-Dawley y se determinó su concentración plasmática a distintos intervalos de tiempo tras la administración.

El PL-100 es un principio activo (inhibidor de la proteasa) con la fórmula siguiente;



ES 2 319 996 T3

El PL-337 es un principio activo (inhibidor de la proteasa) con la fórmula siguiente;



Se ha demostrado que el principio activo resulta eficiente contra la aspartil proteasa del VIH-1 (patente US n.1 6,632,816). Los principios activos presentan asimismo una actividad antivírica potente cuando se analizan en cepas víricas no mutadas del VIH-1 (NL4.3 como virus de tipo natural) sí como en diversas cepas mutantes.

Todos los productos analizados (PL-100, PL-462, PL-337 y PL-515) se prepararon en vehículos distintos con una concentración final de 25 mg/mL. La composición del vehículo es la siguiente: (1) 20% de etanol; 50% de macrogol; 0,05% p/v Tween 20 y agua (Mix); (2) disolución amortiguadora de PBS (PBS).

Se administraron los productos analizados a ejemplares macho de ratas con una dosis oral única de 50 mg/kg. Cada producto se analizó en tres ratas. Las muestras de sangre (0,2-0,3 mL) se recogieron a los períodos posteriores a la dosificación de 10, 20, 40, 60, 120, 180 y 360 minutos. Se centrifugó el cultivo hemático para aislar al plasma. Se separó el plasma resultante y se almacenó a -70°C.

Las muestras de plasma junto con los estándares y muestras de control de calidad se trataron para precipitar las proteínas, y a continuación se analizaron mediante HPLC-MS, con respecto a la presencia de PL-462, PL-100, PL-515 y PL-337.

TABLA 1

Compuesto	PL-462(Ej.Nº2)	PL-100(Ej.Nº1-F)	PL-515 (Ej.Nº 6)	PL-337(Ej.N.º6-A)
Vehículo	PBS	Mix	PBS	Mix
Número de ratas	3	3	3	3
Dosis (mg/kg)	50 po	50 po	50 po	50 po
AUC (µg/hr*ml)	0,816 ± 0,295 (PL-100, detectado)	0,675 ± 0,171	1,075 ± 0,625 (PL-337, detectado)	1,180 ± 0,196
Cmax (nM)	330 ± 109	498 ± 203	545 ± 215	681 ± 131
Tmax (min)	93 ± 60	40 ± 16	87 ± 60	60 ± 15
50 mg/kh PL-462 = 43 mg/kg PL-100 50 mg/kh PL-515 = 43 mg/kg PL-337				

Los resultados demuestran que los compuestos PL-462 y PL-515 se pueden administrar por vía oral en disoluciones acuosas. Ninguno de los compuestos PL-462 y PL-515, administrados como disoluciones acuosas, se detecta en las muestras de sangre, lo que demuestra un metabolismo rápido hacia los fármacos originales PL-100 y PL-337.

La dosificación acuosa de las disoluciones PL-462 y PL-515 resultaron de equivalentes a ligeramente superiores en la administración de PL-100 y PL-337 en comparación con las formulaciones no acuosas de PL-100 y PL-337.

ES 2 319 996 T3

Basándose en estos resultados, todos los compuestos fosforilados descritos en la presente invención presentarán unas propiedades farmacocinéticas similares.

El coeficiente de reparto (LogP) de los compuestos seleccionados y los inhibidores de la proteasa del VIH correspondientes (fármaco) son los siguientes:

TABLA 2

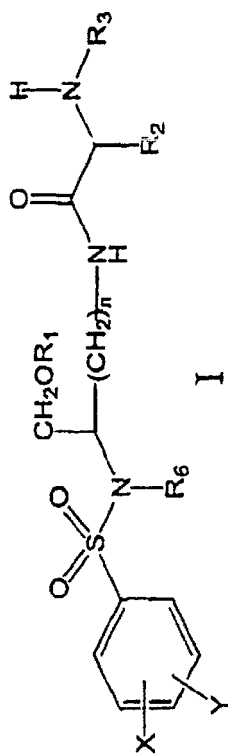
Compuestos	LogP	Fármacos correspondientes	LogP
PL-461 (o PL-462)	-1,2	PL-100	3,6
PL-515	-0,75	PL-337	3,8

El LogP se determinó del modo estándar disolviendo 1 mg del compuesto en 0,8 mL de octanol y disolución amortiguadora de fosfato a un pH de 7,4 (KHPO₄ 0,04 M). La concentración de los compuestos en las fases se detectó mediante LC-MS. Este ensayo demuestra la solubilidad de los compuestos a un pH fisiológico. El LogP obtenido demuestra que los compuestos son muy solubles en comparación con los fármacos correspondientes.

Los compuestos listados en la Tabla 3 se prepararon mediante el siguiente esquema 1, 1A, 2, 3, 4 ó 5; y más particularmente tal como se describe en cada ejemplo listado anteriormente. Los números de los compuestos listados en la Tabla 3 (Ej. N.1) corresponden a los número de los ejemplos presentados anteriormente.

(Tabla pasa a página siguiente)

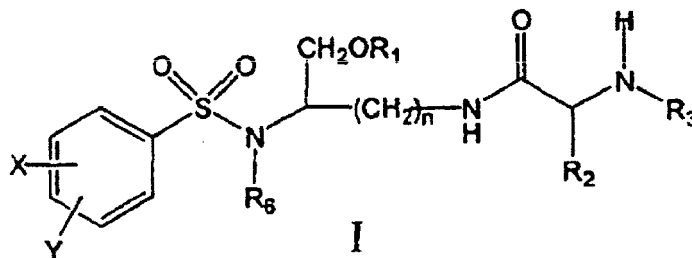
Tabla 3: Estructuras de los compuestos basados en la lisina según la presente invención



Ej. N.º (PL-#)	X	Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	X'/Y'	D, L, DL R, S, RS
1 (PL-461)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	isobutilo	H/H	S, S
2 (PL-462)	4-NH ₂	H	4	(NaO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	isobutilo	H/H	S, S
3 (PL-507)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	Naftil-2-CH ₂	CH ₃ O-CO	isobutilo	H/H	S, S
4 (PL-498)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	Naftil-1-CH ₂	4-morfolino-CO	isobutilo	H/H	S, S
5 (PL-504)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ CO	isobutilo	H/H	S, S
6 (PL-515)	4-NH ₂	3-F	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	isobutilo	H/H	S, S
7 (PL-521)	4-NH ₂	H	4	CH ₃ CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	isobutilo	H/H	S, S
8 (PL-520)	4-NH ₂	H	4	3-piridil-CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	isobutilo	H/H	S, S
9 (PL-534)	4-NH ₂	H	4	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	isobutilo	H/H	S, S
10 (PL-530)	4-NH ₂	H	4	(CH ₃) ₂ CHCH(NH ₂)CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	isobutilo	H/H	S, S

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



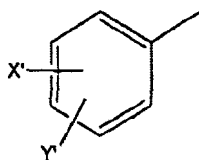
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que n es 3 ó 4,

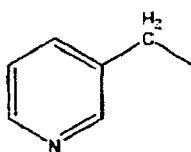
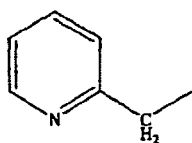
en la que X e Y, iguales o distintos, se pueden seleccionar de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄, y -CH₂OH o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxo seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo metilendioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilendioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-,

en el que R₆ se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 en la parte cicloalquilo del mismo y un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 3 en la parte alquilo del mismo,

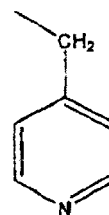
en la que R₃ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, y un grupo de fórmula R_{3A}-CO-, en la que R_{3A} se puede seleccionar de entre un grupo alquilo lineal o ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 en la parte cicloalquilo del mismo y un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 3 en la parte alquilo del mismo, un grupo alquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, tetrahydro-3-furanyl, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetyl-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH₃OC₆H₄CH₂-, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, (CH₃CH₂)₂N-, (CH₃CH₂CH₂)₂N-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, C₆H₅CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalino, un grupo fenilo de fórmula



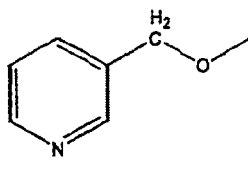
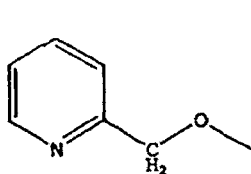
un picolilo seleccionado de entre el grupo que consiste en



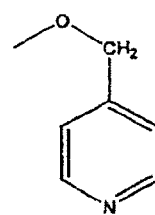
y



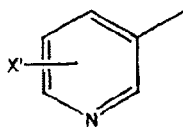
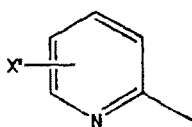
un grupo picoliloxi seleccionado de entre el grupo que consiste en



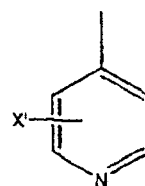
y



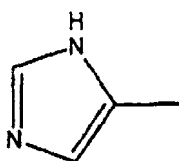
un grupo piridilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste en



y



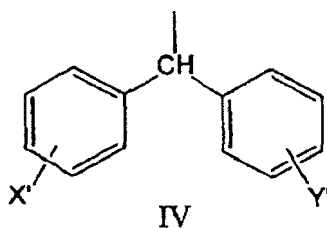
y un grupo de fórmula



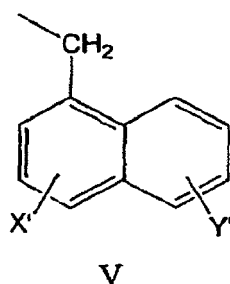
en la que X' e Y', iguales o distintos, se seleccionan de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

en la que R₄ y R₅, iguales o distintos, se seleccionan de entre el grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo alquilo ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6,

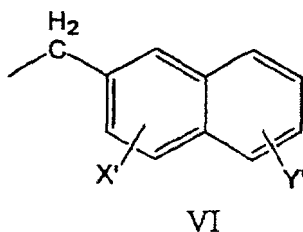
en la que R₂ se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo difenilmetilo de fórmula IV



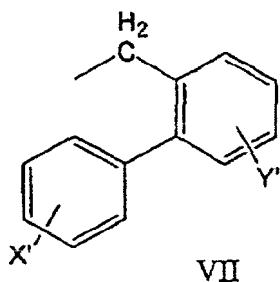
un grupo naftil-1-CH₂- de fórmula V



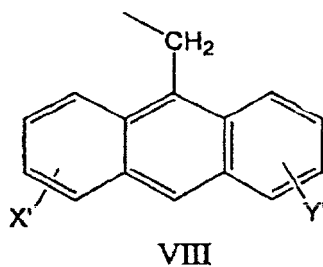
un grupo naftil-2-CH₂- de fórmula VI



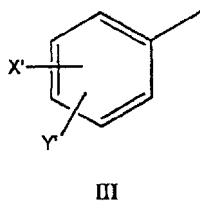
un grupo bifenilmetilo de fórmula VII



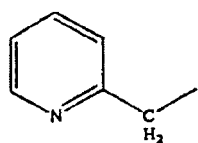
y un grupo antril-9-CH₂- de fórmula VIII



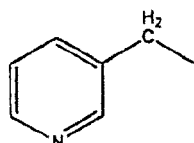
y en la que R₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en (HO)₂P(O) y (MO)₂P(O) y un grupo de fórmula R_{1A}-CO-, en la que M es un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, en la que R_{1A} se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6, un grupo cicloalquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 6 en la parte cicloalquilo del mismo y un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 3 en la parte alquilo del mismo, un grupo alquiloxi con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6, -CH₂OH, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetyl-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, (CH₃)₂NCH₂-, (CH₃)₂CHCH(NH₂)-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-metil-1,4-dihidro-3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalino, un grupo fenilo de fórmula



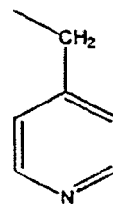
un grupo picolilo seleccionado de entre el grupo que consiste en



(2-picolilo)



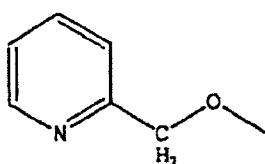
(3-picolilo)



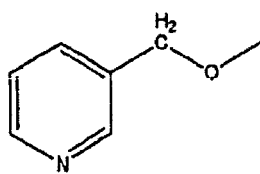
(4-picolilo)

y

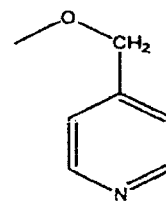
un grupo picoliloxi seleccionado de entre el grupo que consiste en



(2-picoliloxi)



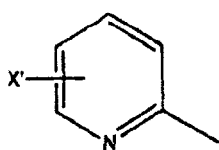
(3-picoliloxi)



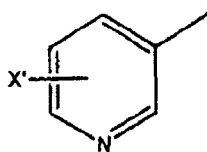
(4-picoliloxi)

y

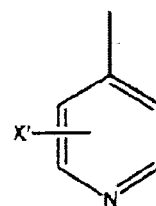
un grupo piridilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste en



(2-piridilo sustituido)



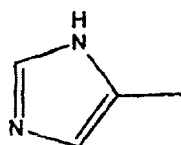
(3-piridilo sustituido)



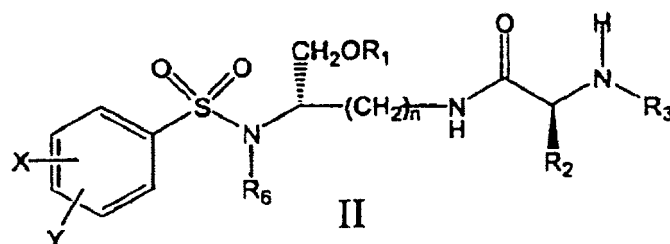
(4-piridilo sustituido)

y

y un grupo de fórmula



2. Compuesto según la reivindicación 1, presentando el compuesto la fórmula II,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R_6 es *isobutilo* y n es 3.

ES 2 319 996 T3

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R_6 es isobutilo y n es 4.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R_1 es $(HO)_2P(O)$ o $(NaO)_2P(O)$.

6. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R_1 se selecciona de entre CH_3CO , 3-piridil-CO, $(CH_3)_2NCH_2CO$ y $(CH_3)_2CHCH(NH_2)CO$.

7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste en CH_3CO , CH_3O-CO , $(CH_3)_2NCO$, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolino-CO.

8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste en CH_3CO , CH_3O-CO , $(CH_3)_2NCO$, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolino-CO.

9. Compuesto según la reivindicación 7, en el que X es 4- NH_2 e Y es H o F.

10. Compuesto según la reivindicación 8, en el que X es 4- NH_2 e Y es H o F.

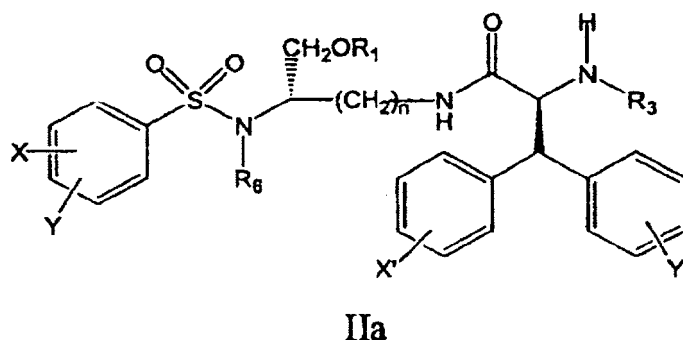
11. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R_2 se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo difenilmetilo de fórmula IV, un grupo naftil-1- CH_2 - de fórmula V, y un grupo naftil-2- CH_2 - de fórmula VI.

12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R_2 se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo difenilmetilo de fórmula IV, un grupo naftil-1- CH_2 - de fórmula V, y un grupo naftil-2- CH_2 - de fórmula VI.

13. Compuesto según la reivindicación 11, en el que X' e Y' son H.

14. Compuesto según la reivindicación 12, en el que X' e Y' son H.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, presentando el compuesto la fórmula IIa



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

y en la que X , Y , X' , Y' , n , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son tal como se definen en la reivindicación 1.

16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que R_6 es *isobutilo*.

17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que n es 4.

18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R_1 es $(HO)_2P(O)$ o $(NaO)_2P(O)$.

19. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R_1 se selecciona de entre CH_3CO , 3-piridil-CO, $(CH_3)_2NCH_2CO$ y $(CH_3)_2CHCH(NH_2)CO$.

20. Compuesto según la reivindicación 18, en el que R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste en CH_3CO , CH_3O-CO , $(CH_3)_2NCO$, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolino-CO.

21. Compuesto según la reivindicación 19, en el que R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste en CH_3CO , CH_3O-CO , $(CH_3)_2NCO$, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolino-CO.

22. Compuesto según la reivindicación 20, en el que X es 4- NH_2 e Y es H o F.

23. Compuesto según la reivindicación 21, en el que X es 4- NH_2 e Y es H o F.

ES 2 319 996 T3

24. Compuesto según la reivindicación 20, en el que X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H y R₃ es CH₃O-CO.

25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que R₁ es (HO)₂P(O).

26. Compuesto según la reivindicación 24, en el que R₁ es (NaO)₂P(O).

27. Compuesto según la reivindicación 20, en el que X es 4-NH₂, Y es H o 3-F, X' es H, Y' es H y R₃ es CH₃O-CO.

28. Compuesto según la reivindicación 27, en el que R₁ es (HO)₂P(O) o (NaO)₂P(O).

29. Compuesto según la reivindicación 20, en el que X es 4-NH₂, Y es H o 3-F, X' es H, Y' es H y R₃ es CH₃CO.

30. Compuesto según la reivindicación 29, en el que R₁ es (HO)₂P(O) o (NaO)₂P(O).

31. Compuesto según la reivindicación 20, en el que X es 4-NH₂, Y es H o 3-F, X' es H, Y' es H y R₃ es 4-morfolino-CO.

32. Compuesto según la reivindicación 21, en el que X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H y R₃ es CH₃O-CO.

33. Compuesto según la reivindicación 32, en el que R₁ es 3-piridil-CO.

34. Compuesto según la reivindicación 32, en el que R₁ es (CH₃)₂NCH₂CO.

35. Compuesto según la reivindicación 32, en el que R₁ es (CH₃)₂CHCH(NH₂)CO.

36. Compuesto según la reivindicación 32, en el que R₁ es CH₃O-CO.

37. Compuesto según la reivindicación 21, en el que X es 4-NH₂, Y es 3-F, X' es H, Y' es H y R₃ es CH₃O-CO.

38. Compuesto según la reivindicación 37, en el que R₁ es 3-piridil-CO.

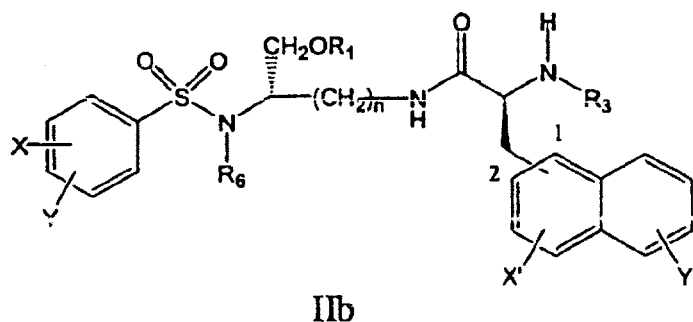
39. Compuesto según la reivindicación 37, en el que R₁ es (CH₃)₂NCH₂CO.

40. Compuesto según la reivindicación 37, en el que R₁ es (CH₃)₂CHCH(NH₂)CO.

41. Compuesto según la reivindicación 21, en el que X es 4-NH₂, Y es H o 3-F, X' es H, Y' es H y R₃ es CH₃CO.

42. Compuesto según la reivindicación 21, en el que X es 4-NH₂, Y es H o 3-F, X' es H, Y' es H y R₃ es 4-morfolino-CO.

43. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, presentando el compuesto la fórmula IIb



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

y en la que X, Y, X', Y', n, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son tal como se definen en la reivindicación 1.

44. Compuesto según la reivindicación 43, en el que R₆ es *isobutilo*.

45. Compuesto según la reivindicación 44, en el que n es 4.

46. Compuesto según la reivindicación 45, en el que R₁ es (HO)₂P(O) o (NaO)₂P(O).

ES 2 319 996 T3

47. Compuesto según la reivindicación 45, en el que R_1 se selecciona de entre CH_3CO , 3-piridil-CO, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CO}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{CO}$.

48. Compuesto según la reivindicación 46, en el que R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste en CH_3CO , $\text{CH}_3\text{O-CO}$, $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolino-CO.

49. Compuesto según la reivindicación 47, en el que R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste en CH_3CO , $\text{CH}_3\text{O-CO}$, $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolino-CO.

50. Compuesto según la reivindicación 49, en el que X es 4- NH_2 e Y es H o F.

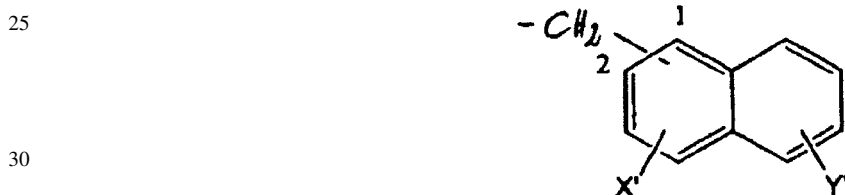
51. Compuesto según la reivindicación 49, en el que X es 4- NH_2 e Y es H o F.

52. Compuesto según la reivindicación 48, en el que X es 4- NH_2 , Y es H, X' es H, Y' es H y R_3 es $\text{CH}_3\text{O-CO}$.

53. Compuesto según la reivindicación 48, en el que X es 4- NH_2 , Y es H, X' es H, Y' es H y R_3 es CH_3CO .

54. Compuesto según la reivindicación 480, en el que X es 4- NH_2 , Y es H o 3-F, X' es H, Y' es H y R_3 es 4-morfolino-CO.

55. Compuesto según la reivindicación 52, en el que el grupo



es un grupo naftil-2- CH_2 .

56. Compuesto según la reivindicación 55, en el que Y es H y R_1 es $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$.

57. Compuesto según la reivindicación 54, en el que el grupo



es un grupo naftil-1- CH_2 .

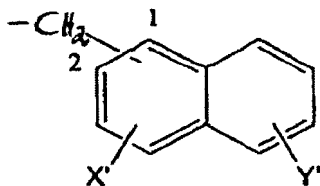
58. Compuesto según la reivindicación 57, en el que Y es H y R_1 es $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$.

59. Compuesto según la reivindicación 49, en el que X es 4- NH_2 , Y es H o 3-F, X' es H, Y' es H y R_3 es $\text{CH}_3\text{O-CO}$.

60. Compuesto según la reivindicación 49, en el que X es 4- NH_2 , Y es H o 3-F, X' es H, Y' es H y R_3 es CH_3CO .

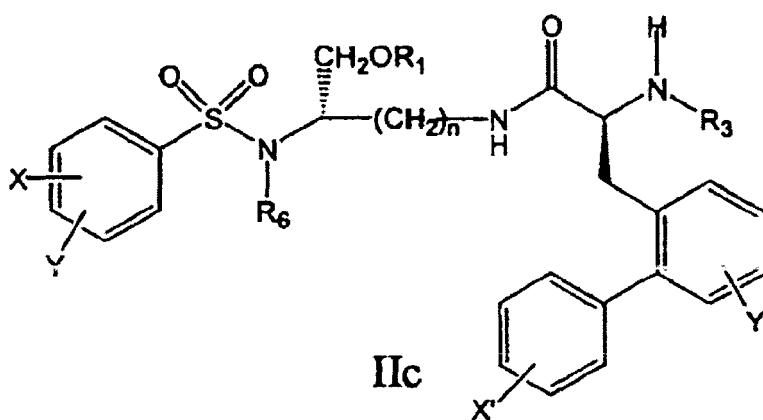
61. Compuesto según la reivindicación 49, en el que X es 4- NH_2 , Y es H o 3-F, X' es H, Y' es H y R_3 es 4-morfolino-CO.

62. Compuesto según la reivindicación 61, en el que el grupo



es un grupo naftil-1-CH₂.

63. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, presentando el compuesto la fórmula IIc



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

y en la que n, X, Y, X', Y', R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son tal como se definen en la reivindicación 1.

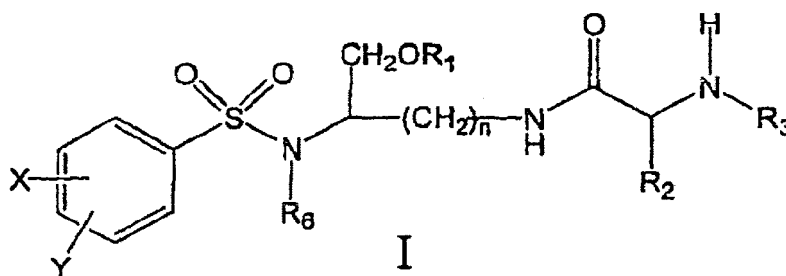
64. Compuesto según la reivindicación 63, en el que R₆ es *isobutilo*.

65. Compuesto según la reivindicación 64, en el que n es 4.

66. Compuesto según la reivindicación 65, en el que R₁ es (HO)₂P(O) o (NaO)₂P(O).

67. Compuesto según la reivindicación 65, en el que R₁ se selecciona de entre CH₃CO, 3-piridil-CO, (CH₃)₂NCH₂CO y (CH₃)₂CHCH(NH₂)CO.

68. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto basado en la lisina de fórmula 1 se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos 1 a 10 definidos del siguiente modo:



ES 2 319 996 T3

Ej. N.º (PL-#)	X	Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	X'/Y'	D, L, DL R, S, RS
1 (PL-461)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>
2 (PL-462)	4-NH ₂	H	4	(NaO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>
3 (PL-507)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	Naftil-2-CH ₂	CH ₃ O-CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>
4 (PL-498)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	Naftil-1-CH ₂	4-morfolino-CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>
5 (PL-504)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>
6 (PL-515)	4-NH ₂	3-F	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>
7 (PL-521)	4-NH ₂	H	4	CH ₃ CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>
8 (PL-520)	4-NH ₂	H	4	3-piridil-CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>
9 (PL-534)	4-NH ₂	H	4	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>
10 (PL-530)	4-NH ₂	H	4	(CH ₃) ₂ CHCH (NH ₂)CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	<i>isobutilo</i>	H/H	<i>S,S</i>

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

69. Compuesto según la reivindicación 18, que es:

el éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)-carbámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

el éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)-carbámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

70. Compuesto según la reivindicación 69, que es la sal sódica del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)-carbámico.

71. Compuesto según la reivindicación 69, que es la sal sódica del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)-isobutilamino]-6-fosfonohexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)-carbámico.

72. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 71, una sal farmacéuticamente aceptable o combinación del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

ES 2 319 996 T3

73. Utilización de por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 71, una sal farmacéuticamente aceptable o combinación del mismo en la realización de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una infección por VIH.

5 74. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 71, sal farmacéuticamente aceptable o combinación del mismo para utilizar en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65