(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 375 823**

(51) Int. Cl.:

C07C 311/16	(2006.01)
C07C 311/29	(2006.01)
C07D 317/46	(2006.01)
A61K 31/36	(2006.01)
A61P 31/18	(2006.01)
A61K 31/352	(2006.01)
C07D 493/04	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06009072 .7**

(96) Fecha de presentación: **08.06.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1686113**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

(54) Título: **INHIBIDORES DE ASPARTIL-PROTEASA.**

(30) Prioridad:
11.06.1999 US 139070 P
17.03.2000 US 190211 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.03.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.03.2012

(73) Titular/es:
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139-4242, US

(72) Inventor/es:
Hale, Michael, Robin;
Tung, Roger;
Price, Stephen;
Wilkes, Robin David;
Schairer, Wayne, Carl;
Jarvis, Ashley Nicholas;
Spaltenstein, Andrew;
Furfine, Eric Steven;
Samano, Vicente;
Kaldor, Istvan;
Miller, John, Franklin y
Brieger, Michael Stephen

(74) Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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

ES 2 375 823 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de aspartil-proteasa

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una nueva clase de sulfonamidas que son inhibidores de aspartil-proteasas. En una realización, esta invención se refiere a una nueva clase de inhibidores de la aspartil-proteasa de HIV caracterizados por peculiaridades estructurales y fisicoquímicas específicas. Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuados muy particularmente para inhibir la actividad de las proteasas de HIV-1 y HIV-2 y por consiguiente pueden ser utilizados ventajosamente como agentes anti-virales contra los virus HIV-1 y HIV-2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana ("HIV") es el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA") - una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario, particularmente de las células T $CD4^+$, con propensión concomitante a infecciones oportunistas y a su complejo precursor afín al SIDA ("ARC") - un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso.

Como en el caso de varios otros retrovirus, HIV codifica la producción de una proteasa que realiza la escisión post-traduccional de polipéptidos precursores en un proceso necesario para la formación de viriones infecciosos (S. Crawford et al., "A Deletion Mutation in the 5' Part of the pol Gene of Moloney Murine Leukemia Virus Blocks Proteolytic Processing of the gag and pol Polyproteins", J. Virol., 53, p. 899 (1985)). Estos productos génicos incluyen pol, que codifica la DNA-polimerasa dependiente del RNA del virión (transcriptasa inversa), una endonucleasa, proteasa del HIV, y gag, que codifica las proteínas del núcleo del virión (H. Toh et al., "Close Structural Resemblance Between Putative Polymerase of a Drosophila Transposable Genetic Element 17.6 and pol gene product of Moloney Murine Leukemia Virus", EMBO J., 4, p. 1267 (1985); L.H. Pearl et al., "A Structural Model for the Retroviral Proteases", Nature, pp. 329-351 (1987); M.D. Power et al., "Nucleotide Sequence of SRV-1, a Type D Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Retrovirus", Science, 231, p. 1567 (1986)).

Se han diseñado varios agentes sintéticos anti-virales direccionados a diversas etapas en el ciclo de replicación del HIV. Estos agentes incluyen compuestos que bloquean la fijación viral a los linfocitos T $CD4^+$ (por ejemplo, CD4 soluble), y compuestos que interfieren con la replicación viral por inhibir la transcriptasa inversa viral (por ejemplo didanosina y zidovudina (AZT)) e inhiben la integración del DNA viral en el DNA celular ((M.S. Hirsh y R.T. D'Aqulia, "Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection", N.Eng.J.Med., 328, p. 1686 (1993)). Sin embargo, tales agentes, que están dirigidos fundamentalmente a las primeras etapas de la replicación viral, no evitan la producción de viriones infecciosos en las células infectadas crónicamente. Además, la administración de algunos de estos agentes en cantidades eficaces ha conducido a toxicidad celular y efectos secundarios indeseables, tales como anemia y supresión de la médula ósea.

Más recientemente, el foco del diseño de fármacos antivirales se ha puesto en la creación de compuestos que inhiben la formación de viriores infecciosos por interferir con el procesamiento de los precursores de las poliproteínas virales. El procesamiento de estas proteínas precursoras requiere la acción de proteasas codificadas por el virus que son esenciales para la replicación (Kohl., N.E. et al. "Active HIV Protease is Required for Viral Infectivity" Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, p. 4686 (1988)). El potencial anti-viral de la inhibición de la proteasa del HIV se ha demostrado utilizando inhibidores peptídicos.

Más recientemente, varios inhibidores de proteasas de molécula pequeña han llegado a estar disponibles para el tratamiento de las infecciones de HIV. Entre éstos se encuentra la molécula que contiene sulfonamida, Agenerase® (amprenavir). La Agenerase® se describe en la patente de los Estados Unidos 5.585.397. Otros inhibidores de sulfonamidas de aspartilproteasa se describen en las patentes de Estados Unidos 5.691.372, 5.510.388, 5.521.219, 5.639.769, 5.714.605, 5.744.481, 5.786.483, 5.830.897 and 5.843.946.

Dado que los pacientes infectados por HIV desarrollan a menudo resistencia a inhibidores de proteasas particulares, existe todavía la necesidad de compuestos adicionales que puedan inhibir eficazmente la acción de las aspartil-proteasas, particularmente la proteasa de HIV, para uso como agentes para la prevención y el tratamiento de las infecciones virales crónicas y agudas. Además, existe también necesidad de compuestos que puedan inhibir eficazmente la acción de mutantes de HIV que son resistentes a los inhibidores de proteasas convencionales.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una nueva clase de los compuestos, y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de las aspartil-proteasas, en particular, la aspartil-proteasa de HIV. Estos compuestos pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o profilácticos, tales como anti-virales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas, para el tratamiento o la profilaxis de la infección viral.

De acuerdo con una realización preferida, los compuestos de esta invención son capaces de inhibir la replicación viral del HIV en las células T $CD4^+$ humanas. Estos compuestos son útiles como agentes terapéuticos y profilácticos para tratar o prevenir la infección por HIV-1 y virus afines que pueden dar como resultado infección asintomática, complejo afín al SIDA ("ARC"), síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), o enfermedad similar del sistema inmunitario.

De acuerdo con otra realización preferida, los compuestos de esta invención son útiles como agentes terapéuticos y profilácticos para tratar o prevenir la infección por mutantes de HIV.

Es un objeto principal de esta invención proporcionar una nueva clase de sulfonamidas que son inhibidores de las aspartil-proteasas, y particularmente, inhibidores de la aspartil-proteasa de HIV. Las nuevas sulfonamidas de esta invención son las que se citan en la reivindicación 1.

Es también un objeto de esta invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden las sulfonamidas de fórmula I y su uso como inhibidores de la aspartil-proteasa de HIV.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Con objeto de que la invención descrita en esta memoria pueda comprenderse más plenamente, se presenta la descripción detallada siguiente. En la descripción, se emplean en esta memoria los términos siguientes:

A no ser que se indique expresamente lo contrario, los términos "$-SO_2-$" y "$-S(O)_2-$" como se utilizan en esta memoria se refieren a una sulfona o derivado de sulfona (es decir ambos grupos añadidos enlazados al S), y no a un éster sulfinato.

Para los compuestos de fórmula I, y compuestos intermedios de los mismos, la estereoquímica de OR^7 se define con relación a D en el átomo de carbono adyacente, cuando la molécula se representa en una imagen extendida en zigzag (tal como la representada para el compuesto de fórmula I). Si OR^7 y D se encuentran ambos en el mismo lado del plano definido por la cadena principal extendida del compuesto, la estereoquímica de OR^7 se designará como "sin". Si OR^7 y D se encuentran en lados opuestos de dicho plano, la estereoquímica de OR^7 se designará como "anti".

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en el tratamiento de una infección de virus, por ejemplo una infección de HIV, en un paciente sea como monoterapia o en combinación con otros agentes. El término "tratamiento" como se utiliza en esta memoria se refiere al alivio de los síntomas de un trastorno particular en un paciente o a la mejora de una medida evaluable asociada con un trastorno particular. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en la prevención de una infección de virus, por ejemplo una infección de HIV, en un paciente. Como se utiliza en esta memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, con inclusión de un humano.

Las expresiones "proteasa de HIV" y "aspartil-proteasa de HIV" se utilizan intercambiablemente y se refieren a la aspartil-proteasa codificada por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 ó 2. En una realización preferida de esta invención, estos términos se refieren a aspartil-proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

El término "tiocarbamatos" se refiere a compuestos que contienen el grupo funcional $N-SO_2-O$.

Combinaciones de sustituyentes y variables contempladas en esta invención son solamente aquéllas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se utiliza en esta memoria, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y administración a un mamífero por métodos conocidos en la técnica. Típicamente, tales compuestos son estables a una temperatura de 40ºC o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Esta invención contempla también la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en esta memoria. El nitrógeno básico puede cuaternizarse con cualesquiera agentes conocidos por quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica que incluyen, por ejemplo, haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo que incluyen los sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como los cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aralquilo con inclusión de bromuros de bencilo y fenetilo. Por dicha cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite. Las nuevas sulfonamidas de esta invención son las reivindicadas en la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas; en las cuales:

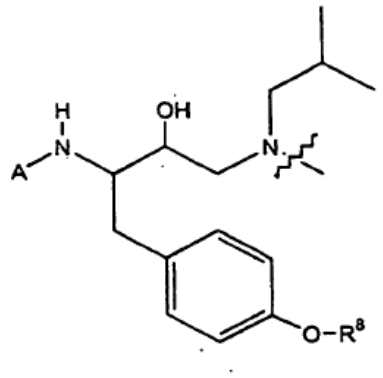
Será comprendido por los expertos en la técnica que el componente M o M' en la fórmulas presentadas en esta memoria tendrá una asociación covalente, covalente/híbrida, o iónica con Z o R^9 dependiendo de la elección real para M o M'. Cuando M o M' es hidrógeno, alquilo, alquenilo, o R^6, M o M' está unido covalentemente con R^9 o Z. Si M es un metal mono- o bivalente u otra especie cargada (por ejemplo, NH_4^+), existe una interacción iónica entre M y Z, y el compuesto resultante es una sal.

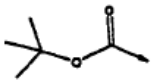
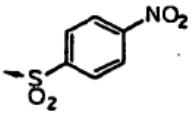
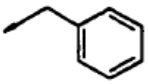
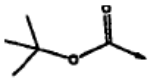
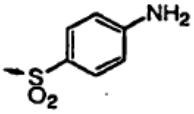
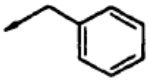
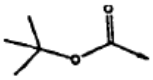
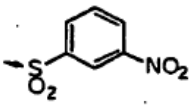
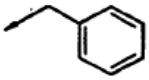
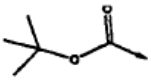
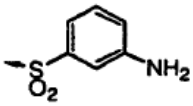
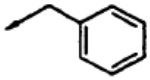
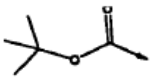
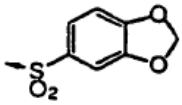
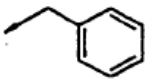
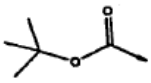
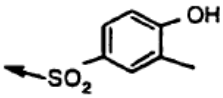
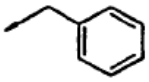
Cuando x es 0 en $(M)_x$, Z puede ser una especie química cargada. Cuando ocurre esto, el otro componente M puede tener carga opuesta para producir una carga neta 0 en la molécula. Alternativamente, el ión de carga opuesta puede estar localizado en otro punto de la molécula.

Los compuestos de acuerdo con la invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y existen por tanto como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas de diastereo- isómeros y diastereoisómeros individuales. La totalidad de dichas formas isómeras de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede tener la configuración R o S. Aunque los compuestos específicos ilustrados en esta solicitud pueden representarse en una configuración estereoquímica particular, se contemplan también compuestos que tienen la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o mezclas de los mismos.

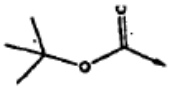
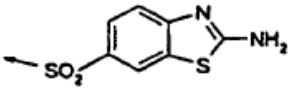
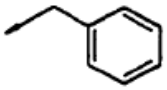
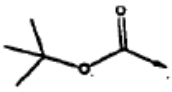
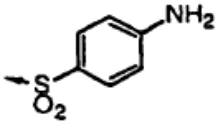
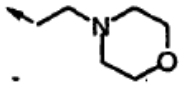
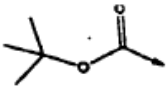
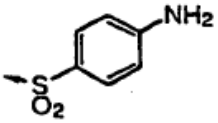
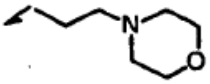
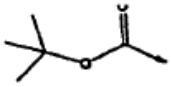
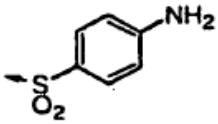
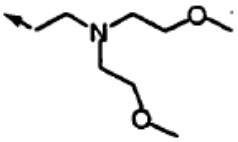
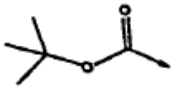
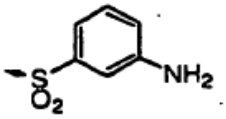
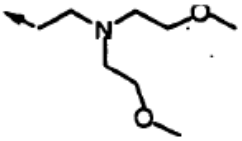
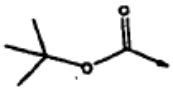
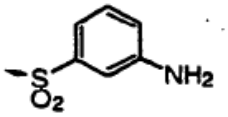
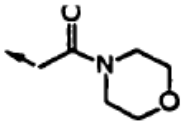
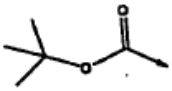
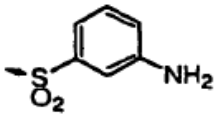
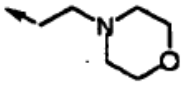
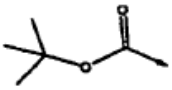
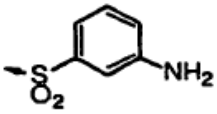
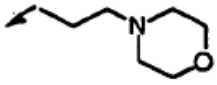
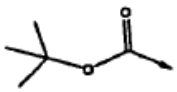
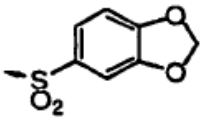
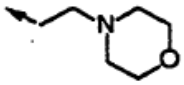
Los compuestos de la presente invención se exponen a continuación en las Tablas 1, 2 y 3. Las flechas en las Tablas 1 y 2, y las líneas de puntos en la Tabla 3 indican dónde se une el grupo indicado al resto de la molécula.

Tabla 1:



	A	$-\!\!\sim\!\!-SO_2$-E	R^8
5a			
5b			
5c			
5d			
5e			
5f			

(continuación)

	A	$-\!\!\sim\!\!-SO_2-E$	R^8
5g			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

(continuación)

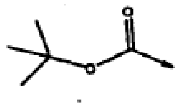
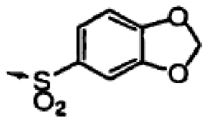
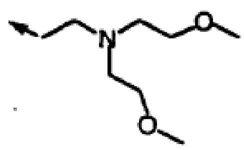
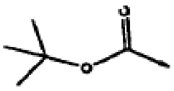
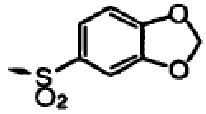
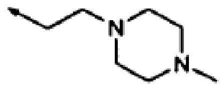
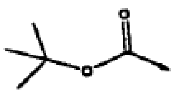
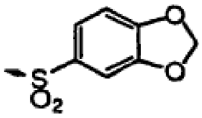
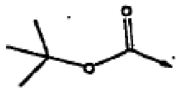
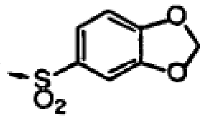
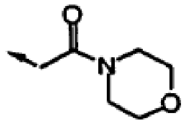
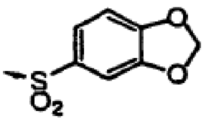
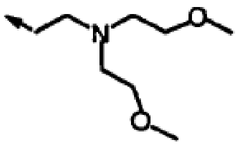
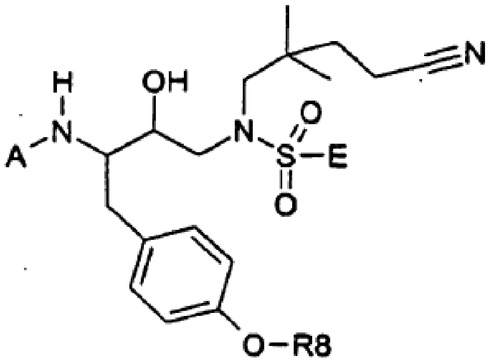
	A	–≀–SO_2-E	R^8
18			
19			
20			
21			
58			

Tabla 2



(continuación)

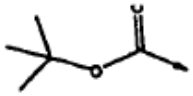
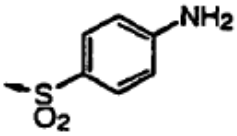
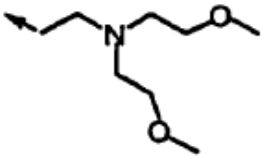
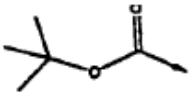
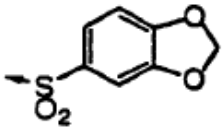
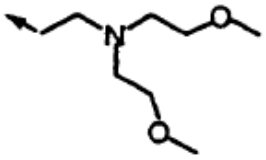
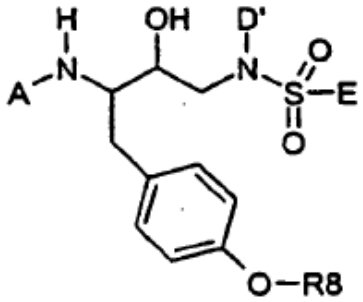
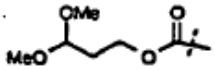
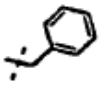
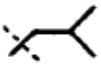
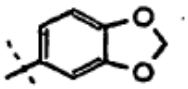
	A	$S(O)_2E$	R^8
67			
68			

Tabla 3



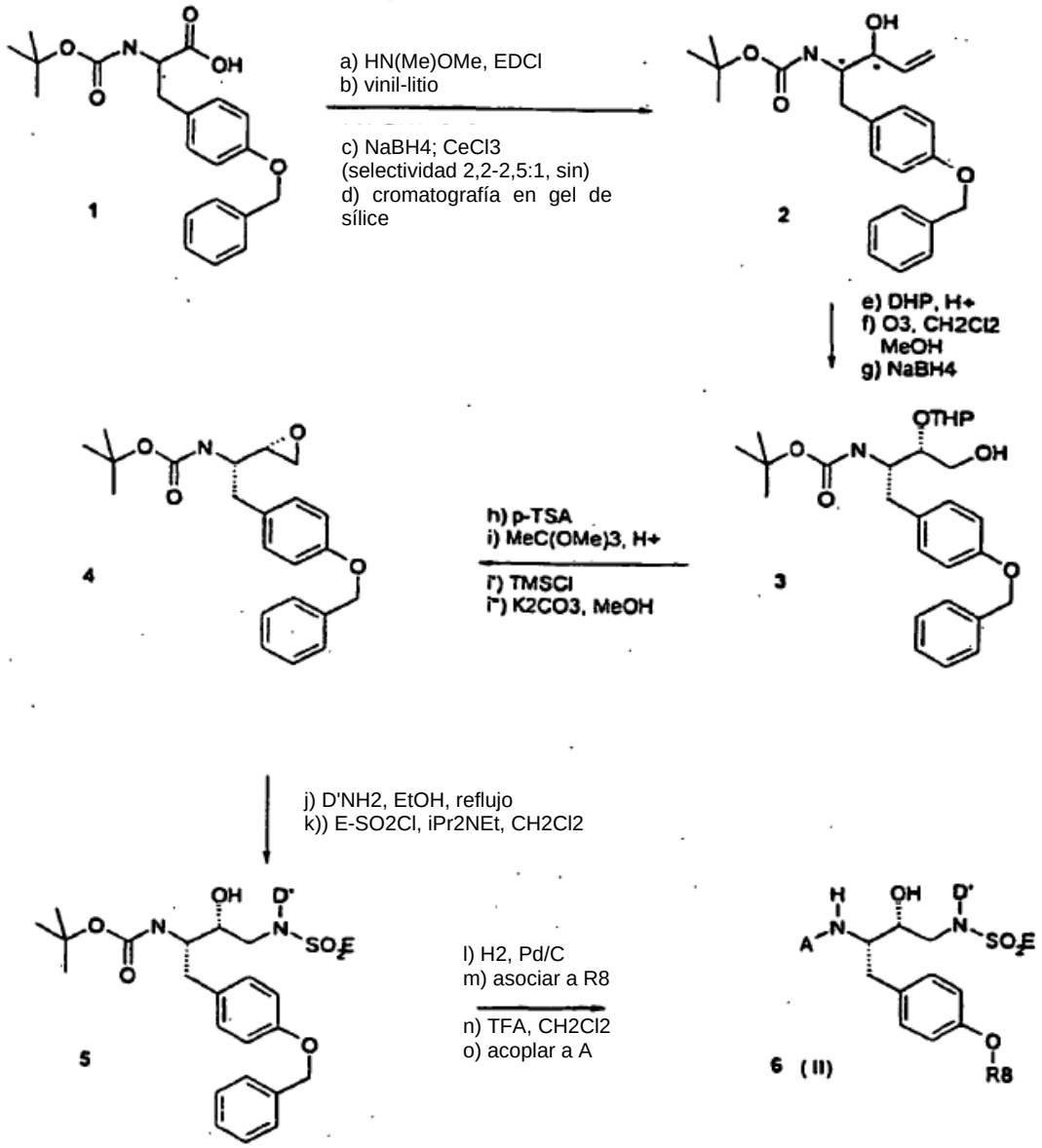
	A	R^8	D'	E
328				

Compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de los números: 18, 19, 20, 58 y 68.

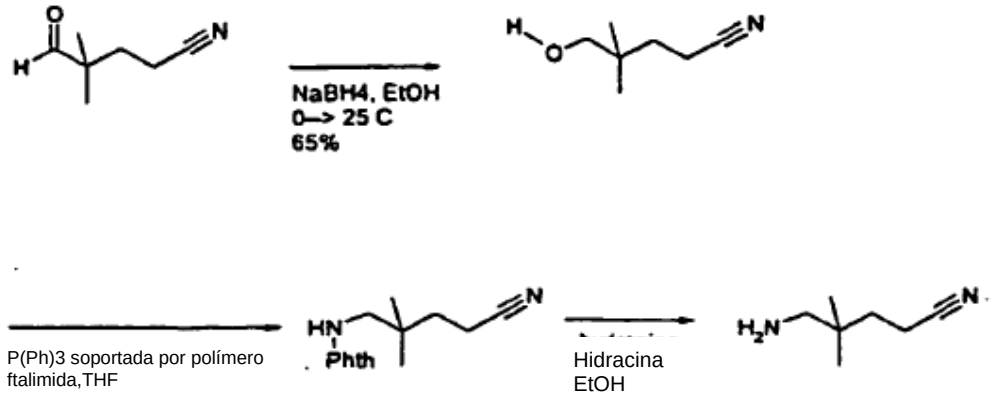
Es más preferido el compuesto número: 58.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente por métodos conocidos en la técnica. El Esquema I ilustra una ruta de síntesis general para los compuestos de esta invención.

ESQUEMA I


a) HN(Me)OMe, EDCI
b) vinil-litio
c) NaBH4; CeCl3
(selectividad 2,2-2,5:1, sin)
d) cromatografía en gel de sílice
e) DHP, H+
f) O3, CH2Cl2
MeOH
g) NaBH4
h) p-TSA
i) MeC(OMe)3, H+
i') TMSCl
i") K2CO3, MeOH
j) D'NH2, EtOH, reflujo
k)) E-SO2Cl, iPr2NEt, CH2Cl2
l) H2, Pd/C
m) asociar a R8
n) TFA, CH2Cl2
o) acoplar a A
1
2
3
4
5
6 (II)

SCHEME II

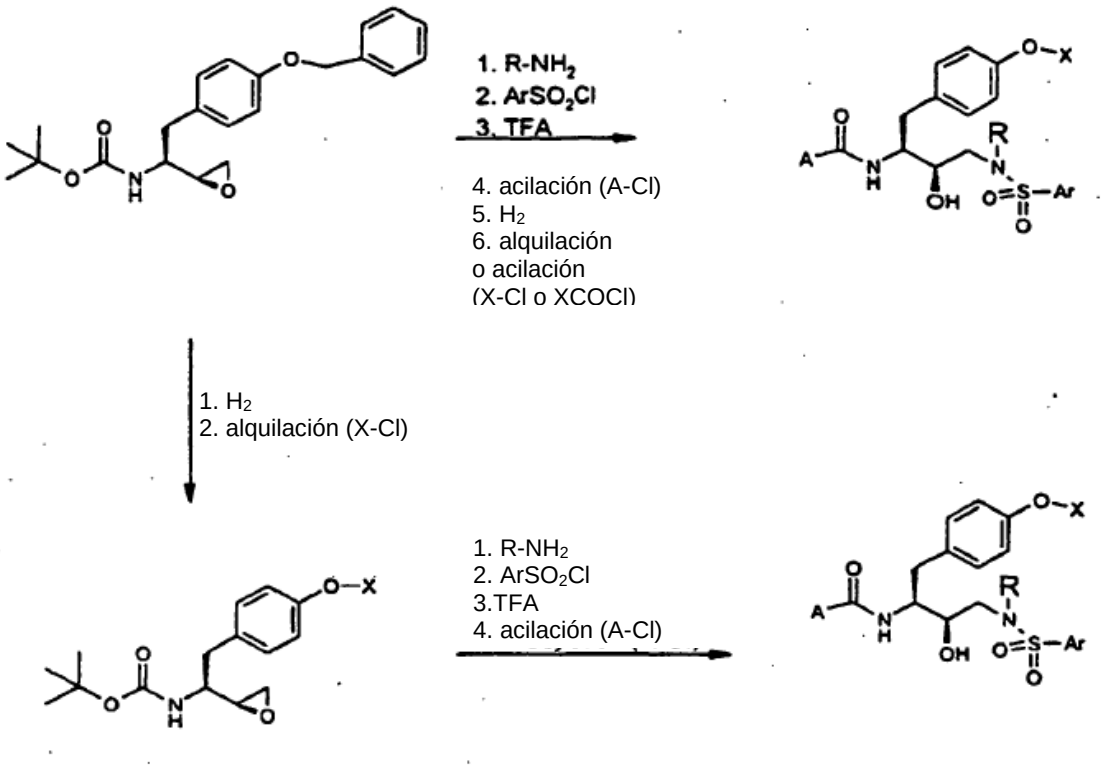


En el paso 1 del Esquema I, el aminoácido bis-protegido se homologa por conversión inicial en la Amida de Weinreb (a) seguido por alquilación con vinil-litio (b) y reducción estereoselectiva (c). Los diastereoisómeros pueden separarse por cromatografía en gel de sílice (d). En el paso 2, el alcohol secundario se protege como un éter de THP (e), lo que se encontró necesario para el paso de oxidación. La olefina se oxidó luego al aldehído por medio de ozono y el ozónido resultante se redujo al alcohol con borohidruro de sodio (pasos f y g). Después de la eliminación del grupo THP (h) en condiciones ácidas, el diol se convirtió en el epóxido (i, i' e i") en un solo reactor de acuerdo con el método de Sharpless [K.B. Sharpless Tetrahedron 1992, 48 (35), pp. 10515-10530. El epóxido, 4, se abrió luego con H_2N-D' y se aciló ulteriormente en presencia de i-Pr_2Net por medio de E-SO_2Cl para generar los compuestos de la fórmula representada esquemáticamente como 5. En este punto pueden introducirse también grupos D' alternos. La síntesis del grupo D' como se muestra en los compuestos ilustrados en la Tabla II se representa en el Esquema II.

Estos compuestos podrían manipularse ulteriormente por eliminación del grupo Bn e introducción de una diversidad de grupos R^8 por reacción con los haluros de alquilo correspondientes. Una elaboración ulterior fue posible por eliminación del carbonato de t-butilo (1) y reintroducción de otro grupo o carbamato designado como A, para proporcionar compuestos representados como 6 (fórmula II). Se encontró que el acoplamiento como en la reacción "m" era eficiente en las condiciones generales siguientes: haluro de alquilo (R^8-Cl, 2,5 eq. $CsCO_3$, dioxano, 80ºC, 2-4 horas. Condiciones de alquilación similares se consignan en J. Med. Chem. 1992, 1688 junto con rutas representativas para la síntesis de algunos compuestos intermedios R^8-Cl. El acoplamiento ilustrado para producir A, paso "o", era generalmente eficiente en las condiciones siguientes: p-NO_2-fenil-carbonato activado (p-NO_2-O-A), i-Pr_2NEt, CH_2Cl_2, temperatura ambiente, 12 horas. El uso del succinato activado proporciona un reactivo de acoplamiento alternativo (succinato-A).

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema III siguiente

ESQUEMA III



Así, el enfoque de síntesis ilustrado en el Esquema I y el Esquema III puede extenderse fácilmente para producir otros compuestos de la presente invención. Los esquemas de síntesis anteriores no tienen por objeto comprender una lista exhaustiva de todos los medios por los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Métodos adicionales serán evidentes para quienes posean una experiencia ordinaria en la técnica.

Como se ha expuesto anteriormente, los nuevos compuestos de la presente invención son ligandos excelentes para aspartil-proteasas, particularmente las proteasas de HIV-1 y HIV-2. De acuerdo con ello, estos compuestos son capaces de direccionar e inhibir los sucesos de las últimas etapas en la replicación del HIV, es decir, el procesamiento de las poliproteínas virales por las proteasas codificadas por HIV. Tales compuestos inhiben el procesamiento proteolítico de los precursores de poliproteínas virales por inhibir la aspartil-proteasa. Dado que la aspartil-proteasa es esencial para la producción de viriones maduros, la inhibición de dicho procesamiento bloquea eficazmente la propagación del virus por inhibir la producción de viriones infecciosos, en particular por las células infectadas crónicamente. Los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben ventajosamente la capacidad del virus HIV-1 para infectar las células T humanas inmortalizadas durante un periodo de días, como se determina por un ensayo del marcador de replicación viral específico del antígeno p24 extracelular. Otros ensayos anti-virales han confirmado la potencia de estos compuestos.

Los compuestos de esta invención pueden emplearse de manera convencional para el tratamiento de virus, tales como HIV y HTLV, que dependen de aspartil-proteasas para sucesos obligados en su ciclo vital. Tales métodos de tratamiento, sus niveles de dosificación y requerimientos pueden ser seleccionados por quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica a partir de métodos y técnicas disponibles. Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede combinarse con un adyuvante farmacéuticamente aceptable para administración a un paciente infectado viralmente de una manera farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para reducir la gravedad de la infección viral.

Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden utilizarse en vacunas y métodos para proteger individuos contra la infección viral durante un periodo de tiempo prolongado. Los compuestos pueden emplearse en tales vacunas sea solos o junto con otros compuestos de esta invención de una manera consistente con la utilización convencional de los inhibidores de proteasas en vacunas. Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede combinarse con adyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrarse en cantidades profilácticamente eficaces para proteger individuos durante un periodo de tiempo prolongado contra la infección de HIV. Como tales, los nuevos inhibidores de proteasas de esta invención pueden administrarse como agentes para el tratamiento o prevención de la infección de HIV en un mamífero.

Los compuestos de la invención, especialmente aquéllos que tienen un peso molecular menor que aproximadamente 700 g/mol, pueden ser absorbidos fácilmente por el torrente sanguíneo de los mamíferos después de administración oral. Los compuestos de fórmula I que tienen un peso molecular menor que aproximadamente 600 g/mol son los que tienen mayor probabilidad de demostrar disponibilidad oral. Esta disponibilidad oral sorprendentemente espectacular hace que tales compuestos sean agentes excelentes para regímenes de tratamiento y prevención administrados por vía oral contra la infección de HIV.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse a un paciente sano o infectado por HIV sea como un solo agente o en combinación con otros agentes antivirales que interfieren con el ciclo de replicación del HIV. Por administración de los compuestos de esta invención con otros agentes antivirales que están direccionados a sucesos diferentes en el ciclo vital del virus, se potencia el efecto terapéutico de estos compuestos. Por ejemplo, el agente antiviral co-administrado puede ser uno que está direccionado a sucesos precoces en el ciclo vital del virus, tales como la entrada en la célula, la transcripción inversa y la integración del DNA viral en el DNA celular. Los agentes anti-HIV que están direccionados a tales sucesos del ciclo vital temprano incluyen didanosina (ddI), alcitabina (ddC), d4T, zidovudina (AZT), polisacáridos polisulfatados, sT4 (CD4 soluble), ganciclovir, didesoxicitidina, fosfonoformiato trisódico, eflornitina, ribavirina, aciclovir, interferón alfa y trimenotrexato. Adicionalmente, pueden utilizarse inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, tales como TIBO o nevirapina para potenciar el efecto de los compuestos de esta invención, al igual que pueden emplearse inhibidores virales sin recubrimiento, inhibidores de las proteínas trans-activadoras tales como tat o rev, o inhibidores de la integrasa viral.

Las terapias de combinación de acuerdo con esta invención ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación del HIV dado que cada agente componente de la combinación actúa en un sitio diferente de la replicación del HIV. El uso de tales combinaciones reduce también ventajosamente la dosis de un agente anti-retroviral convencional dado que podría ser necesaria para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con el caso en que dicho agente se administra como monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de las terapias convencionales con agente anti-retroviral simple, sin interferir con la actividad anti-retroviral de dichos agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a las terapias con un solo agente, al tiempo que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones pueden aumentar también la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada. En particular, se ha descubierto que estos compuestos actúan sinérgicamente en la prevención de la replicación del HIV en las células T humanas. Terapias de combinación preferidas incluyen la administración de un compuesto de esta invención con AZT, ddI, ddC o d4T.

Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden co-administrarse también con otros inhibidores de la proteasa del HIV tales como Ro 31-8959 (Roche), L-735.524 (Merck), XM323 (Du-Pont Merck) y A-80.987 (Abbott) para aumentar el efecto de la terapia o profilaxis contra diversos mutantes virales o miembros de otras cuasi-especies de HIV.

Se prefiere administrar los compuestos de esta invención como agentes individuales o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa retroviral, tales como derivados de AZT, de otros inhibidores de la aspartil-proteasa de HIV. Se cree que la coadministración de los compuestos de esta invención con inhibidores de la transcriptasa inversa retroviral o inhibidores de la aspartil-proteasa de HIV puede ejercer un efecto sinérgico sustancial, previniendo, reduciendo sustancialmente, o eliminando por completo de este modo la infectividad viral y sus síntomas asociados.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse también en combinación con inmunomoduladores (v.g., bropirimina, el anticuerpo anti-interferón alfa humano, IL-2, GM-CSF, metionin-encefalina, interferón alfa, tietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y rEPO); y antibióticos (v.g., pentamidina-isetiorato) para prevenir o combatir la infección y enfermedad asociadas con infecciones de HIV, tales como SIDA y ARC.

Cuando los compuestos de esta invención se administran en terapias de combinación con otros agentes, los mismos pueden administrarse al paciente sucesiva o simultáneamente. De modo alternativo, las composiciones farmacéuticas o profilácticas de acuerdo con esta invención pueden estar constituidas por una combinación de un inhibidor de la aspartil-proteasa de esta invención y otro agente terapéutico o profiláctico.

Aunque esta invención está enfocada en el uso de los compuestos descritos en esta memoria para prevenir y tratar la infección de HIV, los compuestos de esta invención pueden utilizarse también como agentes inhibidores para otros virus que dependen de aspartil-proteasas similares para sucesos obligados en su ciclo vital. Estos virus incluyen, así como otras enfermedades afines al SIDA causadas por retrovirus, tales como los virus de la inmunodeficiencia de los simios, pero sin carácter limitante, HTLV-I y HTLV-II. Adicionalmente, los compuestos de esta invención pueden utilizarse también para inhibir otras aspartil-proteasas, y en particular, otras aspartil-proteasas humanas, con inclusión de renina y aspartil-proteasas que procesan precursores de endotelina. Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin carácter limitante, cambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como sero-albúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato

de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil-pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral o parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vías tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por la vía de un depósito implantado. Se prefiere la administración oral o la administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualesquiera portadores, adyuvantes o vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, como se utiliza en esta memoria, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación estéril inyectable puede ser también una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente como medio disolvente o medio de suspensión aceites estériles fijos. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo no irritante con inclusión de mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, al igual que aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite pueden contener también un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga tal como Ph. Helv o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero sin carácter limitante, cápsulas, tabletas, y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, portadores que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Se añaden también típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz desecado. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también en la forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla de un compuesto de esta invención con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a la temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente se fundirán en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero sin carácter limitante, manteca de cacao, cera de abejas y polietilen-glicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contenga en los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin carácter limítate, aceite mineral, petrolatum líquido, petrolatum blanco, propilenglicol, composición polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Portadores adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden aplicarse también tópicamente al tracto intestinal inferior por formulación de supositorios rectales o en una formulación de enema adecuada. Se incluyen también en esta invención parches transdérmicos tópicos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en medio salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Niveles de dosificación comprendidos entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con preferencia entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día del compuesto ingrediente activo son útiles en la prevención y tratamiento de infecciones virales, con inclusión de la infección de HIV. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o, alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente 5% a aproximada-

mente 95% de compuesto activo (p/p). Con preferencia, tales preparaciones contienen desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de ingrediente activo.

Después de la mejora del estado de un paciente, puede administrarse en caso necesario una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención. Subsiguientemente, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel para el cual la condición mejorada se mantiene, y una vez que los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado, el tratamiento debería cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente sobre una base de larga duración en el caso de recurrencia de los síntomas de enfermedad.

Como apreciarán los expertos, pueden requerirse dosis menores o mayores que las arriba indicadas. Regímenes específicos de dosificación y tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, con inclusión de la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la infección, la disposición del paciente a la infección y el criterio del médico que dirija el tratamiento.

Los compuestos de esta invención son útiles también como reactivos comerciales que se fijan eficazmente a las aspartil-proteasas, particularmente la aspartil-proteasa de HIV. Como reactivos comerciales, los compuestos de esta invención, y sus derivados, pueden utilizarse para bloquear la proteólisis de un péptido diana o pueden derivatizarse para fijarse a una resina estable como un sustrato ligado para aplicaciones de cromatografía de afinidad. Estos y otros usos que caracterizan los inhibidores de aspartil-proteasa comerciales serán evidentes para quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica.

Como se utiliza en esta memoria, los compuestos de acuerdo con la invención se definen con inclusión de derivados farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. Un "derivado farmacéuticamente aceptable" o "profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster, u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, después de su administración a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo activo del mismo. Derivados y profármacos particularmente favorecidos son aquéllos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un mamífero (v.g., por hacer posible que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido más fácilmente en la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto parental a un compartimiento biológico (v.g. el cerebro o el sistema linfático) con relación a la especie parental.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse en la forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Incluidas entre dichas sales ácidas, se encuentran por ejemplo las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como ácido oxálico, si bien no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Sales derivadas de bases apropiadas incluyen las de metal alcalino (v.g. sodio), metal alcalinotérreo (v.g. magnesio), amonio y $^{+}$NW4 (donde W es C_{1-4} alquilo). Sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos orgánicos carboxílicos tales como los ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos orgánicos sulfónicos tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico, y ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^{+}, NH_4^{+}, y NW_4^{+} (en donde W es un grupo C_{1-4} alquilo).

Sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos orgánicos carboxílicos tales como los ácidos ascórbico, acético, cítrico, láctico, tartárico, málico, maleico, isotiónico, lactobiónico, p-aminobenzoico y succínico; ácidos orgánicos sulfónicos tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico, y ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, sulfámico y pirofosfórico.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención serán farmacéuticamente aceptables. No obstante, pueden encontrar también uso sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

Las sales preferidas incluyen sales formadas a partir de los ácidos clorhídrico, sulfúrico, acético, succínico, cítrico y ascórbico.

Ésteres preferidos de los compuestos de acuerdo con la invención se seleccionan independientemente de los grupos siguientes: (1) ésteres de ácidos carboxílicos obtenidos por esterificación de los grupos hidroxi, en los cuales el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona de alquilo de cadena lineal o rami-

ficada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo sustituido opcionalmente con, por ejemplo, halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi o amino); (2) ésteres sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres fosfonato y (5) ésteres mono-, di- o trifosfato. Los ésteres fosfato pueden estar esterificados adicionalmente, por ejemplo, con un alcohol C_{1-20} o derivado reactivo del mismo, o con un 2,3-di(C_{6-24})acil-glicerol.

En tales ésteres, a no ser que se especifique otra cosa, cualquier resto alquilo presente contiene ventajosamente de 1 a 18 átomos de carbono, particularmente de 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono. Cualquier resto cicloalquilo presente en tales ésteres contiene ventajosamente de 3 a 6 átomos de carbono. Cualquier resto arilo presente en tales ésteres comprende ventajosamente un grupo fenilo.

Toda referencia a cualquiera de los compuestos anteriores incluye también una referencia a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para el tratamiento del SIDA y afecciones clínicas afines tales como el complejo afín al SIDA (ARC), linfadenopatía progresiva generalizada (PGL), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopénica, afecciones neurológicas afines al SIDA tales como complejo de demencia asociado al SIDA, esclerosis múltiple o paraperesis tropical, así como afecciones positivas de anticuerpos anti-HIV y afecciones HIV-positivas, con inclusión de tales afecciones en pacientes asintomáticos.

En un aspecto adicional de la invención, se proporcionan los compuestos de acuerdo con la invención para uso en terapia médica particularmente para el tratamiento o la profilaxis de infecciones virales tales como infecciones de HIV.

De acuerdo con otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas o efectos de una infección viral en un animal infectado, por ejemplo, un mamífero que incluye un humano, que comprende tratar a dicho animal con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. De acuerdo con una realización particular de este aspecto de la invención, la infección viral es una infección de HIV. Un aspecto adicional de la descripción incluye un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas o efectos de una infección de HBV.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse también en terapia adyuvante en el tratamiento de infecciones de HIV o síntomas o efectos asociados a HIV, por ejemplo el sarcoma de Kaposi.

La presente descripción proporciona adicionalmente un método para el tratamiento de una afección clínica en un animal, por ejemplo, un mamífero con inclusión de un humano, afección clínica que incluye aquéllas que se han expuesto anteriormente en esta memoria en la introducción, que comprende tratar dicho animal con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. La presente descripción incluye también un método para el tratamiento o la profilaxis de cualquiera de las infecciones o afecciones mencionadas anteriormente.

En esta memoria, la referencia a tratamiento se extiende tanto a profilaxis como al tratamiento de infecciones o síntomas establecidos.

Los compuestos anteriores de acuerdo con la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden emplearse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o afecciones arriba indicadas. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro ingrediente farmacéuticamente activo. El o los ingredientes activos y agentes farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente en la misma o diferentes formulaciones farmacéuticas o sucesivamente en cualquier orden. Las cantidades del o de los ingredientes activos y el agente o los agentes farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán a fin de alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado. Preferiblemente, la terapia de combinación implica la administración de un compuesto de acuerdo con la invención y uno de los agentes mencionados más adelante.

Ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que son eficaces para el tratamiento de infecciones virales o afecciones asociadas tales como (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-(2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina [(-)BHCG, SQ-34514], oxetanocin-G (3,4-bis-(hidroximetil)-2-oxetanosil]guanina), nucleósidos acíclicos (v.g. aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir), nucleosido-fosfonatos acíclicos (v.g. (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)citosina (HPMPC) y análogos de PMEA de los mismos, inhibidores de las ribonucleótido-reductasas tales como 2-acetilpiridina-5-[(2-cloroanilino)tiocarbonil]tiocarbonohidrazona, 3'azido-3'-desoxitimidina, otros 2',3'-didesoxinucleósidos tales como 2',3'-didesoxicitidina, 2',3'-didesoxiadenosina, 2',3'-didesoxi-inosina, 2',3'-dideshidrotimidina, inhibidores de proteasas tales como indinavir, ritonavir, nelfinavir, [3S-[3R*(1R*,2S*)]]-[3[[(4-aminofenil)sulfonil] (2-metilpropil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-tetrahidro-3-furanil-éster (141W94), análogos de nucleósidos de oxatiolano tales como (-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolano-5-il)-citosina (lamivudina) o cis-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluorocitosina (FTC), 3'-desoxi-3'-fluorotimidina, 5-cloro-2',3'-didesoxi-3'-fluorouridina, (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol, ribavirina, 9-[4-hidroxi-2-

(hidroximetil)but-1-il]-guanina (H2G), inhibidores de tat tales como 7-cloro-5-(2-pirril)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)-ona (Ro5-3335), 7-cloro-1,3-dihidro-5-(1H-pirrol-2-il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amina (Ro4-7429), interferones tales como α-interferón, inhibidores de la excreción renal tales como probenecid, inhibidores del transporte de nucleósidos tales como dipiridamol; pentoxifilina, N-acetilcisteína (NAC), Procisteína,α -tricosantina, ácido fosfonofórmico, así como inmunomoduladores tales como interleuquina II o timosina, factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos, eritropoyetina, CD4 soluble y derivados modificados por ingeniería genética del mismo, o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTIs) tales como nevirapina (BI-RG-587), lovirida (α-APA) y delavuridina (BHAP), y ácido fosfonofórmico, y 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-onas NNRTIs tales como (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (L-743.726 o DMP-266), y NNRTIs quinoxalinas tales como isopropil(2S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2-etil-3-oxo-1(2H)-quinoxalinacarboxilato (HBY1293).

Más preferiblemente, la terapia de combinación implica la administración de uno de los agentes arriba mencionados y un compuesto dentro de uno de los subgrupos preferidos o particularmente preferidos dentro de la fórmula (I) como se han descrito arriba. Muy preferiblemente, la terapia de combinación implica el uso conjunto de uno de los agentes arriba mencionados junto con uno de los compuestos de fórmula (I) citados específicamente en esta memoria.

La presente invención incluye adicionalmente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para administración simultánea o secuencial con al menos otro agente terapéutico, tal como los definidos anteriormente en esta memoria.

Con objeto de que esta invención pueda comprenderse más plenamente, se presentan los ejemplos siguientes. Estos ejemplos tienen por objeto servir únicamente de ilustración y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención en modo alguno. Los compuestos para los cuales no se presentan experimentos pueden producirse por metodologías similares.

Ejemplo 1

Síntesis de la Amida de Weinreb Basada en BOC Bencil-Tirosina (Esquema 1, Paso a)

Se combinó N-t-BOC-O-bencil-L-tirosina (1, Sigma) (25 g, 67,3 mmoles) con DMF anhidra (200 ml) y se enfrió a 0ºC en atmósfera de N_2. Se añadieron HOBT (15,5 g, 114,4 mmoles, 1,7 eq.) y EDC (15,5 g, 80,8 mmoles, 1,2 eq.) como sólidos y se agitaron hasta su disolución. Se añadieron diisopropiletilamina (17,6 ml, 101 mmoles, 1,5 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (0,001 g) y la reacción se agitó durante 50 minutos a 0ºC. Se añadió hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (8,5 g, 87,5 mmoles, 1,3 eq.) como un sólido y la reacción se agitó durante 10 minutos a 0ºC y se dejó calentar luego a la temperatura ambiente, después de lo cual se agitó durante una noche. Después de 18 horas a la temperatura ambiente, la reacción se enfrió a 0ºC, y se extinguió con 200 ml de una solución de bicarbonato sódico al 5%. La reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Los ácidos orgánicos combinados se lavaron 5 veces con agua, y a continuación con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. El rendimiento fue 28 g de amida, que se utilizó como tal.

La HPLC (5-100% CH_3CN/agua) mostró un pico a 10,77 min y la NMR ($CDCl_3$) era consistente con la estructura esperada.

Ejemplo 2

Vinil-Cetona Derivada de BOC Bencil-Tirosina (Esquema 1, Paso b)

Se combinó la amida de Weinreb N-t-BOC-O-bencil-L-tirosina (18,8 g, 45,3 mmoles) con THF anhidro (200 ml) y se enfrió a -78ºC. Se añadió una solución de vinil-litio (2,3 M, 50 ml, 2,5 eq.) gota a gota mediante un embudo de adición durante 20 minutos a -78ºC. Se añadieron 10 ml de THF anhidro para lavar el embudo. La reacción se agitó a -78ºC en una atmósfera de N_2. Al cabo de 1,5 horas, la HPLC indicó que la reacción se había completado aproximadamente en un 50%. Se añadió otra cantidad de 1,0 eq (20 ml) de vinil-litio durante 10 minutos a -78ºC y se lavó con 15 ml de THF. La reacción se agitó durante una noche a -78ºC. Después de 18 horas, la HPLC indicó que quedaba ~ 15% de amida de Weinreb. Se añadieron otros 0,2 eq. (4 ml) de vinil-litio a -78ºC. Después de 26 horas a -78ºC, la reacción se extinguió con una adición lenta de 300 ml de HCl 1 N. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con solución saturada de bicarbonato y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. El rendimiento fue 19,9 g de material bruto.

El material se purificó por cromatografía flash (gradiente: CH_2Cl_2 hasta 10% EtOAc/CH_2Cl_2) para dar 3,5 g (78%) de material puro.

La HPLC (5-100% CH_3CN/agua) mostró un pico a 13,37 min y la LC/MS mostró un pico con M+H = 382,4 para el compuesto deseado.

Ejemplo 3

Alcohol Alílico Derivado de BOC Bencil-Tirosina (Esquema 1, Paso c, compuesto 2)

Se combinó N-t-BOC-O-bencil-L-tirosina-vinil-cetona (13,5 g, 35,4 mmoles) con metanol (120 ml) y cloruro de metileno (30 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadió luego cloruro de cerio heptahidratado (14,5 g, 39 mmoles, 1,1 eq.) como un sólido. La reacción se agitó a 0ºC durante 5 minutos y se enfrió luego a -78ºC. Una solución de borohidruro de sodio (2,0 g, 53,1 mmoles, 1,5 eq.) en 40 ml de MeOH se enfrió a -78ºC y se añadió mediante una cánula a la reacción gota a gota durante 40 minutos. La reacción se convirtió en una suspensión blanca espesa y se añadieron 50 ml de MeOH para facilitar la filtración. La reacción se agitó a -78ºC durante 1,5 horas y se extinguió luego a -78ºC con 150 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato, seguida por salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío para dar 13,6 g de material bruto.

La NMR del protón ($CDCl_3$) muestra una ratio 7:3 de diastereoisómeros. El material se purificó por cromatografía (4:5:1, hexanos: CH_2Cl_2: EtOAc) para dar 5,4 g del material deseado (ratio 83:17 de diastereoisómeros) y 7,3 g de alcohol alílico como una mezcla de diastereoisómeros a purificar de nuevo. La NMR del protón ($CDCl_3$) era consistente con la estructura del material deseado.

Ejemplo 4

BOC Bencil-Tirosina-Alil Alcohol (Protegido con THP), Esquema 1, Paso e:

Se disolvió BOC-bencil-tirosina-alil alcohol (1,59 g, 4,1 mmoles) en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se añadieron dihidropirano (500 µl, 5,4 mmoles, 1,3 eq.) y paratoluenosulfonato de piridinio (210 mg, 0,8 mmoles, 0,2 eq.) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. Después de 19 horas, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución de ácido cítrico al 10%. Se separaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, y luego con una solución saturada de bicarbonato, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío para dar 1,98 g de material bruto como un sólido blanco.

El material se purificó por cromatografía (25% EtOAc/hexanos, (con 0,5 ml de NEt_3/l)) para dar 1,85 g (96%) del material deseado. La NMR ($CDCl_3$) era consistente con la estructura como una mezcla de diastereoisómeros (1:1) en alcohol THP.

Ejemplo 5

BOC-Bencil-Tirosina-Diol (Protegido con THP) (Esquema 1, Pasos f y g, compuesto 3)

BOC-bencil-tirosina-alil alcohol protegido con THP (1,5 g, 3,2 mmoles) se disolvió en metanol (5 ml) y cloruro de metileno (20 ml) y se enfrió a -78ºC. Se borboteó ozono en la solución agitada durante 1,5 horas a -78ºC. La solución se purgó luego con nitrógeno para eliminar el ozono. Se añadió luego borohidruro de sodio (920 mg, 25,6 mmoles, 8 eq.) en pequeñas porciones durante 5 minutos a -78ºC. Se añadió metanol (35 ml) y la reacción se agitó a 78ºC durante 5 minutos; se calentó luego lentamente a 0ºC. Se inició un borboteo vigoroso a -20ºC. Después de 1,5 horas a 0ºC, la reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío para dar 1,49 g de material bruto.

El material se purificó por cromatografía (EtOAc/hexanos, 20%-30%-40%, que contenían 0,5 ml de NEt_3/l) para dar 1,15 g (76%) del material deseado. La HPLC (5-100% CH_3CN/agua) exhibía un pico a 13,81 min y la NMR del protón ($CDCl_3$) era consistente con la estructura como una mezcla de diastereoisómeros (~1:1) como el alcohol THP.

Ejemplo 6

Epóxido (4)

Se combinó el diol protegido con THP (3) (0,40 g, 0,85 mmoles) con una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico (0,004 g) en metanol (20 ml) en atmósfera de N_2. Después de agitar a la temperatura ambiente durante aprox. 15 minutos, la suspensión blanca inicial se disolvió completamente. La agitación a la temperatura ambiente se continuó durante aprox. 1 hora, después de cuyo tiempo se confirmó la desaparición completa del material de partida (3) por TLC. El disolvente se eliminó a vacío para dar el diol como un sólido blanco, combinado con ácido *p*-toluenosulfónico residual. El diol bruto se disolvió en diclorometano anhidro (15 ml), y se añadió gota a gota ortoacetato de trimetilo (0,130 ml, 1,02 mmoles) con agitación. Después de la adición de ortoacetato de trimetilo, la solución turbia se volvió incolora. Después de agitar a la temperatura ambiente durante aprox. 1 hora, la TLC indicó de nuevo la desaparición completa del material de partida. El disolvente se eliminó a vacío para dar el ortoacetato cíclico deseado como un aceite blanco viscoso, que se redisolvió en DCM anhidro (15 ml). Se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (0,129 ml, 1,02 mmoles) con agitación. Después de 1,5 horas a la temperatura ambiente, no quedaba por regla general cantidad adicional del material de partida. El disolvente se eliminó a vacío para dar los cloroacetatos deseados como un aceite amarillo, que se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió carbonato de cesio

(0,48 g, 1,48 mmoles) en una sola porción, y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, después de cuyo tiempo la TLC confirmó la ausencia de cualquier cantidad de material de partida. El disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite amarillo pálido, que se repartió entre solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y DCM (30 ml). Se recogió la capa orgánica, y la capa acuosa se reextrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, y el disolvente se eliminó a vacío para dar el epóxido bruto (4) como un aceite amarillo. Este material se utilizó en forma bruta, o pudo purificarse por cromatografía en columna flash (3:7 acetato de etilo/hexano hasta 4:1 acetato de etilo/metanol) para dar el epóxido (4) como un sólido blanco: R_f = 0,60 (3:7 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,49-7,29 (5H, in), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,05 (2H, s), 4,44 (1H, br. s), 3,64 (1H, br. s), 2,97-2,86 (2H, m), 2,85-2,72 (3H, m), 1,39 (9H, s); la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 370 $[M+H]^+$ o *m/z* 312 $[M+H-^tBu]^+$ con R_T 2,84 min; HPLC (205 nm) a lo largo de un tiempo de ejecución prolongado de 20 minutos demostró que el material bruto era una mezcla 9:1 de epóxidos diastereoisómeros con R_Ts de 14,2 min. (*diastereoisómero principal*) & 14,3 min (*diastereoisómero menor*).

Ejemplo 7

Isobutilamino-Alcohol (Esquema 1, Paso j)

El epóxido bruto (4) (0,37 g, 0,85 mmoles) se combinó con isobutilamina (*gran exceso*, 4 ml) en etanol (4 ml) en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 2,5 horas. El disolvente se eliminó a vacío para dar un residuo aceitoso amarillo pálido. La trituración con hexano dio el isobutilamino-alcohol (0,285 g, 75%) como un sólido blanco: R_f = 0,05 (3:7 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,47-7,29 (5H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz) , 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz) , 5,04 (2H, s), 4,69 (1H, br. d; J = 8,8 Hz), 3,76 (1H, br. s), 3,49-3,40 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J = 14,1, 4,7 Hz), 2,87-2,77 (1H, m), 2,67 (2H, d, J = 4,7 Hz), 2,40 (2H, d, J = 6,7 Hz), 1,71 (1H, septete, J = 6,7 Hz), 1,36 (9H, s), 0,91 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,7 Hz); no se observaron señales de O*H* y N*H*; se observaron señales claras del *diastereoisómero menor*: 4,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 2,49 (2H, d, J = 6,6 Hz); la integración de la NMR demostró que el producto triturado era una mezcla 9:1 de isobutilamino-alcoholes diastereoisómeros; la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 443 $[M+H]^+$ con R_T 2,41 min.

Ejemplo 8

BOC-Metilenodioxibencenosulfonamida-Bencil-Éter (Esquema 1, Compuesto 5e)

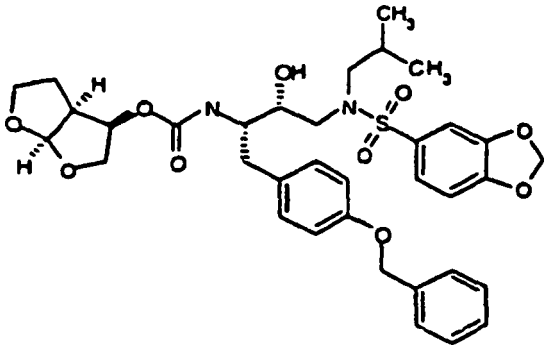
Se combinó isobutilamino-alcohol (0,170 g, 0,38 mmoles) con cloruro de metilenodioxibencenosulfonilo (0,085 g, 0,38 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) en atmósfera de N_2. La solución se enfrió a 0ºC utilizando un baño de hielo, se añadió gota a gota diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,20 mmoles), y la reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente con agitación durante 4 horas. Se eliminó el disolvente a vacío, y el aceite amarillo pálido resultante se purificó por cromatografía en columna flash (3:7 acetato de etilo/hexano) para dar Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-bencil-éter (0,185 g, 75%) como una espuma blanca: R_f = 0,30 (3:7 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,47-7,29 (6H, m), 7,21-7,11 (3H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,07 (2H, s), 5,04 (2H, s), 4,67-4,58 (1H, m), 3,97-3,85 (1H, m), 3,82-3,56 (2H, m), 3,10-3,02 (2H, m), 2,98-2,72 (4H, m), 1,84 (1H, septete, J = 6,5 Hz), 1,36 (9H, s), 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz). La LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 627 $[M+H]^+$ con R_T 3,16 min.

Ejemplo 9

BOC-m-nitrobencenosulfonamida-bencil-éter (Esquema 1, Compuesto 5c)

El isobutilamino-alcohol (0,059 g, 0,13 moles), como el producido en el Esquema I por adición de i-$RuNH_2$ al compuesto 4, se combinó con cloruro de m-nitrobencenosulfonilo (0,044 g, 0,20 mmoles) en DCM anhidro (2 ml) en atmósfera de N_2. Se añadió gota a gota diisopropilmetilamina (0,070 ml, 0,40 mmoles), y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas. Se eliminó el disolvente a vacío, y el aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (3:7 acetato de etilo/hexano) para dar Boc-m-nitrobencenosulfonamida-bencilo (5) (0,050 g, 61%) como un aceite incoloro: R_f = 0,31 (3:7 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,63 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,50-7,28 (5H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,00 (2 H, s), 4,65-4,55 (1H, m), 3,99-3,84 (1H, m), 3,83-3,74 (1H, m), 3,74-3,64 (1H, m), 3,21 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 3,01 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,93-2,80 (2H, m), 1,88 (1H, septete, J = 6,4 Hz), 1,36 (9H, s), 0,91-0,75 (6H, m).

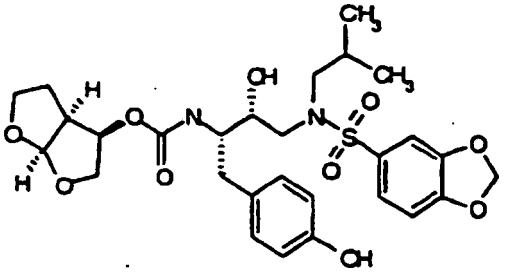
Ejemplo 10



***Bis*-THF-metilenodioxibencenosulfonamida-bencil-éter (46)**

Se disolvió Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-bencil-éter (0,040 g, 0,064 mmoles) en DCM (2 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml), y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se eliminó a vacío, y el aceite anaranjado resultante se disolvió en DCM (1,5 ml) y la solución se enfrió a 0ºC utilizando un baño de hielo. Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,92 mmoles) con agitación, seguida por (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-2-il-4-nitrofenil-carbonato (0,021 g, 0,071 mmoles) en una sola porción como un sólido. Después de 5 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente con agitación durante una noche. El disolvente se eliminó a vacío, y el aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (1:1 acetato de etilo/hexano) para dar *bis*-THF-metilenodioxibencenosulfonamida-bencil-éter (46) (0,035 g, 80%) como una espuma blanca: R_f = 0,31 (1:1 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,45-7,29 (6H, m), 7,17 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,94-6,86 (1H, m), 6,07 (2H, s), 5,66 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,10-4,98 (1H, m), 5,02 (2H, s), 4,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 9,6, 6,4 Hz), 3,89-3,78 (3H, m), 3,76-3,65 (2H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 3,04-2,85 (4H, m), 2,82-2,70 (2H, m), 1,90-1,77 (1H, m), 1,73-1,48 (2H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,5 Hz); no se observó señal de O*H*; la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 683 $[M+H]^+$; la HPLC (205 nm) mostró el material como un solo pico principal con R_T de 2,73 min (pureza = 96%).

Ejemplo 11



***Bis*-THF-Metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (47)**

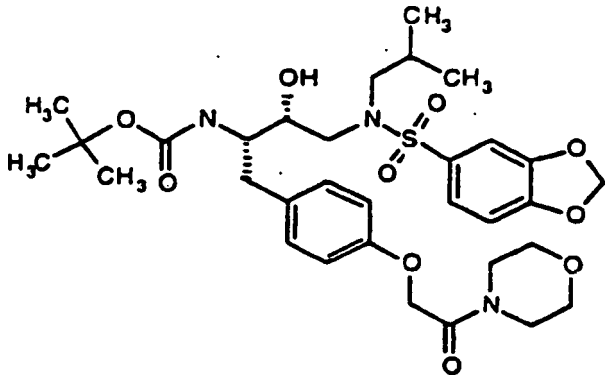
Una solución de *bis*-THF-metilenodioxibencenosulfonamida-bencil-éter (46) (0,022 g, 0,032 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (húmedo; variante de Degussa) (0,008 g) en acetato de etilo desgasificado (10 ml) se agitó bajo una botella de hidrógeno. La reacción se monitorizó por TLC, y después de 20 horas el material de partida (47) no se había consumido. Se añadió una nueva porción de palacio al 10% sobre carbono (húmedo; variante de Degussa) (0,008 g) a la mezcla de reacción, y la reacción se agitó bajo una botella de hidrógeno durante 4,5 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celita, y el filtrado se secó a vacío para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (1:1 acetato de etilo/hexano) dio *bis*-THF-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (47) (0,008 g, 42%) como un aceite incoloro: R_f = 0,44 (1:1 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$); 7,33 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,17 (1H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,09 (2H, s), 5,66 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,10-5,00 (2H, m), 4,05-3,68 (7H, m), 3,18-3,07 (1H, m), 3,06-2,90 (4H, m), 2,87-2,68 (2H, m), 1,89-1,48 (3H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,6 Hz); no se observó señal de O*H*; la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 593 $[M+H]^+$; la HPLC (205 nm) mostró el material como un solo pico principal con R_T de 1,94 min (pureza = 98%).

Ejemplo 12

Boc-Metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (Esquema 1, Compuesto 6e)

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-bencil-éter (0,063 g, 0,101 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (húmedo; variante de Degussa) (0,024 g) en acetato de etilo desgasificado (10 ml) se agitó bajo una botella de hidrógeno. La reacción se monitorizó por TLC, y al cabo de dos horas no se había consumido el material de partida. Se añadió una nueva porción de paladio al 10% sobre carbono (húmedo; variante de Degussa) (0,024 g) a la mezcla de reacción, y la reacción se agitó bajo una botella de hidrógeno durante 5 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celita, y el filtrado se secó a vacío para dar un aceite incoloro. La cromatografía en columna flash (1:1 acetato de etilo/hexano) dio Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (6) (0,036 g, 60%) como una espuma blanca: R_f = 0,74 (1:1 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) ; 7,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,17 (1H, s), 7,12-7,02 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,78-6,69 (2 H, m), 6,08 (2 H, s), 4,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 3,88-3,62 (3H, m), 3,49 (1H, s), 3,09-3,01 (2 H, m), 2,97-2,85 (2 H, m), 2,84-2,72 (2H, m), 1,84 (1H, septete, J = 6,6 Hz), 1,37 (9H, s), 0,90 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,6 Hz); la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal y con *m/z* 537 $[M+H]^+$ y con R_T 2,50 min.

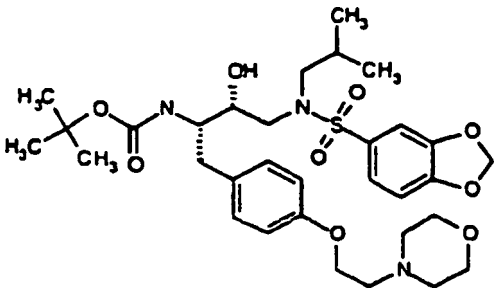
Ejemplo 13



Producto ligad**o de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-acetilmorfolina (21)**

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,036 g, 0,067 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se combinó con carbonato de cesio (0,055 g, 0,168 mmoles) y 4-(2-cloroacetil)morfolina (0,016 g, 0,100 mmoles). La solución se calentó a 85ºC con agitación durante dos horas, y se enfrió y secó luego a vacío para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (acetato de etilo) dio producto ligado de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-acetilmorfolina (21) (0,032 g, 71%) como una espuma blanca: R_f = 0,51 (acetato de etilo); ^{1}H NMR ($cDCl_3$); 7,34 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,22-7,14 (3H, m), 6,93-6,84 (3H, m), 6,09 (2H, s), 4,70-4,59 (1H, m), 4,67 (2H, s), 3,97-3,90 (1H, m), 3,82-3,58 (1 0H, m), 3,12-3,04 (2H, m), 2,99-2,78 (4H, m), 1,84 (1H, septete, J = 6,6 Hz), 1,36 (9H, s), 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,6 Hz); la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 664 $[M+H]^+$; la HPLC (205 nm) mostró el material como un solo pico principal con R_T de 2,38 min (pureza = 99%).

Ejemplo 14



Producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-etilmorfolina, (17)

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,034 g, 0,063 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se combinó con carbonato de cesio (0,052 g, 0,158 mmoles) y *N*-(2-cloroetil)morfolina (0,014 g, 0,095 mmoles). La solución se calentó a 85ºC con agitación durante 5 horas, y se enfrió y secó a vacío para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (4:1 acetato de etilo/hexano) dio el producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-etilmorfolina, (17) (0,012 g, 29%) como un aceite amarillo pálido: R_f = 0,32 (4:1 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) ; 7,32 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,09 (2H, s), 4,63 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,93 (1H, br. s), 3,83-3,64 (7H, m), 3,06 (2H, d, J = 4,9 Hz), 2,98-2,76 (6H, m), 2,68-2,55 (4H, m), 2,54-2,48 (1H, m), 1,84 (1H, septete, J = 6,7 Hz), 1,35 (9H, s), 0,90 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz); la LCMS acoplada mostró el producto como

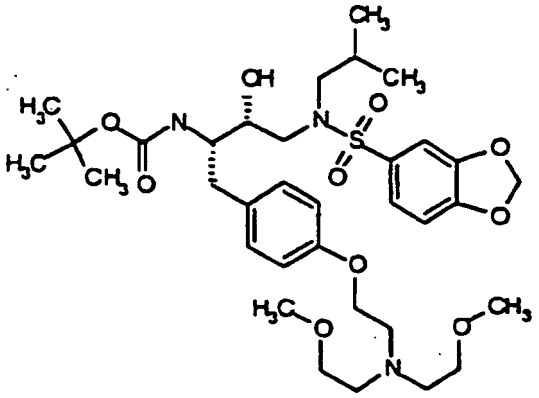
un solo pico principal con *m/z* 650 $[M+H]^+$; la HPLC (205 nm) mostró el material como un solo pico principal con R_T de 2,06 min. (pureza = 92%).

Ejemplo 15

Producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-propilmorfolina, (20)

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,038 g, 0,071 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se combinó con carbonato de cesio (0,058 g, 0,177 mmoles) y *N*-(3-cloropropil)morfolina (0,017 g, 0,107 mmoles). La solución se calentó a 85ºC con agitación durante 8 horas, se enfrió y se secó a vacío para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (4:1 acetato de etilo/hexano) dio el producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-propilmorfolina, (20) (0,006 g, 13%) como un aceite amarillo pálido: R_f = 0,15 (4:1 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) tethered product (20) (0.006 g, 13%) as a pale yellow oil: Rf = 0.15 (4:1 ethyl acetate/hexane); ^{1}H NMR ($CDCl_3$); 7.32 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,08 (2H, s), 4,62 (1H, br. s), 4,00 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,84-3,65 (8H, m), 3,61 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,10-3,03 (2H, m), 3,00-2,77 (3H, m), 2,64-2,35 (4H, m), 2,05-1,91 (2H, m), 1,85 (1H, septete, J = 6,6 Hz), 1,37 (9H, s), 0,90 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz); la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 664 $[M+H]^+$; la HPLC (205 nm) mostró el material como un solo pico principal con R_T de 2,23 min. (pureza = 80%).

Ejemplo 16



Producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-*bis*-metoxietilamina (18)

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,034 g, 0,063 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se combinó con carbonato de cesio (0,052 g, 0,158 mmoles) y cloruro de 2-[*N,N-bis-(*2-metoxietil)amino]etilo recién preparado (aprox. 0,031 g, aprox. 0,016 mmoles). La solución se calentó a 85ºC con agitación durante 3,5 horas, y se enfrió y secó a vacío para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (acetato de etilo) dio el producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-*bis*-metoxietilamina, (18) (0,024 g, 54%) como una espuma blanca: R_f = 0,35 (acetato de etilo); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,32 (1H, dd, J = 8,2,1,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,08 (2H, s), 4,63 (1H, d, J = 7,7 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,92 (1H, br. s), 3,81-3,73 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 3,50 (4H, t, J = 5,8 Hz), 3,34 (6H, s), 3,10-3,03 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,98-2,75 (4H, m), 2,84 (4H, t, J = 5,8 Hz), 1,83 (1H, septete, J = 6,6 Hz), 1,35 (9H, s), 0,90 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz); la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 696 $[M+H]^+$; la HPLC (205 nm) mostró el material como un solo pico principal con R_T de 2,20 min. (pureza = 100%).

Ejemplo 17

Producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-3-picolilo, (compuesto intermedio en la ruta para el compuesto 53)

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,010 g, 0,020 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se combinó con carbonato de cesio (0,015 g, 0,047 mmoles),3-(clorometil)piridina (aprox. 0,004 g, aprox. 0,030 mmoles; preparada por disolución de 10 mg de hidrocloruro de 3-(clorometil)piridina en hidróxido de sodio (1,5 ml) y dietiléter (1,5 ml); el extracto orgánico se seco sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío) y yoduro de potasio (~1 mg, 0,006 mmoles). La solución se calentó a 60ºC con agitación durante 8 horas, y se enfrió y secó a vacío para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (3:7 acetato de etilo/hexano) dio el producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-3-picolilo (0,004 g, 34%) como un aceite incoloro: R_f = 0,05 (1:1 acetato de etilo/hexano); la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 628 $[M+H]^+$; con R_T de 2,27 min.

Ejemplo 18

Producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-2-picolilo (compuesto intermedio en la ruta para 52) no abarcado en la presente invención

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,010 g, 0,020 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se combinó con carbonato de cesio (0,015 g, 0,047 mmoles), 2-(clorometil)piridina (aprox. 0,004 g, aprox. 0,030 mmoles; preparada por disolución de 10 mg de hidrocloruro de 2-(clorometil)piridina en hidróxido de sodio (1,5 ml) y dietiléter (1,5 ml); el extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío) y yoduro de potasio (~ 1 mg, 0,006 mmoles). La solución se calentó a 60ºC con agitación durante 8 horas, y se enfrió y secó a vacío luego para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (3:7 acetato de etilo/hexano) dio el producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-2-picolilo (0,004 g, 34%) como un aceite incoloro: R_f = 0,03 (1:1 acetato de etilo/hexano); la LCMS acoplada mostró el producto con *m/z* 628 $[M+H]^+$; con R_T de 2,35 min.

Ejemplo 19

Producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-4-picolilo (intermedio en la ruta para el compuesto 54) no abarcado en la presente invención

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,010 g, 0,020 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se combinó con carbonato de cesio (0,015 g, 0,047 mmoles), 4-(clorometil)piridina (aprox. 0,004 g, aprox. 0,030 mmoles; preparada por disolución de 10 mg de hidrocloruro de 4-(clorometil)piridina en hidróxido de sodio (1,5 ml) y dietiléter (1,5 ml); el extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío) y yoduro de potasio (~ 1 mg, 0,006 mmoles). La solución se calentó a 60ºC con agitación durante 16 horas, y se enfrió y secó a vacío para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (3:7 acetato de etilo/hexano) dio el producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-4-picolilo (0,004 g, 34%) como un aceite incoloro: R_f = 0,10 (2:3 acetato de etilo/hexano); la LCMS acoplada mostró el producto con *m/z* 628 $[M+H]^+$; con R_T de 2,24 min.

Ejemplo 20

Producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-3-metil-5-metilisoxazol (compuesto intermedio en la ruta para el compuesto 55) no abarcado en la presente invención

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,010 g, 0,020 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se combinó con carbonato de cesio (0,015 g, 0,047 mmoles), 3-clorometil-5-metil-isoxazol (0,04 g, 0,028 mmoles) y yoduro de potasio (~ 1 mg, 0,006 mmoles). La solución se calentó a 60ºC con agitación durante 16 horas, y se enfrió y secó a vacío para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (3:7 acetato de etilo/hexano) dio el producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-3-metil-5-metilisoxazol (0,005 g, 42%) como un aceite incoloro: R_f = 0,25 (3:7 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,34 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,21-7,13 (3H, m), 6,90 (3H, m), 6,11 (1H, s), 6,09 (2H, s), 5,09 (2H, s), 4,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,92 (1H, br. s), 3,82-3,75 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 3,09-3,03 (2H, m), 2,98-2,80 (4H, m), 2,43 (3H, s), 1,84 (1H, septete, J = 6,6 Hz), 1,36 (9H, s), 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 21A

Producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-1-metil-3,5-dimetilpirazol (compuesto intermedio en la ruta para el compuesto 56), no abarcado en la presente invención

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,010 g, 0,020 mmoles) en DMF (1 ml) se combinó con carbonato de cesio anhidro (0,015 g, 0,047 mmoles). Se añadió gota a gota hidrocloruro de 1-clorometil-3,5-dimetilpirazol recién preparado (0,006 g, 0,033 mmoles) en DMF (0,5 ml). La solución se calentó a 60ºC con agitación durante 15 minutos, y se enfrió y secó a vacío para dar un aceite verde. La cromatografía en columna flash (1:1 acetato de etilo/hexano) dio el producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-1-metil-3,5-dimetilpirazol (0,002 g, 17%) como un aceite incoloro: R_f = 0,25 (1:1 acetato de etilo/hexano); la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 645 $[M+H]^+$; con R_T de 1,68 min.

Ejemplo 21B

Producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-etilpirazol (compuesto intermedio en la ruta para el compuesto 57) no abarcado en la presente invención

Una solución de Boc-metilenodioxibencenosulfonamida fenol libre (0,010 g, 0,020 mmoles) en acetona (1 ml) se combinó con carbonato de cesio (0,015 g, 0,047 mmoles), 1-(2-cloroetil)pirazol (0,004 g, 0,031 mmoles) y yoduro de sodio (~ 1 mg, 0,007 mmoles). La solución se calentó a 55ºC con agitación durante 60 horas, y se enfrió y secó a vacío para dar un aceite amarillo. La cromatografía en columna flash (1:3 acetato de etilo/hexano) dio el producto ligado Boc-metilenodioxibencenosulfonamida-etilpirazol (0,0015 g, 13%) como un aceite incoloro: R_f = 0,20 (1:1 acetato de etilo/hexano); la LCMS acoplada mostró el producto como un solo pico principal con *m/z* 631 $[M+H]^+$; con R_T de 1,65 min.

Ejemplo 27

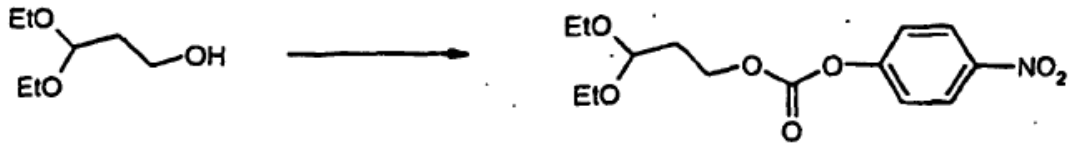
Boc-Benzotiazol-Sulfonamida-Bencil-Éter (compuesto 5 g, Esquema 1)

El isobutilamino-alcohol (0,50 g, 1,13 mmoles) se combinó con cloruro de 2-aminobenzotiazol-6-sulfonilo (0,373 g, 1,50 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) en atmósfera de N_2. Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (0,59 ml, 3,39 mmoles), y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 42 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (4:1 acetato de etilo/hexano) para dar Boc-benzotiazol-sulfonamida-bencil-éter (5: D' = i-Bu, E = 2-aminobenzotiazol) (0,30 g, 42%) como un sólido blanco: R_f = 0,60 (4:1 acetato de etilo/hexano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,05 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49-7,32 (5H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,67 (2H, br.s, NH2), 5,07 (2H, s), 4,70 (1H, br.d, J = 7,7 Hz), 4,00 (1H, br.s, OH), 3,89-3,80 (1H, m), 3,80-3,66 (1H, m), 3,23-3,06 (2H, m), 3,06-2,77 (4H, m), 1,89 (1H, septete, J = 7,2 Hz), 1,38 (9H, s), 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 328

Paso 1:

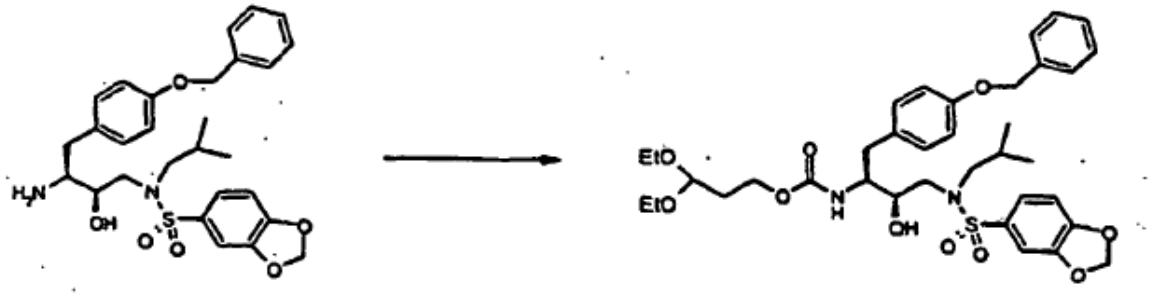
Carbonato de 3,3-dietoxipropan-1-il-4'-nitrofenilo



A una solución enfriada en hielo de 3,3-dietoxi-1-propanol (1,5 g, 10,1 mmoles) y piridina (1,0 ml, 12,2 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (2,24 g, 11,1 mmoles). La reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, se concentró la reacción a vacío, se recogió en acetato de etilo (60 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (2 x 40 ml) seguido por carbonato de sodio saturado (3 x 40 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 33%) como un aceite. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,19 (6H, t), 2,05 (2H, q), 3,50 (2H, dq), 3,66 (2H, dq), 4,36 (2 H, t), 4,66 (1H, t), 7,35 (2 H, d), 8,25 (2 H, d);

Paso 2:

3,3-Dietoxipropil (1*S*,2*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil) (isobutil)amino]-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropilcarbamato (328)

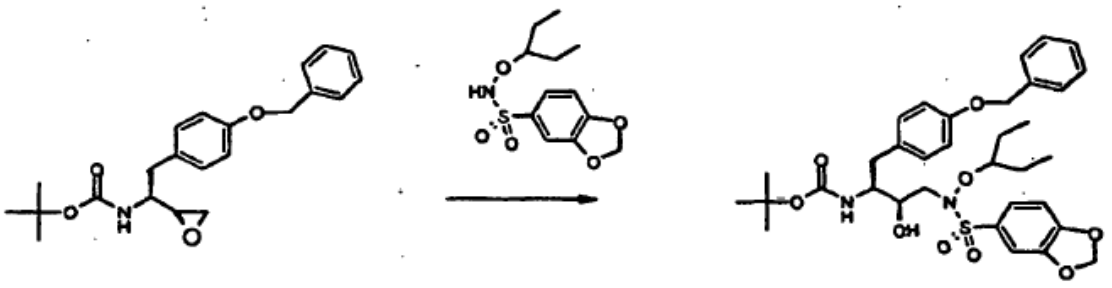


El tratamiento de *N*-{(2*R*,3*S*)-3-amino-4-[4-(benciloxi)fenil]-2-hidroxibutil}-*N*-isobutil-1,3-benzodioxol-5-sulfonamida con carbonato de 3,3-dietoxipropan-1-il-4'-nitrofenilo como se ha descrito arriba proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca con rendimiento de 51%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0,78 (6H, dd), 1,33 (6H, dt), 1,65 (2H,q), 1,92 (1H, m), 2,46 (1H, t), 2,69-3,02 (4H, m), 3,27-3,58 (7H, m), 3,80 (2H, t), 4,43 (1H, t), 4,94 (1H, d), 4,99 (2H, s), 6,12 (2H, s), 6,83 (2H, d), 6,97 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,07 (2H, d), 7,23-7,39 (7H, m); MS: 701 (MH^+)

Ejemplo 112

Paso 1:

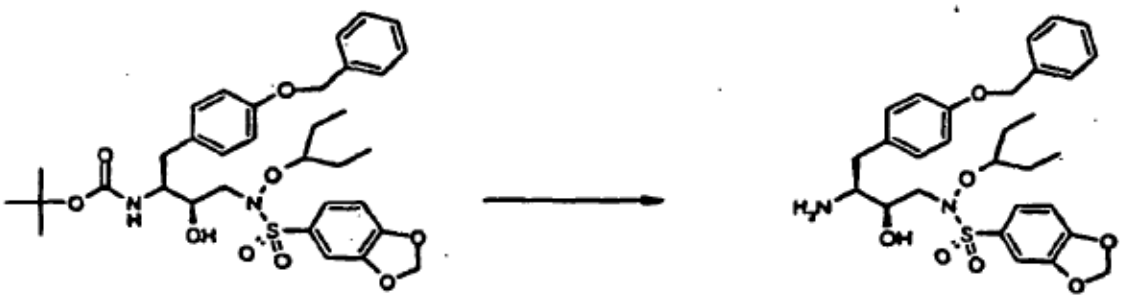
(1*S*,2*R*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-ilsulfonil)(1-etilpropoxi)amino]-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo



A una solución de (1*S*)-2-[4-(benciloxi)fenil]-1-[(2*S*)-oxiranil]etilcarbamato de *terc*-butilo (2,66 g, 7,2 mmoles) y la *N*-(1-etilpropoxi)-1,3-benzodioxol-5-sulfonamida (2,30 g, 9,0 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió solución de fosfaceno base P4 *terc*-butilo (1,44 ml, 1,44 mmoles, 1 M en hexano). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 18 horas, la reacción se concentró a vacío, se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (2 x 40 ml) seguido por agua (40 ml), bicarbonato de sodio saturado (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,25 g, 90%) como una espuma blanca. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0,79 (6H, dt), 1,11-1,74 (4H, m), 1,17 (9H, s), 2,37 (1H, t), 2,60-3,02 (3H, m), 3,38-3,49 (1H, m), 3,50-3,61 (1H, m), 4,03 (1H, m), 5,00 (2H, s), 5,04 (1H, d), 6,15 (2H,s), 6,60 (1H, d), 7,03 (2H, d), 7,10 (1H, d), 7,17-7,38 (9H, m).

Paso 2:

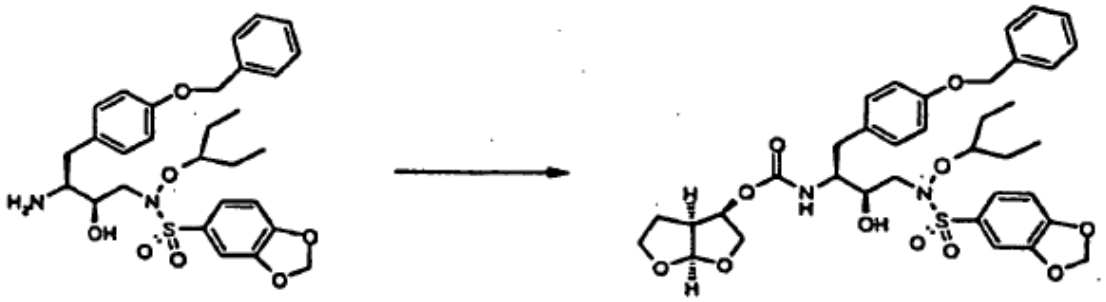
_N_-{(2_R_,3_S_)-3-Amino-4-[4-(benciloxi)fenil]-2-hidroxibutil}-_n_-(1-etilpropoxi)-1,3-benzodioxol-5-sulfon-amida



A una solución enfriada en hielo de (1*S*,2*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(1-etilpropoxi)amino]-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 2,3 mmoles) en diclorometano (15 ml) se añadió ácido trifluooroacético (10 ml). Después de agitar a 5ºC durante 3 horas, la reacción se concentró a vacío, se recogió en acetato de etilo (80 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,27 g, cuantitativo) como una espuma blanquecina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0,77 (6H, dt), 1,07-1,72 (4H, m), 1,82 (2H, br), 2,28 (1H, t), 2,58-3,05 (4H, m), 3,43-3,53 (1H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,86 (1H, br s), 5,01 (2H, s), 6,16 (2H, s), 6,86 (2H, d), 7,03 (2H, d), 7,12-7,40 (8H, m);

Paso 3:

(3_R_,3a_S_,6a_R_)-Hexahidrofuro[2,3-_b_]furan-3-il-(1_s_,2_r_)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(1-etilpropoxi)-amino]-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropilcarbamato (329) no abarcado en la presente invención



El tratamiento de *N*-{(2*R*,3*S*)-3-amino-4-[4-(benciloxi)fenil]-2-hidroxibutil}-*N*-(1-etilpropoxi)-1,3-benzo-dioxol-5-sulfonamida con (3*R*,3a*S*,6a*R*)hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-il-(4-nitrofenil)carbonato como se ha descrito arriba pro-

porcionó el compuesto del título como una espuma blanca con rendimiento de 66%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0,82 (6H, t), 1,11-1,74 (6H, m), 2,32 (1H, t), 2,69-2,94 (4H, m), 3,45-3,66 (5H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,99-4,03 (1H, m), 4,78 (1H, q), 5,00 (2H, s), 5,16 (1H, d), 5,46 (1H, d), 6,16 (2H, s), 6,82 (2H, d), 7,03 (2H, d), 7,11-7,38 (9H, m); MS: 713 (MH+); $C_{36}H_{44}N_2O_{11}S$.

Ejemplo 183

Actividad Antiviral

Se midieron las constantes de inhibición enzimática de los compuestos enumerados en la Tabla I contra la proteasa de HIV-1 utilizando los métodos de: B. Maschera et al., "Human Immunodeficiency Virus: Mutations in the Viral Protease that Confer Resistance to Saquinavir Increase the Dissociation Rate Constant for the Protease-Saquinavir Complex", J. Biol. Chem., 271, pp. 33231-35 (1996); y M. V. Toth et al., Int. J. Peptide Protein Res. 36, pp. 544-50 (1990)

Ensayo de actividad antiviral en células MT4

La actividad antiviral de HIV y la citotoxicidad inducida por los compuestos se midieron en paralelo por medio de un procedimiento basado en yoduro de propidio en la línea de células MT4 transformadas por el virus linfotrópico de las células T humanas. Partes alícuotas de los compuestos de test se diluyeron serialmente en medio (RPMI 1640, suero de ternero fetal al 10% (FCS), y gentamicina) en placas de 96 pocillos (Costar 3598) utilizando un sistema Cetus Pro/Pette. Células MT4 en crecimiento exponencial se cosecharon y se centrifugaron a 1000 rpm durante 10 min en una centrífuga Jouan (modelo CR 4 12). Los sedimentos de células se resuspendieron en medio nuevo (RPMI 1640, 20% FCS, 20% IL-2, y gentamicina) hasta una densidad de 5 x 10^5 células/ml. Partes alícuotas de las células se infectaron por adición de HIV-1 (cepa IIIB) diluido para dar una multiplicidad de infección viral de 100 x $TCID_{50}$. Una parte alícuota de células similar se diluyó con medio para proporcionar un control falsamente infectado. La infección de las células se dejó transcurrir durante una hora a 37º en una incubadora de cultivo de tejidos en una atmósfera con 5% de CO_2 humidificada. Después de una hora de incubación, las suspensiones virus/células se diluyeron 6 veces con medio nuevo, y se añadieron 125 µl de la suspensión de células a cada pocillo de la placa que contenía el compuesto prediluido. Las placas se pusieron luego en una incubadora de cultivo de tejidos con CO_2 al 5% humidificado durante 5 días. Al final del periodo de incubación, se añadieron a cada pocillo de la placa de incubación 27 µl de Nonidet-40 al 5%. Después de mezcladura concienzuda con una pipeteadora Costar multipunta, se transfirieron 60 µl de la mezcla a placas de 96 pocillos con fondo de filtro. Las placas se analizaron en un instrumento automático de ensayo (Screen Machine, Idexx Laboratories). El ensayo hace uso de un tinte de yoduro de propidio para estimar el contenido de DNA de cada pocillo.

REFERENCIAS

1. Averett, D.R. 1989. Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays. J. virol. Methods 23: 263-276.
2. Schwartz, O., et al. 1988. A rapid and simple colorimetric test for the study of anti-HIV agents. AIDS Res. and Human Retroviruses, 4(6):441-447.
3. Daluge, S.M., et al. 1994. 5-chloro-2'3'-deoxy-3'fluorouridine (935U83), a selective anti-human immuno-deficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile. Antimicro. Agents and Chemother., 38 (7): 1590-1603.

Se determinó la potencia anti-viral en las células MT-4 de los compuestos indicados en las Tablas 1 y 2 utilizando la técnica anterior. Los resultados se muestran en la Tabla A.

Tabla A. Actividad Antiviral de los Compuestos de la Invención

Compuesto No.	*CI_{50}*
5[a]	NA
5b	NA
5c	NA
5d	NA
5e	NA
5f	NA
5g	NA
10	D
11	D

Compuesto No.	*CI_{50}*
12	E
13	D
14	NA
15	D
16	D
17	D
18	C
19	E
20	C
21	C

En la Tabla A se han empleado las clasificaciones siguientes:

A < 0,001 μM

0,010 > B > 0,001 μM

0,100 > C > 0,010 μM

D > 0,1 μM

"NA" = el compuesto no se testó.

Actividad Antiviral Contra Virus Resistentes

Se utilizaron EP13 y D545701, dos virus multirresistentes a los inhibidores de proteasas para evaluar la potencia contra virus mutantes. Estos virus contienen las mutaciones siguientes relativas a la secuencia de consenso del virus de tipo salvaje:

D545701-14: Secuencia de aminoácidos de la proteasa: L10I, L19Q, K20R, E35D, M36I, S37N, M46I, I50V,I54V,I62V, L63P, A71 V, V82A, L90M; secuencia de aminoácidos de la transcriptasa inversa: E28K, K32E, V35I, T39S/T, E40D/V/Y/F, M41M/L, K43E, Y181Y/C.

EP13: Secuencia de aminoácidos de la proteasa: M46I, L63P, A71V, V82F/L, I84V; ausencia de mutaciones de la transcriptasa inversa.

Los datos de referencia para los inhibidores de proteasas siguientes son (D545701-14; EP13):

Amprenavir™: >1000nM; 600nM

Indinavir™: 700nM; 560nM

Nelfinavir™: 690nM; N/A

Ritonavir™: >1000nM; >600nM

Saquinavir™: 900nM; N/A

Los ensayos de los virus mutantes anteriores se llevaron a cabo como se ha descrito arriba para el virus de tipo salvaje, y los resultados se presentan a continuación en la Tabla B.

Tabla B

Compuesto No.	Virus tipo salvaje - *CI_{50}*	Mutante EP13 - *CI_{50}*	Mutante D545701-14 - *CI_{50}*
328	C	NA	NA

En la Tabla B se han empleado las clasificaciones siguientes:

A < 0,001 μM

0,010 > B > 0,001 μM

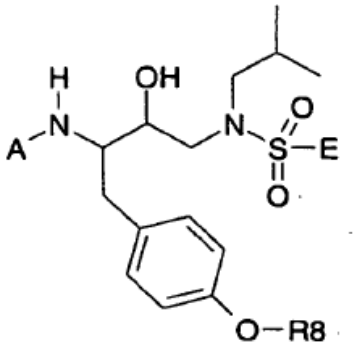
0,100 > C > 0,010 μM

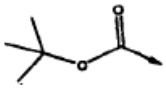
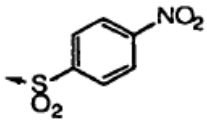
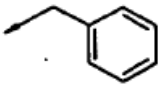
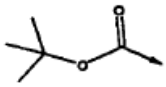
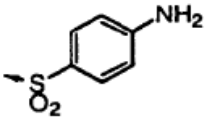
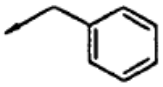
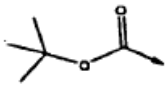
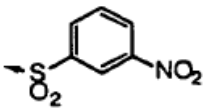
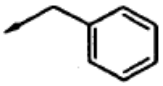
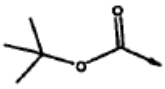
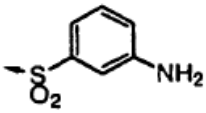
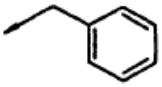
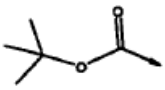
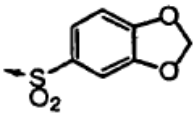
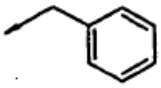
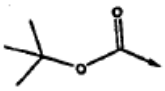
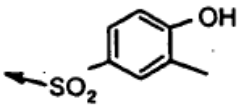
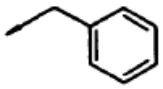
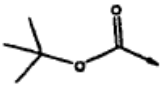
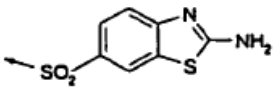
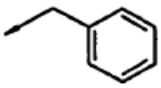
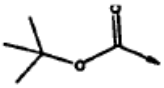
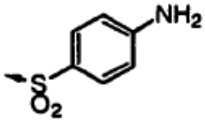
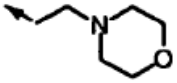
D > 0,1 μM

"NA" = el compuesto no se testó.

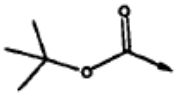
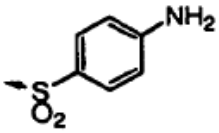
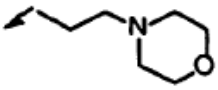
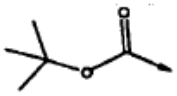
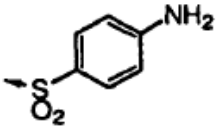
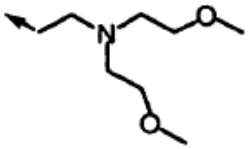
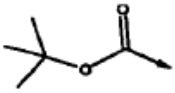
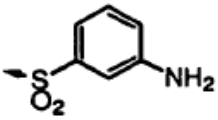
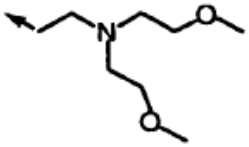
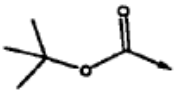
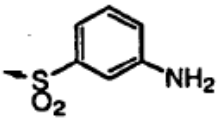
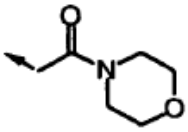
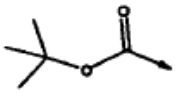
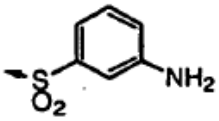
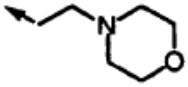
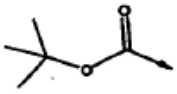
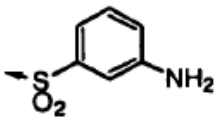
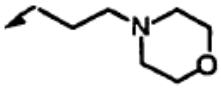
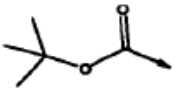
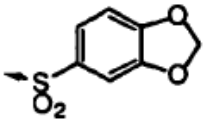
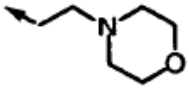
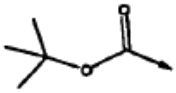
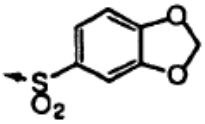
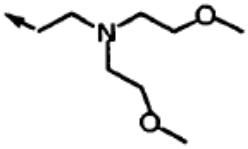
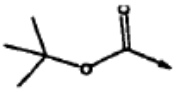
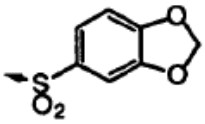
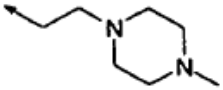
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto seleccionado de los números de compuestos: 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 10-21, 58, 67, 68 y 328, en donde dicho compuesto tiene la estructura:

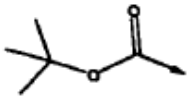
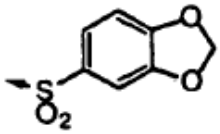
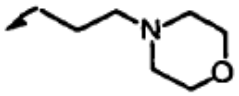
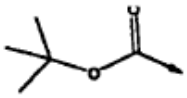
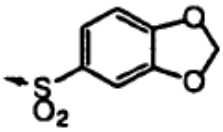
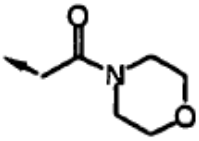
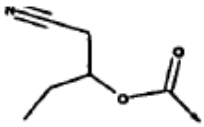
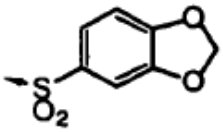
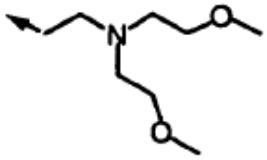


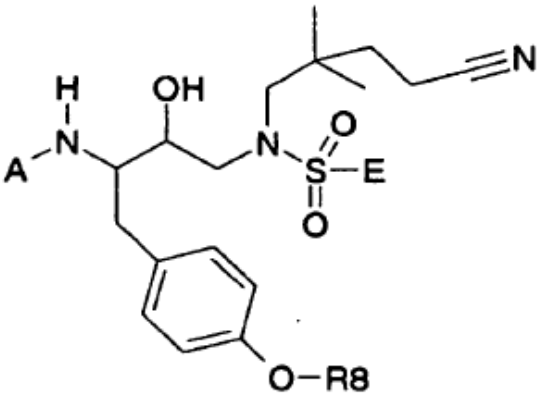
	A	$S(O)_2E$	R^8
5a			
5b			
5c			
5d			
5e			
5f			
5g			
10			

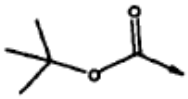
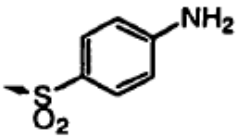
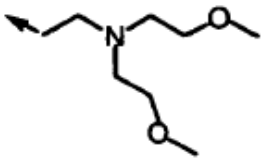
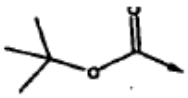
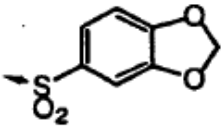
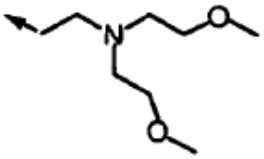
(continuación)

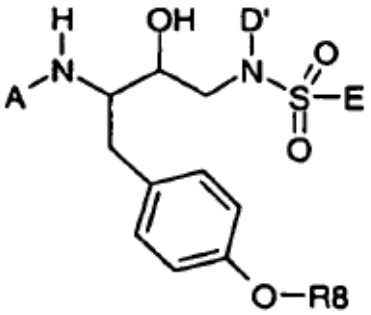
	A	$S(O)_2E$	R^8
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			

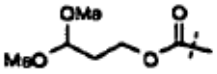
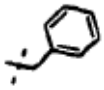
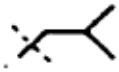
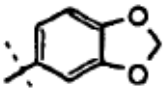
(continuación)

	A	$S(O)_2E$	R^8
20			
21			
58			



	A	$S(O)_2E$	R^8
67			
68			



	A	R^8	D'	E
328				

2.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en una cantidad suficiente para inhibir una aspartil-proteasa; y un portador farmacéuticamente aceptable.

3.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha composición se encuentra en una forma farmacéuticamente aceptable para administración a un ser humano.

4.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha composición comprende adicionalmente un agente antiviral adicional.

5.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha composición comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-(2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina [(-)BHCG, SQ-34514], oxetanocin-G (3,4-bis-(hidroximetil)-2-oxetanosil]guanina), nucleósidos acíclicos (v.g. aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir o penciclovir), nucleosido-fosfonatos acíclicos, tales como (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)citosina (HPMPC); inhibidores de las ribonucleótido-reductasas, tales como 2-acetilpiridina-5-[(2-cloroanilino)tiocarbonil]tiocarbonohidrazona, 3'azido-3'-desoxitimidina; otros 2',3'-didesoxinucleósidos tales como 2',3'-didesoxicitidina, 2',3'-didesoxiadenosina, 2',3'-didesoxi-inosina o 2',3'-dideshidrotimidina; otros inhibidores de aspartil-proteasas, tales como indinavir, ritonavir, nelfinavir, o [3S-[3R*(1R*,2S*)]]-[3[[(4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-tetrahidro-3-furanil-éster (amprenavir); análogos de nucleósidos de oxatiolano, tales como (-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolano-5-il)-citosina (lamivudina) o cis-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluorocitosina (FTC); 3'-desoxi-3'-fluorotimidina; 5-cloro-2',3'-didesoxi-3'-fluorouridina, (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol; ribavirina; 9-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)but-1-il]-guanina (H2G); inhibidores de tat, tales como 7-cloro-5-(2-pirril)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)-ona (Ro5-3335) o 7-cloro-1,3-dihidro-5-(1H-pirrol-2-il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amina (Ro4-7429); interferones, tales como α-interferón; inhibidores de la excreción renal tales como probenecid; inhibidores del transporte de nucleósidos tales como dipiridamol; pentoxifilina; N-acetilcisteína (NAC); Procisteína;α -tricosantina; ácido fosfonofórmico; inmunomoduladores, tales como interleuquina II o timosina; factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos; eritropoyetina; CD4 soluble y derivados modificados por ingeniería genética del mismo; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTIs), tales como nevirapina (BI-RG-587), lovirida (α-APA) o delavuridina (BHAP); 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-onas NNRTIs, tales como (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (L-743.726 o DMP-266); o NNRTIs de quinoxalina, tales como isopropil-(2S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2-etil-3-oxo-1(2H)-quinoxalina-carboxilato (HBY1293).

6.- La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde dicha composición se encuentra en una forma de dosificación disponible por vía oral.

7.- La composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de un paciente infectado con un virus que depende de una aspartil-proteasa para un suceso obligado en su ciclo vital.

8.- La composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de un paciente infectado con HIV-I o HIV-II.

9.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 ó 8, en donde un agente terapéutico adicional seleccionado de (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-(2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina [(-)BHCG, SQ-34514], oxetanocin-G (3,4-bis-(hidroximetil)-2-oxetanosil]guanina), nucleósidos acíclicos (v.g. aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir o penciclovir, nucleosido-fosfonatos acíclicos, tales como (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)citosina (HPMPC); inhibidores de las ribonucleótido-reductasas, tales como 2-acetilpiridina-5-[(2-cloroanilino)tiocarbonil]tiocarbonohidrazona, 3'azido-3'-desoxitimidina; otros 2',3'-didesoxinucleósidos tales como 2',3'-didesoxicitidina, 2',3'-didesoxiadenosina, 2',3'-didesoxi-inosina o 2',3'-dideshidrotimidina; otros inhibidores de aspartil-proteasas, tales como indinavir, ritonavir, nelfinavir, o [3S-[3R*(1R*,2S*)]]-[3[[(4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-tetra-hidro-3-furanil-éster (amprenavir); análogos de nucleósidos de oxatiolano, tales como (-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolano-5-il)-citosina (lamivudina) o cis-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluorocitosina (FTC); 3'-desoxi-3'-fluorotimidina; 5-cloro-2',3'-didesoxi-3'-fluorouridina; (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol; ribavirina; 9-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)but-1-il]-guanina (H2G); inhibidores de tat, tales como 7-cloro-5-(2-pirril)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)-ona (Ro5-3335) o 7-cloro-1,3-dihidro-5-(1H-pirrol-2-il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amina (Ro4-7429); interferones, tales como α-interferón; inhibidores de la excreción renal tales como probenecid; inhibidores del transporte de nucleósidos tales como dipiridamol; pentoxifilina; N-acetilcisteína (NAC); Procisteína; α-tricosantina; ácido fosfonofórmico; inmunomoduladores, tales como interleuquina II o timosina; factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos; eritropoyetina; CD4 soluble y derivados modificados por ingeniería genética del mismo; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTIs), tales como nevirapina (BI-RG-587), lovirida (α-APA) o delavuridina (BHAP); 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-onas NNRTIs, tales como (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (L-743.726 o DMP-266); o NNRTIs de quinoxalina, tales como isopropil-(2S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2-etil-3-oxo-1(2H)-quinoxalina-carboxilato (HBY1293), debe administrarse como una forma de dosificación separada o como una forma de dosificación simple junto con dicho compuesto.

10.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con SIDA, complejo afín al SIDA (ARC); linfadenopatía progresiva generalizada (PCL), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopénica; afecciones neurológicas afines al SIDA tales como complejo de demencia asociado al SIDA, esclerosis múltiple o paraperesis tropical; afecciones positivas de anticuerpos anti-HIV; o afecciones positivas de HIV.

11.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde un agente terapéutico adicional seleccionado de (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-(2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina [(-)BHCG, SQ-34514], oxetanocin-G (3,4-bis-(hidroximetil)-2-oxetanosil]guanina), nucleósidos acíclicos (v.g. aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir o penciclovir, nucleosido-fosfonatos acíclicos, tales como (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)citosina (HPMPC); inhibidores de las ribonucleótido-reductasas, tales como 2-acetilpiridina-5-[(2-cloroanilino)tiocarbonil]tiocarbonohidrazona, 3'azido-3'-desoxitimidina; otros 2',3'-didesoxinucleósidos tales como 2',3'-didesoxicitidina, 2',3'-didesoxiadenosina, 2',3'-didesoxi-inosina o 2',3'-dideshidrotimidina; otros inhibidores de aspartil-proteasas, tales como indinavir, ritonavir, nelfinavir, o [3S-[3R*(1R*,2S*)]]-[3[[(4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-tetra-hidro-3-furanil-éster (amprenavir); análogos de nucleósidos de oxatiolano, tales como (-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolano-5-il)-citosina (lamivudina) o cis-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluorocitosina (FTC); 3'-desoxi-3'-fluorotimidina; 5-cloro-2',3'-didesoxi-3'-fluorouridina; (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol; ribavirina; 9-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)but-1-il]-guanina (H2G); inhibidores de tat, tales como 7-cloro-5-(2-pirril)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)-ona (Ro5-3335) o 7-cloro-1,3-dihidro-5-(1H-pirrol-2-il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amina (Ro4-7429); interferones, tales como α-interferón; inhibidores de la excreción renal tales como probenecid; inhibidores del transporte de nucleósidos tales como dipiridamol; pentoxifilina; N-acetilcisteína (NAC); Procisteína;α -tricosantina; ácido fosfonofórmico; inmunomoduladores; tales como interleuquina II o timosina; factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos; eritropoyetina; CD4 soluble y derivados modificados por ingeniería genética del mismo; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTIs), tales como nevirapina (BI-RG-587), lovirida (α-APA) o delavuridina (BHAP); 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-onas NNRTIs, tales como (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (L-743.726 o DMP-266); o NNRTIs de quinoxalina, tales como isopropil-(2S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2-etil-3-oxo-1(2H)-quinoxalina-carboxilato (HBY1293), debe administrarse como una forma de dosificación separada o como una forma de dosificación simple junto con dicho compuesto.