

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 181**

51 Int. Cl.:

C07C 311/41	(2006.01)	C07D 307/24	(2006.01)
C07D 207/34	(2006.01)	C07D 317/62	(2006.01)
C07D 241/24	(2006.01)	A61K 31/18	(2006.01)
C07D 213/30	(2006.01)	A61P 31/18	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)		
C07D 213/56	(2006.01)		
C07D 213/81	(2006.01)		
C07D 213/82	(2006.01)		
C07D 233/90	(2006.01)		
C07D 295/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10181270 .9**
96 Fecha de presentación: **24.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **2258681**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2010**

54 Título: **Derivados aromáticos como inhibidores de la aspartil proteasa del VIH.**

30 Prioridad:
23.12.2002 US 326488

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2012

73 Titular/es:
TAIMED BIOLOGICS, INC. (100.0%)
Rm. E 1803, 18F., No. 3, Yuan-Qu St
Nangang Dist
Taipei City 115, TW

72 Inventor/es:
STRANIX, BRENT RICHARD;
LAVALLEE, JEAN-FRANÇOIS;
LEBERRE, NICOLAS y
PERRON, VALÉRIE

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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).

ES 2 393 181 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados aromáticos como inhibidores de la aspartil proteasa del VIH.

Campo técnico de la invención

5 Esta invención se refiere a una nueva clase de derivados aromáticos que poseen propiedades inhibitoras de la aspartil proteasa. Describe la metodología sintética utilizada para hacer estos derivados a partir de análogos de la L-lisina fácilmente disponibles y sus aplicaciones biológicas. Además, esta invención se refiere a diferentes composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención han demostrado inhibir la actividad de la aspartil proteasa del VIH, una enzima esencial para la capacidad de infección y maduración del virus. Las propiedades inhibitoras pueden utilizarse
10 ventajosamente para proporcionar compuestos con propiedades antivíricas frente a los virus VIH, incluyendo los virus VIH -1 y VIH -2.

Antecedentes de la invención

VIH, el virus de la inmunodeficiencia humana, causa el SIDA a través de la infección de células especializadas del sistema inmune que llevan receptores CD4. El retrovirus VIH se reproduce en estas células, especialmente las
15 llamada linfocitos T y las mata en el proceso. Aunque el cuerpo tiene la habilidad de volver a generar linfocitos T hasta cierto punto, después de años de continua destrucción por el VIH y de lucha continua del sistema inmunológico, el virus finalmente emerge como ganador de la batalla. La destrucción progresiva de linfocitos T conduce al debilitamiento del sistema inmunológico que a su vez, abre la puerta a patógenos oportunistas. Cuando esto sucede, las personas enfermas con VIH comienzan a mostrar síntomas clínicos. Si no se controla, la infección
20 por el VIH conduce a la muerte en cuestión de años.

Para reproducirse en las células infectadas, el VIH necesita tres enzimas principales que se transportan por la partícula vírica. Estas tres enzimas, la transcriptasa reversa, proteasa e integrasa, representan así destinos ideales para la terapia antivírica. De estas, la transcriptasa inversa ha sido la primera enzima diana para la industria farmacéutica. Más recientemente se han desarrollado inhibidores de la proteasa vírica y su utilización como
25 fármacos para el tratamiento del SIDA comenzó sólo en 1996.

Aunque el desarrollo de inhibidores de la proteasa y transcriptasa inversa ha mejorado significativamente el tiempo de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes infectados por VIH, su uso conlleva efectos secundarios no deseados tales como anemia, neurotoxicidad, supresión de la médula ósea y lipodistrofia. La mayoría de los fármacos anti-proteasa actualmente disponibles son moléculas grandes con una capacidad limitada para cruzar la
30 barrera hematoencefálica. Se necesitan urgentemente compuestos nuevos carentes de estos inconvenientes para tratar las infecciones de VIH. Además, el VIH tiene la capacidad de desarrollar resistencia a los medicamentos actualmente disponibles, así que nuevos compuestos de estructura original son deseables para luchar contra estas cepas víricas resistentes.

En una solicitud de patente internacional N° PCT/CA02/00190 (Stranix et al) publicada como documento de patente internacional N° WO 02/064551, se revelan inhibidores de la proteasa de VIH basados en derivados de aminoácidos. Esta solicitud de patente incluye, más concretamente, derivados de L-lisina N-aminoácido sustituidos (y análogos) que poseen propiedades inhibitoras de la aspartil proteasa. Sin embargo, sería ventajoso poder proporcionar compuestos alternativos con dichas propiedades.

Compendio de la invención

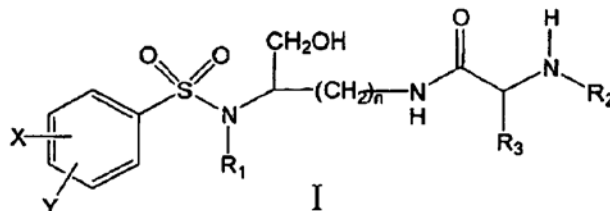
40 La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos, incluyendo sus sales de amonio farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos tienen una afinidad para las aspartil proteasas, en particular, la aspartil proteasa del VIH-1. También presentan actividad antivírica potente cuando se prueban con la cepa vírica de VIH-I (NL4.3 como el virus de tipo silvestre) así como con varias cepas mutantes. Por lo tanto, estos compuestos son útiles como inhibidores de dichas proteasas. Estos compuestos se pueden utilizar solos o en combinación con
45 otros agentes terapéuticos o profilácticos para el tratamiento o profilaxis de la infección vírica.

Los compuestos de la invención presente pueden inhibir la replicación vírica del VIH en las células humanas (por ejemplo, células-T CD4+), inhibiendo (reduciendo, alterando) la capacidad de la aspartil proteasa de VIH para catalizar la hidrólisis de los enlaces peptídicos presentes en las poliproteínas víricas Gag y Gag-Pol. Estos compuestos novedosos pueden servir para reducir la producción de viriones infecciosos de células infectadas aguda y crónicamente y pueden inhibir (al menos parcialmente) la infección inicial o adicional de las células del
50 hospedante. En consecuencia, estos compuestos pueden ser útiles como agentes terapéuticos y profilácticos para tratar o prevenir la infección por el VIH-1 y VIH-2, que pueden producir una infección asintomática, complejo relacionado con el SIDA (ARC), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), demencia relacionada con el SIDA o enfermedades similares del sistema inmunológico, y virus relacionados tales como HTLV-I y HTLV-II y virus de inmunodeficiencia en simios.

Es el principal objetivo de esta invención proporcionar una mejor clase de moléculas que son inhibidores de la aspartil proteasa y particularmente, inhibidores de la aspartil proteasa del VIH.

La invención presente se refiere a derivados mejorados sintéticos del aminoácido L-lisina *Nε*-sustituídos (incluyendo su homólogo inferior (es decir, L-ornitina)), así como sus sales de amonio farmacéuticamente aceptables.

En consecuencia, la invención presente según un aspecto de la misma proporciona un compuesto(s) de fórmula I



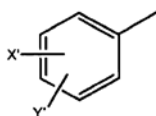
5 y cuando el compuesto de fórmula I comprende un grupo amino, sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde n puede ser 3 o 4,

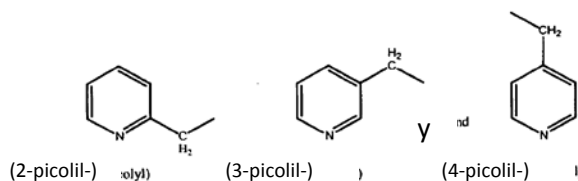
10 en donde X e Y, iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N-R₄R₅, NHCOR₄, -OR₄, SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH o X e Y definen juntos un grupo aquilenodioxo seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilenodioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilenodioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-,

15 donde R₁ se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo,

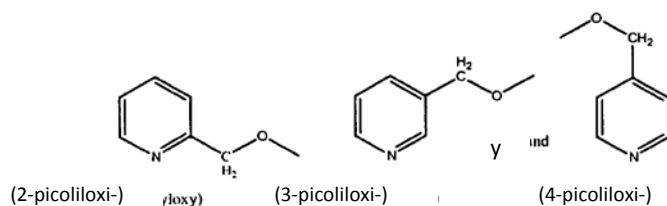
20 en donde R₂ puede seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo de fórmula R_{2A}-CO-, R_{2A} se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *terc*-butilo-CH₂-, etc.), un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo-, ciclohexilo- etc.), un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo (por ejemplo, ciclopropil-CH₂-, ciclohexil-CH₂-, etc.), un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo CH₃O-, CH₃CH₂O-, *iso*-butil-O-, *terc*-butil-O- (Boc), etc.), tetrahidro-3-furanilo, CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetyl-
25 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



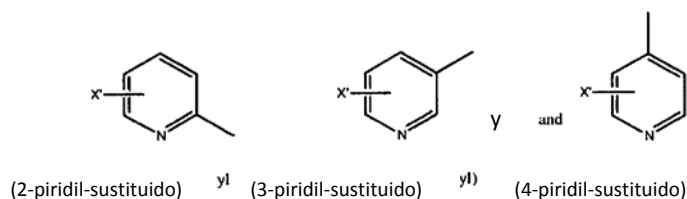
30 un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en



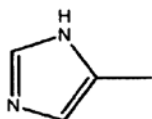
un grupo picoliloxi seleccionado del grupo que consiste en



un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en

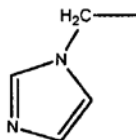


un grupo de fórmula,

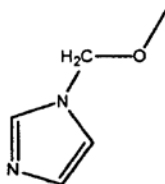


5

un grupo de fórmula,



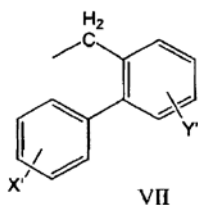
y un grupo de fórmula,



10 en donde X 'e' Y', iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -N-R₄R₅, NHCOR₄, -OR₄, SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

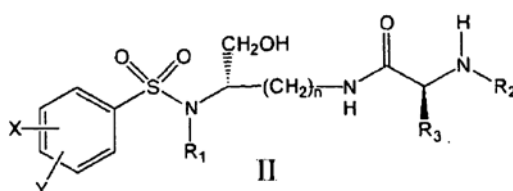
15 en donde R₄ y R₅, iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

en donde R₃ es un grupo bifenilmetilo de fórmula VII



En donde X' e Y' son como se definen en este documento.

En un aspecto adicional, la invención presente proporciona, un compuesto(s) de Fórmula II,



- 5 y cuando el compuesto de fórmula II, comprende un grupo amino, sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

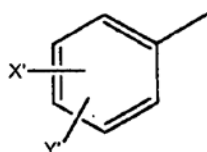
en donde n puede ser 3 o 4,

- 10 en donde X e Y, iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N-R₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

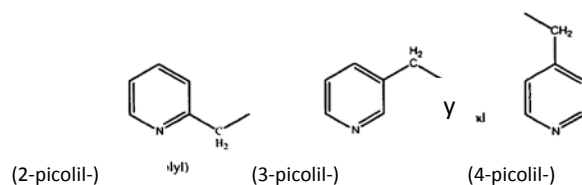
o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxo seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilenodioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilenodioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-,

- 15 en donde R₁ puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo, y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo,

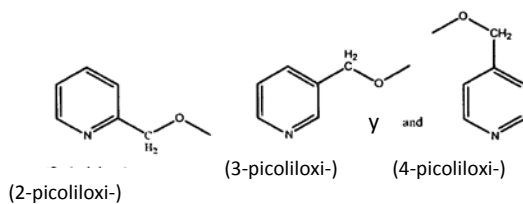
- 20 en donde R₂ puede seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo de fórmula R_{2A}-CO-, R_{2A} se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *terc*-butil-CH₂-, etc.), un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo-, ciclohexilo- etc.), un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo (por ejemplo, ciclopropil-CH₂-, ciclohexil-CH₂-, etc.), un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo CH₃O-, CH₃CH₂O-, *iso*-butil-O-, *terc*-butil-O- (Boc), etc.), tetrahidro-3-furanilo-, -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-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula



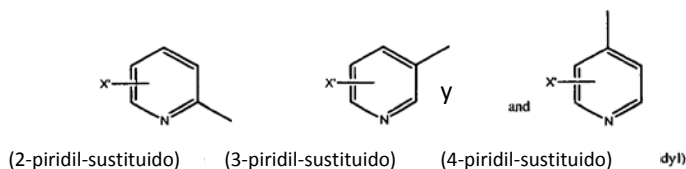
- 30 un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en



un grupo picoliloxi seleccionado del grupo que consiste en

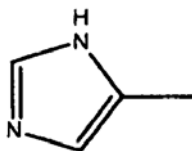


un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en

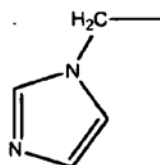


5

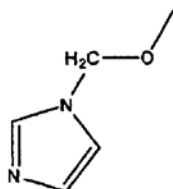
un grupo de fórmula,



un grupo de fórmula,



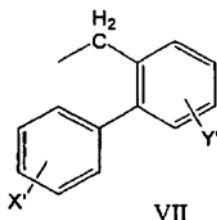
10 y un grupo de fórmula.



en donde X' e Y', iguales o diferentes, puede seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -N-R₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

en donde R_4 y R_5 , iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

en donde R_3 es un grupo bifenilmetilo de fórmula VII



5

en donde X' e Y' son como se definieron en este documento.

Los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 puede ser más particularmente *iso*-butilo están incluidos en la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, n puede ser 3 o 4.

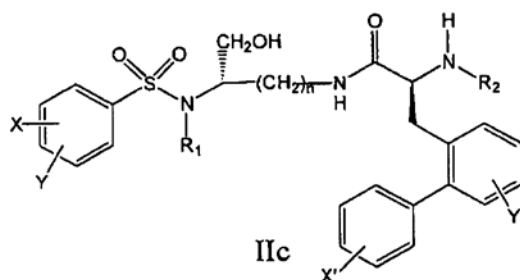
- 10 También de acuerdo con la invención presente, puede seleccionarse R_2 , más particularmente del grupo que consiste en $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CO}$, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolinil-CO.

De acuerdo con la presente invención, X puede ser 4- NH_2 mientras que Y puede ser H. Alternativamente, X puede ser 3-Cl, mientras que Y puede ser 4- NH_2 . Por otro lado, X puede ser 4- NH_2 mientras que Y puede ser 3-F. También, por ejemplo, X puede ser 3- NH_2 mientras que Y puede ser 4-F.

- 15 Más concretamente, cuando R_1 , R_2 , n , X e Y son como se definieron anteriormente, R_3 puede ser, por ejemplo, un grupo bifenilmetilo de fórmula VII.

De acuerdo con la presente invención X' e Y' pueden ambos ser H.

En otro aspecto, la presente invención proporcionar un compuesto(s) de fórmula IIc



- 20 y cuando el compuesto de fórmula IIc comprende un grupo amino, sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde X e Y , iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}-\text{R}_4\text{R}_5$, $-\text{NHCOR}_4$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{COOR}_4$, $-\text{COR}_4$ y $-\text{CH}_2\text{OH}$,

- 25 o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxio seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilenodioxio de fórmula $-\text{OCH}_2\text{O}-$ y un grupo etilenodioxio de fórmula $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,

donde X' e Y' , iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}-\text{R}_4\text{R}_5$, $-\text{NHCOR}_4$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{COOR}_4$, $-\text{COR}_4$ y $-\text{CH}_2\text{OH}$,

- 30 y en donde n , R_1 , R_2 , R_4 y R_5 pueden ser como se definió con anterioridad.

Los compuestos de fórmula IIc donde R_1 puede ser más particularmente *iso*-butilo son incluidos en la presente invención.

Además según la presente invención n puede ser de 3 o 4.

5 También según la invención presente, R_2 más particularmente puede seleccionarse del grupo que consiste en $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CO}$, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolinil-CO.

Más de acuerdo con la presente invención X puede ser 4- NH_2 mientras que Y , X' e Y' pueden ser H. Por otro lado los compuestos de fórmula IIc, en donde X puede ser 3- NH_2 e Y puede ser 4-F mientras que X' e Y' pueden ser H también están incluidos en la presente invención. Alternativamente, los compuestos donde X puede ser 4- NH_2 e Y puede ser 3-F mientras que Y' puede ser H también se incluyen en este documento. Una vez más, esta lista (así como cualquier otra lista o ejemplo enumerado en este documento) no es exhaustiva de los compuestos incluidos en la presente invención.

10 Esta invención proporciona también en otro aspecto, composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de fórmula I, II o IIc (y combinaciones de los mismos) tal como se definen en el presente documento. La composición farmacéutica puede comprender, por ejemplo, una cantidad farmacéuticamente eficaz de dichos uno o más compuestos o según sea aplicable, las sales de amonio farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en el tratamiento de la infección por VIH en un paciente. También debe entenderse en este documento que una "cantidad farmacéuticamente eficaz" puede interpretarse como una cantidad que proporciona un efecto terapéutico deseado, tanto tomada en una dosis como en cualquier dosis o ruta de administración o tomada sola o en combinación con otros agentes terapéuticos. En el caso de la invención presente, una "cantidad farmacéuticamente eficaz" puede entenderse como una cantidad que tiene un efecto inhibitorio sobre el VIH (VIH-1 y VIH-2 así como sobre virus relacionados (por ejemplo, HTLV-1 y HTLV-II y virus de la inmunodeficiencia de simios)) ciclo de infección (por ejemplo, inhibición de la replicación, reinfección, maduración, brote etc.) y sobre cualquier organismo dependiente de las aspartil proteasas para su ciclo de vida.

20 Además, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas en las que estos compuestos nuevos de fórmula I, (así como los de fórmulas II y IIc) derivado de la L-lisina o de derivados de la L-lisina (así como de su homólogo inferior (es decir, L-ornitina)) se utilizan para inhibir las aspartil proteasas, incluida la aspartil proteasa de VIH, proporcionando así protección contra la infección por VIH.

30 Los términos "proteasa del VIH" y "aspartil proteasa del VIH" se usan indistintamente y se refieren a la aspartil proteasa codificada por el virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 o 2. En una realización preferida de esta invención, estos términos se refieren a la aspartil proteasa del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.

35 El término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en la prevención de la infección por el VIH en un paciente. Como se usa en este documento, el término «paciente» se refiere a un mamífero, incluyendo a un ser humano.

Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable", "adyuvante farmacéuticamente aceptable" y "vehículo fisiológicamente aceptable" se refieren a vehículos o adyuvantes no tóxicos que pueden ser administrados a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruyen la actividad farmacológica del mismo.

40 Debe entenderse en este documento que un "grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono" incluye por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo.

Debe entenderse en este documento que un "grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono" incluye por ejemplo, sin limitación, *iso*-butilo, *terc*-butilo, 2-pentilo, 3-pentilo, etc..

Debe entenderse en este documento que un "grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono" incluye por ejemplo, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo (por ejemplo, C_6H_{11}).

45 Sales derivadas de bases apropiadas incluyen de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), sales de amonio y sales de N-(alquilo C_{1-4}).

50 Los compuestos de esta invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden existir como racematos y mezclas racémicas, un único enantiómero, mezclas diastereoisómeras y diastereoisómeros individuales. Todas esas formas isómeras de estos compuestos están incluidas expresamente en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede ser de la configuración *S* o *R*.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales ácidas incluyen: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecil sulfato ácido, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato,

glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftilsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, perclorato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

- 5 Debe entenderse en este documento que si se menciona un "intervalo" o "grupo de sustancias" con respecto a una característica particular de la invención presente (por ejemplo, temperatura, concentración, tiempo y similares), la invención presente se refiere a y explícitamente incorpora en este documento cada uno y todos los miembros específicos y combinación de subintervalos o subgrupos en ellos de cualquier manera. Así, cualquier intervalo o grupo especificado debe ser entendido como una forma abreviada de referirse a cada uno y todos los miembros de un intervalo o grupo individualmente, así como cada uno y todos los posibles sub-intervalos o subgrupos incluidos en él; y del mismo modo con respecto a cualquier sub-intervalo o subgrupo en él. Así, por ejemplo,

- 10 con respecto al número de átomos de carbono, la mención del intervalo de 1 a 6 átomos de carbono debe entenderse en este documento como que incorpora cada uno y todos los número individuales de átomos de carbono, así como los sub-intervalos tales como, por ejemplo, 1 átomo de carbono, 3 átomos de carbono, de 4 a 6 átomos de carbono, etc..

- 15 con respecto al tiempo de reacción, un tiempo de 1 minuto o más debe entenderse como específicamente incorporando en este documento cada uno y todos los tiempos individuales, así como los sub-intervalos, por encima de 1 minuto, tal como por ejemplo 1 minuto, 3 a 15 minutos, 1 minuto a 20 horas, 1 a 3 horas, 16 horas, 3 horas a 20 horas etc..;

- 20 y de forma similar con respecto a otros parámetros tales como concentración, elementos, etc..

- Debe entenderse en particular en este documento que las fórmulas de los compuestos incluyen cada uno y todos los compuesto individuales que se describen por medio de ellas así como cada una y todas las clases posibles o subgrupos o subclases de compuestos si tal clase o subclase se define como positivamente incluyendo compuestos particulares, como excluyente de compuestos particulares o una combinación de éstos; por ejemplo una definición excluyente de la fórmula (por ejemplo, I) se puede leer como sigue: "siempre que cuando uno de A y B es -COOH y el otro es H, -COOH no pueden ocupar la posición 4".

- 25 Debe también entenderse en este documento que "g" o "gm" es una referencia a la unidad de peso de gramo y "C", o "° C" es una referencia a la unidad de temperatura de grados Celsius.

- Los compuestos de esta invención se preparan fácilmente utilizando técnicas convencionales a partir de materias primas fácilmente disponibles. Se utilizaron dos enfoques diferentes para preparar los nuevos inhibidores de la aspartil proteasa. El primer enfoque se inicia desde un derivado de la L-ornitina que se transforma en el intermedio clave (1S)-4-amino-N-(4-amino-l-hidroximetil-butyl)-N-isobutil-bencenosulfonamida (**VII**, ejemplo 1, etapa F) que se hace reaccionar adicionalmente con ácidos diferentes para obtener los productos finales **VIII**. El segundo enfoque se inicia desde la L- α -amino- ϵ -caprolactama que conduce a los intermedios claves (tales como, (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-bencenosulfonamida (**XII**, X = NH₂, Y = H, ejemplo 28, etapa D)) que se transforman adicionalmente en varios productos finales (**XIII**) con el acoplamiento con un conveniente sintón ácido. La descripción detallada de estos enfoques se presenta en los esquemas 1 a 4 relatados a continuación.

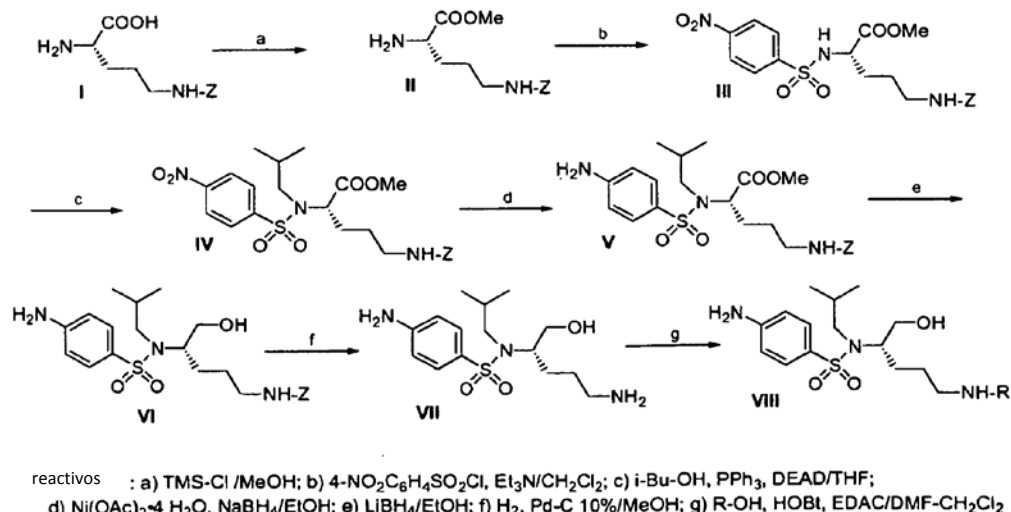
- El esquema 1 ilustra la preparación de un intermedio clave de L-ornitina **VII** necesario para la síntesis de inhibidores de la proteasa del VIH según el primer enfoque (véase el ejemplo 1 en la parte experimental de este documento).

- 40 Nota:

a) R representa el "residuo" de la molécula de ácido que está vinculado con el grupo amino primario libre presente en el intermedio **VII**.

- La síntesis del intermedio VII usa N ϵ -Z-ornitina (**I**) como material de partida. El éster **II** se obtuvo tras tratamiento con cloruro de trimetilsililo en metanol. Entonces, la sulfonación con cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (u otro cloruro de bencenosulfonilo sustituido) en presencia de trietilamina en diclorometano dio el compuesto **III** con excelentes rendimientos para los dos primeros pasos. La alquilación de la sulfonilamina se realizó con *iso*-butanol en presencia de trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato (DEAD) para dar el compuesto **IV** con excelente rendimiento. La función nitro se redujo con borohidruro de sodio en presencia de acetato de níquel (**II**) en etanol. El intermedio **V** se obtuvo con el 97% de rendimiento. La reducción posterior de la función éster con borohidruro de litio en etanol dio el alcohol **VI** cuantitativamente. Eliminación del grupo benciloxicarbonilo (Grupo Z) por gas de hidrógeno en presencia de Pd/C al 10% produjo el derivado libre N ϵ -amino cuantitativamente (T.W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 2000). La acilación con un ácido adecuado en presencia de l-hidroxibenzotriazol (HOBt) y el clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) condujo a los productos finales deseados **VIII** generalmente con de buenos a excelentes rendimientos (50-95%).

Esquema 1



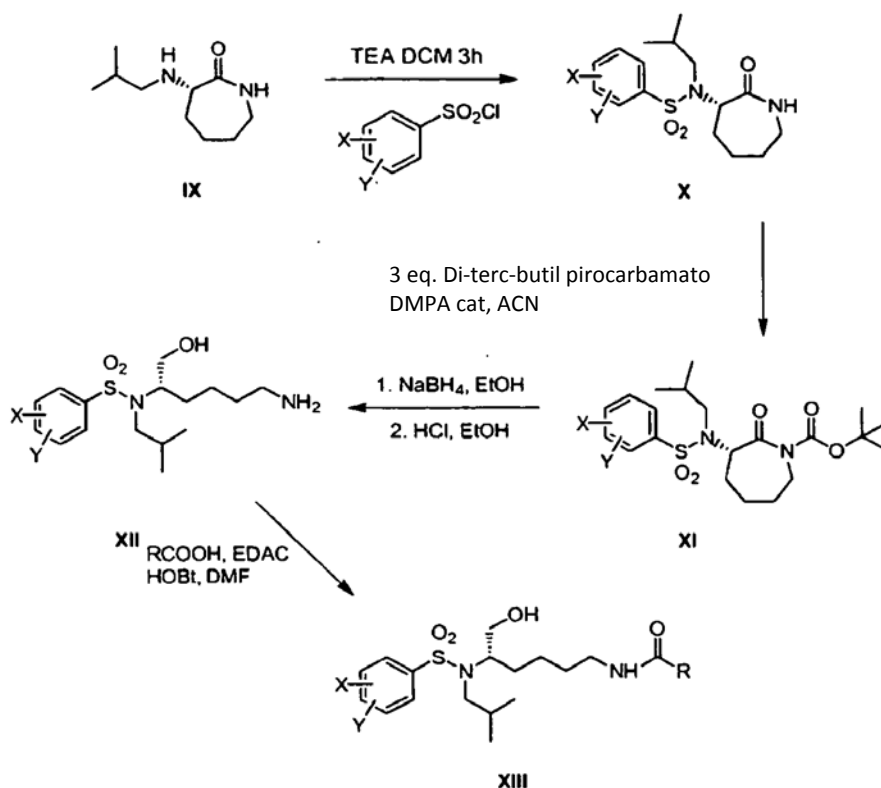
El esquema 2 ilustra un ejemplo genérico para la preparación de inhibidores de la proteasa del VIH hechos con el segundo enfoque a partir de la L- α -amino- ϵ -caprolactama para dar compuestos de la fórmula general XIII.

Nota:

- 5 a) En el esquema 2, X e Y, iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N-R₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, COOR₄, -COR₄, y -CH₂OH, y en donde X e Y pueden unirse juntos como un grupo metilenodioxo de fórmula -OCH₂O-, o como un grupo etilenodioxo de fórmula -OCH₂CH₂O- (R₄ y R₅ son como se definieron anteriormente)
- 10 b) R representa el "residuo" de la molécula ácida que está vinculado con el grupo amino primario libre presente en el intermedio XII.

Como se muestra en el esquema 2, el derivado de L-lisina $N\alpha,N\alpha$ -disustituido XII fue obtenido de L- α -amino- ϵ -caprolactama en una secuencia de cuatro pasos de reacción. Inicialmente, la L- α -amino- ϵ -caprolactama se transformó en (2S)-3-isobutilamino-azepan-2-ona (IX) por alquilación reductora de la amina con un aldehído apropiado (por ejemplo, isobutiraldehído), NaBH(OAc)₃ y ácido acético en dicloroetano. Después, sulfonación con un cloruro de arilsulfonilo (o un cloruro de arilsulfonilo sustituido) en presencia de trietilamina en diclorometano dio el compuesto X con excelente rendimiento. El derivado XI se obtuvo cuantitativamente tratando X con pirocarbonato de di-*tert*-butilo y DMAP en acetonitrilo. La apertura reductora del anillo con borohidruro de sodio en etanol y la desprotección ácida del grupo protector Boc condujo al intermedio clave XII con buen rendimiento. Por último, acoplamiento del grupo amino libre presente en el intermedio XII con una variedad de ácidos en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y el clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) condujo a los deseados inhibidores finales de la proteasa del VIH XIII.

Esquema 2



El esquema 3 ilustra un ejemplo genérico para la transformación del ácido (2*S*)-2-amino-3-(2-bromofenil)-propiónico (**XIV**) en un derivado bifenilo sustituido o no sustituido de la fórmula general **XVI**.

Nota:

- 5 a) En el esquema 3, R representa el "residuo" de la molécula ácida que está vinculada con el grupo amino primario libre presente en el compuesto **XIV**.
- b) X' representa un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, COOR₄, -COR₄, y -CH₂OH (R₄ y R₅ son como se definieron anteriormente).
- 10 Como se muestra en el esquema 3, el derivado bifenilo no sustituido (o sustituido) de fórmula general **XVI** fue obtenido a partir del ácido comercialmente disponible 2*S*-2-amino-3-(2-bromo-fenil)propiónico (**XIV**, L-2-bromo-fenilo (Peptech Corp.) en una secuencia de reacción de dos pasos. En primer lugar, la amina se aciló con un sintón adecuado bajo condiciones normales de reacción para dar el intermedio **XV** con excelente rendimiento. Este último se transformó en el derivado bifenilo **XVI** tras tratamiento con ácido fenilborónico (o un ácido fenilborónico sustituido)
- 15 en presencia de Pd/C Degussa tipo E 101 bajo condiciones de reacción básicas. El derivado bifenilo se obtuvo con un rendimiento excelente con esta metodología. Los derivados bifenilo así obtenidos están vinculados a los intermedios clave **VII** o **XII** como se describe en los esquemas 1 y 2.

Como se puede apreciar por el experto en la técnica, los anteriores esquemas sintéticos no pretenden ser una lista exhaustiva de todos los medios por los cuales pueden ser sintetizados los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Otros métodos más serán evidentes para aquellos con habilidad ordinaria en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un determinado sistema biológico (por ejemplo, la sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Como se mencionó anteriormente, los nuevos compuestos de la invención presente son ligandos excelentes para las aspartil proteasas, particularmente la proteasa del VIH-1. En consecuencia, estos compuestos son capaces de dirigirse a e inhibir eventos de etapa final en la replicación, es decir, el procesamiento de las poliproteínas víricas por la proteasa codificada por VIH. Los compuestos según esta invención ventajosamente inhiben la capacidad del virus VIH-I para infectar células T inmortalizadas humanas durante un período de días, según lo determinado por un ensayo que mide la cantidad de antígeno p24 extracelular--un marcador específico de la replicación vírica (véase, Meek et al., Nature, 343, págs. 90-92 (1990)).

Además de su uso en la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH o HTLV, los compuestos según esta invención pueden utilizarse también como agentes inhibitorios o interruptores para otros virus que dependen de las aspartil proteasas, similares a las aspartil proteasas de VIH o HTLV, para eventos obligatorios en su ciclo de vida. Dichos compuestos inhiben el procesamiento proteolítico de precursores de la poliproteína vírica por medio de la inhibición de la aspartil proteasa. Ya que la aspartil proteasa es esencial para la producción de viriones maduros, la inhibición de ese procesamiento efectivamente bloquea la propagación del virus mediante la inhibición de la producción y reproducción de viriones infecciosos, particularmente en las células infectadas aguda y crónicamente. Los compuestos de esta invención ventajosamente inhiben las aspartil proteasas, bloqueando así la capacidad de las aspartil proteasas para catalizar la hidrólisis de los enlaces peptídicos.

Los compuestos de esta invención pueden ser empleados en forma convencional para el tratamiento o la prevención del VIH, HTLV y otras infecciones víricas, que dependen de las aspartil proteasas para eventos obligatorios en su ciclo de vida. Dichos métodos de tratamiento, sus niveles de dosificación y requisitos pueden seleccionarse por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica a partir de técnicas y métodos disponibles. Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede combinarse con un adyuvante farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente infectado víricamente en una manera farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para disminuir la gravedad de la infección vírica.

Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden utilizarse en vacunas y métodos para proteger a los individuos contra la infección vírica durante un período prolongado de tiempo. Los compuestos pueden ser empleados en dichas vacunas solos o junto con otros compuestos de esta invención en consonancia con el uso convencional de los inhibidores de proteasas en vacunas. Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede combinarse con adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionalmente empleados en las vacunas y administrarse en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a las personas durante un período prolongado de tiempo contra las infecciones víricas, tales como la infección por VIH. Como tales, los inhibidores de proteasas nuevos de esta invención pueden ser administrados como agentes para tratar o prevenir infecciones víricas, incluida la infección por VIH, en un mamífero.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados a un paciente sano o infectado por VIH ya sea como un agente único o en combinación con otros agentes antivirales que interfieran con el ciclo de replicación del VIH. Mediante la administración de los compuestos de esta invención con otros agentes antivirales que se dirigen a diferentes eventos en el ciclo de vida vírica, se potencia el efecto terapéutico de estos compuestos. Por ejemplo, el agente antiviral co-administrado puede ser uno que se dirige a eventos tempranos en el ciclo de vida vírico, tal como la unión al receptor celular y entrada en la célula, transcripción inversa e integración del ADN vírico en el ADN celular. Los agentes antivirales que se dirigen a tales eventos tempranos de ciclo de vida incluyen entre otros los polisacáridos polisulfatados, sT4 (CD4 soluble) y otros compuestos que bloquean la unión del virus a los receptores CD4 en los linfocitos T que portan CD4 y otras células CD4(+), o inhiben la fusión de la cubierta vírica con la membrana del citoplasma, y didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) que inhiben la transcripción inversa. Otros fármacos antirretrovirales y antivirales, también pueden ser coadministrados con los compuestos de esta invención para proporcionar un tratamiento terapéutico para sustancialmente reducir o eliminar la infectividad vírica y los síntomas asociados con ella. Ejemplos de otros agentes antivirales son el ganciclovir, dideoxicitidina, fosfonoformiato trisódico, eflornitina, ribavirina, aciclovir, interferón alfa y trimenotrexato. Además, pueden utilizarse otros tipos de fármacos para potenciar el efecto de los compuestos de esta invención, tal como inhibidores de la eliminación de proteínas o inhibidores de la separación de la cubierta del virus, inhibidores de Tat o de proteínas trans activadoras de Rev, moléculas antisentido o inhibidores de la integrasa vírica. Estos compuestos también pueden ser coadministrados con otros inhibidores de la aspartil proteasa de VIH.

Las terapias de combinación según esta invención ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación de VIH debido a que cada agente componente de la combinación actúa en un sitio diferente de la replicación del VIH. El

uso de tales combinaciones también ventajosamente reduce la dosis de un agente anti-retroviral convencional dado de la que sería necesaria para un efecto deseado terapéutico o profiláctico en comparación con cuando ese agente es administrado como monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de las terapias convencionales de agentes anti-retrovirales solos mientras que no interfieran con la actividad anti-retroviral de esos agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a las terapias de agente único, mientras que se minimiza cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada. Las terapias de combinación preferidas incluyen la administración de un compuesto de esta invención con AZT, 3TC, ddI, ddC, d4T u otros inhibidores de la transcriptasa inversa.

Alternativamente, los compuestos de esta invención también pueden ser co-administrados con otros inhibidores de la proteasa de VIH tales como Ro 31-8959 (Saquinavir; Roche), L-735,524 (Indinavir; Merck), AG-1343 (Nelfinavir; Agouron), A-84538 (Ritonavir; Abbott), ABT-378/r (Lopinavir; Abbott) y VX-478 (Amprenavir; Glaxo) para aumentar el efecto de la terapia o profilaxis contra varios mutantes víricos o miembros de otras quasi especies de VIH.

Preferimos administrar los compuestos de esta invención como agentes únicos o en combinación con inhibidores de la transcriptasa reversa retroviral o con otros inhibidores de la aspartil proteasa del VIH. Creemos que la administración concomitante de los compuestos de esta invención con inhibidores de la transcriptasa reversa retroviral u otros inhibidores de la aspartil proteasa del VIH puede ejercer un considerable efecto sinérgico, de esta forma previniendo, sustancialmente reduciendo o eliminando completamente la capacidad de infección vírica y sus síntomas asociados.

Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados en combinación con inmunomoduladores (por ejemplo, bropirimina, anticuerpos de interferón *alfa* antihumano, IL-2, GM-CSF, metionina-encefalina, interferón *alfa*, dietilditiocarbamato sódico, factor de necrosis tumoral, naltrexona y rEPO), antibióticos (por ejemplo, isetionato de pentamidina) o vacunas para prevenir o combatir infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH, tales como el SIDA y ARC.

Cuando los compuestos de esta invención se administran en terapias de combinación con otros agentes, se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente al paciente. Alternativamente, composiciones farmacéuticas o profilácticas según esta invención pueden comprender una combinación de un inhibidor de la aspartil proteasa de esta invención y otro agente terapéutico o profiláctico.

Aunque esta invención se centra en el uso de los compuestos divulgados en este documento para prevenir y tratar la infección por VIH, los compuestos de esta invención pueden utilizarse también como agentes inhibitorios de otros virus que dependen de aspartil proteasas similares para eventos obligatorios en su ciclo de vida. Estos virus incluyen, pero no se limitan a, los retrovirus que causan enfermedades como el SIDA, tales como los virus de la inmunodeficiencia en simios, VIH-2, HTLV-I y HTLV-II. Además, los compuestos de esta invención también pueden utilizarse para inhibir otras aspartil proteasas y, en particular, otras aspartil proteasas humanas incluyendo la renina y aspartil proteasas que procesan a los precursores de la endotelina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen cualquiera de los compuestos de la invención presente, y sus sales farmacéuticamente aceptables, con cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables. Portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como el sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral por aerosol de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, por vía vaginal o a través de un reservorio implantado. Preferimos la administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable convencional no tóxicos. El término "parenteral" como se utiliza en este documento incluye las técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

farmacéuticas pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están los aminoácidos, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites no volátiles estériles son convencionalmente empleados como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil sin sabor incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva

o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite también pueden contener un alcohol de cadena larga diluyente o dispersante, tal como pH. Helv. o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas oralmente en cualquier forma de dosificación oral aceptable, incluyendo, pero no limitadas a, cápsulas, comprimidos y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, se agregan también normalmente. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con los agentes de emulsión y suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos edulcorantes y/o saborizantes y/o agentes colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser administradas en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden ser preparadas mediante la mezcla de un compuesto de esta invención con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y glicoles de polietileno.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación tópica en la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuestos de polioxietileno o polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, alcohol cetearílico de cera de ésteres cetílicos, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una adecuada formulación limpia. Parches transdérmicos tópicos también se incluyen en esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina que emplean el alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otro tipo de agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Niveles de dosis de entre alrededor de 0,01 y alrededor de 25 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre alrededor de 0,5 y alrededor de 25 mg/kg de peso corporal por día del compuesto del ingrediente activo son útiles en la prevención y el tratamiento de la infección vírica, incluida la infección por VIH. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde alrededor de 1 a alrededor de 5 veces por día o, alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede utilizarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinado con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del paciente tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de alrededor del 5% a alrededor del 95% de compuesto activo (p/p). Preferiblemente, dichas preparaciones contienen de alrededor del 20% a alrededor del 80% de compuesto activo.

Con la mejora del estado de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que se mantiene el estado de mejoría. Cuando los síntomas han sido aliviados al nivel deseado, debe cesar el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo, en cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Como comprenderá el especialista, pueden requerirse dosis mayores o menores que las indicadas con anterioridad. El régimen de dosificación y tratamiento específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de medicamentos, gravedad y curso de la infección, disposición del paciente a la infección y el juicio del médico a cargo.

Los compuestos de esta invención también son útiles como reactivos comerciales que efectivamente se unen a las aspartil proteasas, particularmente a la aspartil proteasa del VIH. Como reactivos comerciales, los compuestos de esta invención y sus derivados, pueden utilizarse para bloquear la proteólisis de un péptido diana por una aspartil proteasa, o pueden ser derivatizados para unirse a una resina estable como un sustrato anclado para aplicaciones de cromatografía de afinidad. Estos y otros usos que caracterizan a los inhibidores de la aspartil proteasa comercializados serán evidentes para aquellos con conocimientos ordinarios de la técnica.

En la descripción en este documento, se utilizan las siguientes abreviaturas:

	<u>Abreviatura</u>	<u>Significado</u>
	Ac	Acetilo
	AcOH	Ácido acético
	CAN	Acetonitrilo
5	APCI	Ionización química a presión atmosférica
	ARC	Complejo relacionado con SIDA
	SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
	AZT	3-Azido-3-deoxitimina (zidovudina)
	i-C ₄ H ₉	Iso-butilo
10	t-Butil	Terc-Butilo
	CAM	Molibdato de cerio y amonio
	CDI	N, N'-carbonildiimidazol
	DABCYL	Ácido 4-[[4'-(dimetilamino)fenil]azo]benzoico
	DCC	Diciclohexilcarbodiimida
15	DCE	Dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	DEAD	Dietilazodicarboxilato
	DIEA	N, N-diisopropiletilamina
	DMAP	N, N-dimetilaminopiridina
20	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DMF	Dimetilformamida
	ADN	Ácido desoxirribonucleico
	EDAC	Clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
	EDANS	Ácido 5-[(2'-aminoetil)amino]naftaleno sulfónico
25	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Alcohol etílico
	FRET	Transferencia de energía de resonancia de fluorescencia
	g	Gramo
	h	hora
30	H IV -1,-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, tipo 2
	HOB _t	1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	HTLV-I,-II	Virus linfotrópico tipo I, tipo II de células T humanas
	IL-2	Interleucina-2
35	kg	Kilogramo
	l	Litro
	LAH	Hidruro de litio y aluminio
	LC-MS	Cromatografía de líquidos -espectrometría de masas
	M	Molar
40	MeOH	Alcohol metílico
	mg	Miligramo
	Pf	Punto de fusión
	min	Minutos
	Moc	Metoxycarbonil
45	mol	Mol
	ml	Mililitro.
	mmol	Milimol
	MTT	Bromuro de 3-(dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio
	nM	Nanomolar
50	rEPO	Eritropoyetina recombinante
	ARN	Ácido ribonucleico
	CCF	Cromatografía en capa fina
	3TC	2',3'-Dideoxi-3-tiacitidina
	TFA	Ácido trifluoroacético
55	THF	Tetrahidrofurano
	Z	Benciloxycarbonil

EJEMPLOS

60 Esta sección describe la síntesis de varias moléculas que se presentan en este documento. Estos ejemplos están con el propósito de ilustración solamente y no deben ser considerados como que limitan el alcance de la invención en forma alguna. Esta sección presenta la síntesis detallada de los compuestos nº 3 a 59 de esta invención.

Materiales y métodos

La cromatografía en capa fina analítica (CCF) fue llevada a cabo con placas de gel de sílice E. Merck 60 F₂₅₄ de 0,25 mm eluidas con los sistemas de disolventes indicados. La cromatografía preparativa se realizó por cromatografía flash, utilizando gel de sílice 60 (EM Science) con los sistemas de disolventes indicados y presión de aire positiva para permitir la velocidad adecuada de elución. La detección de los compuestos se llevó a cabo por exposición de las placas eluidas (analíticas o preparativas) al yodo, luz UV y/o tratamiento de las placas analíticas con una solución al 2% de *p*-anisaldehído en etanol que contenía ácido sulfúrico al 3% y ácido acético al 1% seguido de calefacción. Alternativamente, las placas analíticas pueden ser tratadas con una solución de ninhidrina al 0,3% en etanol que contiene ácido acético al 3% y/o una solución CAM hecha con 20 g de (NH₄)₆Mo₇O₂₄ y 8,3 g de Ce(SO₄)₂ polihidrato en agua (750 ml) que contiene ácido sulfúrico concentrado (90 ml).

HPLC preparativa se realizó en un aparato de Gilson equipado con una columna C18, un módulo de dispensación de líquidos 215 y bombas de cabeza de 25 ml/min de capacidad. La HPLC es operada con un software System UniPoint de Gilson.

Condiciones de HPLC semipreparativa para purificación de los compuestos de prueba:

Sistema HPLC: 2 bombas Gilson #305- 25 ml, módulo de dispensación de líquidos Gilson #215 para inyección, y colección y un detector de absorbancia UV-VIS de Gilson #155, todo controlado desde un software Gilson Unipoint V1.91

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

Flujo: 15 ml/min

Disolventes: A: H₂O; B: CH₃CN

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

Detector: absorbancia; λ: 210 y 265 nm

El material sin purificar disuelto en acetonitrilo a una concentración de unos 50 a 80 mg/2 ml se inyectó en cada ejecución. Las fracciones se recolectaron en cantidades de 9 ml siempre que se detectara absorbancia en el detector de UV.

Salvo indicación en contrario, todos los materiales de partida fueron comprados a una fuente comercial como Aldrich Co. o Sigma Co.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato de punto de fusión de Buchi 530 en tubos capilares y no fueron corregidos.

La rotación óptica ($[\alpha]_D^{25}$) se midió con un polarímetro digital Jasco DIP-370 at 589 nm (la línea D del sodio). La rotación específica se calcula a partir de la rotación observada según la expresión:

$$[\alpha]_D^{25} = 100\alpha / l \cdot c.$$

donde $[\alpha]_D$ = rotación específica,

α = rotación observada,

c = concentración de la muestra en gramos por 100 ml de solución,

l = longitud de la célula del polarímetro en decímetros,

t = temperatura (°C).

La espectrometría de masas se registró en un sistema Hewlett Packard LC/MSD sistema1100 utilizando fuentes APCI o por electrospray tanto en modo negativo como positivo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un aparato Bruker AMX-II-500 equipado con una sonda reversa o sonda QNP. Las muestras fueron disueltas en deuterocloroformo (CDCl₃), deuteroacetona (acetona-d₆), deuterometanol (CD₃OD) o deuterodimetilsulfóxido (DMSO-d₆) para adquisición de datos utilizando tetrametilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) se expresaron en hercios (Hz) donde las multiplicidades se designan como s para el singlete, d para el doblete, 2d para dos dobletes, dd para doblete de dobletes, t para triplete, q para cuartete, quint para quintuplete, m para multiplete y br s para singlete ancho.

Procedimientos generales**Procedimientos generales para la preparación de los compuestos de prueba****A. Procedimiento general de acoplamiento con HOBt y EDAC**

Método utilizado en el esquema 1 de esta invención.

- 5 Se agregó al ácido que se iba a condensar (0,8 eq.), 1- hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,18 mmoles, 1,2 eq) en solución en 1 ml de diclorometano y algunas gotas de dimetilformamida, el mínimo como para solubilizar los reactivos, clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3etilcarbodiimida (EDAC) (26 mg, 0,14 mmoles, 0,9 eq). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la adición de la amina ((1S)-4-amino-N-(4-amino-1-hidroximetilbutil)-N-isobutil-bencenosulfonamida (VII, ejemplo 1, etapa F)) (50 mg, 0,15 mmoles) en 1 ml de DMF. La mezcla obtenida se agitó
- 10 durante varias horas, generalmente durante la noche, antes de verterla a un embudo de extracción que contenía 15 ml de ácido clorhídrico 1,0 N y 30 ml de acetato de etilo y ser extraída. Las capas orgánicas fueron lavadas con 20 ml de agua, secadas con sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas. La mezcla cruda fue purificada por HPLC semipreparativa de fase reversa bajo las condiciones descritas en la sección de materiales y métodos. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron combinadas y evaporadas. El residuo fue recogido con una
- 15 cantidad mínima de acetonitrilo, diluido con agua y liofilizado.

B. Procedimiento general de acoplamiento con HOBt y EDAC

Método utilizado en el esquema 2 de esta invención.

- A un recipiente adecuado se añadieron 100 mg de aminoácidos N-sustituídos y una alícuota de 1 ml de DMF, se añadieron 150 mg de EDAC, y 75 mg de HOBt. Después de 30 minutos a 40° C, se añadió 1,5 eq. del aminoalcohol,
- 20 (1S)-4-amino-N-(5-amino-1 - hidroximetil-pentil)-N -isobutil-bencenosulfonamida (XII, ejemplo 28, etapa D) junto con 100 mg de N-metil morfolina. La solución se agitó después a 23° C durante 4-12 h. Se añadió 1 M de CO₃K₂ (alícuota de 20 ml) y se dejó durante 1 hora. Después, se agregó EtOAc (50 ml). La fase acuosa se separó y extrajo con ácido cítrico (10%), 50 ml. La fase orgánica se separó y evaporó. El residuo fue purificado por HPLC semipreparativa y se liofilizó.

C. Preparación de amidas con cloruros de ácido

- A la amina (VII) disuelta en diclorometano y N,N-dimetilformamida (DMF), el mínimo necesario para disolver el producto, se agregaron 1,5 eq. de diisopropiletilamina y la mezcla se enfrió en un baño de hielo bajo agitación durante 10-15 minutos. El cloruro de ácido (1,1 eq.) se agregó gota a gota y la reacción continuó a 0° C durante 20-
- 30 30 min y a temperatura ambiente unas 2-4 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de extracción que contenía hidróxido de sodio acuoso 1,0 N y EtOAc y se separó. La capa orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 1,0 N, con salmuera y luego se secó con sulfato de magnesio. El producto bruto obtenido después de la evaporación generalmente se purificó por HPLC semipreparativa como se describió anteriormente (véase la sección de materiales y métodos).

D. Procedimiento alternativo para la preparación de derivados de amida a partir del cloruro de ácido

- 35 En un matraz seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió acetonitrilo seco (1 ml), trietilamina (4 eq.) y N-hidroxibenzotriazol (1,2 eq.) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió el cloruro de ácido correspondiente (1,1 eq.) lentamente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La amina (producto de ejemplo 8 (1 eq.) u otra amina apropiada) se añadió después y la mezcla se agitó hasta que se completó por CCF (100% EtOAc). La mezcla se vertió en un embudo de extracción con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, NaHCO₃
- 40 saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y evaporaron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía flash con 100% AcOEt.

E. Procedimiento general para la preparación de derivados de amida a partir de un ácido

- Se agregaron N-Hidroxibenzotriazol (1,9 eq.), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) (2,5 eq.) y el ácido carboxílico correspondiente (0,8 eq.) a 1 ml de N, N-dimetilformamida y se agitaron a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. La amina (producto del ejemplo 8 (1 eq.) u otra amina apropiada) se añadió después y la mezcla se agitó hasta reacción completa por CCF (100% EtOAc). La mezcla se vertió dentro de un embudo de extracción con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, solución saturación de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y evaporaron. La mezcla de crudo se purificó por cromatografía flash con 100% EtOAc.

F. Procedimiento general para la preparación de derivados de aminas secundarias a partir de aldehídos

Se agregó (5S)-2-Amino-N-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (o el producto del ejemplo 8 para los derivados de la ornitina u otra amina) (1,0 eq.) a diclorometano (1 ml) y se agitó a 0° C. El correspondiente aldehído (1,0 eq.) y ácido acético (1,0 eq.) se agregaron a la mezcla. Después de

agitación durante 10 minutos, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 eq.) y se agitó la mezcla hasta que se completó la reacción por CCF (100% EtOAc). El disolvente se evaporó y la mezcla de crudo fue purificada por HPLC semipreparativa en fase reversa en las condiciones descritas en la sección de materiales y métodos.

G. Procedimiento general para la preparación de carbamatos de alcoholes

- 5 En un matraz seco y bajo atmósfera inerte, el alcohol fue disuelto en diclorometano seco (0,2 M) y se añadió carbonato de disuccinimidilo (1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas antes de la adición de la amina sólida. La mezcla se agitó una hora adicional y después se vertió en un embudo de extracción que contenía hidróxido de sodio 1,0 N y acetato de etilo y se extrajo. La capa orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 1,0 N (en los casos en que el resto de alcohol no lleve un resto básico) y con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo del crudo se purificó a continuación por HPLC semipreparativa usando las condiciones descritas en la sección de materiales y métodos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

EJEMPLOS:

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

- 15 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de derivados de L-lisina o derivados de L-ornitina empleando los procedimientos resumidos en los esquemas 1, 2, 3 y 4.

Ejemplo 3. Preparación del éster metílico del ácido (1R,S,4S)-(1-{4-((4-amino-bencenosulfonil)-isobutilamino)-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-bifenil-2-il-etil)-carbámico (MX-63)

- 20 El compuesto del título se preparó a partir del procedimiento general A usando el ácido (2R,S)-3-bifenil-2-il-2-metoxycarbonilamino-propiónico y el producto intermedio de amina VII. El producto final fue obtenido con el 76% de rendimiento. RF = 0,59, EtOAc 100%

LC-MS: 611,3 (M + H)⁺, > 95% puro

- 25 ¹H RMN (CD₃OD): δ 0,89 (d, J = 6,3, 3H), 0,90 (d, J = 6,3, 3H), 1,19-1,37 (m, 3H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 2H), 2,92-3,04 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 6,0, 14,0, 1H), 3,40 (dd, J = 6,8, 10,9, 1H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,11 (t, J = 6,9, 1H), 6,69 (d, J = 8,7, 2H), 7,18 (d, J = 6,9, 1H), 7,26-7,40 (m, 6H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,7, 2H).

Ejemplo 6. Preparación del éster metílico del ácido (1S, 4S)-[1-{4-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-etil]-carbámico (MX-121)

- 30 El compuesto del título fue preparado a partir del procedimiento A utilizando el ácido (2S)-3-(4'-metoxibifenil-2-il)-2-metoxycarbonilamino-propiónico. El producto final fue obtenido con el 34% de rendimiento.

LC-MS: 641,2 (M + H)⁺, > 98% puro

Ejemplo 14. Preparación de (2S,4S)-2-amino-N-{4-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil-3-bifenil-2-il-propionamida (MX-172)

- 35 El compuesto del título se preparó a partir del éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-(1-{4-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-bifenil-2-il-etil)-carbámico como se describió para la hidrólisis ácida del éster *terc*-butílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutilamino-6-hidroxi-hexil carbamoil]-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (ver ejemplo 49). El producto final fue obtenido con el 90% de rendimiento.

LC-MS: 553,3 (M + H)⁺ > 95% puro

- 40 ¹HRMN (CD₃OD): δ 0,88 (m, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,2, 2H), 7,18 (d, J = 7,2, 1H), 7,32 (m, 6H) 7,42 (d, J = 7,1, 2H), 7,49 (d, J = 8,3, 2H).

Ejemplo 30. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5R,S)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-bifenil-2-il-etil)-carbámico (MX-39)

- 45 Este derivado se preparó según se describe para la síntesis del diastereoisómero S,S, del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-bifenil-2-il-etil)-carbámico (véase el ejemplo 39). Las características espectroscópicas del compuesto final son las mismas que para el diastereoisómero S,S.

Ejemplo 31. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-etil]-carbámico (MX-85)

- 50 La preparación del compuesto del título se basa en los esquemas 2 y 3 de esta invención.

Etapa A. Preparación del ácido (2S)-3-(2-bromo-fenil)-2-metoxicarbonilamino-propiónico

Se disolvió 1,0 g de L-2-bromo-fenilo (Peptech Corp.) en 6 ml de K_2CO_3 1 M seguido de 0,77 g de metoxicarboniloxisuccinimida en 20 ml de acetona. La solución clara bifásica obtenida se agitó durante 4 h, después se concentró hasta 10 ml. La solución básica resultante se extrajo con éter y la fase acuosa se aciduló con HCl 6 M. El precipitado aceitoso se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y se evaporó para producir 1,16 g de un aceite claro que cristalizó con el tiempo.

1H RMN (CD_3OD): δ 2,94-3,02 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,52 (t, $J = 7,6$, 1H), 7,04 (t, $J = 6,8$, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 7,0$, 2H).

Etapa B. Preparación del ácido (2S)-3-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-2-metoxicarbonilamino-propiónico

Se disolvieron 250 mg del ácido (2S)-3-(2-bromo-fenil)-2-metoxicarbonilamino-propiónico (etapa A) y 150 mg de ácido 4-metoxifenilborónico en 5 ml de Na_2CO_3 1 M caliente, seguido de 2 ml de EtOH. La mezcla se desgasificó durante 15 min después se añadieron 300 mg de Pd/C al 10% Degussa tipo E 101. La solución se calentó después a reflujo durante 4 h después de lo cual se enfrió y filtró a través de una almohadilla fina de celita. Los sólidos se lavaron con alícuotas (2 ml) de NaOH 1 M y la solución acuosa se extrajo una vez con 20 ml de EtOAc. Después, la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos, a continuación, se combinaron y se evaporaron para rendir 201 mg del producto 73%.

1H RMN (CD_3OD): δ 3,36-3,39 (m, 1H), 3,50 (br s, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,16 (t, $J = 7,6$, 1H), 6,94 (d, $J = 7,8$, 2H), 7,10 (t, $J = 3,6$, 1H), 7,14-7,21 (m, 5H), 7,27 (t, $J = 4,0$, 1H).

Etapa C. Preparación del éster metílico del ácido (1S, 5S)-[1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-etil]-carbámico

Este derivado se preparó a partir de la (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-bencenosulfonamida (XII) (ejemplo 28, etapa D) como se describió en el procedimiento general B utilizando el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-2-metoxicarbonilamino-propiónico (etapa B). El producto final se obtuvo con el 51% de rendimiento (83 mg).

LC-MS: 655,3 (M + H)⁺ > 95% puro

1H RMN (CD_3OD) δ 0,87 (d, $J = 6,3$, 6H), 0,98-1,15 (m, 2H), 1,19-1,38, (m, 3H), 1,51-1,54 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,74-3,14 (m, 6H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,50 (s br, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,06 (t, $J = 7,6$, 1H), 6,63 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,99 (d, $J = 7,8$, 2H), 7,14 (t, $J = 3,6$, 1H), 7,23 (d, $J = 6,8$, 2H), 7,27 (t, $J = 4,0$, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$, 2H).

Ejemplo 36. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-[1-{6-hidroxi-5-[isobutil-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-hexilcarbamoil}-2-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-etil]-carbámico (MX-109)

Este derivado se preparó a partir de la (1S)-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-4-metoxi-bencenosulfonamida (XII) (ejemplo 35, etapa B) como se describió en el procedimiento general B utilizando el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-2-metoxicarbonilamino-propiónico (ejemplo 31, etapa B). El producto final se obtuvo con el 32% de rendimiento (18 mg).

LC-MS: 670,3 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 38. Preparación del ácido (1S,5S)-morfolina-4-carboxílico [1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-etil]-amida (MX-117)

La preparación del compuesto del título se basa en los esquemas 2 y 3 de esta invención.

Etapa A. Preparación del ácido (2S)-3-(2-bromo-fenil)-2-[(morfolina-4-carbonil)-amino]-propiónico

Se disolvió 1,0 g de L-2-bromo-fenilo (Peptech Corp.) en 6 ml de K_2CO_3 1 M seguido de 0,7 g de cloruro de morfolina-4-carbonilo (4,7 mmoles) disuelto en 20 ml de acetona. La solución clara bifásica obtenida se agitó durante 4 h, después se concentró hasta 10 ml. La solución básica resultante se extrajo con éter y la fase acuosa se acidificó con HCl 6 M. El precipitado aceitoso se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y se evaporó para producir 1,2 g (76%) de un aceite claro que cristalizó con el tiempo. Este material fue utilizado como tal en la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación del ácido (2S)-3-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-2-[(morfolina-4-carbonil)-amino]-propiónico

Se disolvieron 250 mg del ácido (2S)-3-(2-bromo-fenil)-2-[(morfolina-4-carbonil)-amino]-propiónico (etapa A) y 150 mg del ácido 4-metoxifenil borónico en 5 ml de Na_2CO_3 1 M caliente seguido de 2 ml de EtOH. La mezcla se desgasificó durante 15 minutos después de lo cual se añadieron 300 mg de Pd/C 10% de Degussa tipo E 101. La solución se calentó a reflujo durante 4 h después de lo cual se enfrió y filtró a través de una almohadilla fina de celita. Los sólidos se lavaron con alícuotas de NaOH 1 M (2 ml) y la solución acuosa se extrajo una vez con 20 ml de EtOAc. La fase acuosa se acidificó después con HCl 6 N y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos, a continuación, se combinaron y se evaporaron para dar 201 mg (73%) del producto. Este material fue utilizado como tal en la siguiente etapa.

Etapa C. Preparación del ácido (1S,5S)-morfolina-4-carboxílico [1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-(4'-metoxi-bi fenil-2-il)-etil]-amida

Este derivado se preparó a partir de (1S)-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-4-metoxi-bencenosulfonamida (XII) (ejemplo 35, etapa B) como se describió en el procedimiento general B, ácido (2S)-3-(4'-metoxi-bi fenil-2-il)-2-[(morfolina-4-carbonil)-amino]-propiónico (etapa B). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 33% (100 mg).

LC-MS: 710,3 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 39. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-bifenil-2-il-etil)-carbámico (MX-118)

La preparación del compuesto del título se basa en los esquemas 2 y 3 de esta invención.

Etapa A. Preparación del ácido (2S)-3-bifenil-2-il-2-metoxycarbonilamino-propiónico

Se disolvieron 91 mg del ácido (2S)-3-(2-bromo-fenil)-2-metoxycarbonilamino-propiónico (producto del ejemplo 31, etapa A) y 30 mg de ácido fenilborónico en 3 ml de Na₂CO₃ 1 M caliente, seguido por 2 ml de EtOH. La mezcla se desgasificó durante 15 minutos después de lo cual se añadió 150 mg de Pd/C 10% Degussa tipo E 101. La solución se calentó después a reflujo durante 4 h después de lo cual se enfrió y filtró a través de una almohadilla fina de celita. Los sólidos se lavaron con alícuotas de NaOH 1 M (2 ml) y la solución acuosa se extrajo una vez con 10 ml de EtOAc. Después, la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6N y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron después y se evaporaron para producir 86 mg (89%) del producto. Este material fue utilizado como tal en la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-bifenil-2-il-etil)-carbámico

Este derivado se preparó a partir de la (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-bencenosulfonamida (XII) (ejemplo 28, etapa D) como se describió en el procedimiento general B usando el ácido (2S)-3-bifenil-2-il-2-metoxycarbonilamino-propiónico (etapa A). El producto final fue obtenido con el 41% de rendimiento (27 mg).

LC-MS: 625,3 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 43. Preparación del ácido (1S,5S)-morfolina-4-carboxílico (1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-bifenil-2-il-etil)amida (MX-128)

Etapa A. Preparación del ácido (2S)-3-bifenil-2-il-2-[(morfolina-4-carbonil)-amino]-propiónico

Se disolvieron 300 mg del ácido (2S)-3-(2-bromo-fenil)-2-[(morfolina-4-carbonil)-amino]-propiónico (producto del ejemplo 38, etapa A) y 100 mg de ácido fenilborónico en 5 ml de Na₂CO₃ 1 M caliente seguido por 2 ml de EtOH. La mezcla se desgasificó durante 15 minutos después de agregar 300 mg de Pd/C al 10% Degussa tipo E 101. La solución se calentó después a reflujo durante 4 h después de las cuales se enfrió y filtró a través de una almohadilla fina de celita. Los sólidos se lavaron con alícuotas de NaOH 1 M (2 ml) y la solución acuosa se extrajo una vez con 20 ml de EtOAc. La fase acuosa se acidificó entonces con HCl 6 N y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron después y se evaporaron para producir 271 mg (89%) del producto. Este material se utilizó después como tal en la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación del ácido (1S,5S)-morfolina-4-carboxílico (1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-bifenil-2-il-etil)-amida

Este derivado se preparó a partir de la (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-bencenosulfonamida (XII) (ejemplo 28, etapa D) como se describió en el procedimiento general B usando el ácido (2S)-3-bifenil-2-il-2-[(morfolina-4-carbonil)-amino]-propiónico (etapa A). El producto final se obtuvo con el 54% de rendimiento (61 mg).

LC-MS: 680,1 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 52. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-[1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-(3'-fluoro-bifenil-2-il)etil]-carbámico (MX-162)

Este material fue preparado a partir de la (S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-bencenosulfonamida (XII) (ejemplo 28, etapa D) como se describió en el procedimiento general B usando el ácido (2S)-3-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-2-metoxycarbonilamino-propiónico (véase el ejemplo 56, etapa A). El producto final fue obtenido con el 33% de rendimiento (41 mg).

LC-MS: 643,3 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 56. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-[1-{5-[(3-amino-4-fluorobencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-(3'-fluoro-bifenil-2-il)etil]-carbámico (MX-178)

Etapa A. Preparación del ácido (2S)-3-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-2-metoxicarbonilamino-propiónico

Se disolvieron 200 mg del ácido (2S)-3-(2-bromo-fenil)-2-metoxicarbonilamino-propiónico (ejemplo 31, etapa A) y 100 mg del ácido 3-fluorofenilborónico en 5 ml de Na₂CO₃ 1 M caliente seguido por 2 ml de EtOH. La mezcla se desgasificó durante 15 min después de lo cual se añadió 100 mg de Pd/C 10% de Degussa tipo E 101. La solución se calentó a reflujo durante 4 h después de lo cual se enfrió y filtró a través de una almohadilla fina de celita. Los sólidos se lavaron con alícuotas de NaOH 1 M (2 ml) y la solución acuosa se extrajo una vez con 20 ml de EtOAc. La fase acuosa se acidificó después con HCL 6 N y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron después y se evaporaron para producir 210 mg del producto 99%. Este material fue utilizado como tal en la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-[1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencenosulfonil)-isobutilamino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-etil]-carbámico

Este derivado se preparó a partir de la (1S)-3-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-4-fluoro-N-isobutil-bencenosulfonamida (**XII**) (ejemplo 53, etapa C) como se describió en el procedimiento general **B** usando el ácido (2S)-3-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-2-metoxicarbonilamino-propiónico (etapa A). El producto final fue obtenido con el 26% de rendimiento (14 mg).

LC-MS: 661,2 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 57. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-[1-{5-[(4-amino-3-cloro-bencenosulfonil)isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-etil]-carbámico (MX-179)

Este derivado se preparó a partir de la (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-3-cloro-N-isobutil-bencenosulfonamida (**XII**) (ejemplo 44, etapa B) como se describió en el procedimiento general **B** usando el ácido (2S)-3-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-2-metoxicarbonilamino-propiónico (ver ejemplo 56, etapa A). El producto final fue obtenido con el 22% de rendimiento (19 mg).

LC-MS: 677,2 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 59. Preparación del éster terc-butílico del ácido (1S,5S)-[1-{5-(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-bifenil-4-il-etil]-carbámico (MX-189)

El compuesto del título se preparó a partir de la amina (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-bencenosulfonamida (**XII**) (ejemplo 28, etapa D) y el ácido (2S)-3-bifenil-4-il-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico, como se describió en el procedimiento general **E**. El producto final fue obtenido con el 67% de rendimiento.

LC-MS: 667,4 (M+H)⁺, > 95% puro

Ensayo enzimático para determinar la constante de inhibición (K_i) de los compuestos sintéticos dirigidos a la proteasa del VIH

Este es un ensayo fluorimétrico basado en la rotura por la proteasa de un sustrato con un grupo donante (EDANS) y un grupo aceptor (DABCYL) en cada lado del lugar de rotura, interactuando entre sí a través de la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) descrita por Matayoshi et al. (Science 247:954-954,1990).

Después del cálculo de V_o y V_i, la constante de inhibición (K_i) del compuesto se determina mediante la ecuación de Henderson:

$$\frac{V_o}{V_i} = 1 + \frac{[I]}{K_{iapp}} \quad \text{Where} \quad \frac{K_{iapp}}{[S]} \quad \text{donde} \quad \frac{K_m}{[S]}$$

donde V_o = velocidad inicial de la enzima

V_i = velocidad de la enzima en la presencia del compuesto inhibidor,

[I] = concentración del inhibidor, [S] = concentración de sustrato,

K_m = constante de Michaelis-Menten y K_{iapp} = K_i aparente

Se trazaron gráficas y se determinó K_i utilizando software GraphPad Prism v. 3.0.

Ensayos antivirales y de citotoxicidad in vitro

• Para evaluar la EC_{50} de nuestros compuestos, varias concentraciones del fármaco se incubaron con la célula infectada durante seis días y luego la actividad metabólica de las células se monitorizó por el ensayo MTT. (Véase A. J. Japour et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37, 1095-1101, 1993 y R. Pauwels et al. Journal of Virological Methods, 20, 309-321, 1988)

• Se utiliza la cepa viral de laboratorio NL4.3 como virus tipo silvestre y la línea celular utilizada es MT-4 que es una línea de células T altamente sensible al VIH-I. También se utilizan algunas cepas clínicas WT. Para abordar la cuestión de la resistencia se ensayaron los inhibidores con mutantes NL4.3 que están diseñados para ser resistentes a inhibidores específicos comercialmente disponibles

• El mismo ensayo MTT se utiliza para evaluar la $CCIC_{50}$ (IC_{50} del cultivo celular) de nuestros compuestos salvo que el virus se omite.

Los compuestos enumerados en la Tabla 1 fueron preparados siguiendo el esquema 1, 2, 3 o 4; y más particularmente como se describe en cada ejemplo enumerado anteriormente. Los números de los compuestos enumerados en la Tabla 1 (ej. No.) se corresponden con los números de los ejemplos presentados anteriormente. Las actividades de los compuestos figuran también numeradas en las mismas tablas, demostrando su utilidad potencial. La $CCIC_{50}$ no se muestra en la tabla, pero se encontró en el rango de 25 a 35 μM para cada uno de los inhibidores de la proteasa de VIH de esta invención. Así, en la Tabla 1 se muestran los compuestos de fórmula I en donde n, X, Y, R_1 , R_2 y R_3 son como se presentan en la Tabla 1. Los resultados K_i y EC_{50} para los compuestos de fórmula I también se presentan en la Tabla 1, lo que ilustra su utilidad potencial.

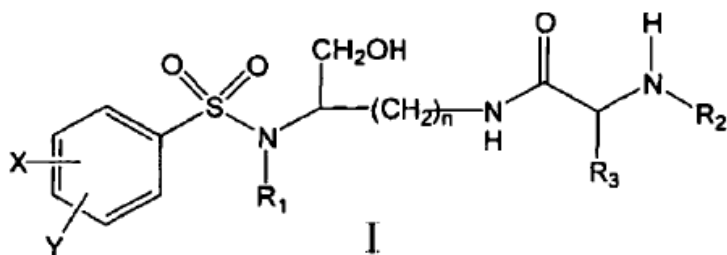
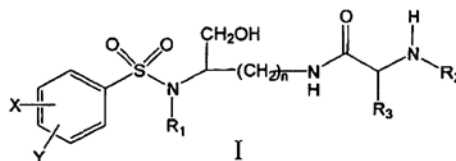


Tabla 1. Actividad anti-proteasa de los nuevos inhibidores de la aspartil proteasa del VIH según esta invención

Ej. N°	X/Y	R_1	R_2	R_3	n	K_i^*	EC_{50}^*	D, L, DL, R,S,RS
3	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	Bifenil-2-CH ₂	3	2,4	64	S,RS,
6	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	4'-CH ₃ O-bifenil-2-CH ₂	3	13		S,S
14	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	H	Bifenil-2-CH ₂	3	7,1		S,S
30	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	Bifenil-2-CH ₂	4	1,4	344	S,RS
31	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	4'-CH ₃ O-bifenil-2-CH ₂	4	0,667	118	S,S
36	4-MeO/H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	4'-CH ₃ O-bifenil-2-CH ₂	4	3,2	2185	S,S
38	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	4-Morfolino-CO	4'-CH ₃ O-bifenil-2-CH ₂	4	0,533	93	S,S
39	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	Bifenil-2-CH ₂	4	0,521	200	S,S
43	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	4-Morfolino-CO	Bifenil-2-CH ₂	4	0,598	697	S,S
52	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	3'-F-bifenil-2-CH ₂	4	0,700	152	S,S
56	4-F/3-NH ₂	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	3'-F-bifenil-2-CH ₂	4	1,3	300	S,S
57	3-Cl/4-NH ₂	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	3'-F-bifenil-2-CH ₂	4	1,7		S,S
59	4-NH ₂ /H	i-C ₄ H ₉	t-Butil-O-CO(Boc)	Bifenil-4-CH ₂	4	6,0		S,S

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



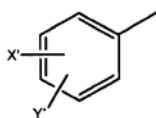
y cuando el compuesto de fórmula I comprende un grupo amino, sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

- 5 en donde n puede ser 3 o 4,

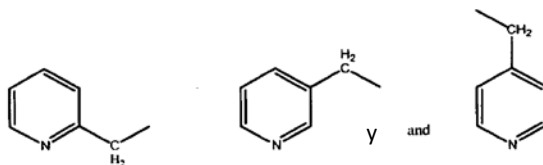
en donde X e Y, iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N-R₄R₅, NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH o X e Y definen juntos un grupo aquilenodioxo seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilenodioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilenodioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-,

donde R₁ se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo,

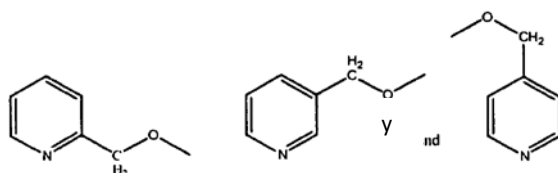
en donde R₂ puede seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo de fórmula R_{2A}-CO-, R_{2A} se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahidro-3-furanilo, 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-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula



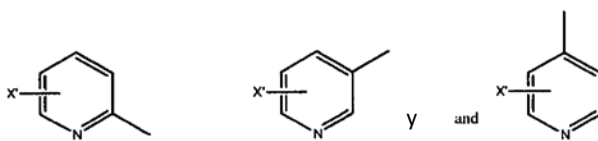
- 25 un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en



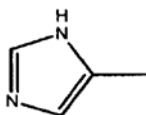
un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en



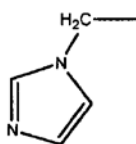
un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en



un grupo de fórmula,

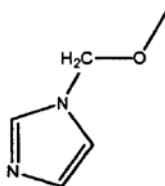


un grupo de fórmula,



5

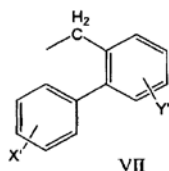
y un grupo de fórmula,



10 en donde X' e Y', iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -N-R₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

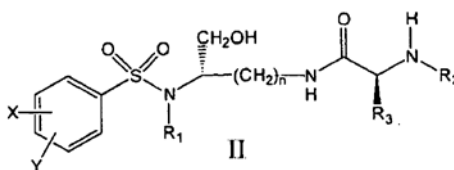
en donde R₄ y R₅, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

en donde R₃ es un grupo bifenilmetilo de fórmula VII



15

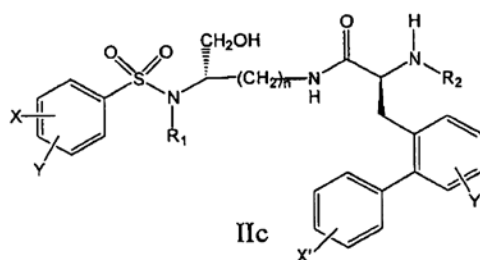
2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, que es de la fórmula II,



y cuando el compuesto de fórmula II, comprende un grupo amino, sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde n, X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X' e Y' son como se han definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 2, en donde R₁ es *iso*-butilo y n es 3 o 4.
- 5 4. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 3, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en CH₃O-CO, (CH₃)₂N-CO, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolinil-CO.
5. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 4, en donde X es 4-NH₂ e Y es H, o X es 4-F e Y es 3-NH₂
6. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X' e Y' es H.
- 10 7. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, que es de la fórmula IIc



y cuando el compuesto de fórmula IIc comprende un grupo amino, sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

- 15 en donde X e Y, iguales o diferentes, pueden seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N-R₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH, o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxo seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilenodioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilenodioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-,

y en donde n, R₁, R₂, R₄, R₅, X' e Y' son como se han definido en la reivindicación 1.

- 20 8. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 7, en donde R₁ es *iso*-butilo.
9. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 8, en donde n es 4.
10. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 9, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en CH₃O-CO, (CH₃)₂N-CO, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolinil-CO.
- 25 11. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 10, en donde X es 4-NH₂ e Y es H, X' es H e Y' es H.
12. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 10, en donde X es 3-NH₂ e Y es 4-F, X' es H e Y' es H.
13. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 10, en donde X es 4-NH₂, Y es 3F, X' es H e Y' es H.
- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
15. Una composición farmacéutica como se ha definido en la reivindicación 14, que comprende además otro agente terapéutico o profiláctico.
- 35 16. Una composición farmacéutica como se ha definido en la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico o profiláctico se selecciona del grupo que consiste en los polisacáridos polisulfatados, sT4 (CD4 soluble), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), ganciclovir, dideoxicitidina, fosfonoformiato trisódico, eflornitina, ribavirina, aciclovir, interferón alfa, trimenotrexato, Ro 31-8959 (Saquinavir), L-735,524 (Indinavir), AG-1343 (Nelfinavir), A-84538 (Ritonavir), ABT-378/r (Lopinavir), VX-478 (Amprenavir),

propiramina, anticuerpos de interferón alfa antihumano, IL-2, GM-CSF, metionina-encefalina, interferón alfa, dietilditiocarbamato sódico, factor de necrosis tumoral, naltrexona, rEPO, e isetionato de pentamidina.

- 5 17. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición farmacéutica como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, para uso en la inhibición de la aspartil proteasa del VIH, o para el tratamiento o profilaxis de la infección de VIH.