



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712432-5 A2**

(22) Data de Depósito: 30/05/2007
(43) Data da Publicação: 09/10/2012
(RPI 2179)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 311/37
C07C 311/40
A61K 31/18
A61K 31/197

(54) **Título:** DERIVADOS RELACIONADOS COM LISINA COMO INIBIDORES DA ASPARTIL PROTEASE DO HIV

(30) **Prioridade Unionista:** 30/05/2006 EP 06 114672.6

(73) **Titular(es):** Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

(72) **Inventor(es):** Herman de Kock, Inge Dierynck, Stefaan Julien Last, Tim Hugo Maria Jonckers

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007055230 de 30/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/138069de 06/12/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS RELACIONADOS COM LISINA COMO INIBIDORES DA ASPARTIL PROTEASE DO HIV. A presente invenção refere-se a derivados relacionados com lisina, seu uso como inibidores da protease, em particular como inibidores da aspartil protease do HIV, processos para sua preparação bem como composições farmacêuticas e kits diagnósticos compreendendo as mesmas. A presente invenção também se refere a combinações dos presentes derivados relacionados com lisina com outro agente anti-retroviral. Rerefe-se adicionalmente a seu uso em testes como compostos de referêncis ou como reagentes.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS RELACIONADOS COM LISINA COMO INIBIDORES DA ASPARTIL PROTEASE DO HIV**".

5 A presente invenção refere-se a derivados relacionados com lisina, seu uso como inibidores da protease, em particular como inibidores da aspartil protease do HIV, processos para sua preparação bem como composições farmacêuticas e kits diagnósticos compreendendo os mesmos. A presente invenção também se refere a combinações dos presentes derivados relacionados com lisina com outro agente anti-retroviral. Refere-se adicionalmente a seu uso em testes como compostos de referência ou como reagentes.

O vírus que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é conhecido por diferentes nomes, inclusive vírus de linfócitos T III (HTLV-III) ou vírus associado à linfadenopatia (LAV) ou vírus relacionado com a AIDS (ARV) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV). Até agora, foram identificadas duas famílias distintas, isto é, HIV-1 e HIV-2. Nas partes que se seguem, HIV será usado para denotar genericamente estes vírus.

Um dos caminhos cruciais em um ciclo de vida retroviral é o processamento de precursores de poliproteína por protease aspártica. Por exemplo, a proteína *gag-pol* viral do HIV é processada por protease do HIV. O processamento correto das poliproteínas precursoras pela protease aspártica é necessário para o conjunto de vírions infecciosos, tornando deste modo a protease aspártica um alvo atraente para terapia antiviral. Em particular para tratamento do HIV, a protease do HIV é um alvo atraente.

25 Inibidores de protease do HIV (PIs) são comumente administrados a pacientes com AIDS em combinação com outros compostos anti-HIV tais como, por exemplo, inibidores da transcriptase reversa nucleosídica (NRTIs), inibidores da transcriptase reversa não nucleosídica (NNRTIs), inibidores de fusão tais como T-20 ou outros inibidores de proteases. Apesar do fato de que estes antiretrovirais são muito úteis, eles têm uma limitação comum, isto é, as enzimas-alvo no HIV têm a capacidade de mutar de tal modo que os fármacos conhecidos se tornam menos eficazes ou mesmo inefica-

zes contra estes vírus de HIV mutantes. Ou, em outras palavras o HIV cria uma resistência sempre crescente contra os fármacos disponíveis.

5 A resistência dos retrovírus, e em particular do HIV, contra inibidores é uma causa importante de fracasso das terapias. Por exemplo, metade dos pacientes que recebem terapia de combinação anti-HIV não respondem totalmente ao tratamento, essencialmente devido à resistência do vírus a um ou mais fármacos usados. Além disso, foi demonstrado que vírus resistente é transportado para indivíduos recém-infectados, resultando em opções de terapia severamente limitadas para estes pacientes não acostumados a fármacos. Portanto, existe a necessidade na técnica de novos compostos para terapia de retrovírus, mais particularmente para terapia da AIDS. A necessidade na técnica é particularmente aguda para compostos que são ativos não somente sobre HIV selvagem, mas também sobre o HIV crescentemente mais comum resistente.

15 Os antirretrovirais conhecidos, freqüentemente administrados em um regime de terapia de combinação, eventualmente causarão resistência conforme determinado acima. Isto freqüentemente pode forçar o médico a reforçar os níveis plasmáticos dos fármacos ativos de modo que os referidos anti-retrovirais recobrem a eficácia contra o HIV mutado. A consequência disto é um aumento altamente indesejável na carga da pílula. O reforço dos níveis plasmáticos também pode levar a um aumento do risco de não aderência à terapia prescrita. Portanto, não somente é importante ter compostos que apresentem atividade para uma ampla faixa de mutantes de HIV, também é importante que haja pouca ou nenhuma variação na proporção entre atividade contra vírus de HIV mutante e atividade contra vírus de HIV selvagem (também definida como resistência múltipla ou FR ("*fold resistance*") sobre uma ampla faixa de cepas de HIV mutantes. Deste modo, um paciente pode permanecer no mesmo regime de terapia de combinação por um período de tempo mais longo uma vez que a probabilidade de que um vírus de HIV mutante venha a ser sensível aos ingredientes ativos será aumentada.

30 Descobrir compostos com uma elevada potência sobre a varie-

dade selvagem e sobre uma ampla variedade de mutantes também é de importância uma vez que a carga da pílula pode ser reduzida se os níveis terapêuticos forem mantidos em um mínimo. Um modo para reduzir esta carga da pílula é descobrir compostos anti-HIV com boa biodisponibilidade, isto é, um perfil farmacocinético e metabólico favorável, de tal modo que a dose diária possa ser minimizada e conseqüentemente também o número de pílulas a serem tomadas.

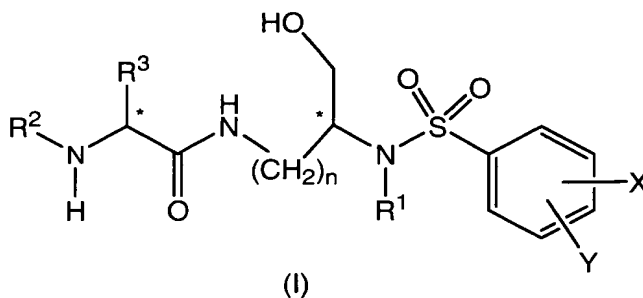
Outra característica importante de um bom composto anti-HIV é que a ligação das proteínas plasmáticas do inibidor tem efeito mínimo ou mesmo nenhum efeito sobre sua potência.

Até o momento vários inibidores da protease estão no mercado ou estão sendo desenvolvidos como, por exemplo, amprenavir (APV), saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV) e darunavir (TMC114).

Embora estes inibidores da protease tenham excelentes propriedades, há uma constante e elevada necessidade médica de novos inibidores da protease que sejam capazes de combater um amplo espectro de mutantes de HIV com pouca variância na resistência múltipla, tenham uma boa biodisponibilidade e experimentem pouco ou nenhum efeito sobre sua potência devido à ligação das proteínas plasmáticas.

Foi visto surpreendentemente que um composto de fórmula (I) apresentou uma aumentada atividade anti-viral comparado com, por exemplo, amprenavir, lopinavir, nelfinavir ou ritonavir quando testado sobre uma cepa mutante de HIV.

A presente invenção se refere a um composto de fórmula (I)



e quando o composto de fórmula I compreende um grupo amino, sais de

amônio farmacologicamente aceitáveis do mesmo,

em que n é 3 ou 4,

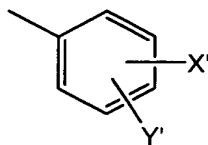
em que X é H e Y é um grupo alquila reto ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono substituído com um nitrogênio

5 ou

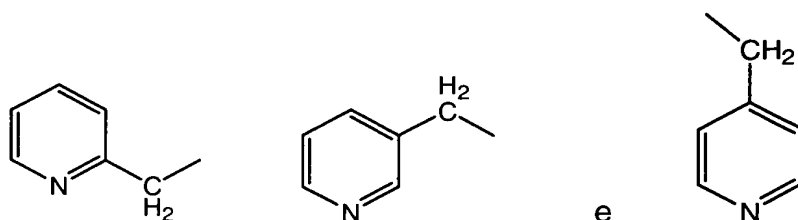
em que X e Y são os mesmos e são cada um grupo alquila reto ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono substituído com um nitrogênio,

em que R^1 é selecionado do grupo consistindo em um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquilalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono na parte cicloalquila do mesmo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquila do mesmo,

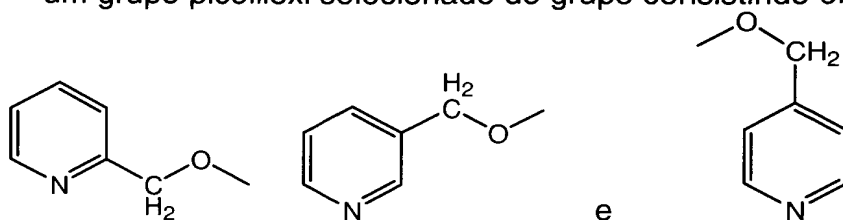
em que R^2 é selecionado do grupo consistindo em H, um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, e um grupo de fórmula $R_{2A}-CO-$, R_{2A} sendo selecionado do grupo consistindo em um grupo alquila reto ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquilalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono na parte cicloalquila do mesmo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquila do mesmo, um grupo alquilóxi de 1 a 6 átomos de carbono, tetraidro-3-furanilóxi, $-CH_2OH$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, pirrolidinila, piperidinila, 4-morfolinila, CH_3O_2C- , $CH_3O_2CCH_2-$, Acetil- OCH_2CH_2- , HO_2CCH_2- , 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 4- $CH_3OC_6H_4CH_2-$, CH_3NH- , $(CH_3)_2N-$, $(CH_3CH_2)_2N-$, $(CH_3CH_2CH_2)_2N-$, HO-
 25 CH_2CH_2NH- , CH_3OCH_2O- , $CH_3OCH_2CH_2O-$, $C_6H_5CH_2O-$, 2-pirrolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila-, 2-pirazinila, 2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 1-isoquinolila, 3-isoquinolila, 2-quinoxalinila, um grupo fenila de fórmula



um grupo picolila selecionado do grupo consistindo em

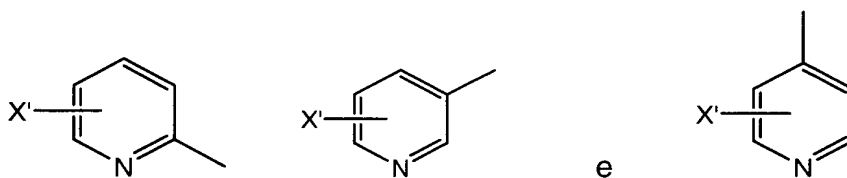


um grupo picolilóxi selecionado do grupo consistindo em

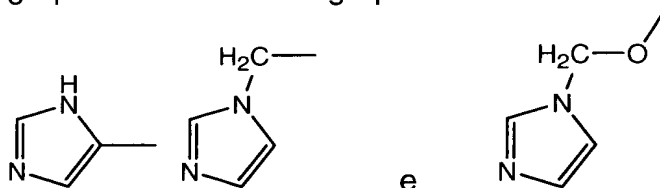


um grupo piridila substituído selecionado do grupo consistindo

em



um grupo selecionado do grupo consistindo em



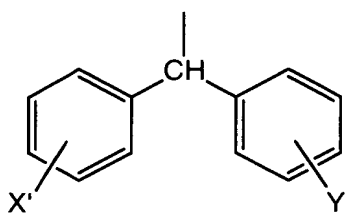
5 em que X' e Y', os mesmos ou diferentes, são selecionados entre o grupo consistindo em H, um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ e -CH₂OH,

10 em que R⁴ e R⁵, os mesmos ou diferentes, são selecionados entre o grupo consistindo em H, um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, e um grupo cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono,

em que R³ é selecionado do grupo consistindo em

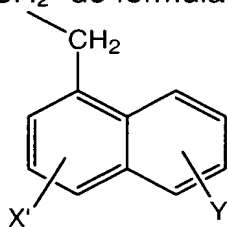
15 um grupo difenilmetila de fórmula IV

6



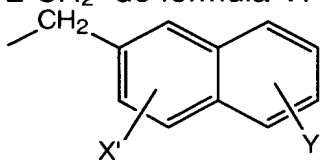
IV

um grupo naftil-1-CH₂- de fórmula V



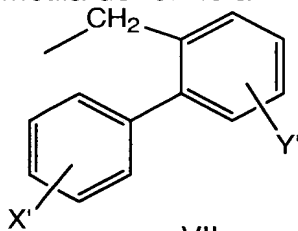
V

um grupo naftil-2-CH₂- de fórmula VI



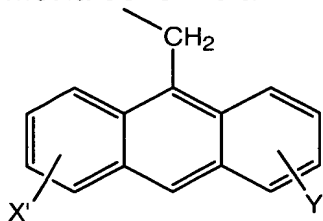
VI

um grupo bifenilmetila de fórmula VII



VII

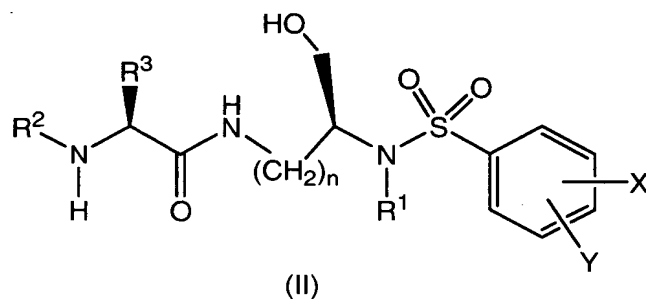
e um grupo (antracen-9-il)-metila de fórmula VIII



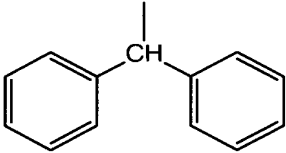
VIII

5

Preferencialmente, os compostos de acordo com a invenção têm a seguinte forma estereoisomérica conforme representado na fórmula (II)

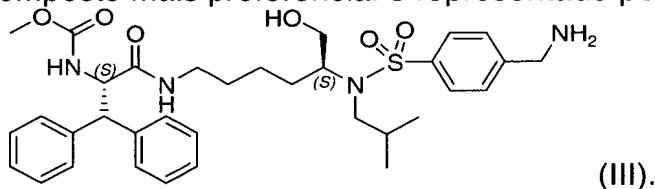


São preferenciais os compostos em que R¹ é iso-butila e n = 4; mais preferenciais são os compostos em que R² é CH₃O₂C- e ainda mais

preferenciais são os compostos em que R³ é , ao passo que os compostos mais preferenciais são aqueles em que X é H e Y é -CH₂NH₂.

5

O composto mais preferencial é representado pela fórmula (III)



Além disso, a presente invenção se refere a preparações farmacêuticas, as quais como constituintes ativos contêm uma dose eficaz de no mínimo um dos compostos de fórmula (I, II ou III) além de excipientes e auxiliares farmacêuticamente inócuos habituais. As preparações farmacêuticas normalmente contêm 0,1 a 90% em peso de um composto de fórmula (I, II ou III). As preparações farmacêuticas podem ser preparadas em uma maneira conhecida *per se* de uma pessoa versada na técnica. Para este fim, no mínimo um de um composto de fórmula (I, II ou III), junto com um ou mais excipientes e/ou auxiliares farmacêuticos sólidos ou líquidos e, caso desejado, em combinação com outros compostos farmacêuticos ativos, são trazidos em uma forma de administração ou forma de dosagem adequada a qual pode ser então usada como um fármaco em medicina humana ou medicina veterinária.

20

Produtos farmacêuticos, os quais contêm um composto de acordo com a invenção, podem ser administrados por via oral usando, por exem-

5 plo, inclusive suspensões, cápsulas, comprimidos, sachês, soluções, sus-
pensões, emulsões; por via parenteral usando, por exemplo, técnicas de in-
jeção ou infusão subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-esternal; por
via retal usando, por exemplo, supositórios; por via intravaginal; por inalação,
ou topicamente. A administração preferencial sendo dependente dos casos
individuais, por exemplo, do curso particular do distúrbio a ser tratado. É pre-
ferencial administração oral.

10 A pessoa versada na técnica está familiarizada com base em
seu conhecimento de especialista com os auxiliares, os quais são adequa-
dos para a formulação farmacêutica desejada. Além de solventes, agentes
formadores de gel, bases de supositório, auxiliares de comprimidos e outros
veículos de compostos ativos, antioxidantes, dispersantes, emulsificantes,
antiespumas, corretivos de aroma, conservantes, solubilizantes, agentes
para obter um efeito de depósito, substâncias-tampão ou colorantes também
15 são úteis.

Para uma forma de administração oral, os compostos da presen-
te invenção são misturados com aditivos adequados, tais como excipientes,
estabilizantes ou diluentes inertes, e trazidos por meios dos métodos habitu-
ais para as formas de administração adequadas, tais como comprimidos,
20 comprimidos revestidos, cápsulas duras, soluções aquosas, alcoólicas, ou
oleosas. Exemplos de veículos inertes adequados são goma arábica, mag-
nésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glucose, ou ami-
do, em particular, amido de milho. Neste caso a preparação pode ser reali-
zada tanto como grânulos secos quanto úmidos. Excipientes ou solventes
25 oleosos adequados são óleos vegetais ou animais, tais como óleo de giras-
sol ou óleo de fígado de bacalhau. Solventes adequados para soluções a-
quosas ou alcoólicas são água, etanol, soluções de açúcar, ou misturas dos
mesmos. Polietileno glicóis e polipropileno glicóis também são úteis como
auxiliares adicionais para outras formas de administração.

30 Para administração subcutânea ou intravenosa, os compostos
ativos, caso desejado com as substâncias habituais para esse fim tais como
solubilizantes, emulsificantes ou auxiliares adicionais, são trazidos em solu-

ção, suspensão, ou emulsão. Os compostos de fórmula (I), (II) ou (III) também podem ser liofilizados e os e liofilizados obtidos usados, por exemplo, para a produção de preparações para injeção ou infusão. Solventes adequados são, por exemplo, água, solução salina fisiológica ou álcoois, por exemplo, etanol, propanol, glicerol, além também de soluções de açúcares tais como soluções de glicose ou manitol, ou alternativamente misturas dos vários solventes mencionados.

Formulações farmacêuticas adequadas para administração sob a forma de aerossóis ou sprays são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões dos compostos de fórmula (I, II ou III) ou seus sais fisiologicamente toleráveis em um solvente farmacêuticamente aceitável, tal como etanol ou água, ou uma mistura de tais solventes. Caso requerido, a formulação também pode conter adicionalmente outros auxiliares farmacêuticos tais como tensoativos, emulsificantes e estabilizantes bem como um propelente. Uma preparação semelhante habitualmente contém o composto ativo em uma concentração de aproximadamente 0,1 a 50%, em particular de aproximadamente 0,3 a 3% em peso.

Devido a suas propriedades farmacológicas favoráveis, particularmente sua atividade contra enzimas proteases do HIV resistentes a múltiplo fármaco, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de indivíduos infectados por HIV e para a profilaxia destes indivíduos.

O tratamento de profilaxia pode ser vantajoso em casos onde um indivíduo foi submetido a um alto risco de exposição a um vírus, como pode ocorrer quando o indivíduo esteve em contato com um indivíduo infectado onde há um alto risco de transmissão viral. Como um exemplo, a administração profilática dos compostos referidos seria vantajosa em uma situação onde um trabalhador da área de tratamento de saúde foi exposto a sangue de um indivíduo infectado com HIV, ou em outras situações onde um indivíduo empregado em atividades de alto risco que potencialmente expõem o indivíduo ao HIV.

Em geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com vírus cuja exis-

tência é mediada por, ou depende da enzima protease. Condições as quais podem ser prevenidas ou tratadas com os compostos da presente invenção incluem, mas não estão limitadas a, tratar uma ampla faixa de estados de infecção por HIV: AIDS, ARC (Complexo Relacionado com a Aids), tanto sintomático quanto assintomático, e exposição real ou potencial ao HIV. Os compostos do presente também são úteis para tratar linfadenopatia generalizada progressiva, síndrome de Kaposi, trombocitopenia púrpura, condições neurológicas relacionadas com a AIDS tais como complexo de demência da AIDS, esclerose múltipla, paraparesis tropical, e também condições positivas para anticorpo anti-HIV e HIV-positivas, inclusive semelhantes condições em pacientes assintomáticos. Por exemplo, os compostos desta invenção são úteis no tratamento de infecção por HIV depois de suspeita de exposição passada ao HIV por, por exemplo, transfusão de sangue, troca de fluidos corporais, mordidas, picada de agulha acidental, ou exposição a sangue do paciente durante cirurgia. O termo prevenção inclui profiáxia de infecção por HIV e profiáxia da evolução da infecção por HIV para AIDS.

Os compostos da presente invenção ou qualquer derivado dos mesmos pode, portanto, ser usado como medicamentos contra condições mencionadas acima. O uso referido como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração sistêmica a sujeitos infectados com HIV de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com HIV e outros retrovírus patogênicos, especialmente HIV-1. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção podem ser usados na fabricação de um medicamento útil para tratar condições associadas com HIV e outros retrovírus patogênicos, em particular medicamentos úteis para tratar pacientes infectados com vírus HIV resistente a multifármaco.

Em uma modalidade preferencial, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (I, II ou III) ou qualquer derivado do mesmo na fabricação de um medicamento para tratar ou combater infecção ou doença associada com infecção por retrovírus resistente a multifármaco em um mamífero, em particular infecção por HIV-1. Portanto, a invenção também se refere a um método para tratar uma infecção retroviral, ou uma doença as-

sociada com infecção por retrovírus resistente a multifármaco compreendendo administrar a um mamífero que necessite do mesmo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I, II ou III) ou um derivado do mesmo.

5 Em outra modalidade preferencial, a presente invenção se refere ao uso de fórmula (I, II ou III) ou qualquer derivado do mesmo na fabricação de um medicamento para inibir uma protease de um retrovírus resistente a multifármaco em um mamífero infectado com o referido retrovírus, em particular retrovírus HIV-1.

10 Em outra modalidade preferencial, a presente invenção se refere ao uso de fórmula (I, II ou III) ou qualquer derivado do mesmo na fabricação de um medicamento para inibir replicação retroviral resistente a multifármaco, em particular replicação do HIV-1.

15 Além disso, a combinação de um composto antiretroviral e um composto da presente invenção pode ser usada como um medicamento. Portanto, a presente invenção também se refere a um produto ou composição contendo (a) um composto da presente invenção (de acordo com fórmula (I, II ou III)), e (b) outro composto antiretroviral, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de infecções retrovirais, em particular, no tratamento de infecções com retrovírus resistentes a multifármaco. Portanto, para combater ou tratar infecções por HIV, ou a infecção e doença associada com infecções por HIV, tais como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) ou Complexo Relacionado com AIDS (ARC), os compostos desta invenção podem ser co-administrados em combinação com, por exemplo, inibidores de ligação.

25 Os compostos da presente invenção também podem ser administrados em combinação com moduladores da metabolização depois da aplicação do fármaco a um indivíduo. Estes moduladores incluem compostos que interferem com a metabolização em citocromos, tais como citocromo P450. Alguns moduladores inibem o citocromo P450. Sabe-se que existem
30 várias isoenzimas do citocromo P450, uma das quais é o citocromo P450 3A4. Ritonavir é um exemplo de um modulador de metabolização através do citocromo P450. Compostos interessantes tendo um efeito no citocromo

P450 incluem os compostos contendo uma porção tiazolila, imidazolila ou piridinila. Semelhante terapia de combinação em diferentes formulações pode ser administrada simultânea, separada ou seqüencialmente. Alternativamente, a combinação referida pode ser administrada como uma única formulação, pela qual os ingredientes ativos são liberados da formulação simultânea ou separadamente.

O referido modulador pode ser administrado na mesma ou em diferente proporção como o composto da presente invenção. Preferencialmente, a proporção em peso de semelhante modulador *vis-à-vis* o composto da presente invenção (modulador : composto da presente invenção) é de 1:1 ou menor, mais preferencialmente a proporção é de 1:3 ou menor, convenientemente a proporção é de 1:10 ou menor, mais convenientemente a proporção é de 1:30 ou menor.

A combinação pode proporcionar um efeito sinérgico, por meio do qual a infectividade viral e seus sintomas associados podem ser prevenidos, substancialmente reduzidos, ou completamente eliminados. Combinações dos compostos de fórmula (I, II ou III) com outro inibidor da protease do HIV como inibidor do citocromo P₄₅₀ podem agir sinergicamente, em um modo aditivo ou antagonicamente. Isto pode ser avaliado em uma situação experimental onde a potência de diferentes proporções dos dois inibidores da protease do HIV é medida. Os resultados podem ser plotados em um gráfico de isobograma de acordo com o método descrito por Chou e Talalay (Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55, 1984). Sinergismo entre dois inibidores significaria uma terapia de combinação mais potente, mas sem aumento em efeitos colaterais indesejados.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um kit ou recipiente compreendendo um composto de fórmula (I, II ou III) em uma quantidade eficaz para uso como um padrão ou reagente em um teste ou prova para determinar a capacidade de um farmacêutico potencial para inibir a protease do HIV, o crescimento do HIV, ou ambos. Este aspecto da invenção pode encontrar sua aplicação em programas de pesquisa farmacêutica.

Os compostos da presente invenção podem ser usados em pro-

vas de monitoramento da resistência fenotípica, tais como provas recombinantes conhecidas, no tratamento clínico de doenças que desenvolvem resistência tais como HIV. Um sistema de monitoramento da resistência particularmente útil é um teste recombinante conhecido como o Antivirogram[®]. O Antivirogram[®] é um teste recombinante altamente automatizado, de alta produtividade, de segunda geração, que pode medir a suscetibilidade, especialmente a suscetibilidade viral, aos compostos da presente invenção. (Hertogs K, de Bethune MP, Miller V *et al.* *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42(2):269-276).

10 Deve ser entendido que os termos “protease do HIV” e “aspartil protease do HIV” são usados de modo intercambiável e incluem a aspartil protease codificada pelo HIV tipo 1 ou 2.

“Grupamento alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono” inclui por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila.

15 “Grupamento alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono” inclui por exemplo, iso-butila, terc-butila, 2-pentila, 3-pentila, etc.

Deve ser entendido que um “grupo cicloalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono” inclui por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, clociclohexila (isto é, C₆H₁₁).

20 Sempre que o termo “substituído” for usado na definição dos compostos de fórmula (I, II ou III), pretende indicar que um ou mais hidrogênios sobre o átomo indicado na expressão usando “substituído” são substituídos com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo indicado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto quimicamente estável, isto é, um composto que seja suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento a um grau útil de pureza de uma mistura da reação, e formulação em um agente terapêutico.

25 Os sais de compostos de fórmula (I), (II) ou (III) são aqueles em que o contra-íon é farmacêutica ou fisiologicamente aceitável. No entanto, 30 sais tendo um contra-íon farmacêuticamente inaceitável também podem encontrar aplicação, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacêuticamente aceitável de fórmula (I), (II) ou (III). Todos os sais,

quer farmacologicamente aceitáveis ou não estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

As formas de sais de adição farmacologicamente aceitáveis ou fisiologicamente toleráveis, as quais os compostos usados na presente invenção são capazes de formar, podem ser preparadas convenientemente usando os ácidos apropriados, tais como, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos hidrôclóricos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico; sulfúrico; hemissulfúrico, nítrico; ácidos fosfóricos e semelhantes; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos acético, aspártico, dodecilsulfúrico, heptanóico, hexanóico, nicotínico, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metano-sulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, *p*-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, *p*-aminossalicílico, pamóico e semelhantes.

De modo oposto, as formas de sais de adição de ácido referidas podem ser convertidas por tratamento com uma base apropriada na forma de base livre.

Os compostos de fórmula (I), (II) ou (III) contendo um próton ácido também podem ser convertidos em sua forma de sal de adição de amina ou metal não-tóxico por meio de tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sais de bases apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metais de álcali e alcalinoterosos, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e semelhantes, sais com bases orgânicas, por exemplo, os sais de benztatina, N-metila, -D-glucamina, hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e semelhantes.

De modo oposto, as formas de sais de adição de base referidas podem ser convertidas por meio de tratamento com um ácido apropriado na forma de ácido livre.

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

O presente composto usado na presente invenção também pode existir em sua forma estereoquimicamente isomérica, definindo todos os compostos possíveis feitos dos mesmos átomos ligados pela mesma sequência de ligações mas tendo diferentes estruturas tridimensionais, as
5 quais não são intercambiáveis. A menos que mencionado ou indicado de modo diverso, a designação química de compostos engloba a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, as quais os referidos compostos possam possuir.

A mistura referida pode conter todos os diastereômeros e/ou e-
10 nantiômeros da estrutura molecular básica do composto referido. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos usados na presente invenção ou em forma pura ou em mistura umas com as outras são englobadas dentro do âmbito da presente invenção.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários conforme mencionado aqui, neste pedido de patente, são definidas como isômeros essencialmente livres de outras formas enantioméricas ou diastereoméricas da mesma estrutura molecular básica dos referidos compostos ou intermediários. Em particular, o termo 'estereoisomericamente puro' se refere a compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de
15 no mínimo 80% (isto é, mínimo 90% de um isômero e máximo 10% dos outros isômeros possíveis) até um excesso estereoisomérico de 100% (isto é, 100% de um isômero e nenhum do outro), mais em particular, compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de 90% até 100%, ainda mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 94% até 100% e
20 mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 97% até 100%. Os termos 'enantiomericamente puro' e 'diastereomericamente puro' devem ser entendidos em um modo similar, porém então considerando o excesso enantiomérico, respectivamente o excesso diastereomérico da mistura em questão.

30 Formas estereoisoméricas puras de compostos e intermediários usados nesta invenção podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, enantiômeros podem ser separados

uns dos outros pela cristalização seletiva de seus sais diastereoméricos com ácidos ou bases opticamente ativos. Exemplos dos mesmos são ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico e ácido canfossulfônico. Alternativamente, enantiômeros podem ser separados por técnicas cromatográficas usando fases estacionárias quirais. As formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes das matérias-primas apropriadas, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferencialmente, se for desejado um estereoisômero específico, o composto referido seria sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Estes métodos empregarão vantajosamente matérias-primas enantiomericamente puras.

Os racematos diastereomérico de fórmula (I, II ou III) podem ser obtidos separadamente por métodos convencionais. Métodos de separação física apropriados, os quais podem ser empregados vantajosamente, são, por exemplo, cristalização seletiva e, por exemplo, cromatografia de coluna.

A configuração absoluta de cada centro assimétrico que pode estar presente nos compostos de fórmula (I) pode ser indicada pelos indicadores estereoquímicos R e S, esta notação R e S correspondendo às regras descritas em Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30.

20 Exemplos

1. Processo para a preparação de metil éster de ácido (S)-(S)-(1-{5-[(4-Aminometil-benzenossulfonil)-isobutil-amino]-6-hidróxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbâmico (8)

25 Síntese de terc-butil éster de ácido (S)-(5-Benziloxicarbonilamino-6-hidróxi-hexil)-carbâmico (2)

30 Ácido (S)-2-Benziloxicarbonilamino-6-terc-butoxicarbonilamino-hexanóico (1) (14,89 g) disponível comercialmente foi dissolvido em 120 mL de THF seco. Esta solução foi esfriada até -10°C. BH₃ (80 mL, 1 M em THF) foi lentamente adicionado e a solução resultante foi agitada por 1 hora abaixo de -5°C e foi deixada para aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi extinta com MeOH, evaporada até a secagem e usada no estado em que se encontra na reação seguinte.

Síntese de terc-butil éster de ácido (S)-(5-Amino-6-hidróxi-hexil)-carbâmico (3)

O resíduo da primeira reação foi dissolvido em MeOH (150 mL), Pd/C (3 g) foi adicionado. A mistura foi colocada sob uma atmosfera de H₂ e hidrogenada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sobre um bloco de dicalite, evaporada até a secagem. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando EtOAc-MeOH(NH₃) 97-3 como o eluente. Depois da evaporação foi obtido um rendimento total (durante 2 etapas) de 75%.

10 Síntese de terc-butil éster de ácido (S)-(6-hidróxi-5-isobutilamino-hexil)-carbâmico (4)

Terc-butil éster de ácido (S)-(5-Amino-6-hidróxi-hexil)-carbâmico (3) (6,85 g) foi dissolvido em 200 mL de CH₂Cl₂. Isobutiraldeído (2,67 mL) foi adicionado e a solução foi agitada por 2 horas. Triacetoxiboroidreto de sódio (1,1 eq) foi adicionado e a solução foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. A solução foi lavada com NaHCO₃ saturado. A fase orgânica leitosa foi separada e evaporada até a secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando 99:1 de EtOAc (100%) para EtOAc-MeOH(NH₃) 99-1. como o eluente. As frações contendo o produto foram evaporadas produzindo 2,60 g (31%) do composto do título.

20 Síntese de terc-butil éster de ácido (S)-{5-[(4-ciano-benzenossulfonil)-isobutil-amino]-6-hidróxi-hexil}-carbâmico (5)

Terc-butil éster de ácido (S)-(6-hidróxi-5-isobutilamino-hexil)-carbâmico (4) (1,85 g) foi dissolvido em 50 mL de CH₂Cl₂. Trietilamina (1,05 eq) e 4-ciano benzeno sulfonilcloreto (1 eq) foram adicionados e a mistura foi agitada de um dia para o outro. NaHCO₃ saturado (50 mL) foi adicionado, a mistura foi bem-sacudida. A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando EtOAc-heptano (1-3) como o eluente. As frações contendo o produto foram evaporadas produzindo (1,06 g, 36%) de um sólido.

30 Síntese de (S)-N-(5-Amino-1-hidroximetil-pentil)-4-ciano-N-isobutil-

benzenossulfonamida (6)

Terc-butil éster de ácido (S)-{5-[(4-ciano-benzenossulfonil)-isobutil-amino]-6-hidróxi-hexil}-carbâmico (5) (1,06 g) foi dissolvido em 50 mL de MeOH. HCl (5-6 N em *i*-prOH, 30 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura foi evaporada até a secagem e usada no estado em que se encontra na reação seguinte.

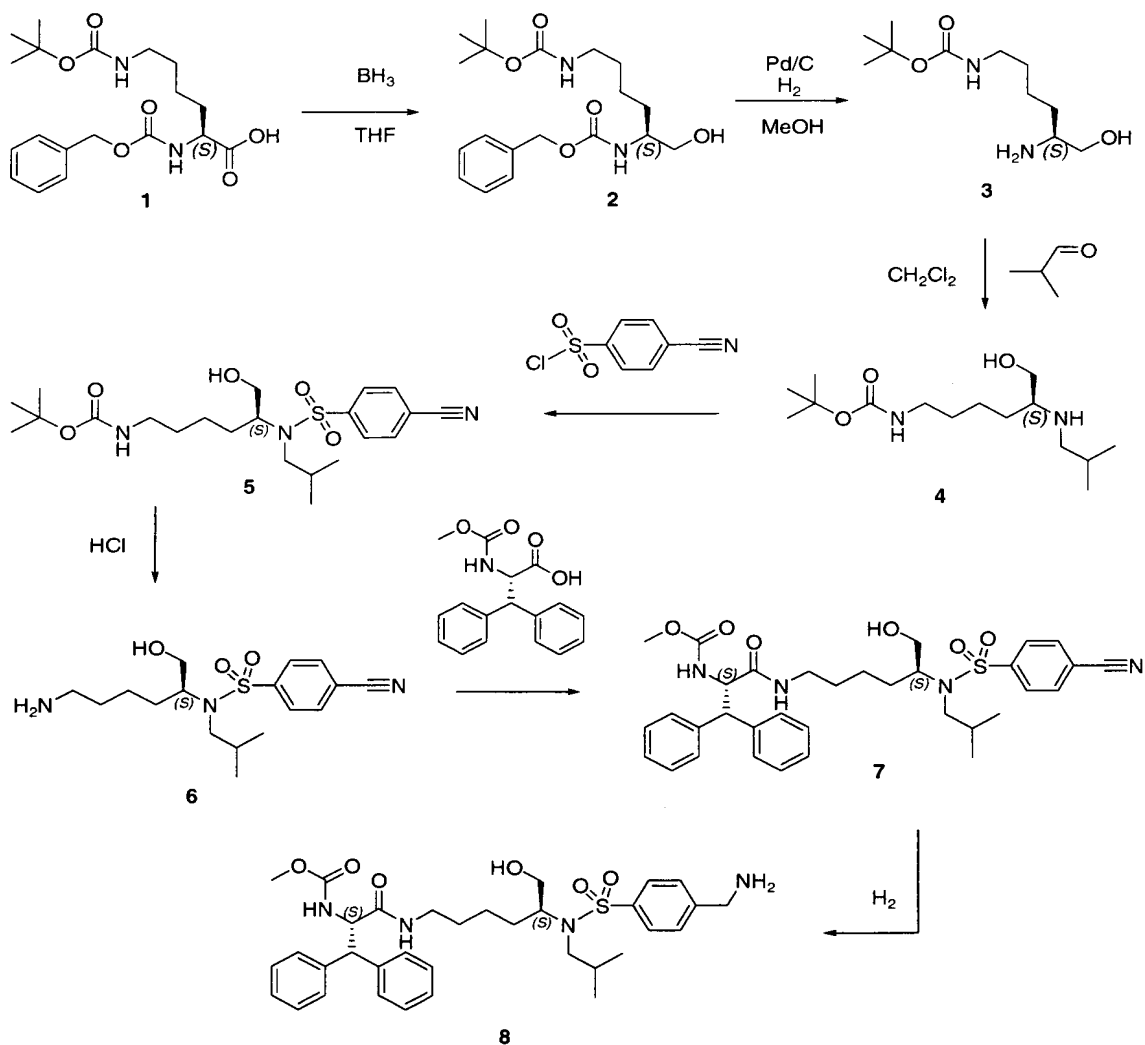
Síntese de metil éster de ácido (S)-(S)-(1-{5-[(4-Ciano-benzenossulfonil)-isobutil-amino]-6-hidróxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbâmico (7)

(S)-N-(5-Amino-1-hidroximetil-pentil)-4-ciano-N-isobutil-benzenossulfonamida (6) obtida na reação anterior foi dissolvida em 50 mL de CH₂Cl₂. BOP (1,2 eq), e trietilamina (5 eq) foram adicionados. Depois de 10 minutos, ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propiónico (1 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. LCMS indicou uma reação completa. A mistura da reação foi lavada com NaHCO₃ saturado. A fase aquosa foi lavada novamente com 100 mL de CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com MgSO₄, filtradas sobre dicalite e evaporadas até a secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com CH₂Cl₂-MeOH(NH₃) (97:3). A fração apropriada foi evaporada até a secagem. (1,31 g, 84% de rendimento durante 2 etapas)

Síntese de metil éster de ácido (S)-(S)-(1-{5-[(4-Aminometil-benzenossulfonil)-isobutil-amino]-6-hidróxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbâmico (8)

Metil éster de ácido (S)-(S)-(1-{5-[(4-Ciano-benzenossulfonil)-isobutil-amino]-6-hidróxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbâmico (7) (1,31g) foi suspenso em MeOH contendo NH₃ (7 N). Uma suspensão aquosa de Ra/Ni foi adicionada. A mistura foi colocada sob uma atmosfera de H₂ e agitada em temperatura ambiente. Quando a reação estava completa, a mistura foi evaporada até a secagem e o resíduo foi purificado por HPLC MS- preparativa. Depois de evaporação foi obtido 0,435 g (34%) de um sólido branco. LC-MS: m/z = 639; ¹H-RMN (CDCl₃): 7,78 ppm (d, J = 8,01, 2H); 7,45 ppm

(d, $J = 7,56$, 2H); 7,35 - 7,15 ppm (m, 10H); 6,61 ppm (br s, 1H, NH); 5,58 ppm (d, $J = 8,65$, 1H, NH); 4,86 ppm (dd, $J = 9,74$, $J = 9,66$, 1H); 4,42 ppm (d, $J = 10,65$, 1H); 4,04 ppm (d, $J = 15,42$, 1H); 4,02 ppm (d, $J = 15,58$, 1H); 3,58 ppm (s, 3H); 3,57 - 3,52 (m, 4H); 3,11 - 2,8 (m, 3H); 2,45 (m, 1H); 1,89 (sept, $J = 7,11$, 1H); 1,34 ppm (m, 2H); 1,1 (m, 1H); 0,99 - 0,96 ppm (m, 6H); 0,95 - 0,75 (m, 2H).



2. Propriedades virológicas de um composto da presente invenção.

O composto tendo fórmula estrutural (III) foi testado em um teste celular usando as células MT4-LTR-EGFP para atividade antiviral. O teste demonstrou que o composto apresenta potente atividade anti-HIV contra uma cepa de HIV laboratorial selvagem (WT IIIB-2-001).

Devido ao crescente surgimento de cepas de HIV resistentes a fármacos, o

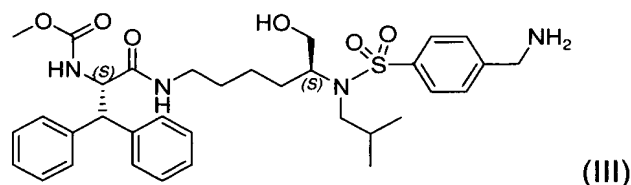
presente composto também foi testado quanto a sua potência contra uma cepa de HIV isolada clinicamente portando várias mutações. Estas mutações estão associadas com resistência a inibidores da protease e resultam em vírus que apresentam vários graus de resistência cruzada fenotípica com os fármacos atualmente disponíveis comercialmente tais como, por exemplo, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir e amprenavir. A cepa viral testada R13363 contém mutações conforme indicado abaixo.

r13363	V003I, V032I, L035D, M036I, S037N, K043T, M046I, I047V, I050V, K055R, I057K, I062V, L063P, A071L, V082I, I085V, L090M, I093L
---------------	--

O teste celular foi realizado de acordo com o seguinte procedimento.

Células MT4-LTR-EGFP infectadas com HIV ou pseudo-infectadas foram incubadas por três dias na presença de várias concentrações do composto de acordo com a invenção. Como compostos de referência foram usados APV, IDV, RTV, NFV, TPV e LPV. Na infecção, a proteína tat viral ativa o GFP repórter. Ao final do período de incubação, o sinal de GFP foi medido. Nas amostras de controle do vírus (na ausência de qualquer inibidor) foi obtido o sinal fluorescente máximo. A atividade inibitória dos compostos foram monitoradas sobre as células infectadas com vírus e foram expressadas como EC₅₀. Estes valores representam a quantidade do composto necessária para proteger 50% das células contra infecção por vírus.

Para o composto de acordo com a invenção com fórmula estrutural (III)



foram obtidos os seguintes valores de pEC₅₀ sobre cepa de HIV selvagem (IIIB) e isolada clinicamente r13363 portando várias mutações

pEC ₅₀ _IIIB	pEC ₅₀ -r13363
7,5	7,5

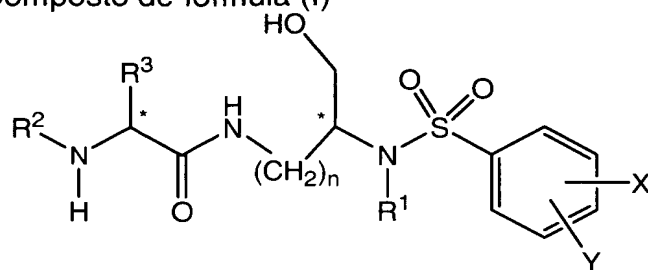
Para os compostos de referência APV, IDV, RTV, NFV, TPV e

LPV foram obtidos os seguintes valores de pEC_{50} sobre cepa de HIV do tipo selvagem (IIIB) e isolada clinicamente r13363 portando várias mutações.

		HIV-AVE-MT4LTREGFP-IIIB		HIV-AVE-MT4LTREGFP-r13363
		pEC_{50}		pEC_{50}
APV	=	7,3	=	5,0
IDV	=	7,4	=	6,4
RTV	=	7,2	=	5,0
NFV	=	7,2	=	5,8
TPV	=	6,3	=	6,3
LPV	=	7,9	=	6,2

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



(I)

e quando o composto de fórmula I compreender um grupo amino, sais de amônio farmacologicamente aceitáveis do mesmo,

5 em que n é 3 ou 4,

em que X é H e Y é um grupo alquila reto ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono substituído com um nitrogênio

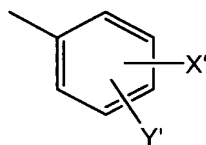
ou

em que X e Y são os mesmos e são, cada um, um grupo alquila reto ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono substituído com um nitrogênio,

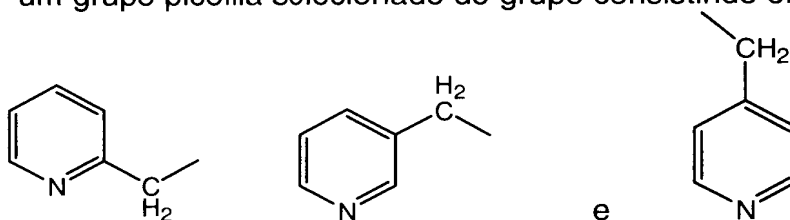
em que R¹ é selecionado do grupo consistindo em um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquilalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono na parte cicloalquila do mesmo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquila do mesmo,

em que R² é selecionado do grupo consistindo em H, um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, e um grupo de fórmula R_{2A}-CO-, R_{2A} sendo selecionado do grupo consistindo em um grupo alquila reto ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquilalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono na parte cicloalquila do mesmo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquila do mesmo, um grupo alquilóxi de 1 a 6 átomos de carbono, tetraidro-3-furanilóxi, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, pirrolidinila, piperidinila, 4-morfolinila, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, Acetil-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila,

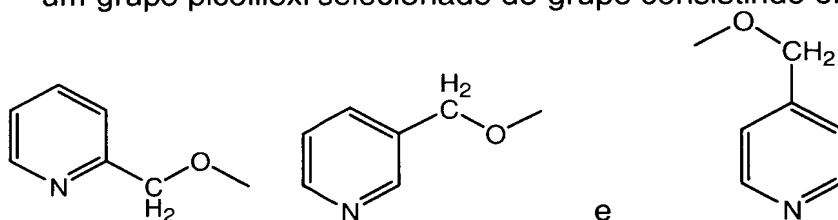
4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-$, 2-pirrolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila-, 2-pirazinila, 2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 1-isoquinolila, 3-isoquinolila, 2-quinoxalinila, um grupo fenila de fórmula



5 um grupo picolila selecionado do grupo consistindo em

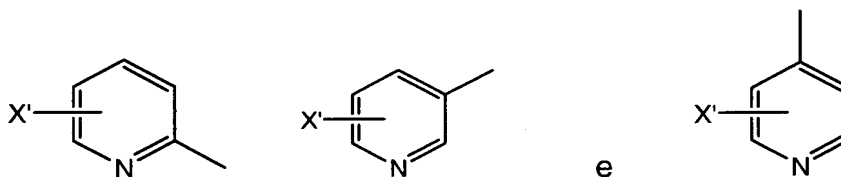


um grupo picolilóxi selecionado do grupo consistindo em

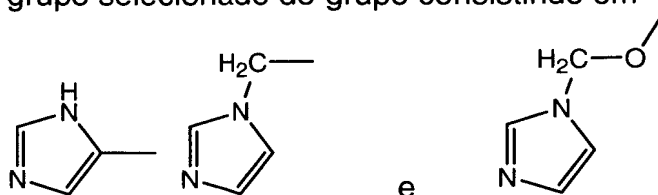


um grupo piridila substituído selecionado do grupo consistindo

em



um grupo selecionado do grupo consistindo em

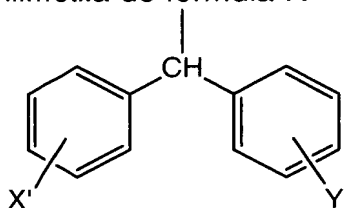


10

em que X' e Y', os mesmos ou diferentes, são selecionados entre o grupo consistindo em H, um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NHCOR}_4$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{COOR}_4$, $-\text{COR}_4$ e $-\text{CH}_2\text{OH}$,

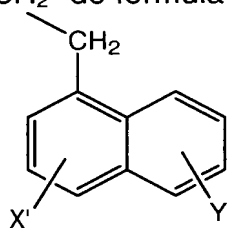
em que R^4 e R^5 , os mesmos ou diferentes, são selecionados entre o grupo consistindo em H, um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, e um grupo cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono,

5 em que R^3 é selecionado do grupo consistindo em um grupo difenilmetila de fórmula IV



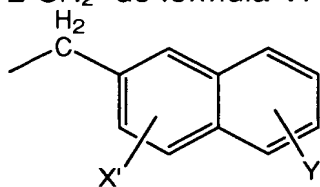
IV

um grupo naftil-1- CH_2 - de fórmula V



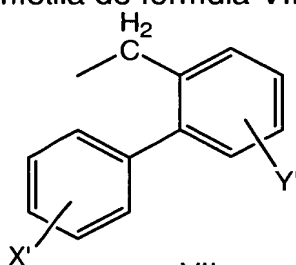
V

um grupo naftil-2- CH_2 - de fórmula VI



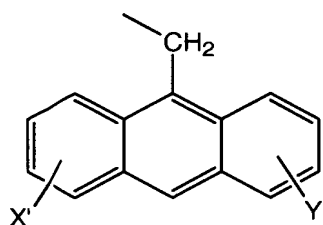
VI

um grupo bifenilmetila de fórmula VII



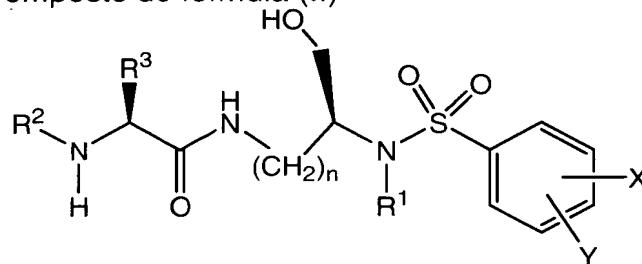
VII

10 e um grupo (antracen-9-il)-metila de fórmula VIII



VIII

2. Composto de fórmula (II)



(II)

e quando o composto de fórmula I compreende um grupo amino, sais de amônio farmacologicamente aceitáveis do mesmo,

em que n é 3 ou 4,

5 em que X é H e Y é um grupo alquila reto ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono substituído com um nitrogênio

ou

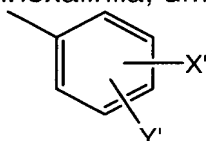
em que X e Y são os mesmos e são cada um grupo alquila reto ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono substituído com um nitrogênio,

10 em que R^1 é selecionado do grupo consistindo em um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquilalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono na parte cicloalquila do mesmo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquila do mesmo,

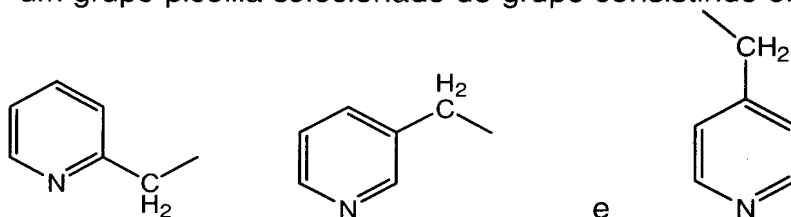
15 em que R^2 é selecionado do grupo consistindo em H, um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, e um grupo de fórmula $R_{2A}-CO-$, R_{2A} sendo selecionado do grupo consistindo em um grupo alquila reto ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquilalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono na parte cicloalquila do mesmo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquila do mesmo, um grupo alquilóxi de 1 a 6 á-

20

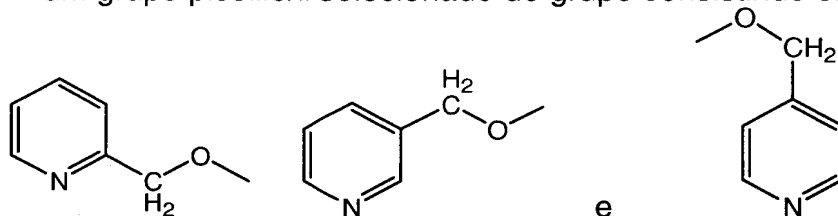
tomos de carbono, tetraidro-3-furanilóxi, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, pirrolidinila, piperidinila, 4-morfolinila, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}-$, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2-$, Acetil- OCH_2CH_2- , HO_2CCH_2- , 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-$, HO-
 5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-$, 2-pirrolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila-, 2-pirazinila, 2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 1-isoquinolila, 3-isoquinolila, 2-quinoxalínila, um grupo fenila de fórmula



um grupo picolila selecionado do grupo consistindo em



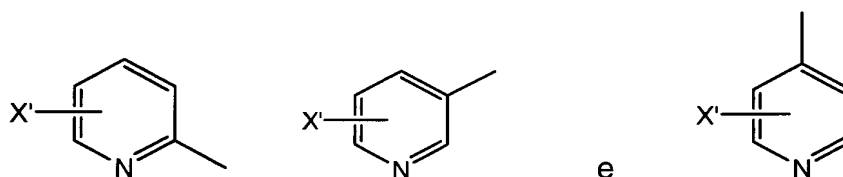
um grupo picolilóxi selecionado do grupo consistindo em



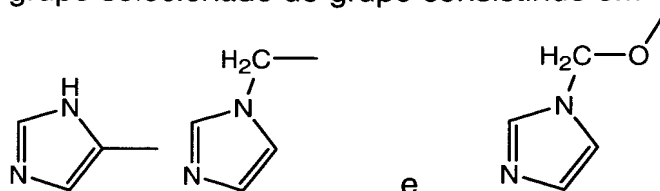
10

um grupo piridila substituído selecionado do grupo consistindo

em



um grupo selecionado do grupo consistindo em

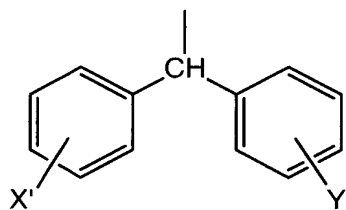


em que X' e Y', os mesmos ou diferentes, são selecionados entre o grupo consistindo em H, um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de car-

bono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NHCOR}_4$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{COOR}_4$, $-\text{COR}_4$ e $-\text{CH}_2\text{OH}$,

em que R^4 e R^5 , os mesmos ou diferentes, são selecionados entre o grupo consistindo em H, um grupo alquila reto de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquila ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, e um grupo cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono,

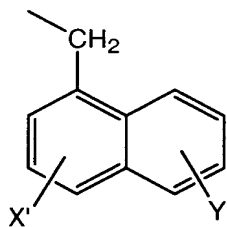
em que R^3 é selecionado do grupo consistindo em um grupo difenilmetila de fórmula IV



IV

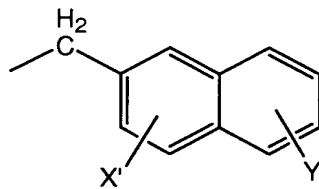
10

um grupo naftil-1- CH_2 - de fórmula V



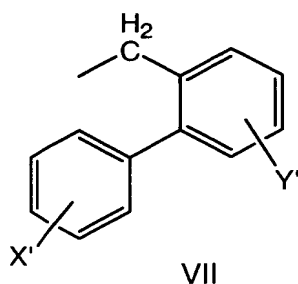
V

um grupo naftil-2- CH_2 - de fórmula VI

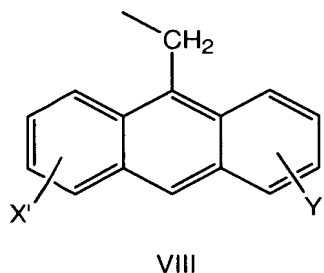


VI

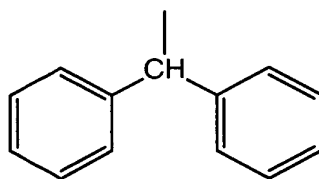
um grupo bifenilmetila de fórmula VII



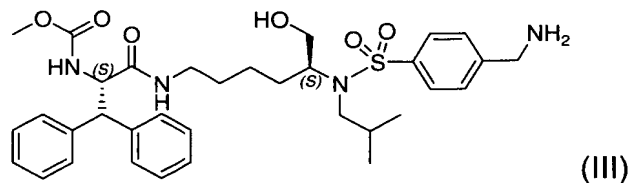
e um grupo (antracén-9-il)-metila de fórmula VIII



3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R¹ é isobutila e n é 4.
4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R² é
- 5 CH₃O₂C-.
5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que R³ é



6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que X é H e Y é -CH₂NH₂.
7. Composto de acordo com a reivindicação 6 tendo a fórmula
- 10 (III)



8. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de no mínimo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e um excipiente farmacêuticamente tolerável.

9. Composto de acordo com em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para uso como um medicamento.

5 10. Método para inibir uma protease de um retrovírus resistente a multifármaco em um mamífero infectado com o referido retrovírus compreendendo administrar uma quantidade inibidora de protease de um composto de acordo com em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ao referido mamífero que necessite do mesmo.

10 11. Método para tratar ou combater infecção ou doença associada com infecção por retrovírus resistente a multifármaco em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade eficaz de no mínimo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ao referido mamífero.

15 12. Método para inibir replicação retroviral resistente a multifármaco compreendendo contactar um retrovírus com uma quantidade eficaz de no mínimo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

20 13. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 na fabricação de um medicamento para tratar ou combater infecção ou doença associada com infecção por retrovírus resistente a multifármaco em um mamífero.

14. Composição compreendendo no mínimo (a) um composto de fórmula (I), (II) ou (III) como definido nas reivindicações 1 a 7 e , (b) um segundo agente anti-retroviral para o uso simultâneo, separado ou seqüencial.

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS RELACIONADOS COM LISINA COMO INIBIDORES DA ASPARTIL PROTEASE DO HIV**".

5 A presente invenção refere-se a derivados relacionados com lisina, seu uso como inibidores da protease, em particular como inibidores da aspartil protease do HIV, processos para sua preparação bem como composições farmacêuticas e kits diagnósticos compreendendo as mesmas. A presente invenção também se refere a combinações dos presentes derivados relacionados com lisina com outro agente anti-retroviral. Refere-se adicionalmente a seu uso em testes como compostos de referência ou como reagentes.

10