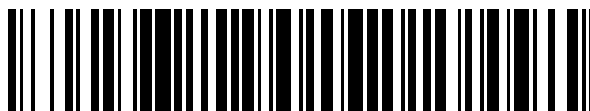


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 129**

51 Int. Cl.:
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07765554 .6**
96 Fecha de presentación: **22.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2035432**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Inhibidores de la proteasa del VIH de tipo 2-(amino sustituido)-benzotiazol-sulfonamidas**

30 Prioridad:
23.06.2006 EP 06116003

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2012

73 Titular/es:
**TIBOTEC PHARMACEUTICALS
EASTGATE VILLAGE EASTGATE LITTLE ISLAND
CO CORK, IE**

72 Inventor/es:
**DE KOCK, Herman;
JONCKERS, Tim Hugo Maria;
BOONANTS, Paul Jozef Gabriel Maria;
LAST, Stefaan Julien;
DIERYNCK, Inge;
BAUMEISTER, Judith Eva y
VAN 'T KLOOSTER, Gerben Albert Eleutherius**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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 2 381 129 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la proteasa del VIH de tipo 2-(amino sustituido)-benzotiazol-sulfonamidas.

5 La presente invención se refiere a compuestos y derivados de 2-(amino sustituido)-benzotiazol-sulfonamidas, a su uso como inhibidores de proteasa, en particular como inhibidores de amplio espectro de la proteasa de VIH, a procedimientos para su preparación, así como también a composiciones farmacéuticas y a kits de diagnóstico que los comprenden. La presente invención se refiere también a combinaciones de los presentes compuestos y derivados de 2-(amino sustituido)-benzotiazol-sulfonamidas con otro agente antirretroviral. Además, se refiere a su uso en ensayos como compuestos de referencia o como reactivos.

10 El virus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es conocido por diferentes nombres, incluyendo virus III de linfocitos T (HTLV-III) o virus asociado con linfadenopatía (LAV) o virus relacionado con SIDA (ARV) o virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Hasta ahora, se han identificado dos familias distintas, es decir, VIH-1 y VIH-2. En lo sucesivo, se usará VIH para referirse genéricamente a estos virus.

15 Una de las vías críticas del ciclo de vida retroviral es el procesamiento de los precursores de poliproteína mediante proteasa aspártica. Por ejemplo, la proteína vírica gag-pol del VIH es procesada por proteasa del VIH. El procesamiento correcto de las poliproteínas precursoras mediante proteasa aspártica es necesario para el ensamblaje de los viriones infecciosos, haciendo así a la proteasa aspártica una diana atractiva para la terapia antiviral. En particular para el tratamiento de VIH, la proteasa del VIH es una diana atractiva.

20 Los inhibidores de proteasa del VIH (PIs) son administrados habitualmente a pacientes con SIDA en combinación con otros compuestos anti-VIH tales como, por ejemplo, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTIs), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNITIs), inhibidores de la fusión, tales como T-20, u otros inhibidores de proteasa. A pesar del hecho de que estos antirretrovirales son muy útiles, tienen una limitación común, a saber, las enzimas diana en el VIH son capaces de mutar de tal manera que los fármacos conocidos son cada vez menos eficaces o incluso ineficaces frente a estos virus de VIH mutantes. O, en otras palabras, el VIH crea una resistencia cada vez mayor contra los fármacos disponibles.

25 La resistencia de los retrovirus, y en particular del VIH, contra los inhibidores es una causa principal del fracaso de la terapia. Por ejemplo, la mitad de los pacientes que reciben terapia de combinación anti-VIH no responden totalmente al tratamiento, principalmente debido a la resistencia del virus a uno o más fármacos usados. Además, se ha demostrado que los virus resistentes son transportados a individuos recién infectados, dando como resultado opciones de terapia muy limitadas para estos pacientes que no recibieron el fármaco previamente. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de nuevos compuestos para terapia contra los retrovirus, más particularmente para terapia para SIDA. La necesidad que se experimenta en la técnica es particularmente aguda en lo que se refiere a compuestos que son activos no solamente sobre el virus VIH de tipo salvaje, sino también sobre VIH cada vez más comúnmente resistentes.

35 Los antirretrovirales conocidos, a menudo administrados en un régimen de terapia de combinación, causarán eventualmente resistencia, tal como se indicó previamente. Esto a menudo puede forzar a un médico a reforzar los niveles plasmáticos de los fármacos activos para que dichos antirretrovirales ganen nueva efectividad contra el VIH mutado. La consecuencia de esto es un aumento sumamente indeseable de la carga de píldoras. El reforzamiento de los niveles plasmáticos puede conducir también a un aumento del riesgo de no cumplimiento de la terapia prescrita. De este modo, no sólo es importante disponer de compuestos que muestren actividad para una amplia gama de mutantes del VIH, sino también es importante que exista poca o ninguna variación en la relación entre la actividad contra el virus VIH mutante y la actividad contra el virus VIH de tipo salvaje (definido también como resistencia doble o FR) en una amplia gama de cepas de VIH mutantes. De este modo, un paciente puede seguir con el mismo régimen de terapia de combinación durante un período de tiempo más prolongado, puesto que se incrementará la probabilidad de que un virus VIH mutante sea sensible a los ingredientes activos.

45 También es importante hallar compuestos con una potencia elevada sobre el tipo salvaje y sobre una amplia variedad de mutantes, puesto que se puede reducir la carga de píldoras si los niveles terapéuticos se mantienen en un mínimo. Una forma de reducir esta carga de píldoras es encontrar compuestos anti-VIH con buena biodisponibilidad, es decir, con un perfil farmacocinético y metabólico favorable, de manera que la dosis diaria se pueda minimizar y por consiguiente también se pueda minimizar la cantidad de píldoras a ingerir.

50 Otra característica importante de un buen compuesto anti-VIH es que la unión del inhibidor a la proteína plasmática tiene un efecto mínimo o incluso no tiene ningún efecto sobre su potencia.

Hasta el presente, existen en el mercado varios inhibidores de proteasa, o se están desarrollando.

55 Aunque los inhibidores de proteasa en el mercado tienen excelentes propiedades, existe una elevada necesidad médica constante de nuevos inhibidores de proteasa que sean capaces de combatir un amplio espectro de mutantes del virus VIH con poca variación de la doble resistencia, que tengan buena biodisponibilidad, es decir, un perfil farmacocinético y metabólico favorable, y que experimenten poco o no experimenten ningún efecto sobre su

potencia debido a la unión a la proteína del plasma, y además muestren tan pocos efectos secundarios como sea posible en seres humanos.

5 El documento WO 02/083657 describe compuestos inhibidores de proteasa del VIH de tipo 2-(amino sustituido)-benzotiazol-sulfonamida de amplio espectro que muestran actividad antiviral frente a un panel mutante de diferentes cepas de VIH.

En el documento WO 03/049746 se describe un método para mejorar la farmacocinética de inhibidores de proteasa del VIH que contienen hexahidrofuro(2,3-b)furano, que comprende administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de proteasa del VIH que contiene hexahidrofuro(2,3-b)furano y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del citocromo P₄₅₀ a un ser humano que lo necesite.

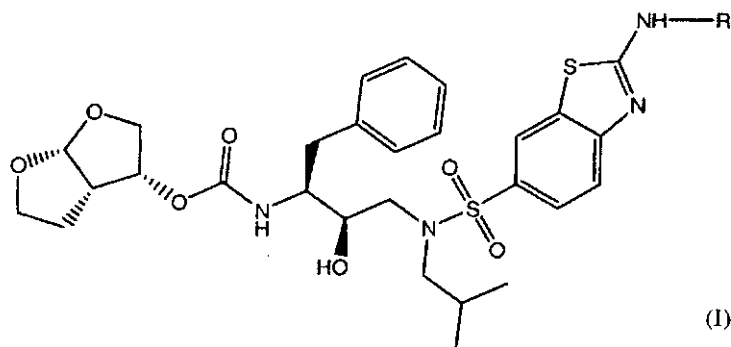
10 En J. Med. Chem, 2005, 48, 1965-1973 se describen benzotiazol y benzoxazol sulfonamidas, incluyendo estructuras cristalinas y datos calorimétricos obtenidos de complejos para un compuesto de cada una de estas clases, permitiendo el análisis de las interacciones en el bolsillo P2' de proteasa de VIH-1.

Sorprendentemente, se encuentra que los compuestos y derivados de 2-(amino sustituido)-benzotiazol sulfonamida de la presente invención tienen un perfil farmacológico y farmacocinético favorable.

15 Además, son activos frente a VIH de tipo salvaje, pero también muestran una actividad de amplio espectro frente a diversos virus de VIH mutantes que muestran resistencias frente a inhibidores de proteasa conocidos.

Los compuestos según la invención no inducen las denominadas reacciones de hipersensibilidad como trastornos de la piel, por ejemplo eritema y/o edema.

20 La presente invención se refiere a compuestos y derivados de 2-(amino sustituido)-benzotiazol sulfonamida como inhibidores de proteasa que tienen la fórmula (I)



sus sales, formas estereoisómeras o mezclas estereoisómeras, en los que

25 R es un anillo de piperidina o pirrolidina que está opcionalmente sustituido en uno o más de los miembros anulares con alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, -C(=O)-alquil C₁₋₆-amino-alquilo de C₁₋₆, -C(=O)-alquil C₁₋₆-Het¹, -C(=O)-alquil C₁₋₆-Het², bencilo, fenilo, o alquilo de C₁₋₆ sustituido con Het², en los que

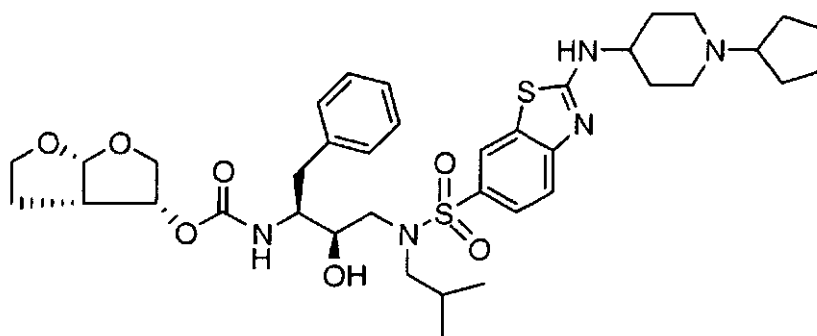
Het¹ se define como un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros anulares, que contiene uno o más miembros anulares heteroatómicos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; y en los que

Het² se define como un heterociclo monocíclico aromático que tiene 5 a 6 miembros anulares, que contiene uno o más miembros anulares heteroatómicos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

30 Compuestos interesantes según la invención son aquellos compuestos en los que R es un anillo de piperidina sustituido en el átomo de N en el anillo con cicloalquilo de C₃₋₇.

Los compuestos preferidos son aquellos en los que dicho cicloalquilo de C₃₋₇ es cicloalquilo de C₅.

Es muy preferido el compuesto que tiene la fórmula (II)



Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, y a un método para preparar dicha composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o (II), además de excipientes y auxiliares habituales farmacéuticamente tolerables.

5 Las preparaciones farmacéuticas normalmente contienen 0,1 a 90% en peso de un compuesto de fórmula (I o II). Las preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de manera conocida per se por un experto en la técnica. Para este fin, por lo menos uno de un compuesto de fórmula (I o II), junto con uno o más excipientes y/o auxiliares farmacéuticos sólidos o líquidos y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos, se
10 ponen en una forma de administración adecuada o en una forma de dosificación que se puede usar entonces como producto farmacéutico en medicina humana o medicina veterinaria.

Los productos farmacéuticos, que contienen un compuesto de acuerdo con la invención, se pueden administrar oralmente usando, por ejemplo, suspensiones, cápsulas, comprimidos, saquitos, disoluciones, suspensiones, emulsiones; parenteralmente, usando, por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión; rectalmente, usando, por ejemplo, supositorios; intravaginalmente; por inhalación; o
15 tópicamente; dependiendo la administración preferida del caso individual, por ejemplo el curso particular del trastorno que se va a tratar. Se prefiere la administración oral.

El experto en la técnica está familiarizado, basándose en su conocimiento técnico, con los auxiliares que son adecuados para la formulación farmacéutica deseada. Además de disolventes, agentes de formación de geles, bases de supositorios, auxiliares de comprimidos y otros vehículos de compuestos activos, también son útiles los
20 antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores del sabor, conservantes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sustancias tampón o colorantes.

Para una forma de administración oral, los compuestos de la presente invención se mezclan con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizantes o diluyentes inertes, y se transforman en las formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, disoluciones acuosas, alcohólicas u
25 oleosas, mediante los métodos habituales. Los ejemplos de vehículos inertes adecuados son goma arábiga, magnesia, carbonato magnésico, fosfato potásico, lactosa, glucosa o almidón, en particular, almidón de maíz. En este caso, la preparación se puede llevar a cabo tanto en forma de gránulos secos como húmedos. Los excipientes o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los disolventes adecuados para disoluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, disoluciones de
30 azúcar, o mezclas de los mismos. Los polietilenglicoles y polipropilenglicoles también son útiles como auxiliares adicionales para otras formas de administración.

Para la administración subcutánea o intravenosa, los compuestos activos con sustancias habituales para ellos, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros agentes auxiliares, si se desea, se transforman en disolución, suspensión o emulsión. Los compuestos de fórmula (I) o (II) también se pueden liofilizar, y los liofilizados obtenidos
35 se pueden usar, por ejemplo, para producir preparaciones para inyección o infusión. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, disolución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, además de disoluciones de azúcar tales como disoluciones de glucosa o manitol, o como alternativa mezclas de los diferentes disolventes mencionados.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administrar en forma de aerosoles o pulverizaciones son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de fórmula (I o II), o sus sales fisiológicamente tolerables, en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si es necesario, la formulación también puede contener además otros agentes auxiliares farmacéuticos, tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, así como propelentes. Tal preparación habitualmente
40 contiene el compuesto activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 50%, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

Debido a sus propiedades farmacológicas favorables, en particular a su actividad frente a una amplia variedad de enzimas proteasas del VIH multirresistentes, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y para la profilaxis de estos individuos.

El tratamiento de profilaxis puede ser ventajoso en los casos en los que un individuo ha sido sometido a un riesgo elevado de exposición a un virus, como puede suceder cuando el individuo ha estado en contacto con un individuo infectado en el que existe un gran riesgo de transmisión vírica. Como ejemplo, la administración profiláctica de dichos compuestos sería ventajosa en una situación en la que un trabajador sanitario ha estado expuesto a sangre de un individuo infectado con VIH, o en otras situaciones en las que un individuo se implica en actividades de riesgo elevado que exponen potencialmente a ese individuo al VIH.

En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia está mediada por, o depende de, la enzima proteasa. Las afecciones que se pueden prevenir o tratar con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, tratar un amplio intervalo de estados de infección por VIH: SIDA, ARC (complejo relacionado con SIDA), tanto sintomático como asintomático, y exposición real o potencial a VIH. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de infección por VIH después de exposición sospechosa en el pasado a VIH mediante, por ejemplo, transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, inserción accidental con agujas, o exposición a sangre del paciente durante cirugía. El término prevención incluye profilaxis de la infección de VIH y profilaxis de la evolución de la infección de VIH a SIDA.

Los compuestos de la presente invención o cualquier derivado de los mismos se pueden usar por lo tanto como medicamentos frente a afecciones previamente mencionadas. Dicho uso como medicamentos o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con VIH de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con VIH y otros retrovirus patógenos, especialmente VIH-1. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento que es útil para tratar las afecciones asociadas con VIH y otros retrovirus patógenos, en particular medicamentos útiles para tratar pacientes infectados con virus VIH multirresistentes.

La combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de la presente invención se puede usar como medicamento. De este modo, la presente invención se refiere también a un producto o composición que contiene (a) un compuesto de la presente invención (según la fórmula (I o II)), y (b) otro compuesto antirretroviral, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones retrovirales, en particular para el tratamiento de infecciones con retrovirus multirresistentes. De este modo, para combatir o para tratar infecciones de VIH, o la infección y enfermedad asociadas con infecciones de VIH, tal como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) o complejo relacionado con SIDA (ARC), los compuestos de esta invención se pueden coadministrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de la unión, inhibidores de la fusión, inhibidores de la unión al correceptor, inhibidores de RT, RTI nucleosídicos RTI nucleotídicos, NNRTIs, inhibidores de ARNasa H, inhibidores de TAT, inhibidores de integrasa, inhibidores de proteasa, o inhibidores de la glucosilación.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar combinados con moduladores del metabolismo después de aplicar el fármaco a un individuo. Estos moduladores incluyen compuestos que interfieren con el metabolismo en los citocromos, tales como el citocromo P450. Algunos moduladores inhiben el citocromo P450. Se sabe que existen varias isoenzimas del citocromo P450, una de las cuales es el citocromo P450 3A4. El ritonavir es un ejemplo de un modulador del metabolismo a través del citocromo P450. Los compuestos interesantes que tienen un efecto en el citocromo P450 incluyen aquellos compuestos que contienen un resto tiazolilo, imidazolilo, o piridinilo. Tal terapia de combinación en diferentes formulaciones se puede administrar de forma simultánea, secuencial o independiente entre sí. Alternativamente, dicha combinación se puede administrar en forma de una formulación individual, por la cual los principios activos se liberan de la formulación de forma simultánea o separada.

Tal modulador se puede administrar a la misma o diferente relación que el compuesto de la presente invención. Preferiblemente, la relación en peso de dicho modulador frente al compuesto de la presente invención (modulador:compuesto de la presente invención) es 1:1 o inferior, más preferiblemente la relación es 1:3 o inferior, de forma adecuada la relación es 1:10 o inferior, de forma más adecuada, la relación es 1:30 o inferior.

La combinación puede proporcionar un efecto sinérgico mediante el cual se puede evitar, reducir sustancialmente o eliminar completamente la infectividad viral y sus síntomas asociados. Las combinaciones de los compuestos de fórmula (I o II) con otro inhibidor de proteasa del VIH, o un denominado reforzante tal como Ritonavir, como inhibidor de citocromo P₄₅₀, pueden actuar sinérgicamente, de manera activa, o antagónicamente. Esto se puede evaluar en un marco experimental en el que se mide la potencia de diferentes relaciones de los dos inhibidores de proteasa del VIH. Los resultados se pueden representar gráficamente en una gráfica de isoblograma según el método descrito por Chou y Talalay (Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55, 1984). La sinergia entre dos inhibidores significaría una terapia de combinación más potente, pero sin incrementar los efectos secundarios indeseados.

Parte de la invención es el uso de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la inhibición o tratamiento de una infección por VIH o de SIDA en un ser humano en combinación con compuestos I o II, preferiblemente compuesto II, que es metabolizado por citocromo P450, en el que la cantidad de ritonavir es suficiente para mejorar la farmacocinética de dichos compuestos I o II en un paciente, con relación a la farmacocinética de los compuestos I o II respectivos cuando se administran solos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit o recipiente que comprende un compuesto de fórmula (I o II) en una cantidad eficaz para uso como un patrón o reactivo en una prueba o ensayo para determinar la capacidad de un potencial producto farmacéutico para inhibir la proteasa del VIH, el crecimiento del VIH, o ambos. Este aspecto de la invención puede ser útil en programas de investigación farmacéutica.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en ensayos de monitorización de la resistencia fenotípica, tales como ensayos de virus recombinantes conocidos, en la gestión clínica de enfermedades que desarrollan resistencia tales como el VIH. Un sistema de monitorización de la resistencia particularmente útil es un ensayo de virus recombinante conocido como Antivirogram®. El Antivirogram® es un ensayo de virus recombinante muy automatizado, de alto rendimiento y de segunda generación, que puede medir la susceptibilidad, en especial la
10 susceptibilidad vírica, a los compuestos de la presente invención. (Hertogs K, de Bethune MP, Miller V y col. Antimicrob Agents Chemother, 1998; 42(2):269-276).

15 Siempre que se use el término "sustituido" en la definición de los compuestos de fórmula (I o II), se quiere indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico.

Como se utiliza aquí, el término "halo" o "halógeno", como grupo o parte de un grupo, es genérico para fluoro, cloro, bromo o yodo.

20 La expresión "alquilo de C₁₋₆", como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y de cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 3-metilpentilo, y similares.

La expresión "cicloalquilo de C₃₋₇", como grupo o parte de un grupo, es genérica para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

25 Como se utiliza aquí, el término (=O) forma un resto carbonilo con el átomo de carbono al cual está unido.

Cuando cualquier variable (por ejemplo halógeno o alquilo de C₁₋₄) aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Het¹ se define como un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 6 miembros anulares, que contiene uno o más miembros anulares heteroatómicos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

30 Het² se define como un heterociclo monocíclico aromático, que tiene 5 a 6 miembros anulares, que contiene uno o más miembros anulares heteroatómicos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "arilo" se refiere a cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático simple. Hay más términos específicos, tales como fenilo, para describir grupos arílicos no sustituidos y subconjuntos de grupos arílicos (así como grupos sustituidos arbitrariamente), pero "arilo" se usa en aras de abreviación o generalización.

35 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la fórmula (I) o (II) son aquellas en las que el contraión es farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales que tienen un contraión farmacéuticamente inaceptable también pueden ser útiles, por ejemplo, para la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) o (II). Todas las sales, ya sea las farmacéuticamente aceptables o las que no lo son, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

40 Las formas de sales de adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables, que los compuestos usados en la presente invención son capaces de formar, se pueden preparar convenientemente usando los ácidos apropiados, tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico; hemisulfúrico; nítrico; o fosfórico; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, aspártico, dodecilsulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético,
45 láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, o pamoico.

A la inversa, dichas formas de sales de adición de ácidos se pueden convertir por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

50 Los compuestos de fórmula (I) o (II) que contienen un protón ácido se pueden convertir también en su forma de sal de adición no tóxica de metales o de aminas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, o calcio con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatína, N-metilo, D-glucamina, hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina o lisina.

A la inversa, dichas formas de sales de adición de bases se pueden convertir por tratamiento con un ácido apropiado en la forma de ácido libre.

El término "sales" comprende también los hidratos y las formas de adición de disolventes que son capaces de formar los compuestos de la presente invención. Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Los presentes compuestos usados en la presente invención también pueden existir en sus formas de *N*-óxido de fórmula (I) o (II), en las que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al denominado *N*-óxido. Para obtener dichos *N*-óxidos, los compuestos de fórmula (I) o (II) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) o (II) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-cloro-bencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de *tert*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

La expresión "compuesto o compuestos que tienen la fórmula (I) o (II)" también está destinada a comprender cualesquiera profármacos que puedan formar los compuestos de fórmula (I) o (II). El término "profármaco", como se usa aquí, comprende cualesquiera derivados farmacológicamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, de manera que el producto de biotransformación *in vivo* resultante del derivado es el fármaco activo tal como se define en los compuestos de la fórmula (I) o (II). Se incorpora aquí la referencia de Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8^a ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15), que describe profármacos en general. Los profármacos tienen preferiblemente una excelente solubilidad acuosa, mayor biodisponibilidad, y son metabolizados rápidamente en los inhibidores activos *in vivo*. Los profármacos de un compuesto de la presente invención se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal manera que las modificaciones se escindan, por manipulación rutinaria o *in vivo*, en el compuesto principal.

Se prefieren profármacos de ésteres farmacéuticamente aceptables que son hidrolizables *in vivo* y derivan de aquellos compuestos de fórmula (I) o (II) que tienen un grupo hidroxilo o carboxilo. Un éster hidrolizable *in vivo* es un éster que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol progenitor. Los ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres alcoximetílicos de C₁₋₆, por ejemplo metoximetilo, ésteres alcanoiloximetílicos de C₁₋₆, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi C₃₋₈carboniloxialquílicos C₁₋₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres 1,3-dioxoleno-2-onilmetílicos, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxoleno-2-onilmetilo; y ésteres alcoxi C₁₋₆carboniloxietílicos, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, que se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) o (II) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el grupo hidroxilo progenitor. Los ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanóilo, benzoílo, fenilacetilo, y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcoxycarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en benzoílo incluyen morfolino y piperazino enlazado desde un átomo de nitrógeno anular vía un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo benzoílico. Por ejemplo, los ésteres alcanólicos son cualesquiera ésteres alcanólicos de C₁₋₃₀, en particular ésteres alcanólicos de C₈₋₃₀, y más en particular ésteres alcanólicos de C₁₀₋₂₄, más en particular ésteres alcanólicos de C₁₆₋₂₀, en los que la parte alquílica puede tener uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de ésteres alcanólicos son decanoato, palmitato y estearato.

La expresión "compuesto o compuestos que tienen la fórmula (I) o (II)" también comprende cualesquiera metabolitos que se forman *in vivo* al administrar el fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos según la invención incluyen, pero no se limitan a, (a) cuando el compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetílico del mismo; (b) cuando el compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un grupo alcoxi, un hidroxiderivado del mismo; (c) cuando el compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario del mismo; (d) cuando el compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo; (e) cuando el compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un resto fenílico, un derivado fenólico del mismo; y (f) cuando el compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo.

La presente descripción está destinada también a incluir cualesquiera isótopos de átomos presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Los presentes compuestos usados en la invención también pueden existir en sus formas tautoméricas. Tales formas, aunque no se ha indicado explícitamente en la fórmula anterior, están destinadas a estar incluidas en el alcance de la presente invención.

5 El presente compuesto usado en la actual invención también puede existir en su forma estereoquímicamente isómera, que define todos los posibles compuestos preparados con los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. A menos que se mencione o indique lo contrario, la denominación química de los compuestos abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que dichos compuestos pueden poseer.

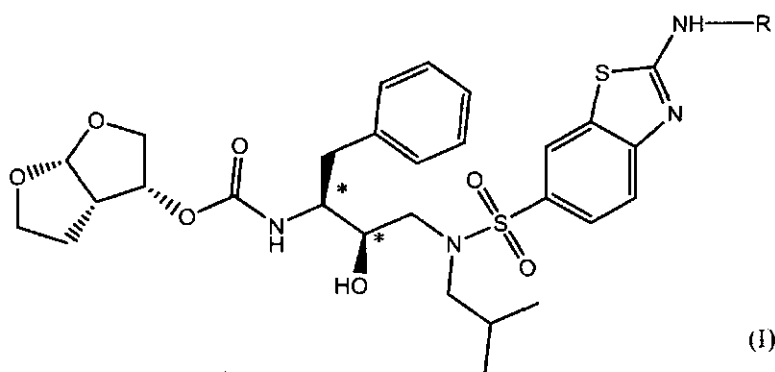
10 Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos usados en la presente invención, ya sea en forma pura o en mezcla entre sí, están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención, incluyendo mezclas racémicas o racematos.

15 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y de los compuestos intermedios como se mencionan aquí se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, un 90% mínimo de un isómero y un 10% máximo de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más particularmente, compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más particularmente que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100%, y aún más particularmente que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse de manera similar, pero entonces teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

25 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y de los compuestos intermedios usadas en esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar uno del otro por cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Sus ejemplos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico, y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivar también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

35 Los racematos diastereoméricos de fórmula (I o II) se pueden obtener por separado por métodos convencionales. Los métodos de separación físicos apropiados, que se pueden emplear ventajosamente, son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

Está claro para un experto en la técnica que los compuestos de fórmula (I) o (II) contienen cinco centros asimétricos, y de este modo pueden existir como formas estereoisoméricas diferentes. Dos centros asimétricos se indican con un asterisco (*) en la figura siguiente para la fórmula (I)



40

La configuración absoluta de cada centro asimétrico que puede estar presente en los compuestos de la fórmula (I) puede estar indicada mediante los descriptores estereoquímicos R y S, correspondiendo esta notación de R y S a las reglas descritas en Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30.

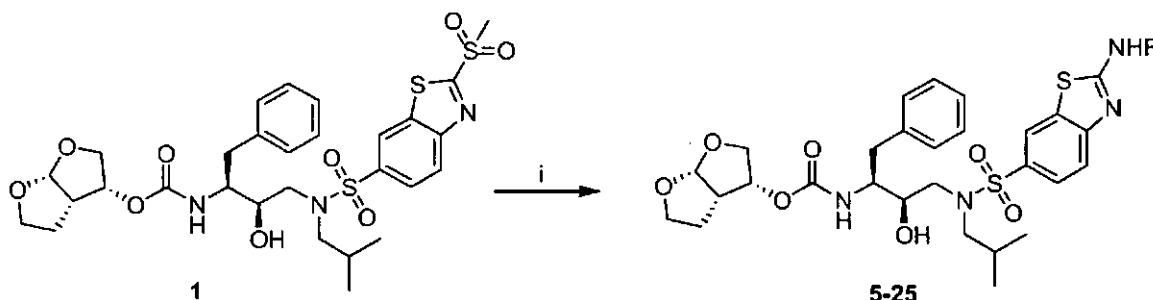
Lo mismo es aplicable a la fórmula (II).

45 **Sección de ejemplos**

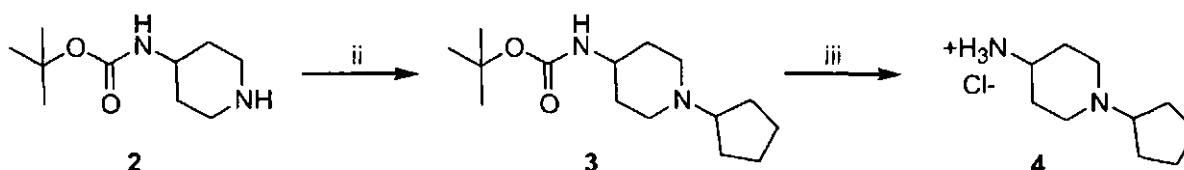
Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400, que funciona a 400 MHz para ^1H , con CDCl_3 como disolvente. En cada caso, como patrón interno se usó tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos se dan en ppm, y los valores de J en Hz. La multiplicidad se indica usando las siguientes abreviaturas: d para doblete, t para un triplete, m para un multiplete, etc. En aras de la brevedad, se optó por caracterizar completamente (RMN incluido) un ejemplo representativo de cada subconjunto de compuestos. Los espectros de masas de baja resolución (LRMS) se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas con trampa de iones (ThermoFinnigan LCQ Deca) o de tiempo de vuelo (Waters LCT), usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo. Todos los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales (Acros, Aldrich, Fluorochem,...), y se usaron como se recibieron. La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice 60 Å, 60-200 μm (ROCC). La cromatografía de capa fina se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice 60 F_{254} (Merck). La HPLC analítica se realizó en un sistema de Waters Alliance 2795 (bomba + automuestreador) equipado con un detector de conjunto de fotodiodos Waters 996 (sistema 1 y sistema 2). Para comprobar la pureza de los productos finales, se usaron dos sistemas cromatográficos. Sistema 1: columna: Waters Xterra MS C18, (3,5 μm , 4,60 mm x 100 mm), fase móvil A: 20 mM de $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ y 5% de CH_3CN en H_2O , fase móvil B: CH_3CN . Los análisis se realizaron a 55°C usando un caudal de 1,5 ml/min. aplicando el siguiente gradiente: 0 min.: 95% de A, 5,4 min.: 5% de A, 7,2 min.: 5% de A. En cada caso, se inyectaron 10 μl de una disolución 1 mM. El tiempo de equilibrio entre dos experimentos fue de 1,8 minutos. Los picos diluidos se detectaron a una longitud de onda única (λ_{max}). Sistema 2: columna: Waters SunFire C18, (3,5 μm , 4,60 mm x 100 mm), fase móvil A: 10 mM de HCOONH_4 y 0,1% de HCOOH en H_2O , fase móvil B: CH_3CN . El análisis se realizó a 55°C usando un caudal de 1,5 ml/min. aplicando el siguiente gradiente: 0 min.: 95% de A, 5,4 min.: 5% de A, 7,2 min.: 5% de A. Los picos eluidos se detectaron a una única longitud de onda (λ_{max}). El tiempo de retención para un ejemplo representativo de cada subconjunto de compuestos se da y se presenta en minutos. La síntesis de un ejemplo representativo (compuesto 7 en la clase A) está descrita completamente. Los otros compuestos (en la clase A y B, C y D respectivamente) se sintetizaron de la misma manera como ya se ha descrito.

Esquema 1. Síntesis de derivados de éster hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ilico del ácido {1-bencil-3-[(2-amino-benzotiazol-6-sulfonil)-isobutil-amino]-2-hidroxi-propil}-carbámico **5-25**.

(i) $\text{RNH}_3^+\text{Cl}^- \cdot \text{Et}_3\text{N}$, THF/10% de Na_2CO_3 .



Esquema 2. Síntesis de cloruro de 1-ciclopentil-piperidin-4-il-amonio (**4**).



(ii) Yodo-ciclopentano, K_2CO_3 , CH_3CN ; (iii) $\text{HCl}/i\text{-PrOH}$, CH_3OH .

Ejemplo 1

Descripción de las reacciones químicas para el esquema 2

Éster *tert*-butílico del ácido (1-ciclopentil-piperidin-4-il)-carbámico (**3**)

Este compuesto se sintetizó a partir del éster *tert*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (**2**) comercialmente disponible (5 g, 25 mmoles, 1 equiv.) que se disolvió en acetonitrilo (150 ml), seguido de la adición de yodo-ciclopentano (9,79 g, 50 mmoles, 2 equiv.) y K_2CO_3 (3,45 g, 25 mmoles, 1 equiv.). La disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas. Debido al estado incompleto de la reacción, se añadieron a la disolución yodociclopentano (1,70 g, 8,69 mmoles, 0,35 equiv.) y K_2CO_3 (1 g, 7,25 mmoles, 0,29 equiv.). La disolución se agitó

a temperatura ambiente durante varias horas. La disolución se filtró sobre un lecho de dicalita, y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 3 (6,70 g, 25 mmoles, cuantitativo). LRMS(ES+): m/z 269.

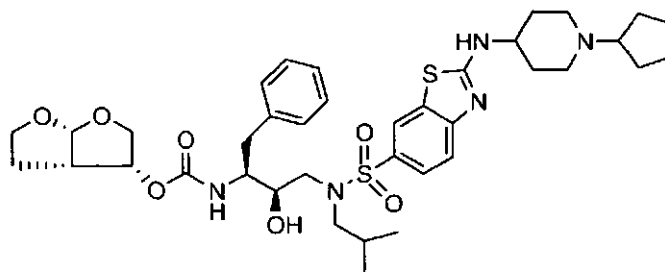
Cloruro de 1-ciclopentil-piperidin-4-il-amonio (4)

5 Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido (1-ciclopentil-piperidin-4-il)-carbámico (3) (6,70 g, 25 mmoles, 1 equiv.) en metanol (30 ml), seguido de la adición de HCl 6 N en isopropanol (10 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Debido al estado incompleto de la reacción, se añadió a la disolución HCl 6 N en isopropanol (10 ml) y metanol (50 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante otras 24 horas. LC-MS indicó que la reacción no estaba terminada. Se añadieron a la disolución tetrahidrofurano (20 ml), HCl 6 N en isopropanol (10 ml) y metanol (200 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, seguido de la adición de HCl 6 N en isopropanol (10 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La disolución se evaporó a presión reducida para obtener 4 (4,20 g, 25 mmoles, cuantitativo). LRMS(ES+): m/z 169.

Ejemplo 2

Descripción de las reacciones químicas para el esquema 1

15 *Preparación del compuesto éster hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ílico del ácido (1-bencil-3-[[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il-amino)-benzotiazol-6-sulfonil]-isobutil-amino]-2-hidroxi-propil)-carbámico (7) (clase A)*

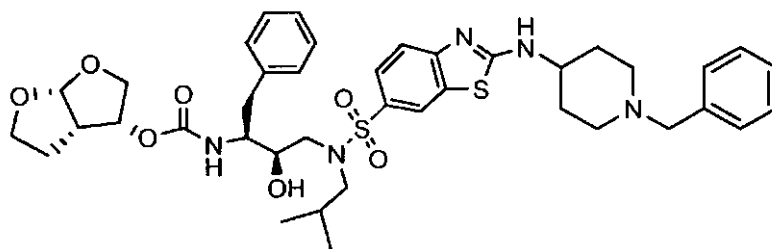


20 Se disolvieron éster hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ílico del ácido {1-bencil-2-hidroxi-3-[isobutil-(2-metanosulfonil-benzotiazol-6-sulfonil)-amino]-propil)-carbámico (1)^{1,2} (10 g, 15 mmoles, 1 equiv.), cloruro de 1-ciclopentil-piperidin-4-il-amonio (4) (6,02 g, 25 mmoles, 1,67 equiv.) y trietilamina (6,10 g, 60 mmoles, 4 equiv.) en tetrahidrofurano (200 ml), seguido de adición de Na₂CO₃ al 10% en agua (50 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La capa orgánica se separó y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna al eluir con diclorometano:amoníaco en metanol (7N) (100 hasta 95:5) para producir el compuesto del título (4,45 g, 15 mmoles, 39%). LRMS(ES+): m/z 756 [M+H]⁺; HPLC (sistema 1) (290 nm) t_R 4,16 min., 97,11 %; RMN ¹H (CDCl₃) 0,87 (d, 3H, J = 6,48, CH₃), 0,92 (d, 3H, J = 6,50, CH₃), 1,33-1,51 (m, 4H, CH₂ (2x) (ciclopentilo)), 1,51-1,77 (m, 6H, CH₂ (2x) (piperidina) y CH₂, H4), 1,77-1,96 (m, 5H, CH₂ (2x) (ciclopentilo) y CH (isobutilo)), 2,09-2,28 (m, 4H, CH₂ (2x) (piperidina)), 2,43-2,59 (m, 1H, CH (ciclopentilo)), 2,72-2,85 (m, 1H, OH), 2,85-2,92 (m, 1H, CH, H3a), 2,92-3,12 (m, 5H, CH (piperidina) y CH₂-N y CH₂ (isobutilo)), 3,20 (dd, 2H, J = 8,63 y J = 15,16, CH₂ de C₆H₅CH₂), 3,58-3,79 (m, 3H, CH₂, H5 y CH₂, H2), 3,79-3,91 (m, 3H, CH₂, H2 y CH-NH y CH-OH), 4,90-5,10 (m, 2H, CH, H3 y NH), 5,42-5,59 (m, 1H, NH), 5,62 (d, 1H, J = 5,04, CH, H6a), 7,12-7,32 (m, 5H, C₆H₅), 7,52 (d, 1H, J = 8,54, CH (benzotiazol)), 7,67 (dd, 1H, J = 0,99 y J = 8,47, CH (benzotiazol)), 7,95-8,02 (brs, 1H, CH (benzotiazol)).

¹ Surleraux, D. L. N. G. et al. Broad spectrum 2-(substituted-amino)-benzothiazolesulfonamide HIV protease inhibitors/Sol. Int. PCT 2002, WO 2002083657.

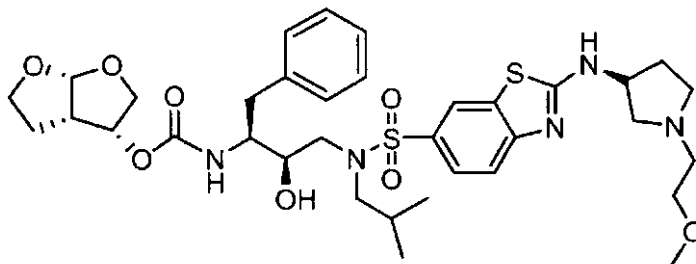
35 ² Surleraux, D. L. N. G. et al. Design of HIV-1 Protease Inhibitors Active on Multidrug-Resistant Virus.; J. Med. Chem. 2005, 48, 1965-1973.

Preparación del compuesto éster hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ílico del ácido (1-bencil-3-[[2-(1-bencil-piperidin-4-il-amino)-benzotiazol-6-sulfonil]-isobutil-amino]-2-hidroxi-propil)-carbámico (11) (clase B)



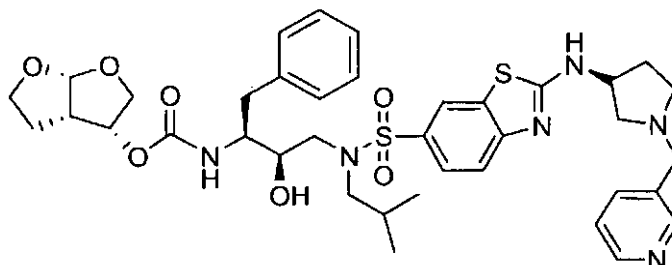
LRMS(ES+): m/z 778 [M+H]⁺; HPLC (sistema 1) (296 nm) t_R 4,92 min., 95,51%; HPLC (sistema 2) (296 nm) t_R 3,65 min., 95,41%; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,90 (d, 3H, J = 6,52, CH₃), 0,97 (d, 3H, J = 6,55, CH₃), 1,55-1,71 (m, 6H, CH₂ (2x) (piperidina) y CH₂, H4), 1,71-1,99 (m, 1H, CH (isobutilo)), 2,09-2,19 (m, 2H, CH₂ (piperidina)), 2,19-2,35 (m, 2H, CH₂ (piperidina)), 2,70-2,93 (m, 3H, CH (piperidina) y CH, H3a y OH), 2,93-3,12 (m, 4H, CH₂-N y CH₂ (isobutilo)), 3,12-3,29 (m, 2H, CH₂ de C₆H₅CH₂), 3,58 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 3,61-3,81 (m, 3H, CH₂, H5 y CH₂, H2), 3,81-3,92 (m, 3H, CH₂, H2 y CH-NH y CH-OH), 4,91-5,11 (m, 2H, CH, H3 y NH), 5,49-5,61 (m, 1H, NH), 5,62 (d, 1H, J = 5,15, CH, H6a), 7,08-7,41 (m, 10H, C₆H₅), 7,55 (d, 1H, J = 8,55, CH (benzotiazol)), 7,67 (dd, 1H, J = 1,63 y J = 8,56, CH (benzotiazol)), 7,92-8,10 (m, 1H, CH (benzotiazol)).

Preparación del compuesto éster hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ílico del ácido [1-bencil-2-hidroxi-3-(isobutil-2-[1-(2-metoxi-etil)-pirrolidin-3-ilamino]-benzotiazol-6-sulfonil]-amino}-propil]-carbámico (17) (clase C)



LRMS(ES+): m/z 732 [M+H]⁺; HPLC (sistema 1) (286 nm) t_R 4,06 min., 89,02%; HPLC (sistema 2) (286 nm) t_R 3,42 min., 87,19%; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,89 (d, 3H, J = 6,49, CH₃), 0,95 (d, 3H, J = 6,56, CH₃), 1,55-1,72 (m, 2H, CH₂, H4), 1,75-2,03 (m, 3H, CH (isobutilo) y CH₂ (pirrolidina)), 2,31-2,50 (m, 6H, CH₂ (2x) (pirrolidina) y CH₂), 2,75-2,87 (m, 1H, OH), 2,87-3,12 (m, 8H, CH₂-N y CH₂ (isobutilo) y CH, H3a y CH (pirrolidina) y CH₂), 3,12-3,27 (m, 2H, CH₂ de C₆H₅CH₂), 3,38 (s, 3H, CH₃), 3,60-3,75 (m, 3H, CH₂, H5 y CH₂, H2), 3,81-4,05 (m, 3H, CH₂, H2 y CH-NH y CH-OH), 4,92-5,08 (m, 2H, CH, H3 y NH), 5,62 (d, 1H, J = 5,15, CH, H6a), 6,30-6,42 (m, 1H, NH), 7,12-7,40 (m, 5H, C₆H₅), 7,57 (d, 1H, J = 8,54, CH (benzotiazol)), 7,68 (dd, 1H, J = 1,96 y J = 6,61, CH (benzotiazol)), 8,00 (d, 1H, J = 1,57, CH (benzotiazol)).

Preparación del compuesto éster hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ílico del ácido (1-bencil-2-hidroxi-3-{isobutil-2-(1-piridin-3-ilmetil-pirrolidin-3-ilamino)-benzotiazol-6-sulfonil]-amino}-propil)-carbámico (21) (clase D)



LRMS(ES+): m/z 765 [M+H]⁺; HPLC (sistema 1) (286 nm) t_R 4,28 min., 95,18%; HPLC (sistema 2) (286 nm) t_R 3,40 min., 94,56 %; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,88 (d, 3H, J = 6,34, CH₃), 0,90 (d, 3H, J = 6,38, CH₃), 1,50-1,65 (m, 2H, CH₂, H4), 1,65-1,98 (m, 3H, CH (isobutilo) y CH₂ (pirrolidina)), 2,20-2,52 (m, 4H, CH₂ (2x) (pirrolidina)), 2,75-3,28 (m, 11H, CH, H3a y OH y CH₂-N y CH₂ (isobutilo) y CH (pirrolidina) y CH₂ de C₆H₅CH₂ y CH₂), 3,55-3,75 (m, 3H, CH₂, H5 y CH₂, H2), 3,75-4,05 (m, 3H, CH₂, H2 y CH-NH y CH-OH), 4,90-5,10 (m, 2H, CH, H3 y NH), 5,65 (d, 1H, J = 4,50, CH, H6a), 6,18-6,49 (m, 1H, NH), 7,12-7,40 (m, 6H, C₆H₅ y CH (piridina)), 7,50-7,60 (m, 1H, CH (benzotiazol)), 7,60-7,75 (m, 2H, CH (benzotiazol) y CH (piridina)), 7,91-8,08 (m, 1H, CH (benzotiazol)), 8,40-8,65 (m, 2H, CH (piridina)).

Los compuestos preparados (n^{os} 5-25) se representan en la Tabla 1 más abajo, y se agrupan en clases A, B, C y D respectivamente.

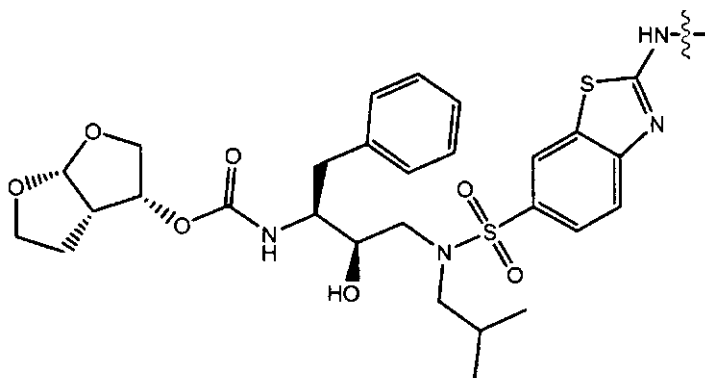
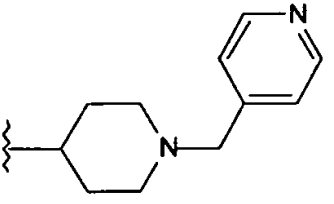
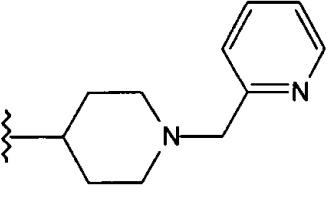
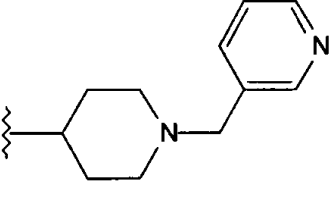
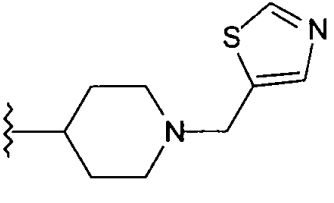
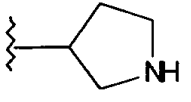
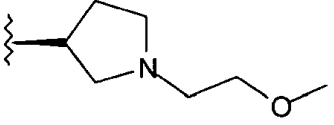
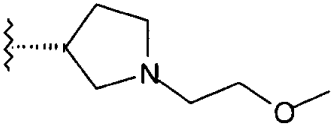
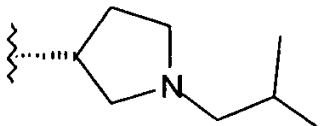
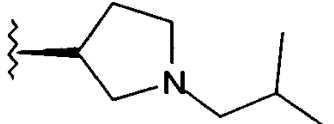


Tabla 1

| Compuesto nº | Clase | R | MF | LC-MS ES+ |
|--------------|-------|---|--------------|-----------|
| 5 | A | | C36H51N5O7S2 | 730 |
| 6 | A | | C37H53N5O7S2 | 744 |
| 7 | A | | C38H53N5O7S2 | 756 |
| 8 | A | | C36H51N5O8S2 | 746 |
| 9 | A | | C37H52N6O8S2 | 773 |
| 10 | A | | C39H54N6O9S2 | 816 |
| 11 | B | | C40H51N5O7S2 | 778 |

| Compuesto nº | Clase | R | MF | LC-MS ES+ |
|--------------|-------|---|--|-----------|
| 12 | B |  | C ₃₉ H ₅₀ N ₆ O ₇ S ₂ | 779 |
| 13 | B |  | C ₃₉ H ₅₀ N ₆ O ₇ S ₂ | 779 |
| 14 | B |  | C ₃₉ H ₅₀ N ₆ O ₇ S ₂ | 779 |
| 15 | B |  | C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₇ S ₃ | 785 |
| 16 | C |  | C ₃₂ H ₄₃ N ₅ O ₇ S ₂ | 674 |
| 17 | C |  | C ₃₅ H ₄₉ N ₅ O ₈ S ₂ | 732 |
| 18 | C |  | C ₃₅ H ₄₉ N ₅ O ₈ S ₂ | 732 |
| 19 | C |  | C ₃₆ H ₅₁ N ₅ O ₇ S ₂ | 730 |
| 20 | C |  | C ₃₆ H ₅₁ N ₅ O ₇ S ₂ | 730 |

| Compuesto nº | Clase | R | MF | LC-MS ES+ |
|--------------|-------|---|--------------|-----------|
| 21 | D | | C38H48N6O7S2 | 765 |
| 22 | D | | C38H48N6O7S2 | 765 |
| 23 | D | | C36H46N6O7S3 | 771 |
| 24 | D | | C36H46N6O7S3 | 771 |
| 25 | D | | C38H48N6O7S2 | 765 |

Ejemplo 3

Propiedades virológicas de los compuestos de la actual invención.

5 Los compuestos se ensayaron en un ensayo celular usando las células MT4-LTR-EGFP para determinar la actividad antiviral. El ensayo demostró que estos compuestos muestran una potente actividad anti-VIH frente a una cepa de VIH de laboratorio de tipo salvaje (WT IIIIB-2-001). Debido a la emergencia cada vez mayor de cepas de VIH multirresistentes, los presentes compuestos se ensayaron para determinar su potencia frente a cepas de VIH aisladas clínicamente que poseen varias mutaciones. Estas mutaciones están asociadas con resistencia a inhibidores de proteasa, y dan como resultado virus que muestran diversos grados de resistencia fenotípica cruzada a los fármacos actualmente disponibles en el comercio, tales como, por ejemplo, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir y amprenavir. Las cepas víricas codificadas como A, B, C y D contienen mutaciones como se indican más abajo en la Tabla 2.

Tabla 2

| | |
|---|--|
| A | V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, M046I, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, I084V, L089V |
| B | V003I, V032I, L035D, M036I, S037N, K043T, M046I, I047V, I050V, K055R, I057K, I062V, L063P, A071L, V082I, I085V, L090M, I093L |
| D | V003I, L010I, I013V, G016A/G, L019I, L033F, S037N, M046I, I050V, F053L, I054V, K055R, L063P, A071V, G073C, V077I/V, V082A, L090M |
| C | V003I, L010F, I013V, V032T, S037N, M046I, I047V, I050V, L063P, A071V, I084V, L089V, T091A, Q092R |

15 El ensayo celular se llevó a cabo según el siguiente procedimiento.

Se incubaron células MT4-LTR-EGFP infectadas con VIH o infectadas de forma simulada durante tres días en presencia de diversas concentraciones de los compuestos según la invención. Con la infección, la proteína vírica tat activa el informador de GFP. Al final del período de incubación, se midió la señal de GFP. En las muestras de control de virus (en ausencia de cualquier inhibidor), se obtuvo la señal fluorescente máxima. La actividad inhibidora del compuesto se monitorizó en las células infectadas con el virus, y se expresó como EC₅₀. Estos valores representan la cantidad del compuesto requerida para proteger el 50% de las células de la infección vírica (Tabla 3).

Como se puede observar en esta tabla, los presentes compuestos son eficaces inhibiendo un amplio intervalo de cepas mutantes.

Tabla 3

| Cepas de virus | | | | | |
|----------------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Compuesto n° | WT-IIIB-2-001 <i>pEC50</i> | A <i>pEC50</i> | B <i>pEC50</i> | C <i>pEC50</i> | D <i>pEC50</i> |
| 5 | 7,72 | 7,89 | 7,57 | 5,38 | 7,86 |
| 6 | 8,31 | 7,84 | 7,58 | 5,46 | 7,86 |
| 7 | 7,88 | 7,93 | 7,70 | 5,54 | 7,87 |
| 8 | 7,44 | 6,65 | 7,00 | 5,25 | NA |
| 9 | 6,56 | 6,99 | 6,59 | 5,00 | 6,99 |
| 10 | 6,53 | 6,84 | 6,52 | 5,11 | 6,62 |
| 11 | 8,60 | 7,65 | 7,47 | 5,24 | 7,73 |
| 12 | 8,34 | 8,26 | 7,71 | 5,19 | 8,27 |
| 13 | 8,18 | 8,06 | 7,94 | 6,04 | 7,98 |
| 14 | 7,85 | 7,85 | 7,78 | 5,90 | 7,84 |
| 15 | 8,24 | 8,38 | 7,71 | 5,46 | 8,24 |
| 16 | 6,82 | 5,93 | 5,89 | 5,90 | NA |
| 17 | 7,73 | 7,88 | 7,77 | 5,47 | NA |
| 18 | 7,76 | 7,61 | 7,24 | 5,32 | NA |
| 19 | 8,42 | 7,84 | 7,33 | 5,35 | 7,75 |
| 20 | 8,27 | 8,23 | 7,84 | 5,59 | 8,12 |
| 21 | 7,95 | 8,31 | 7,84 | 5,74 | 8,15 |
| 22 | 7,71 | NA | 7,77 | 6,19 | NA |
| 23 | 7,97 | 8,56 | 7,56 | 5,36 | 8,27 |
| 24 | 8,22 | 7,91 | 7,70 | 5,08 | 7,89 |
| 25 | 5,77 | 5,59 | 5,04 | <4,49 | 5,41 |

5 Ejemplo 4

Biodisponibilidad

Ensayo de permeabilidad de Caco-2 para la absorción intestinal

10 La permeabilidad de los diferentes compuestos se evaluó de acuerdo con un protocolo de ensayo con Caco-2 como describen Augustijns y col. (Augustijns y col. (1998). Int. J. of Pharm, 166, 45-54), por el cual las células Caco-2 con un número de pasadas celulares entre 32 y 45 se hacen crecer en placas de cultivo de células de 24 pocillos durante 21 a 25 días. La integridad de la monocapa de células se comprueba midiendo la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). El ensayo se lleva a cabo a pH 7,4 y a una concentración del compuesto donante de 100 μ M.

Solubilidad acuosa a diferentes niveles de pH

15 La solubilidad en el equilibrio en disoluciones gastrointestinales simuladas en condiciones termodinámicas es una buena medida del perfil de solubilidad del compuesto en el estómago y en las diferentes partes del intestino. El fluido gástrico simulado (SGF) (sin pepsina) se fija a un pH de 1,5. Los fluidos intestinales simulados (SIF) (sin sales

biliares) se fijan a pH 5, pH 6,5, pH 7 y pH 7,5. El protocolo experimental usó microplacas de fondo plano de 96 pocillos en las que se añade 1 mg de compuesto por pocillo (disolución madre en metanol), y se evaporan hasta sequedad. Los compuestos se vuelven a solubilizar en SGF y SIF y se incuban toda la noche en un dispositivo de agitación horizontal a 37°C. Después de filtrar, se determinan las concentraciones de compuesto mediante espectrofotometría UV.

Análisis de unión de proteínas:

Se sabe que las proteínas del suero humano como la albúmina (HSA) o la glucoproteína ácida alfa-1 (AAG) se unen a muchos fármacos, dando como resultado una posible disminución de la eficacia de esos compuestos. A fin de determinar si los presentes compuestos serían afectados de forma adversa por esta unión, se midió la actividad anti-VIH de los compuestos en presencia de suero humano, evaluando así el efecto de la unión de los inhibidores de proteasa a esas proteínas.

Disponibilidad oral en la rata

El compuesto se formuló como una disolución o suspensión de 20 mg/ml en DMSO, PEG400 o ciclodextrina al 40% en agua. Para la mayoría de los experimentos en la rata (ratas macho y hembra), se formaron tres grupos de dosificación: 1/ una sola dosis intraperitoneal de 20 mg/kg usando formulación en DMSO; 2/ una sola dosis oral de 20 mg/kg usando la formulación en PEG400, y 3/ una sola dosis oral de 20 mg/kg usando la formulación en PEG400. Se tomaron muestras de sangre a intervalos de tiempo regulares después de la dosificación, y se determinaron las concentraciones de fármaco en el suero usando un procedimiento bioanalítico de LC-MS. Las concentraciones séricas se expresaron en ng/mg. Se determinó la concentración sérica a los 30 minutos (30') y a las 3 horas (180'), ya que estos valores reflejan el grado de la absorción (30') y la velocidad de eliminación (180').

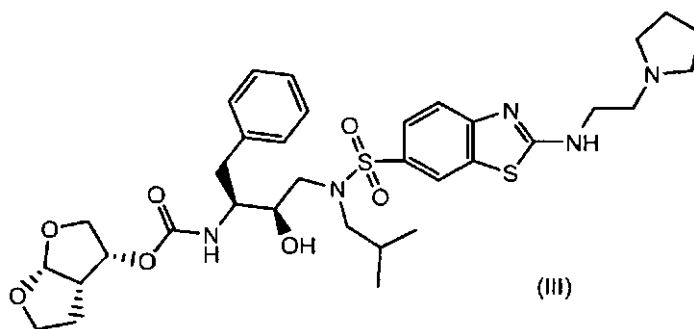
Reforzamiento de la biodisponibilidad sistémica

Con el tipo descrito de compuestos (inhibidores de proteasa), se sabe que la inhibición de los procesos de degradación metabólica puede aumentar notablemente la disponibilidad sistémica reduciendo el metabolismo de primera pasada en el hígado y el aclaramiento metabólico del plasma. Este principio de "reforzamiento" se puede aplicar en un marco clínico a la acción farmacológica del fármaco. Este principio también se puede explorar tanto en la rata como en el perro mediante la administración simultánea de un compuesto que inhiba las enzimas metabólicas Cyt-P450. Son bloqueadores conocidos, por ejemplo, ritonavir y ketoconazol. La dosificación de una sola dosis oral de ritonavir a 5 mg/kg en la rata y en el perro puede dar como resultado un incremento de la disponibilidad sistémica.

Ensayo de hipersensibilidad de los compuestos según la invención

Se llevaron a cabo estudios para ensayar la aparición de eritema y edema en perros. El compuesto que tiene la fórmula estructural (II) se administró oralmente a perros Beagle en una formulación apropiada como un diseño de estudio de una sola dosis, de aumento de la dosis. A fin de lograr exposiciones sistémicas elevadas, se coadministró un compuesto denominado reforzante (ritonavir, RTV). Se tomaron muestras de sangre en puntos de tiempo regulares tras la dosificación. Se registraron signos clínicos al menos una vez al día durante el período de tratamiento y seguimiento (durante al menos 24 horas). Los síntomas se graduaron en una escala de 1-3, siendo 0 la ausencia de síntomas, 1 leve, 2 moderado, 3 grave, 4 muy grave. Se puso especial atención a la aparición de eritema y edema.

La concentración del compuesto que tiene fórmula (II) en el plasma de los perros se determinó usando un método de LC-MS/MS. Los datos sin tratar se usaron para calcular los parámetros farmacocinéticos estándar (por ejemplo AUC) como una medida de la exposición sistémica. La exposición sistémica para el compuesto que tiene la fórmula (II) se comparó con la exposición de un compuesto de referencia que tiene la fórmula estructural (III), en experimentos similares de una sola dosis en perros, en ausencia de un reforzante (ritonavir).



La tabla más abajo proporciona exposición plasmática comparativa al compuesto que tiene la fórmula (II) y al compuesto que tiene la fórmula (III) en estos perros, con las observaciones asociadas sobre eritema y edema.

Sorprendentemente, se encontró que el compuesto que tiene la fórmula estructural II no indujo eritema ni edema en experimentos de una sola dosis en perros, mientras que el compuesto que tiene la fórmula (III) sí indujo estos signos clínicos.

| Compuesto | Dosis (mg/kg) | AUC (ng.h/ml) | Eritema/edema |
|--|---------------|---------------|---------------|
| Compuesto que tiene la fórmula (II) + RTV* | 20 | 7747** | No |
| | 40 | 23016** | No |
| | 80 | 23016** | No |
| Compuesto de referencia que tiene la fórmula (III) | 10 | 47-238 | No |
| | 40 | 3319-5088 | No |
| | 80 | 7366-15998 | Sí |
| | 120 | 10204-27507 | Sí |
| * RTV: coadministración de ritonavir ("reforzante") para incrementar la exposición del compuesto que tiene la fórmula (II) | | | |
| * AUC media calculada de 4 animales | | | |

5 Comparación de los efectos de eritema/edema del compuesto III con el perfil del compuesto II

Compuesto III:

En un estudio de aumento de dosis única/tolerancia de toxicología de dosis repetida durante cinco días en perro beagle, uno de dos machos y una de dos hembras tratados con el compuesto III mostraron eritema general al nivel de dosis más alta de 80 mg/kg/día después de cinco días consecutivos de tratamiento.

10 En un estudio de toxicología de 28 días en perros beagle, la mayoría de los animales tratados con el compuesto III mostraron un enrojecimiento ligero a grave de la piel (eritema; general o maculado) a todos los niveles de dosis. Al nivel de dosis baja de 40 mg/kg/día, estos síntomas empezaron a aparecer en la tercera semana del estudio; para niveles de dosis de 80 y 120 mg/kg/día, estos efectos estuvieron presentes desde el comienzo del estudio. En la mayoría de los casos, el eritema estuvo acompañado de hinchamiento (edema) en la cabeza, ojos y/o orejas, y en algunos casos de hinchamiento nodular en la cabeza, hocico, región cervical, abdomen, orejas y/o patas. Estos hallazgos aparecieron poco después de la dosificación, fueron de naturaleza transitoria, fueron máximos entre aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosificación, desapareciendo después. Hubo una gran variación interindividual en esta respuesta, sin relación de respuesta frente a la dosis. Los estudios mecanísticos para aclarar la causa del eritema no fueron indicativos de un mecanismo de acción basado en histaminas.

20 En un estudio de toxicología de perros de 3 meses oral con el compuesto III en perro beagle, se observó eritema ligero a grave de la piel, acompañado de hinchamiento, en la mayoría de los animales dosificados a 120 mg/kg/día, durante todo el período de tratamiento. En algunos casos, estos síntomas comenzaron como eritema maculado y/o hinchamiento nodular, y progresaron hasta eritema difuso/general e hinchamiento. Los signos fueron predominantemente visibles en áreas con pelaje delgado/escaso, incluyendo las orejas, región periorbital y el abdomen. Los hallazgos fueron transitorios, con gravedad máxima alrededor de una hora después de la dosificación, y desaparecieron o disminuyeron a gravedad menor hacia las 4 horas después de la administración. Después de 5 semanas de tratamiento, uno de cuatro machos dosificados a 40 mg/kg/día mostró eritema general. No se observó eritema o edema en ninguno de los animales al nivel de dosis de 10 mg/kg/día.

Compuesto II:

30 En un estudio de aumento de dosis única/de toxicología de perros de dosis repetida de 5 días, se trataron perros beagle con el compuesto II según la actual invención a niveles de dosis de 40 hasta 144 mg/kg/día. No se observaron signos de edema o eritema en ninguno de los animales en el estudio.

En un estudio de toxicología de 1 mes subsiguiente con el compuesto II a niveles de dosis de 5, 20 y 40 mg/kg/día en perros beagle, no se observó eritema ni edema durante el período de estudio.

35 Por tanto, la administración oral de compuesto III produjo eritema y edema en el perro beagle, como se observa por las observaciones clínicas, en estudios de toxicología de hasta 1 mes de duración. Aunque la incidencia de estos hallazgos parece aumentar al aumentar la duración de la dosificación y del nivel de dosis, hubo una gran variación

interindividual en la gravedad del efecto. Por el contrario, la administración oral de compuesto II no indujo eritema y/o edema en el perro beagle en estudios de toxicología de hasta 1 mes de duración.

Farmacocinética del compuesto II y efecto de refuerzo de ritonavir en perros beagle machos alimentados después de la administración oral única de compuesto II a 10 ó 40 mg/kg.

5 El presente estudio se llevó a cabo para estudiar la farmacocinética plasmática del compuesto II en perros beagle machos después de la administración oral única de dosis de 10 y 40 mg/kg, y evaluar el efecto reforzante potencial de ritonavir, dosificado a 10 mg/kg dos veces al día, sobre la biodisponibilidad del compuesto II.

10 Perros beagle (7-11 kg de peso corporal) se dosificaron después de la alimentación. Tanto el compuesto II como el ritonavir se administraron mediante sonda de una disolución oral. Todos los animales recibieron primero el compuesto II solo, y después de un período de reposo de una semana, la combinación de ritonavir y compuesto II en la mañana. La dosificación de ritonavir se repitió en la noche y en la mañana del siguiente día. Se tomaron muestras de plasma para medir las concentraciones de compuesto II y de ritonavir hasta 32 horas después de la dosificación del compuesto II.

15 Los resultados del estudio demuestran que ritonavir es un potenciador farmacocinético potente para el compuesto II en perros. Tanto la exposición plasmática total (AUC) como las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) del compuesto II aumentaron notablemente después de la coadministración con una dosificación dos veces al día de 10 mg/kg de ritonavir, como se indica en la Tabla 4 y en la Figura 1, que representan las gráficas de la concentración plasmática media frente al tiempo para el compuesto II con y sin coadministración de ritonavir.

20 Tabla 4: Biodisponibilidad relativa (F_{rel}) de compuesto II a 10 y 40 mg/kg en perros beagle, con y sin coadministración de ritonavir

| Tratamiento | 10 mg/kg de compuesto II | | | 40 mg/kg de compuesto II | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|
| | sin Ritonavir | con Ritonavir | Relación o F_{rel} (%) | sin Ritonavir | con Ritonavir | Relación o F_{rel} (%) |
| C_{max} (ng/ml) | 123 | 879 | 7,1 | 1194 | 4223 | 3,6 |
| $AUC_{0-\infty}$ (h.ng/ml) | 330 | 4373 | 1378% | 2293 | 23625 | 1083% |

25 Las AUCs aumentaron alrededor de 10 veces, mientras que C_{max} aumentó 4 a 7 veces. Esto último indica una absorción mejorada y un efecto reducido de la primera pasada para el compuesto II en presencia de ritonavir. El mayor incremento en la AUC indica que el efecto principal de ritonavir es la reducción de la velocidad de eliminación del compuesto II.

Comprimidos recubiertos con película

Preparación del núcleo del comprimido

30 Una mezcla de 100 g de principio activo, en este caso un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezcló bien y después se humedeció con una disolución de 5 g de dodecilsulfato sódico y 10 g de polivinilpirrolidona en alrededor de 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamizó, se secó y se tamizó otra vez. Después se añadieron 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. El conjunto se mezcló bien y se comprimió en comprimidos, dando 10.000 comprimidos, comprendiendo cada uno 10 mg del principio activo.

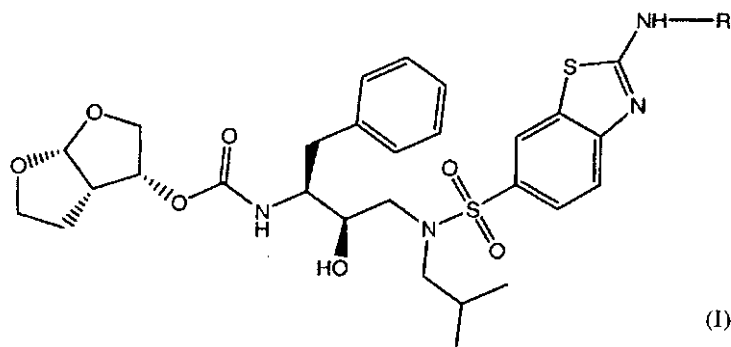
Recubrimiento

35 A una disolución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añadió una disolución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Después se añadieron 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se fundieron 10 g de polietilenglicol y se disolvieron en 75 ml de diclorometano. Esta última disolución se añadió a la primera y después se añadieron 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada, y el conjunto se homogeneizó. Los núcleos de los comprimidos se recubrieron con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



una sal, forma estereoisómera o mezclas estereoisómeras del mismo, en el que

5 R es un anillo de piperidina o pirrolidina que está opcionalmente sustituido en uno o más de los miembros anulares con alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, -C(=O)-alquil C₁₋₆-amino-alquilo de C₁₋₆, -C(=O)-alquil C₁₋₆-Het¹, -C(=O)-alquil C₁₋₆-Het², bencilo, fenilo, o alquilo de C₁₋₆ sustituido con Het², en los que

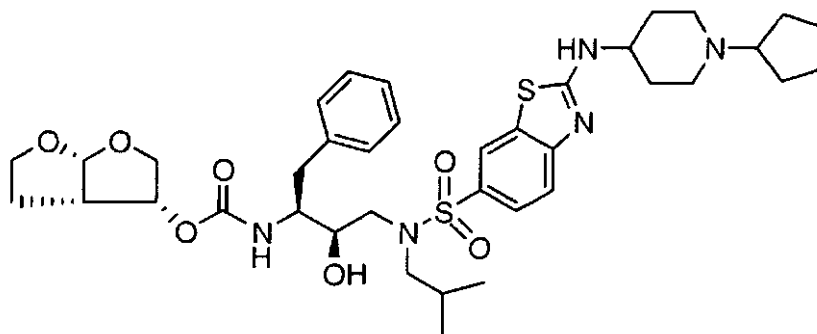
Het¹ se define como un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros anulares, que contiene uno o más miembros anulares heteroatómicos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; y en los que

10 Het² se define como un heterociclo monocíclico aromático que tiene 5 a 6 miembros anulares, que contiene uno o más miembros anulares heteroatómicos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es un anillo de piperidina sustituido en el átomo de N en el anillo con cicloalquilo de C₃₋₇.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que cicloalquilo de C₃₋₇ es cicloalquilo de C₅.

15 4. Un compuesto según la reivindicación 3, que tiene la fórmula (II)



5. Un compuesto según la reivindicación 4, que tiene el nombre químico éster hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ílico del ácido (1-bencil-3-[[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-6-sulfonil]-isobutil-amino]-2-hidroxi-propil)-carbámico.

20 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y un excipiente farmacéuticamente tolerable.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso como un medicamento.

8. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para tratar o combatir infección o enfermedad asociada con infección por retrovirus multirresistente en un mamífero.

25 9. Una composición que comprende (a) un compuesto de fórmula (I) o (II) según las reivindicaciones 1 a 5, y (b) un segundo agente antirretroviral para el uso simultáneo, separado o secuencial.

10. Una composición según la reivindicación 9, en la que el segundo agente es ritonavir.

11. Una composición según la reivindicación 10, en la que el compuesto de fórmula II es éster hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ílico del ácido (1-bencil-3-[[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-ilamino)-benzotiazol-6-sulfonil]-isobutil-amino]-2-hidroxi-propil)-carbámico.

Media

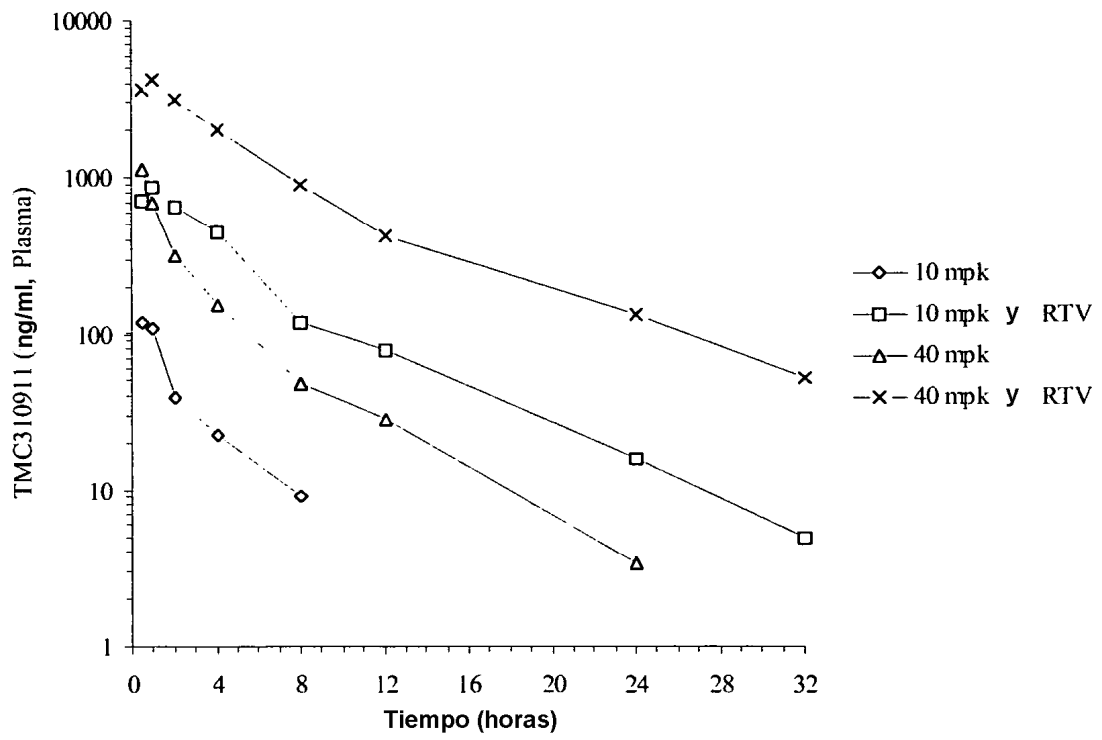


Figura 1