

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 304

REQUERENTE: ABBOTT LABORATORIES, norte-americana, com sede em One Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-3500, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Compostos inibidores de proteases retrovirais, sua preparação e uso e composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Hing L. Sham, Dale J. Kempf, Daniel W. Norbeck e Chen Zhao

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América em 27 de Março de 1991 sob o nº 675 780

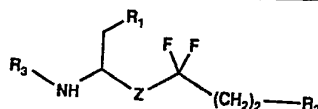


PATENTE N° 100 304

"Compostos inibidores de proteases retrovirais, sua preparação e uso e composições farmacêuticas que os contêm"

R E S U M O

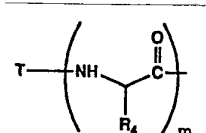
O presente invento refere-se a compostos com a fórmula:



na qual R_1 é alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo ou seus derivados substituídos nos quais o grupo alquilo inferior, cicloalquilo ou fenilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo;

R_2 é fenilo, um grupo heterocíclico aromático ou fenilo substituído em que o anel fenilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo;

R_3 é



na qual m é 0 a 3 e R_4 é seleccionado, independentemente em cada ocorrência, de entre hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo e aminocarbonilalquilo e

V

||

T é



na qual R_6 é arilo, um grupo heterocíclico ou arilo substituído



em que o anel arilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxi, alcoxi, tioalcoxi e halo, V é O ou S, W é CH_2 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{D}-\text{CH}=\text{CH}-$ em que D é O, S ou NH e Y está ausente, O, S ou $\text{N}(\text{R}_7)$ em que R_7 é hidrogénio ou alquilo inferior; ou T é $\text{R}_{15}\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}_{15}\text{C}(\text{S})-$ ou $\text{R}_{15}\text{S}(\text{O})_2-$ em que R_{15} é alquilo inferior, arilo ou um grupo heterocíclico; e

Z é $-\text{C}(\text{O})-$ ou $-\text{CH}(\text{OH})-$; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; com a condição de que o composto seja diferente de 5- $-(\text{N-benziloxicarbonilisoleucil})\text{amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano}$. Estes compostos são inibidores de proteases retrovirais.

O invento refere-se também ao uso destes compostos e composições para a inibição de uma protease retroviral e para o tratamento de uma infecção pelo HIV.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Este é uma continuação em parte do pedido de patente dos E.U.A. nº de série 518730, depositado em 9 de Maio, 1990, o qual é uma continuação em parte do pedido de patente dos E.U.A. nº de série 456124, depositado em 22 de Dezembro, 1989, o qual é uma continuação em parte do pedido de patente dos E.U.A. nº de série 405604, depositado em 8 de Setembro, 1989, o qual é uma continuação em parte do pedido de patente dos E.U.A. nº de série 355945, depositado em 23 de Maio, 1989.

Campo Técnico

Este invento foi realizado com apoio do governo sob o contrato nº AI27220-01 concedido pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases. O governo possui certos direitos neste invento.

O presente invento refere-se a novos compostos e a uma composição e processo para a inibição de proteases retrovirais e em particular para a inibição da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a uma composição e processo para o tratamento de uma infecção retroviral e em particular uma infecção pelo HIV, processos para preparar estes compostos e intermediários sintéticos empregues nestes processos.

Antecedentes na arte

Os retrovírus são aqueles vírus que utilizam um intermediário de ácido ribonucleico (ARN) e um ácido desoxi-ribonucleico (ADN)-polimerase dependente de ARN, transcriptase inversa, durante o seu ciclo de vida. Os retrovírus incluem, mas não estão limitados a vírus do ARN da família Retroviridae, e também aos vírus de ADN das famílias Hepadnavirus e Caulimovirus. Os retrovírus provocam uma variedade de estados de doença no Homem, em animais e em plantas. Alguns dos retrovírus mais importantes do ponto de vista patológico incluem os vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2), os quais provocam a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) no Homem, o vírus da hepatite B, o qual provoca hepatite e carcinomas hepáticos no

Homem, os vírus I, II, IV e V linfotróficos da célula T humana, os quais provocam leucemia celular aguda humana, e os vírus de leucemia bovina e felina os quais provocam leucemia em animais domésticos.

As proteases são enzimas que clivam proteínas em ligações peptídicas específicas. Muitas funções biológicas são controladas ou mediadas por proteases e pelos seus inibidores de proteases complementares. Por exemplo, a protease renina cliva o péptido angiotensinogénio para produzir o péptido angiotensina I. A angiotensina I é ainda clivada pela protease enzima de conversão da angiotensina (ACE) para formar o péptido hipotensivo angiotensina II. Sabe-se que os inibidores de renina e da ACE reduzem a pressão sanguínea elevada in vivo. Um inibidor de uma protease retroviral deve proporcionar um agente terapêutico para doenças provocadas pelos retrovírus.

Os genomas dos retrovírus codificam uma protease que é responsável pelo processamento proteolítico de um ou mais precursores de poliproteínas tais como os produtos dos genes pol e gag. Ver Wellink, Arch. Virol. 98 1 (1988). As proteases retrovirais processam, mais comumente, o precursor gag em proteínas do núcleo, e processam também o precursor pol em transcriptase inversa e protease retroviral. Em adição, as proteases retrovirais são específicas de sequência. Ver Pearl, Nature 328 482 (1987).

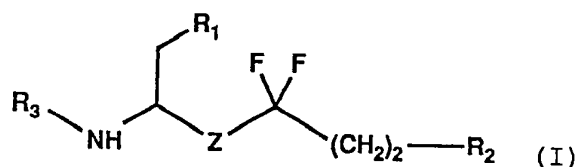
O processamento correcto do precursor de poliproteínas pela protease retroviral é necessário para a montagem de viriões infecciosos. Mostrou-se que a mutagénese in vitro que produz vírus deficientes em protease leva à produção de formas imaturas de núcleos que carecem de infectividade. Ver Crawford, J. Virol. 53 899 (1985); Katoh, et al., Virology 145 280 (1985). Portanto, a inibição de proteases retrovirais proporciona um objecto atractivo para a terapia antiviral. Ver Mitsuya, Nature 325 775 (1987).

Os tratamentos correntes para as doenças virais envolvem

usualmente a administração de compostos que inibem a síntese de ADN viral. Os tratamentos correntes para a SIDA (Dagani, Chem. Eng. News, 23 de Novembro, 1987 pp. 41-49) envolvem a administração de compostos tais como a 2',3'-didesoxicitidina, o fosfonoformato tri-sódico, o 21-tungsto-9-antimoniato de amónio, a 1-beta-D-ribofuranosil-1,2,4-triazolo-3-carboxamida, a 3'-azido-3'-desoxitimidina, e a adriamicina, que inibem a síntese de ADN viral; compostos tais como a AL-721 e o poliaminoacetato os quais podem evitar a penetração do HIV na célula hospedeira; e compostos que tratam as infecções oportunistas provocadas pela imunossupressão resultante da infecção pelo HIV. Nenhum dos correntes tratamentos da SIDA provou ser totalmente eficaz no tratamento e/ou inversão da doença. Em adição, muitos dos compostos correntemente utilizados para tratar a SIDA provocam efeitos laterais adversos incluindo baixa contagem de plaquetas, toxicidade renal e citopenia da medula óssea.

Descrição do invento

De acordo com o presente invento, há compostos inibidores de proteases retrovirais de fórmula:

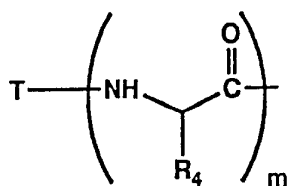


na qual R_1 é alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo ou seus derivados substituídos nos quais o grupo alquilo inferior, cicloalquilo ou fenilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo;

R_2 é fenilo, um grupo heterocíclico aromático ou fenilo substituído em que o anel fenilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo;

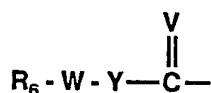


R_3 é



na qual m é 0 a 3 e R_4 é seleccionado, independentemente em cada ocorrência, de entre hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo e aminocarbonilalquilo e

T é



na qual R_6 é arilo, um grupo heterocíclico ou arilo substituído em que o anel arilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxil, alcoxil, tioalcoxil e halo, V é O ou S , W é CH_2 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{D}-\text{CH}=\text{CH}-$ em que D é O , S ou NH e Y está ausente, O , S ou $\text{N}(\text{R}_7)$ em que R_7 é hidrogénio ou alquilo inferior; ou T é $\text{R}_{15}\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}_{15}\text{C}(\text{S})-$ ou $\text{R}_{15}\text{S}(\text{O})_2-$ em que R_{15} é alquilo inferior, arilo ou um grupo heterocíclico; e

Z é $-\text{C}(\text{O})-$ ou $-\text{CH}(\text{OH})-$; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; com a condição de que o composto seja diferente de 5-(N-benziloxicarbonilisoleucil)amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano.

Os compostos deste invento que possuem um átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de enantiómeros puros ou na forma de misturas racémicas. Os compostos deste invento que possuem dois ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir na forma de diastereómeros puros, misturas de diastereómeros, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos. O presente invento inclui dentro do seu âmbito todas as formas isoméricas. Os termos configuração "S" e "R", quando aqui utilizados, são como definidos pela IUPAC



1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30.

Os termos "Gly" e "Val", quando aqui utilizados, referem-se a glicina e valina, respectivamente. Em geral, as abreviaturas de aminoácidos aqui utilizadas seguem a IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature for amino acids and peptides (Eur. J. Biochem. 1984, 158 9-31).

O termo "alquilo inferior", quando aqui utilizado, refere-se a radicais alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono incluindo, mas não limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo e similares.

O termo "cicloalquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um anel alifático possuindo 3 a 7 átomos de carbono incluindo, mas não limitado a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e similares.

O termo "arilo", quando aqui utilizado, refere-se a um sistema de anel carbocíclico, monocíclico ou bicíclico possuindo um ou mais anéis aromáticos incluindo, mas não limitado a, fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indanilo e similares.

O termo "arilalquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um grupo arilo ligado a um radical alquilo inferior incluindo, mas não limitado a, benzilo, 1-naftilmetilo e similares.

O termo "alquilamino", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ligado a um radical NH.

O termo "dialquilamino", quando aqui utilizado, refere-se a $-NR_{30}R_{31}$ em que R_{30} e R_{31} são seleccionados, independentemente um do outro, de entre grupos alquilo inferior.



O termo "anel heterocíclico" ou "heterocíclico", quando aqui utilizados, referem-se a qualquer anel de 3 ou 4 membros contendo um heteroátomo seleccionado de entre oxigénio, azoto e enxofre; ou a um anel de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três átomos de azoto; um átomo de azoto e um átomo de enxofre; ou um átomo de azoto e um átomo de oxigénio. O anel de 5 membros possui 0-2 ligações duplas e o anel de 6 membros possui 0-3 ligações duplas. Os heteroátomos azoto podem estar opcionalmente quaternizados. O termo "heterocíclico" inclui também grupos bicíclicos nos quais qualquer um dos aneis heterocíclicos anteriores está fundido com um anel benzeno ou um anel ciclo-hexano ou outro anel heterocíclico. Os heterocíclicos incluem: pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidalinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo e benzotienilo.

Os heterocíclicos podem ser não substituídos ou monosubstituídos ou dissustituídos com substituintes seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre hidroxí, halo, oxo ($=O$), alquilimino ($R^*N=$ em que R^* é um grupo alquilo inferior), amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, polialcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, $-COOH$, $-SO_3H$ e alquilo inferior. Para além disso, os heterociclos contendo azoto podem estar N-protegidos.

O termo "halo" ou "halogéneo", quando aqui utilizado, refere-se a $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$.

Os termos "alcoxi" e "tioalcoxi", quando aqui utilizados, referem-se a $R_{32}O-$ e $R_{32}S-$, respectivamente, em que R_{32} é um grupo alquilo inferior ou benzilo.

O termo "polialcoxi", quando aqui utilizado, refere-se a



-OR₃₃ em que R₃₃ é uma cadeia linear ou ramificada contendo 1-5 ligações C_n'-O-C_n'', em que n' e n'' são seleccionados, independentemente um do outro, de entre 1 a 3, incluindo, mas não limitado a, metoxietoximetoxi, metoximetoxi e similares.

O termo "haloalquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior no qual um ou mais dos átomos de hidrogénio estão substituídos por halogéneo incluindo, mas não limitado a, clorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluoroetilo e similares.

O termo "cicloalquilalquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo cicloalquilo incluindo, mas não limitado a, ciclo-hexilmetilo e similares.

O termo "hidroxialquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo hidroxil (-OH).

O termo "alcoxialquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo alcoxi.

O termo "tioalcoxialquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo alcoxil.

O termo "aminoalquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo amino (-NH₂).

O termo "alquilaminoalquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo alquilamino (i.e., R₄₀NH- em que R₄₀ é alquilo inferior).

O termo "dialquilaminoalquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo dialquilamino (i.e., R₄₁R₄₂N- em que R₄₁ e R₄₂ são

selecionados, independentemente um do outro, de entre alquilo inferior).

O termo "carboxialquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo carboxilo ($-\text{COOH}$).

O termo "alcoxicarbonilalquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo alcoxicarbonilo (i.e., $\text{R}_{43}\text{OC(O)}-$ em que R_{43} é alquilo inferior).

O termo "aminocarbonilalquilo", quando aqui utilizado, refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo aminocarbonilo (i.e., $-\text{C(O)NH}_2$).

O termo "N-protetido" ou "grupo N-protector", quando aqui utilizado, refere-se àqueles grupos com que se pretende proteger a extremidade N de um aminoácido ou péptido ou para proteger um grupo amino contra reacções indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Os grupos N-protectores compreendem carbamatos, amidas, derivados de N-alquilo, derivados de aminoacetal, derivados de N-benzilo, derivados de imina, derivados de enamina e derivados do heteroátomo N, todos eles estão descritos em Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis, "John Wiley & Sons, New York (1981), o qual se incorpora aqui para referência. Em particular, os grupos N-protectores incluem formilo, benzoílo, pivaloílo, benzilo, fenilsulfonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (Cbz) e similares.

Os compostos representativos do invento incluem:

5(S)-(N-benziloxicarbonil-(L)-isoleucil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-benziloxicarbonil-(L)-terc-leucil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-benziloxicarbonil-(L)-asparaginil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;



5(S)-(N-benziloxicarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(2-piridil)metoxicarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(3-piridil)metoxicarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(4-piridil)metoxicarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(2-piridilmetil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(3-piridilmetil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(4-piridilmetil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(2-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(3-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(4-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-(2-(2-piridil)etanossulfonil)-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
5(S)-(N-acetilglicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano; e
5(S)-(N-(metanossulfonil)-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano.

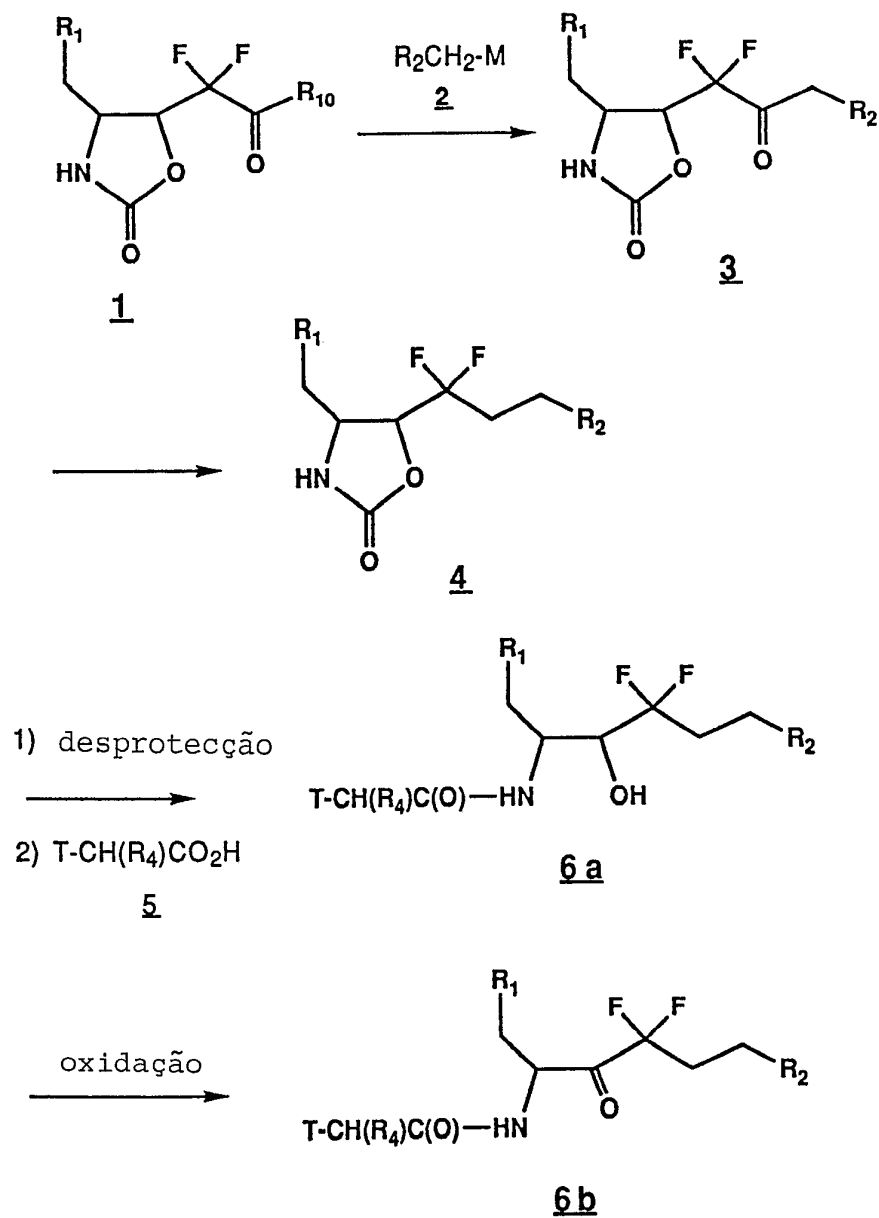
Os compostos do invento podem ser preparados como esboçado nos processos mostrados nos esquemas I e II. De acordo com o esquema I, faz-se reagir oxazolidinona 1 (em que R_1 é definido como anteriormente e R_{10} é um grupo activador, tal como $-N(OCH_3)$ (CH_3) e similares) com um reagente organometálico R_2CH_2M (2) (em que R_2 é definido como anteriormente e M é um ião metálico, por exemplo, R_2CH_2Li , R_2CH_2MgCl e similares). Pode-se preparar a oxazolidinona 1 de acordo com o procedimento descrito no Pedido de Patente Europeia N° EP402646, publicado em 19 de Dezembro, 1990 (pedido de patente dos E.U.A. N° de série 518730, depositado em 9 de Maio, 1990, o qual se incorpora aqui para



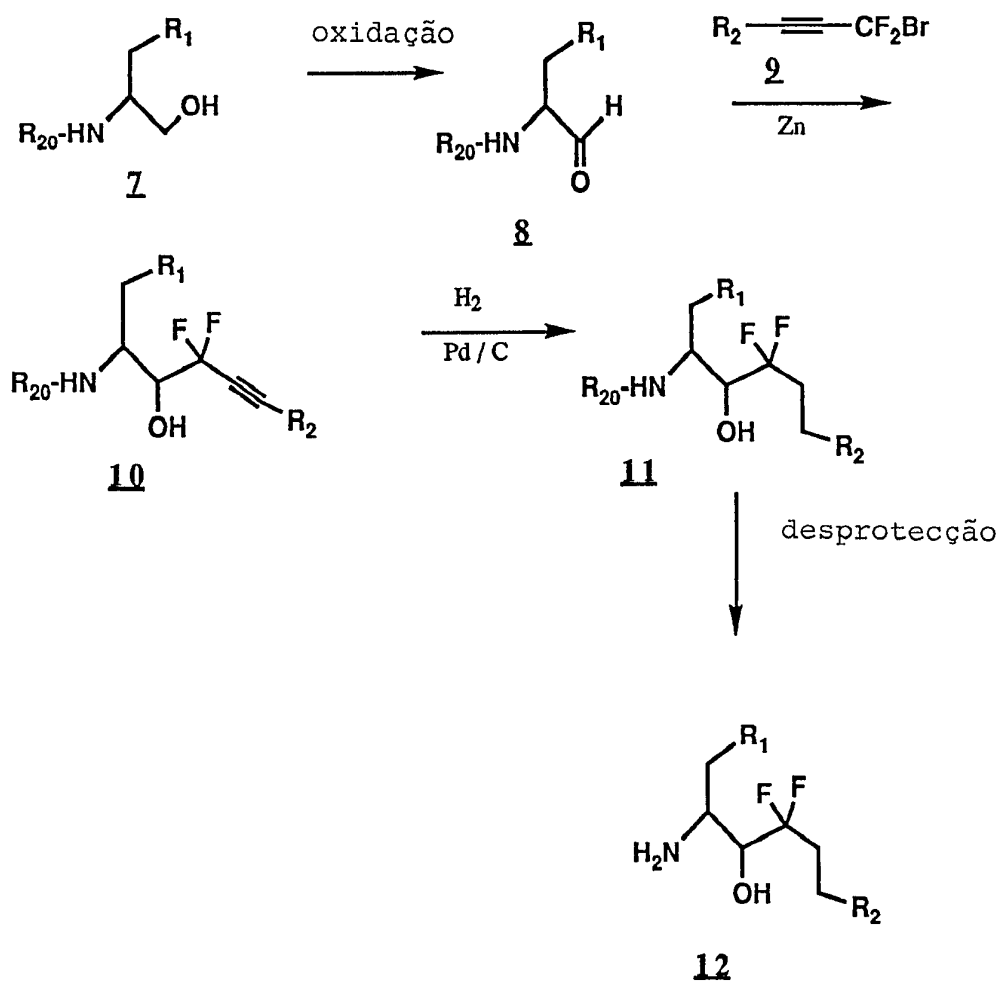
referência). Converte-se então a difluorocetona 3 no composto 4 (por exemplo, por redução ao álcool, formação do mesilato, eliminação na olefina e hidrogenação). A desprotecção do composto 4 (por exemplo, por tratamento com hidróxido de bário e similares), seguida por acoplamento com o ácido carboxílico 5, ou um seu derivado activado, proporciona o difluoroalcool 6a. A oxidação de 6a (por exemplo, com $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ /ácido acético e similares) proporciona 6b.

O esquema II ilustra um processo alternativo para a preparação da forma desprotegida de 4 (i.e., 12). Oxida-se o aminoalcool N-protegido 7 (R_1 é definido como anteriormente e R_2 é um grupo N-protector, por exemplo, t-butiloxicarbonilo) (por exemplo, por oxidação de Swern) para proporcionar o aldeído 8. A reacção do aldeído 8 com acetileno substituído 9 (R_2 é definido como anteriormente) e zinco num solvente inerte proporciona o difluoroalcool 10. A hidrogenação de 10 dá 11, o qual pode ser desprotegido para proporcionar 12.

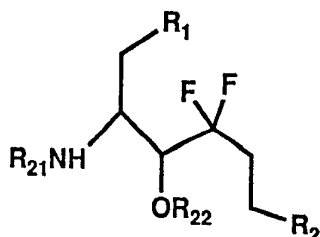
ESQUEMA I



ESQUEMA II



Os intermediários úteis para a preparação dos compostos I incluem compostos de fórmula:



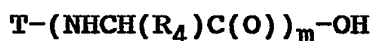
na qual R_1 é alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo ou seus derivados substituídos nos quais o grupo alquilo inferior, cicloalquilo ou fenilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo;

R_2 é fenilo, um grupo heterocíclico aromático ou fenilo substituído em que o anel fenilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo;

R_{21} é hidrogénio ou um grupo N-protector; e

R_{22} é hidrogénio, ou R_{21} e R_{22} , tomados conjuntamente, são $-C(O)-$.

Outros intermediários úteis para a preparação dos compostos I incluem os compostos de fórmula:



na qual m é 0 a 3 e R_4 é seleccionado, independentemente em cada ocorrência, de entre hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo e aminocarbonilalquilo e



na qual R_6 é arilo, um grupo heterocíclico ou arilo substituído em que o anel arilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de



entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo, V é O ou S, W é CH₂, -CH₂CH₂-, -CH=CH- ou -D-CH=CH- em que D é O, S ou NH e Y está ausente, O, S ou N(R₇) em que R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior; ou T é R₁₅C(O)-, R₁₅C(S)- ou R₁₅S(O)₂- em que R₁₅ é alquilo inferior, arilo ou um grupo heterocíclico; ou um halogeneto de ácido ou um seu derivado éster activado.

Os derivados halogenetos de ácido dos intermediários anteriores incluem o cloreto de ácido. Os derivados éster activados dos intermediários anteriores incluem ésteres activados comumente utilizados pelos peritos na arte para a activação de grupos ácido carboxílico para o acoplamento com uma amina para formar uma ligação peptídica incluindo, mas não limitados a, anidridos derivados de ácido fórmico e acético, anidridos derivados de halogenetos de alcóxicarbonilo tais como o cloreto de isobutiloxycarbonilo e similares, ésteres derivados de N-hidroxissuccinimida, ésteres derivados de N-hidroxiftalimida, ésteres derivados de N-hidroxibenzotriazolo, ésteres derivados de N-hidroxí-5-norborneno-2,3-dicarboxamida, ésteres derivados de 4-nitrofenol, ésteres derivados de 2,4,5-triclorofenol e similares.

Os exemplos seguintes servirão ainda para ilustrar a preparação dos novos compostos do invento.

Exemplo 1

5(S)-(N-Benziloxycarbonil-(L)-valinil)-amino-1-(2-piridil)-
-6-fenil-3,3-difluoro-4-oxo-hexano

1A. 4(S)-Benzil-5(R)-(2'-(2',2'-difluoro-N'-metoxi-N'-metil-acetamido)-2-oxazolidinona

A uma solução de 1,36 g do derivado 2-oxazolidinona do ácido 4(S)-amino-5-fenil-2,2-difluoro-3(R)-hidroxipentanóico (Pedido de Patente Europeia nº EP402646, publicado em 19 de Dezembro, 1990) em 20 ml de dimetilformamida (DMF) adicionou-se sucessivamente, 615 mg de hidrocloreto de N,O-dimetil-hidroxilamina, 2,11 ml de trietilamina e 1,47 g de hidrocloreto



de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o solvente em vácuo e extractou-se o resíduo com acetato de etilo e lavou-se sucessivamente com carbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado, depois secou-se e concentrou-se. A cromatografia em sílica gel (20% de acetato de etilo/cloreto de metileno) proporcionou 1,3 g do produto desejado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,85 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 5,10 (s largo, 1H), 7.25 (m, 5H).

1.B 4(S)-Benzil-5(R)-(3'-(3',3'-difluoro-2'oxo-1'-(2-piridil)-propil))-2-oxazolidinona

A 500 mg do produto do exemplo 1A em 10 ml de tetra-hidrofurano (THF) a -78°C , adicionou-se uma solução do derivado de lítio de 2-picolina (preparado por adição de 2,5 ml de uma solução 1,6 M de n-BuLi em hexano a 0,39 ml de 2-picolina em 5 ml de THF a -78°C). Após agitação durante 30 minutos a -78°C , e depois durante 30 minutos a -10°C , interrompeu-se a reacção por adição de solução de cloreto de amónio aquosa saturada. Extractou-se então esta mistura com acetato de etilo. Secaram-se as fases orgânicas combinadas e concentraram-se. A cromatografia em sílica gel (2-5% de metanol/cloreto de metileno) proporcionou 405 mg do produto desejado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,80 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (s largo, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,05-7,30 (m, 7H), 7,70 (m, 1H), 8,05 (d, 1H).

1C. 5(S)-amino-1-(2-piridil)-6-fenil-3,3-difluoro-4(R)-hidroxihexano

A 150 mg do produto do exemplo 1B em metanol a 0°C , adicionou-se uma solução de 30 mg de boro-hidreto de sódio em 10 ml de metanol. Após agitação durante 30 minutos, isolou-se o produto. Tratou-se o produto bruto com 1,1 equivalentes de trietilamina e 1,0 equivalentes de cloreto de metanossulfonilo em cloreto de metileno para proporcionar o derivado mesilato. Tratou-se o mesilato bruto com 5 equivalentes de DBU em 5 ml de tolueno a 80°C para proporcionar a olefina. Hidrogenou-se a olefina utilizando 10% de Pd/C como catalisador e metanol como

solvente. Hidrolisou-se o produto resultante utilizando hidróxido de bário em dioxano/água 1:1 para proporcionar o produto desejado. Espectro de massa: (M+1)=307.

1.D 5(S)-(N-Benziloxicarbonil-(L)-valinil)-amino-1-(2-piridil)-6-fenil-3,3-difluoro-4-oxo-hexano

A 100 mg do produto resultante do exemplo 1C em 5 ml de DMF adicionou-se, sucessivamente, 100 mg de N-benziloxicarbonil-(L)-valina, 160 mg de HOBt, 0,117 ml de trietilamina e 160 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Isolou-se o produto e purificou-se por cromatografia em sílica gel (2% de metanol/cloreto de metileno) para proporcionar 145 mg do álcool bruto, o qual se oxidou por dissolução em 5 ml de ácido acético e adição de 1,1 equivalentes de dicromato de sódio (Synthesis, 466(1989)), resultando o produto desejado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,81 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,50-3,30 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,20 (d largo, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,30 (d largo, 1H), 7,10-7,35 (m, 7H), 7,60 (m, 1H), 8,50 (m, 1H). Espectro de massa: (M+1)=538.

Exemplo 2

5(S)-(N-(2-piridil)-metoxycarbonil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano

Desprotegeu-se a 4(S)-benzil-5(R)-(3'-(3',3'-difluoro-1'-fenilpropil)-2-oxazolidinona (Pedido de Patente Europeia nº EP402646, publicado em 19 de Dezembro, 1990) por tratamento com hidróxido de bário. Acoplou-se o difluoroaminoalcool resultante a 5-(N-(2-piridil)metoxycarbonil)valina utilizando N-etil-N'-(dimetilaminopropil)carbodiimida, 1-hidroxibenzotriazolo e trimetilamina em dimetilformamida (DMF). A oxidação do composto resultante de acordo com o exemplo 1D utilizando dicromato de sódio em ácido acético proporcionou o composto desejado (65%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,82 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,95 (q, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,20 (d largo, 1H), 7,10-7,30 (m, 12H), 7,70 (t, 1H), 8,60 (d, 1H).



Exemplo 3

5(S)-(N-(2-Piridil)-metilaminocarbonil-(L)-valinil)-amino-3,3-
-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano

Utilizando o procedimento do exemplo 2, mas substituindo a 5-(N-(2-piridil)-metoxycarbonil)-valina por 5-(N-(2-piridil)-metilaminocarbonil)-valina preparou-se o composto desejado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,82 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,80-3,30 (m, 4H), 4,10 (q, 1H), 4,45 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,55 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 12H), 7,65 (m, 1H), 8,50 (m, 1H).

Exemplo 4

5(S)-(N-Benziloxycarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-
1,6-difenil-4-oxo-hexano

Utilizando o procedimento do exemplo 2, mas substituindo a 5-(N-(2-piridil)-metoxycarbonil)-valina por 5-(N-Cbz-glicil)-valina preparou-se o produto desejado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,80 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,70-3,30 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 4,20 (q, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,30 (m, 2H), 7,12-7,38 (m, 15H).

Exemplo 5

N-t-Butiloxycarbonil-(1,6-difenil-3,3-difluoro-
-4(R,S)-hidroxi-5(S)-amino-hexino

A uma solução de 1 g de Boc-fenilalaninal em 12 ml de THF adicionou-se 1,05 g de pó de zinco e 0,16 g de cloreto mercuríco. A esta solução sonicada adicionou-se uma solução de 0,25 g de bromodifluorometilfenilacetileno em 4 ml de THF durante um período de uma hora. Filtrou-se o excesso de zinco e concentrou-se o filtrado e lavou-se com solução de KHSO_4 aq. a 10%. A extração com EtOAc (3 x 100 ml), a secagem com Na_2SO_4 anidro e a evaporação do solvente em vácuo, proporcionaram um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para dar 1,09 g do produto desejado (68%). Espectro de massa: $(\text{M}+1) = 402$. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,34 (s, 9H), 2,95-3,20 (m, 2H), 3,90-4,10 (m, 2H), 5,05 (d largo, 1H), 7,25-7,50 (m, 10H).



Exemplo 6

N-t-Butiloxicarbonil-(1,6-difenil-3,3-difluoro-
-4(R,S)-hidroxi-5(S)-amino-hexano

A uma suspensão de 21 mg de paládio a 10% sobre carbono adicionou-se uma solução de metanol do produto resultante do exemplo 5. Agitou-se a suspensão vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogénio. Após uma hora, retirou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado para dar 81 mg (95%) do produto desejado. Espectro de massa: $(M + 1) = 406$. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,40 (s, 9H), 2,25 (m, 2H), 2,70-3,10 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,70(m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,90 (d largo, 1H), 7,25 (m, 10H).

Exemplo 7

1,6-Difenil-3,3-difluoro-4(R,S)-hidroxi-5(S)-amino-hexano

A 1 g do produto resultante do exemplo 6 adicionou-se 5 ml de ácido trifluoroacético e 5 ml de diclorometano. Após uma hora à temperatura ambiente, concentrou-se a solução num óleo. Dissolveu-se o óleo em 100 ml de EtOAc e lavou-se com solução de NaHCO_3 saturada. Secou-se a camada orgânica com Na_2SO_4 anidro e a evaporação do solvente em vácuo proporcionou um sólido branco, 740 mg (98%). Espectro de massa: $(M+1) = 306$.

Exemplo 8

5(S)-(N-(2-(2-Piridil)etanossulfonil)-glicil-(L)-valinil)-amino-
-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano

O acoplamento de N-(2-(2-piridil)etanossulfonil)-glicil-valina ao produto resultante do exemplo 7 utilizando o procedimento do exemplo 2, seguido por oxidação com dicromato de sódio em ácido acético proporcionaram o produto desejado. Espectro de massa: $(M+1) = 629$. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,75 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 3,30 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,68 (d largo, 2H), 4,20 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,20 (m, 12H), 7,60 (m, 1H), 8,50 (d, 1H).



Exemplo 9

5(S)-(N-Acetilglicil-(L)-valinil)-amino-3,3-
-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano

Utilizando o procedimento descrito no exemplo 8, mas substituindo o N-(2-(2-piridil)etanossulfonil)-glicil-valina por N-acetil-glicil-valina, preparou-se o produto desejado. Espectro de massa: (M+1) = 502. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,80 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,40 (t, 2H), 7,25 (m, 10H).

Exemplo 10

5(S)-(N-(Metanossulfonil)-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-
-1,6-difenil-4-oxo-hexano

Utilizando o procedimento descrito no exemplo 8, mas substituindo o N-(2-(2-piridil)etanossulfonil)-glicil-valina por N-(metanossulfonil)-glicil-valina, preparou-se o produto desejado. Espectro de massa: (M+1) = 538. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,81 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,30 (dd, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,25 (m, 10H).

Exemplo 11

Utilizando os processos esboçados anteriormente, prepararam-se os compostos seguintes:

- (a) 5-(N-benziloxicarbonil-(L)-isoleucil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
- (b) 5-(N-benziloxicarbonil-(L)-terc-leucil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
- (c) 5-(N-benziloxicarbonil-(L)-asparaginil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
- (d) 5(S)-(N-(2-piridil)metoxycarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
- (e) 5(S)-(N-(3-piridil)metoxycarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
- (f) 5(S)-(N-(4-piridil)metoxycarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;



- (g) 5(S)-(N-(2-piridilmetil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
- (h) 5(S)-(N-(3-piridilmetil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
- (i) 5(S)-(N-(4-piridilmetil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
- (j) 5(S)-(N-(2-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;
- (k) 5(S)-(N-(3-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano; e
- (l) 5(S)-(N-(4-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

Ensaio fluorogénico para análise de inibidores da protease
do HIV

Pode-se determinar a potência inibidora dos compostos do invento pelo processo seguinte.

Dissolve-se um composto do invento em DMSO e dilui-se ainda uma pequena alíquota com DMSO a 100 vezes a concentração final desejada para o teste. Realiza-se a reacção num tubo de 6 x 50 mm num volume total de 300 microlitros. As concentrações finais dos componentes no tampão reaccional são: acetato de sódio 125 mM, cloreto de sódio 1 M, ditiotreitól 5 mM, albumina de soro bovino 0,5 mg/ml, substrato fluorogénico 1,3 μ M, dimetilsulfóxido 2% (v/v), pH 4,5. Após a adição do inibidor, coloca-se a mistura reaccional no porta-células do fluorómetro e incuba-se a 30°C durante vários minutos. Inicia-se a reacção por adição de uma pequena alíquota de protease de HIV fria. Regista-se a intensidade de fluorescência (excitação a 340 nm, emissão a 490 nm) como função do tempo. Determina-se a velocidade da reacção para os primeiros seis a oito minutos. A velocidade observada é directamente proporcional ao número de moles de substrato clivadas por unidade de tempo. O IC₅₀ é a concentração de composto de teste necessária para inibir a protease em 50%.

Substrato fluorogénico: Dabcyl-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-



Gln-EDANS em que DABCYL = ácido 4-(4-dimetilaminofenil)-azobenzóico e EDANS = ácido 5-((2-aminoetil)amino)naftaleno-1-sulfónico.

A tabela 1 mostra as potências inibidoras de compostos do invento contra a protease do HIV-1.

TABELA 1

<u>Composto do exemplo</u>	<u>IC₅₀ (nM)</u>
1	14
2	2,2
3	2,9
4	1,0
8	2,5
9	3,2
10	2,2
11c	21

Os resultados indicam que os compostos são eficazes como inibidores da protease do HIV-1.

Actividade antiviral

Pode-se determinar a actividade anti-HIV dos compostos do invento em células MT4 de acordo com o procedimento de Pauwels et al., (J. Virol. Methods 1988, 20, 309). O IC₅₀ é a concentração de composto que dá 50% de inibição do efeito citopático do HIV. O LC₅₀ é a concentração de composto para a qual 50% das células permanecem viáveis.

A tabela 2 mostra as potências inibidoras de compostos do invento contra o HIV-1_{3B} em células MT4.

(segue Tabela)



Tabela 2

<u>Composto do exemplo</u>	<u>IC₅₀ (μM)</u>	<u>LC₅₀ (μM)</u>
1	5,7	>100
2	6,3	21
3	7,6	>100
4	1,9	>100
8	4,9	>100
9	8,6	>100
10	4,3	>100
11c	10,4	>100

Os resultados indicam que os compostos são eficazes como inibidores do efeito citopático do HIV em culturas celulares.

Podem-se utilizar os compostos do presente invento na forma de sais derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Estes sais incluem, mas não estão limitados aos seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanossulfonato, gluco-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidro-ideto, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato e undecanoato. Os grupos contendo azoto básico podem também ser quaternizados com agentes tais como halogenetos de alquilo inferior, tais como cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo e butilo; sulfatos de dialquilo tais como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e diamilo, halogenetos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearilo, halogenetos de aralquilo como brometos de benzilo e fenetilo, e outros. Obtêm-se assim produtos solúveis ou dispersáveis em água ou óleo.

Os exemplos de ácidos que se podem empregar para formar sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e ácidos orgânicos tais como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico e ácido cítrico. Outros sais incluem sais com metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, tais como sódio, potássio, cálcio ou magnésio ou com bases orgânicas.

Os compostos do invento são úteis para a inibição de uma protease retroviral, em particular a protease do HIV, in vitro ou in vivo. Os compostos do presente invento são também úteis para o tratamento ou profilaxia de doenças causadas por retrovírus, especialmente a síndrome da imunodeficiência adquirida ou uma infecção pelo HIV no Homem ou noutro mamífero.

A dose total diária administrada a um hospedeiro numa única dose ou em doses divididas pode ser em quantidades de, por exemplo, entre 0,001 e 100 mg/kg de peso corporal diariamente e mais usualmente de 0,1 a 10 mg. As composições de dosagem unitária podem conter estas quantidades ou seus submúltiplos para perfazer a dose diária.

A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com os materiais transportadores para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração.

No entanto, será entendido que o nível da dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de factores incluindo a actividade do composto específico empregue, idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, velocidade de excreção, combinação de drogas e gravidade da doença particular sujeita a terapia.

Podem-se administrar os compostos do presente invento oralmente, parentericamente, sublingualmente, por inalação de

vaporizado, rectalmente ou topicamente em formulações de dosagem unitária contendo transportadores, adjuvantes, e veículos convencionais, não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis, como desejado. A administração tópica pode também envolver o uso de administração transdérmica tal como emplastos transdérmicos ou dispositivos de iontoforese. O termo parentérico, quando aqui utilizado, inclui injeções subcutâneas, injeção intravenosa, intramuscular, intraesterna, ou técnicas de infusão.

As preparações injectáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas estéreis injectáveis, podem ser formuladas de acordo com a arte conhecida utilizando agentes de dispersão ou molhantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injectável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injectável estéril num diluente ou solvente não tóxico, parentericamente aceitável, como por exemplo, uma solução em 1,3-propanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão a água, a solução de Ringer e a solução de cloreto de sódio isotónica. Além disso, empregam-se convencionalmente óleos fixos, estéreis, como solventes ou meios de suspensão. Para este fim, pode-se empregar qualquer óleo brando estável incluindo mono- ou di-glicéridos sintéticos. Em adição, ácidos gordos tais como o ácido oleico, encontram uso na preparação de injectáveis.

Podem-se preparar supositórios para administração rectal da droga misturando a droga com um excipiente não irritante adequado tal como a manteiga de cacau e polietilenoglicóis, que são sólidos a temperaturas normais mas líquidos à temperatura rectal e irão portanto derreter no recto e libertar a droga.

As formas de dosagem sólidas para administração oral podem incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nestas formas de dosagem sólidas, pode-se misturar o composto activo com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Estas formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais para além dos diluentes

inertes, p. ex., agentes lubrificantes tais como o estearato de magnésio. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tampão. Adicionalmente, podem-se preparar comprimidos e pílulas com revestimentos entéricos.

As formas de dosagem líquidas para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes comumente utilizados na arte, tais como a água. Estas composições podem também compreender adjuvantes, tais como agentes molhantes, emulsionantes e agentes de suspensão, e agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes.

Podem-se também administrar os compostos do presente invento na forma de lipossomas. Como é conhecido na arte, os lipossomas são geralmente derivados de fosfolípidos ou de outras substâncias lipídicas. Os lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono- ou multi-lamelares que estão dispersos num meio aquoso. Pode-se utilizar qualquer lípido não tóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável, capaz de formar lipossomas. As presentes composições na forma de lipossomas podem conter, para além de um composto do presente invento, estabilizadores, conservantes, excipientes e similares. Os lípidos preferidos são os fosfolípidos e as fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturais como sintéticos.

Os processos de formação de lipossomas são conhecidos na arte. Ver, por exemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

Embora um composto do invento possa ser administrado como o único agente farmacêutico activo, eles podem também ser utilizados em combinação com um ou mais imunomoduladores, agentes antivirais, outros agentes anti-infecciosos ou vacinas. Os outros agentes antivirais a administrar em combinação com um composto do presente invento incluem AL-721, interferão beta, polimanoacetato, ganciclovir, didesoxicitidina, fosfonoformato

trissódico, HPA-23, eflonitina, Péptido T, Reticulose (nucleofosfoproteína), zidovudina (AZT), ansamicina LM 427, trimetrexato, UA001, ribavirina, interferão alfa, oxetanocina, DDC, DDI, cilobut G e aciclovir. Os imunomoduladores que se podem administrar em combinação com um composto do presente invento incluem bropirimina, Ampligénio, anticorpo anti-interferão alfa humano, factor estimulador de colónias, CL246738, Imreg-1, Imreg-2, ditiocarbamato de dietilo, interleucina-2, interferão alfa, inosina pranobex, metionina encefalina, tripéptido de muramilo, TP-5, eritropoietina, naltrexona e factor de necrose tumoral. Outros agentes anti-infecciosos que podem ser administrados em combinação com um composto do presente invento incluem o isetionato de pentamidina. Pode-se utilizar qualquer uma das várias vacinas do HIV ou da SIDA em combinação com um composto do presente invento.

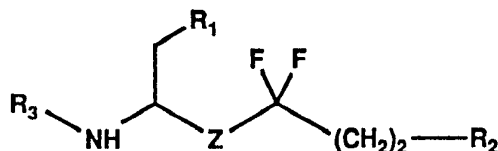
Será entendido que os agentes que podem ser combinados com os compostos do presente invento para o tratamento ou profilaxia da SIDA ou de uma infecção pelo HIV não estão limitados aos listados acima, mas incluem, em princípio, qualquer agente útil para o tratamento ou profilaxia da SIDA ou de uma infecção pelo HIV.

Quando administrados na forma de combinações, os agentes terapêuticos podem ser formulados na forma de composições separadas que são dadas ao mesmo tempo ou em tempos diferentes, ou os agentes terapêuticos podem ser dados na forma de uma única composição.

O que se descreveu é meramente ilustrativo do invento e não se pretende que limite o invento aos compostos descritos. Pretendem-se incluir as variações e mudanças óbvias aos peritos na arte dentro do âmbito e natureza do invento, que estão definidos nas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

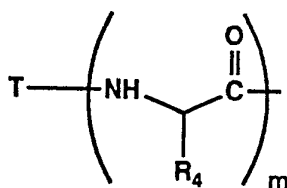
1 - Composto, caracterizado por ter a fórmula:



na qual R_1 é alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo ou seus derivados substituídos nos quais o grupo alquilo inferior, cicloalquilo ou fenilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo;

R_2 é fenilo, um grupo heterocíclico aromático ou fenilo substituído em que o anel fenilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo;

R_3 é



na qual m é 0 a 3 e R_4 é seleccionado, independentemente em cada ocorrência, de entre hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo e aminocarbonilalquilo e



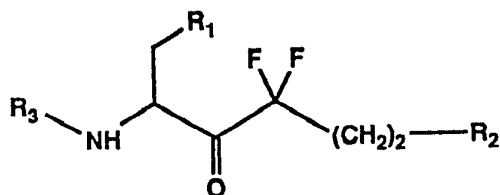
na qual R_6 é arilo, um grupo heterocíclico ou arilo substituído em que o anel arilo está substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo, V é O ou S, W é CH_2 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{D}-\text{CH}=\text{CH}-$ em que D é O, S ou NH e Y está ausente, O, S ou $\text{N}(\text{R}_7)$ em que R_7 é hidrogénio ou alquilo inferior; ou T é $\text{R}_{15}\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}_{15}\text{C}(\text{S})-$ ou $\text{R}_{15}\text{S}(\text{O})_2-$ em que R_{15} é



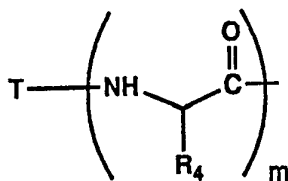
alquilo inferior, arilo ou um grupo heterocíclico; e
Z é -C(O)- ou -CH(OH)-; ou um seu sal farmaceuticamente
aceitável; com a condição de que o composto seja diferente de 5-
-(N-benziloxicarbonilisoleucil)amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-
-oxo-hexano.

2 - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-
do por R_1 ser fenilo; R_2 ser fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo ou
4-piridilo; m ser 2; R_4 ser seleccionado independentemente em
cada ocorrência, de entre hidrogénio e isopropilo; Z ser -C(O)-
e T ser benziloxicarbonilo, N-(2-piridilmetil)aminocarbonilo, N-
-(3-piridilmetil)aminocarbonilo, N-(4-piridilmetil)aminocarboni-
lo, 2-piridilmetoxycarbonilo, 3-piridilmetoxycarbonilo, 4-piri-
dilmetoxycarbonilo, N-(2-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonilo,
N-(3-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonilo, ou N-(4-piridilme-
til)-N-(metil)aminocarbonilo.

3 - Composto, caracterizado por ter a fórmula:



na qual R_1 é fenilo;
 R_2 é fenilo;
 R_3 é



na qual m é 2, R_4 é seleccionado, independentemente em cada
ocorrência, de entre hidrogénio e alquilo inferior e

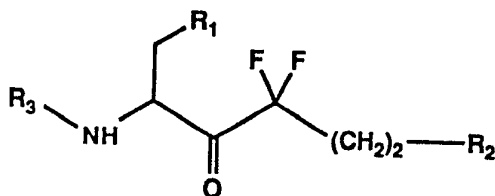
V
||
T é $R^6-W-Y-C-$

em que R_6 é arilo, um grupo heterocíclico ou seus derivados
substituídos em que o anel arilo ou heterocíclico está

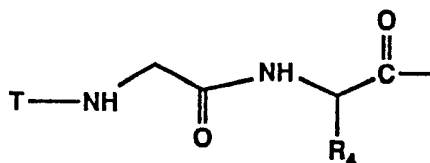
substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi e halo, V é O ou S, W é CH₂, -CH₂CH₂-, -CH=CH- ou -D-CH=CH- em que D é O, S ou NH e Y está ausente, O, S ou N(R₇) em que R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior; ou T é R₁₅C(O)-, R₁₅C(S)- ou R₁₅S(O)₂- em que R₁₅ é alquilo inferior, arilo ou um grupo heterocíclico; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4 - Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R₄ ser seleccionado, independentemente em cada ocorrência, de entre hidrogénio e isopropilo e T ser benziloxicarbonilo, N-(2-piridilmetil)aminocarbonilo, N-(3-piridilmetil)aminocarbonilo, N-(4-piridilmetil)aminocarbonilo, 2-piridilmetoxycarbonilo, 3-piridilmetoxycarbonilo, 4-piridilmetoxycarbonilo, N-(2-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonilo, N-(3-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonilo, ou N-(4-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonilo.

5 - Composto, caracterizado por ter a fórmula:



na qual R₁ é fenilo;
R₂ é fenilo;
R₃ é



na qual R₄ é isopropilo e

T é

$$\begin{array}{c} \text{V} \\ || \\ \text{R}^6\text{-W-Y-C-} \end{array}$$

na qual R₆ é arilo, um grupo heterocíclico ou seus derivados substituídos em que o anel arilo ou heterocíclico está

substituído com um ou dois substituintes seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidroxil, alcoxi, tioalcoxi e halo, V é O ou S, W é CH₂, -CH₂CH₂-, -CH=CH- ou -D-CH=CH- em que D é O, S ou NH e Y está ausente, O, S ou N(R₇) em que R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior; ou T é R₁₅C(O)-, R₁₅C(S)- ou R₁₅S(O)₂- em que R₁₅ é alquilo inferior, arilo ou um grupo heterocíclico; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6 - Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por T ser benziloxicarbonilo, N-(2-piridilmetil)aminocarbonilo, N-(3-piridilmetil)aminocarbonilo, N-(4-piridilmetil)aminocarbonilo, 2-piridilmetoxicarbonilo, 3-piridilmetoxicarbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, N-(2-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonilo, N-(3-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonilo, ou N-(4-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonilo.

7 - Composto, caracterizado por ser seleccionado de entre o grupo que consiste em:

5(S)-(N-benziloxicarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-(2-piridil)metoxicarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-(3-piridil)metoxicarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-(4-piridil)metoxicarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-(2-piridilmetil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-(3-piridilmetil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-(4-piridilmetil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-(2-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-(3-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

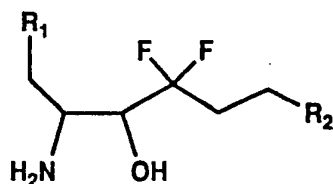
5(S)-(N-(4-piridilmetil)-N-(metil)aminocarbonil-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

5(S)-(N-(2-(2-piridil)etanossulfonil)-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano;

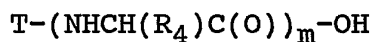
5(S)-(N-acetilglicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano; e

5(S)-(N-(metanossulfonil)-glicil-(L)-valinil)-amino-3,3-difluoro-1,6-difenil-4-oxo-hexano; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8 - Processo de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula:



com um composto de fórmula:



9 - Composição farmacêutica, caracterizada por compreender uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

10 - Composto de acordo com a reivindicação 1 para uso como medicamento.

Lisboa, 26. MAR. 1992

Por ABBOTT LABORATORIES

=O AGENTE OFICIAL=