

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 790**

51 Int. Cl.:

C07C 311/37 (2006.01)

C07C 311/40 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2007 E 07729647 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2029526**

54 Título: **Derivados relacionados con lisina como inhibidores de la aspartil proteasa de VIH**

30 Prioridad:

30.05.2006 EP 06114672

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.10.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**JONCKERS, TIM HUGO MARIA;
DIERYNCK, INGE;
LAST, STEFAAN JULIEN y
DE KOCK, HERMAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 511 790 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Derivados relacionados con lisina como inhibidores de la aspartil proteasa de VIH.

5 La presente invención se refiere a derivados relacionados con lisina, su uso como inhibidores de la proteasa, en particular como inhibidores de la aspartil proteasa de VIH, procedimientos para su preparación así como composiciones farmacéuticas y estuches de diagnóstico que las comprenden. La presente invención también se refiere a las asociaciones de los presentes derivados relacionados con lisina con otro agente anti-retroviral. Se refiere además a su uso en pruebas como compuestos de referencia o como reactivos.

10 El virus que causa el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es conocido por diferentes nombres, incluyendo virus de linfocitos T III (HTLV-III) o virus asociado a linfadenopatía (LAV, por sus siglas en inglés) o virus relacionado con el SIDA (ARV, por sus siglas en inglés) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Hasta ahora, se han identificado dos familias distintas, es decir, VIH-1 y VIH-2. De ahora en adelante, se usará VIH para indicar de manera genérica estos virus.

15 Una de las rutas críticas en un ciclo de vida retroviral es el tratamiento de precursores de poliproteínas mediante proteasa aspártica. Por ejemplo, la proteína vírica *gag-pol* de VIH se trata mediante proteasa del VIH. Se requiere el correcto tratamiento de las poliproteínas precursoras por la proteasa aspártica para el ensamblaje de viriones infecciosos, haciendo así que la proteasa aspártica sea una diana atractiva para la terapia antivírica. En particular para tratamiento de VIH, la proteasa del VIH es una diana atractiva.

20 Los inhibidores de la proteasa del VIH (los PI, por sus siglas en inglés) se administran comúnmente a pacientes de SIDA junto con otros compuestos anti-VIH tales como, por ejemplo inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (los NRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de la fusión tales como T-20 u otros inhibidores de las proteasas. A pesar del hecho de que estos compuestos antirretrovíricos son muy útiles, presentan una limitación común, es decir, las enzimas diana en VIH pueden mutar de tal manera que los fármacos conocidos llegan a ser 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.

30 La resistencia de los retrovirus, y en particular VIH, contra los inhibidores es una causa principal de fracaso de la terapia. Por ejemplo, la mitad de los pacientes que reciben tratamiento asociado anti-VIH no responden completamente al tratamiento, principalmente debido a la resistencia del virus a uno o más fármacos usados. Por otra parte, se ha demostrado que el virus resistente es transmitido a individuos recién infectados, dando como resultado opciones de terapia gravemente limitadas para estos pacientes no tratados anteriormente con este fármaco. Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica de nuevos compuestos para terapia de retrovirus, más en particular para terapia para el SIDA. La necesidad en la técnica es aguda en particular para compuestos que son activos no sólo en tipo de VIH natural, sino también en el VIH resistente cada vez más común.

35 Los compuestos antirretrovíricos conocidos, con frecuencia administrados en un tratamiento asociado, causarán finalmente resistencia como se indicó anteriormente. Esto con frecuencia puede forzar al médico a aumentar los niveles en plasma de los fármacos activos para que dichos compuestos antirretrovíricos vuelvan a ganar eficacia contra los VIH mutados. La consecuencia de lo cual es un incremento muy indeseable en carga de medicamentos. Aumentar los niveles en plasma también puede conducir a un riesgo incrementado de no adhesión al tratamiento con la terapia prescrita. Así, no sólo es importante tener compuestos que muestren actividad para un amplio intervalo de mutantes de VIH, también es importante que haya poca variación o ninguna en la relación entre actividad frente a virus del VIH mutante y actividad frente a virus del VIH de tipo natural (también definido como resistencia al plegado o FR, por sus siglas en inglés) por un amplio intervalo de cepas del VIH mutantes. Como tales, un paciente puede permanecer con el mismo tratamiento asociado durante un periodo de tiempo mayor puesto que aumentará la probabilidad de que un virus del VIH mutante sea sensible a los ingredientes activos.

45 Encontrar compuestos con una alta potencia en el tipo natural y en una amplia variedad de mutantes es también importante puesto que la carga de medicamentos se puede reducir si los niveles terapéuticos se mantienen en un mínimo. Una manera de reducir esta carga de medicamentos es encontrar compuestos anti-VIH con buena biodisponibilidad, es decir, un perfil farmacocinético y metabólico favorable, de manera que la dosis diaria se pueda minimizar y por consiguiente también el número de medicamentos que se toman.

50 Otra característica importante de un buen compuesto anti-VIH es que la unión de proteína plasmática del inhibidor tenga un efecto mínimo o incluso ningún efecto sobre su potencia.

Hasta ahora, varios inhibidores de las proteasas están en el mercado o se están desarrollando como, por ejemplo, amprenavir (APV), saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV) y darunavir (TMC114).

55 Aunque estos inhibidores de las proteasas presentan excelentes propiedades, hay una alta necesidad médica constante de nuevos inhibidores de las proteasas que puedan combatir un amplio espectro de mutantes de VIH con poca variación en la resistencia al plegado, que tengan una buena biodisponibilidad y experimenten poco efecto o

ninguno sobre su potencia debido a unión de proteína plasmática.

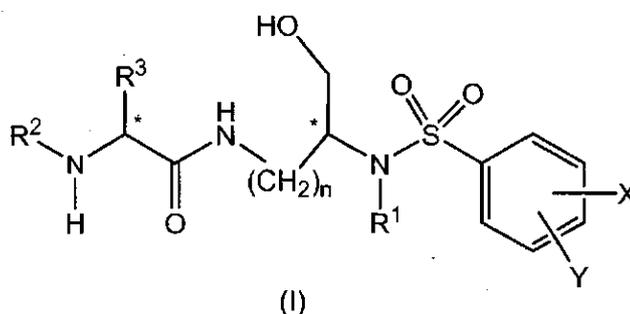
D1 (Stranix et al., Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol 6, nº 13, (2.006), pág. 3.459-3.462) describe una serie de análogos de sulfonamida lisina que soportan aminoácidos *Nε*-acil-aromáticos sintetizados usando una ruta de síntesis eficaz.

5 D2 (patente de EE.UU. 2006/0025592) describe compuestos a base de lisina que presentan buena solubilidad y biodisponibilidad; los compuestos tienen una unidad fisiológicamente escindible, según lo cual con la escisión de la unidad, el compuesto puede liberar un inhibidor de proteasas del VIH.

10 D3 (patente internacional WO 02/064551) describe inhibidores de proteasas del VIH basados en derivados de aminoácidos, en particular derivados de L-lisina sustituidos con *Nε*-aminoácido, que poseen propiedades inhibitoras de la aspartil proteasa.

Se ha encontrado sorprendentemente que un compuesto de la fórmula (I) mostró una actividad antivirica aumentada comparado con por ej., amprenavir, lopinavir, nelfinavir o ritonavir cuando se ensaya en una cepa mutante del VIH.

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



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

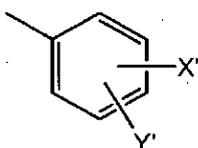
en la que n es 3 ó 4,

en la que X es H e Y es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con un nitrógeno o

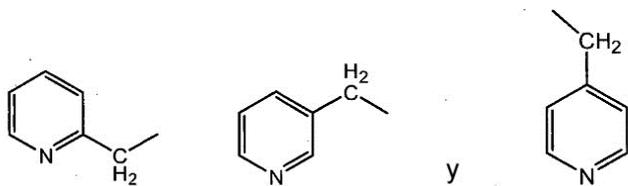
20 en la que X e Y son el mismo y son cada uno un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con un nitrógeno,

en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en: un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquímica del mismo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquímica del mismo,

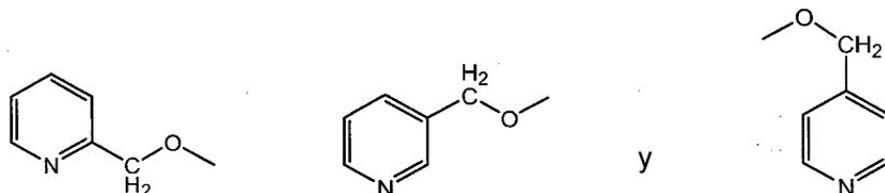
25 en la que R² se selecciona del grupo que consiste en: H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo de la fórmula R_{2A}-CO-, seleccionándose R_{2A} del grupo que consiste en: un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquímica del mismo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquímica del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahidro-3-furaniloxi, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, piperidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, Acetil-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH₃OC₆H₄CH₂-, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, (CH₃CH₂)₂N-, (CH₃CH₂CH₂)₂N-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, C₆H₅CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridil-, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula:



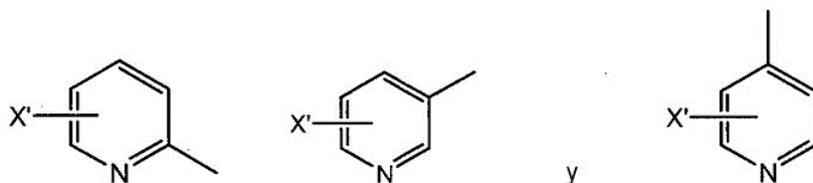
35 un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en:



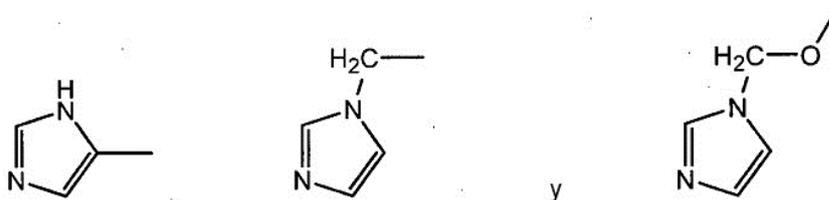
un grupo picoliloxi seleccionado del grupo que consiste en:



5 un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

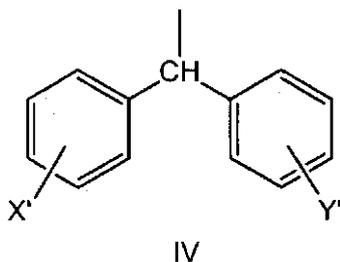


10 en la que X' e Y', iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en: H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

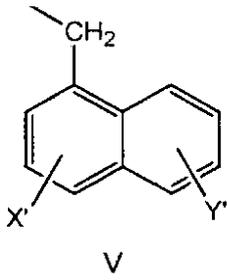
en la que R⁴ y R⁵, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en: H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

15 en la que R³ se selecciona del grupo que consiste en:

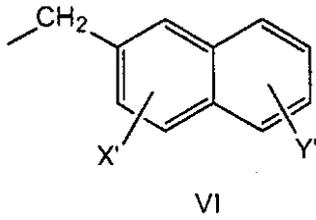
un grupo difenilmetilo de la fórmula IV:



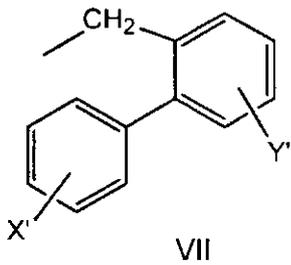
un grupo naftil-1 -CH₂- de la fórmula V:



un grupo naftil-2-CH₂- de la fórmula VI:

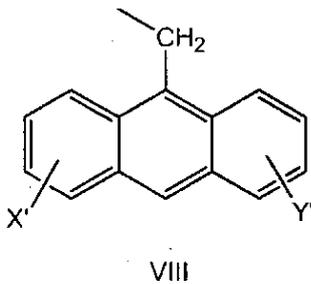


un grupo bifenilmetilo de la fórmula VII:

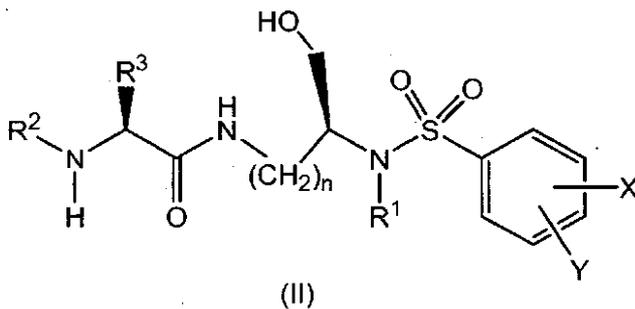


5

y un grupo (antracen-9-il)-metilo de la fórmula VIII:

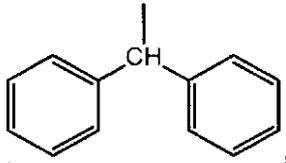


10 Preferiblemente, los compuestos según la invención presentan la siguiente forma estereoisomérica como se representa en la fórmula (II):



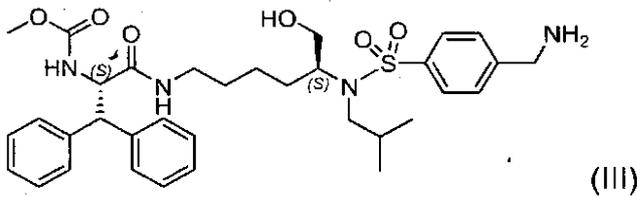
Se prefieren los compuestos en los que R¹ es iso-butilo y n= 4; más se prefieren los compuestos en los que R² es

CH₃O₂C- e incluso se prefieren más los compuestos en los que R³ es



mientras los compuestos más preferidos son aquéllos en los que X es H e Y es -CH₂NH₂.

El compuesto más preferido se representa por la fórmula (III):



5 Además, la presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas, que como constituyentes activos contienen una dosis eficaz de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I, II o III) además de excipientes y coadyuvantes farmacéuticamente inocuos, habituales. Las preparaciones farmacéuticas contienen normalmente 0,1 a 90% en peso de un compuesto de la fórmula (I, II o III). Las preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de una manera conocida de por sí para un experto en la materia. Para este fin, al menos uno de un compuesto de la fórmula (I, II o III), junto con uno o más excipientes y/o coadyuvantes farmacéuticos sólidos o líquidos y, si se desea, junto con otros compuestos activos farmacéuticos, se llevan a una forma de administración o forma farmacéutica adecuada que se puede usar después como un producto farmacéutico en medicina humana o medicina veterinaria.

10 Los productos farmacéuticos, que contienen un compuesto según la invención, se pueden administrar por vía oral usando por ej., incluyendo suspensiones, cápsulas, comprimidos, sobrecitos, disoluciones, suspensiones, emulsiones; por vía parenteral usando por ej., técnicas de inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrasternal o infusión intravenosa; por vía rectal usando por ej., supositorios; por vía intravaginal; por inhalación o por vía tópica. Siendo la administración preferida dependiente de los casos individuales por ej., el transcurso particular del trastorno que se tiene que tratar. Se prefiere administración oral.

15 El experto en la materia está familiarizado sobre la base de su conocimiento experto con los coadyuvantes, que son adecuados para la formulación farmacéutica deseada. Además de los disolventes, agentes formadores de gel, bases de supositorios, coadyuvantes de comprimidos y otros portadores de compuestos activos, también son útiles antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores del sabor, conservantes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de medicamento de liberación lenta, sustancias tampón o colorantes.

20 Para una forma de administración oral, se mezclan compuestos de la presente invención con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizantes o diluyentes inertes, y se llevan mediante los métodos habituales a las formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de portadores inertes adecuados son: goma arábiga, magnesita, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular, almidón de maíz. En este caso, la preparación se puede llevar a cabo tanto como gránulos secos como como húmedos. Excipientes o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Disolventes adecuados para disoluciones acuosas o alcohólicas son: agua, etanol, disoluciones de azúcar o mezclas de los mismos. Polietilenglicoles y polipropilenglicoles también son útiles como coadyuvantes adicionales para otras formas de administración.

25 Para administración subcutánea o intravenosa, los compuestos activos, si se desea con las sustancias habituales por lo tanto tales como solubilizantes, emulsionantes o coadyuvantes adicionales, se llevan a disolución, suspensión, o emulsión. Los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) también se pueden liofilizar y usar los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la producción de preparaciones de inyección o infusión intravenosa. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, disolución salina fisiológica o alcoholes, por ej., etanol, propanol, glicerol, además también disoluciones de azúcar tales como disoluciones de glucosa o manitol, o alternativamente mezclas de los diversos disolventes mencionados.

30 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en forma de aerosoles o pulverizaciones son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la fórmula (I, II o III) o sus sales fisiológicamente tolerables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de dichos disolventes. Si se requiere, la formulación también puede contener adicionalmente otros coadyuvantes

farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes así como un propelente. Dicha preparación contiene habitualmente el compuesto activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 50%, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

5 Debido a sus propiedades farmacológicas favorables, en particular su actividad contra las enzimas proteasas de VIH con resistencia a múltiples fármacos, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de los individuos infectados por VIH y para la profilaxis de estos individuos.

10 El tratamiento profiláctico puede ser ventajoso en casos en que se haya sometido un individuo a un alto riesgo de exposición a un virus, como puede ocurrir cuando el individuo ha estado en contacto con un individuo infectado en el caso de que haya un alto riesgo de transmisión vírica. Como ejemplo, la administración profiláctica de dichos compuestos sería ventajosa en una situación en que un trabajador sanitario haya estado expuesto a sangre de un individuo infectado por VIH, o en otras situaciones en el caso en que un individuo esté comprometido en actividades de alto riesgo que exponen potencialmente a ese individuo a VIH.

15 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 medida por, o depende de, la enzima proteasa. Las condiciones que se pueden prevenir o tratar con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, tratar un amplio intervalo de estados de infección por VIH: SIDA, ARC (Complejo Relacionado con el SIDA), tanto sintomático como asintomático, y exposición real o potencial a VIH. Los compuestos de la presente también son útiles para tratar linfadenopatía generalizada progresiva, síndrome de Kaposi, púrpura trombocitopénica, enfermedades neurológicas relacionadas con el SIDA tales como complejo de demencia asociada al SIDA, esclerosis múltiple, paraparesia tropical y también enfermedades positivas para anticuerpos anti-VIH y positivas para VIH, incluyendo dichas enfermedades en pacientes asintomáticos. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de infección por VIH después de exposición sospechada en el pasado a VIH por, por ej., transfusión de sangre, intercambio de fluidos corporales, picaduras, pinchazos accidentales con agujas o exposición a sangre del paciente durante la cirugía. El término prevención incluye profilaxis de infección por VIH y profilaxis de la evolución de infección por VIH a SIDA.

25 Los compuestos de la presente invención o cualquier derivado de los mismos se pueden usar, por lo tanto, como medicinas contra las enfermedades ya mencionadas. Dicho uso como medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a individuos infectados por VIH de una cantidad eficaz para combatir las enfermedades asociadas a VIH y otros retrovirus patógenos, especialmente VIH-1. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento útil para tratar las enfermedades asociadas a VIH y otros retrovirus patógenos, en particular medicamentos útiles para tratar pacientes infectados con virus del VIH con resistencia a múltiples fármacos.

30 En una realización preferida, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I, II o III) o cualquier derivado del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o combatir la infección o enfermedad asociada a infección por retrovirus con resistencia a múltiples fármacos en un mamífero, en particular infección por VIH-1. Así, la invención también se refiere a un método para tratar una infección retroviral, o una enfermedad asociada a infección por retrovirus con resistencia a múltiples fármacos que comprende administrar a un mamífero con necesidad de los mismos una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I, II o III) o un derivado de los mismos.

35 En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de la fórmula (I, II o III) o cualquier derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para inhibir una proteasa de un retrovirus con resistencia a múltiples fármacos en un mamífero infectado con dicho retrovirus, en particular retrovirus de VIH-1.

40 En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de la fórmula (I, II o III) o cualquier derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para inhibir replicación retroviral con resistencia a múltiples fármacos, en particular replicación de VIH-1.

45 También, se puede usar la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de la presente invención como una medicina. Así, la presente invención también se refiere a un producto o una composición que contiene (a) un compuesto de la presente invención (según la fórmula (I, II o III)) y (b) otro compuesto antirretroviral, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones retrovirales, en particular, en el tratamiento de infecciones con retrovirus con resistencia a múltiples fármacos. Así, para combatir o tratar infecciones por VIH o la infección y enfermedad asociada a infecciones por VIH, tales como Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) o Complejo Relacionado con el SIDA (ARC, por sus siglas en inglés), los compuestos de esta invención se pueden co-administrar junto con por ejemplo, inhibidores de unión.

50 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar junto con moduladores de la metabolización después de aplicación del fármaco a un individuo. Estos moduladores incluyen compuestos que interfieren con la metabolización en citocromos, tales como citocromo P450. Algunos moduladores inhiben el citocromo P450. Se sabe que existen diversas isoenzimas de citocromo P450, uno de los cuales es citocromo P450 3A4. Ritonavir es un ejemplo de un modulador de la metabolización vía el citocromo P450. Los compuestos interesantes que tienen un efecto en el citocromo P450 incluyen los compuestos que contienen un resto tiazolilo,

imidazolilo o piridinilo. Dicho tratamiento asociado en diferentes formulaciones se puede administrar de manera simultánea, por separado o de manera secuencial. Alternativamente, dicha asociación se puede administrar como una sola formulación, según lo cual los ingredientes activos se liberan de la formulación de manera simultánea o por separado.

- 5 Dicho modulador se puede administrar en igual o diferente relación que el compuesto de la presente invención. Preferiblemente, la relación en peso de dicho modulador con relación al compuesto de la presente invención (modulador: compuesto de la presente invención) es 1:1 o inferior, más preferible la relación es 1:3 o inferior, convenientemente la relación es 1:10 o inferior, más convenientemente la relación es 1:30 o inferior.

- 10 La asociación puede proporcionar un efecto sinérgico, según lo cual la infectividad vírica y sus síntomas asociados se pueden prevenir, reducir sustancialmente o eliminar completamente. Las asociaciones de los compuestos de la fórmula (I, II o III) con otro inhibidor de la proteasa de VIH como inhibidor de citocromo P₄₅₀ pueden actuar de manera sinérgica, de una manera aditiva o de manera antagonista. Esto se puede evaluar en un ajuste experimental en el caso de que se mida la potencia de diferentes relaciones de los dos inhibidores de proteasa de VIH. Se pueden representar gráficamente los resultados en una gráfica de isoblograma según el método descrito por Chou and Talalay (*Adv. Enzyme Regul.* 22: 27-55, 1.984). La sinergia entre dos inhibidores significaría un tratamiento asociado más potente, pero sin aumento en efectos secundarios no deseados.

- 15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un estuche o contenedor que comprende un compuesto de la fórmula (I, II o III) en una cantidad eficaz para uso como un patrón o reactivo en un ensayo o prueba para determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial para inhibir proteasa de VIH, desarrollo de VIH o ambos. Este aspecto de la invención puede encontrar su uso en programas de investigación farmacéutica.

- 20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en pruebas fenotípicas de vigilancia de la resistencia, tales como pruebas recombinantes conocidas, en la gestión clínica de enfermedades que desarrollan resistencia tales como VIH. Un sistema de vigilancia de la resistencia útil en particular es una prueba recombinante conocida como el Antivirogram™. El Antivirogram™ es una prueba recombinante, de segunda generación, de alto rendimiento, altamente automatizada, que puede medir susceptibilidad, especialmente susceptibilidad vírica, para los compuestos de la presente invención. (Hertogs K, de Bethune MP, Miller V *et al. Antimicrob Agents Chemother*, 1.998; 42 (2): 269-276).

Se tiene que entender que los términos "proteasa de VIH" y "aspartil proteasa de VIH" se usan de forma intercambiable e incluyen la aspartil proteasa codificada por tipo 1 ó 2 de VIH.

- 30 "Grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono" incluye por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo.

"Grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono" incluye por ejemplo, iso-butilo, terc-butilo, 2-pentilo, 3-pentilo, etc.

Se tiene que entender que un "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono" incluye por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclociclohexilo (es decir, C₆H₁₁).

- 35 Siempre que el término "sustituido" se use en la definición de los compuestos de la fórmula (I, II o III), significa que indica que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión usando "sustituido" se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución de cómo resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico.

- 40 Las sales de compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, también se pueden encontrar sales que tienen un contraión farmacéuticamente inaceptable, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I), (II) o (III). Todas las sales, farmacéuticamente aceptables o no se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

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

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

- 55 Los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en su sal de

5 adición de metal o amina no tóxica por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalino-térreo, por ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ej., las sales de benzatina, N-metilo, -D-glucamina, hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

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

El término "sales" también comprende los hidratos y las formas de adición del disolvente, que pueden formar los compuestos de la presente invención. Ejemplos de dichas formas son por ej., hidratos, alcoholatos y similares.

10 El presente compuesto usado en la invención actual también pueden existir en su forma estereoquímicamente isómera, que define todos los compuestos posibles hechos de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero con diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. A menos que se mencione o se indique de otro modo, la denominación química de los compuestos incluye la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, que pueden poseer dichos compuestos.

15 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 en forma pura o en mezcla entre sí están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios como se mencionan en la presente memoria se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, el término 'estereoisoméricamente puro' se refiere a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso de estereoisómero de al menos 80% (es decir, 90% mínimo de un isómero y 10% máximo de los otros posibles isómeros) hasta un exceso de estereoisómero de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso de estereoisómero de 90% hasta 100%,
25 incluso más en particular que tiene un exceso de estereoisómero de 94% hasta 100% y lo más en particular que tiene un exceso de estereoisómero de 97% hasta 100%. Los términos 'enantioméricamente puro' y 'diastereoméricamente puro' se deberían entender de una manera similar, pero teniendo después en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

30 Las formas estereoisómeras puras de compuestos y compuestos intermedios usados en esta invención se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí por la cristalización selectiva de sus sales diastereómeras con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido alcanfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también pueden proceder de las correspondientes
35 formas estereoquímicamente isómeras puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán de manera ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

40 Los racematos diastereómeros de la fórmula (I, II o III) se pueden obtener por separado por métodos convencionales. Los métodos de separación física adecuados, que se pueden emplear de manera ventajosa, son por ejemplo cristalización selectiva y cromatografía, por ej., cromatografía de columna.

La configuración absoluta de cada centro asimétrico que puede estar presente en los compuestos de la fórmula (I) se puede indicar por las descripciones estereoquímicas R y S, correspondiendo esta notación R y S a las reglas descritas en Pure Appl. Chem. 1.976, 45,11-30.

45 Ejemplos

1. Procedimiento para la preparación de éster metílico del ácido (S)-(S)-(1-{5-[(4-Aminometil-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbámico (8)

Síntesis de éster terc-butílico del ácido (S)-(5-Benciloxicarbonilamino-6-hidroxi-hexil)-carbámico (2)

50 Se disolvió ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico (1) comercialmente disponible (14,89 g) en 120 ml de THF seco. Esta disolución se enfrió a -10°C. Se añadió lentamente BH₃ (80 ml, 1 M en THF) y se agitó la disolución resultante durante 1 hora por debajo de -5°C y se dejó que se calentara a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió rápidamente con MeOH, se evaporó a sequedad y se usó como tal en la siguiente reacción.

Síntesis de éster terc-butílico del ácido (S)-(5-amino-6-hidroxi-hexil)-carbámico (3)

5 El residuo de la primera reacción se disolvió en MeOH (150 ml) se añadió Pd/C (3 g). Se puso la mezcla en una atmósfera de H₂ y se hidrogenó durante la noche a TA. Se filtró la mezcla por una almohadilla de dicalita, se evaporó a sequedad. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía de columna usando EtOAc-MeOH (NH₃) 97-3 como eluyente. Después de evaporación se obtuvo un rendimiento total (por 2 etapas) de 75%.

Síntesis de éster terc-butílico del ácido (S)-(6-hidroxi-5-isobutilamino-hexil)-carbámico (4)

10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (S)-(5-amino-6-hidroxi-hexil)-carbámico (3) (6,85 g) en 200 ml de CH₂Cl₂. Se añadió isobutiraldehído (2,67 ml) y se agitó esta disolución durante 2 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 eq) y se agitó la disolución durante 2 horas a TA. Se lavó la disolución con NaHCO₃ sat. Se separó la fase orgánica láctea y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía de columna usando 99:1 de EtOAc (100%) a EtOAc-MeOH(NH₃) 99-1. como eluyente. Se evaporaron las fracciones que contenían el producto proporcionando 2,60 g (31%) del compuesto del título.

Síntesis de éster terc-butílico del ácido (S)-{5-[(4-ciano-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-carbámico (5)

15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (S)-(6-hidroxi-5-isobutilamino-hexil)-carbámico (4) (1,85 g) en 50 ml de CH₂Cl₂. Se añadieron trietilamina (1,05 eq) y cloruro de 4-cianobencenosulfonyl (1 eq) y se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió NaHCO₃ saturado (50 ml), se agitó bien la mezcla. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía de columna usando EtOAc-heptano (1-3) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron proporcionando (1,06 g, 36%) de un sólido.

20 Síntesis de (S)-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-4-ciano-N-isobutil-bencenosulfonamida (6)

Se disolvió éster terc-butílico del ácido (S)-{5-[(4-ciano-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-carbámico (5) (1,06 g) en 50 ml de MeOH. Se añadió HCl (5-6 N en i-prOH, 30 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a TA. Se evaporó la mezcla a sequedad y se usó como tal en la siguiente reacción.

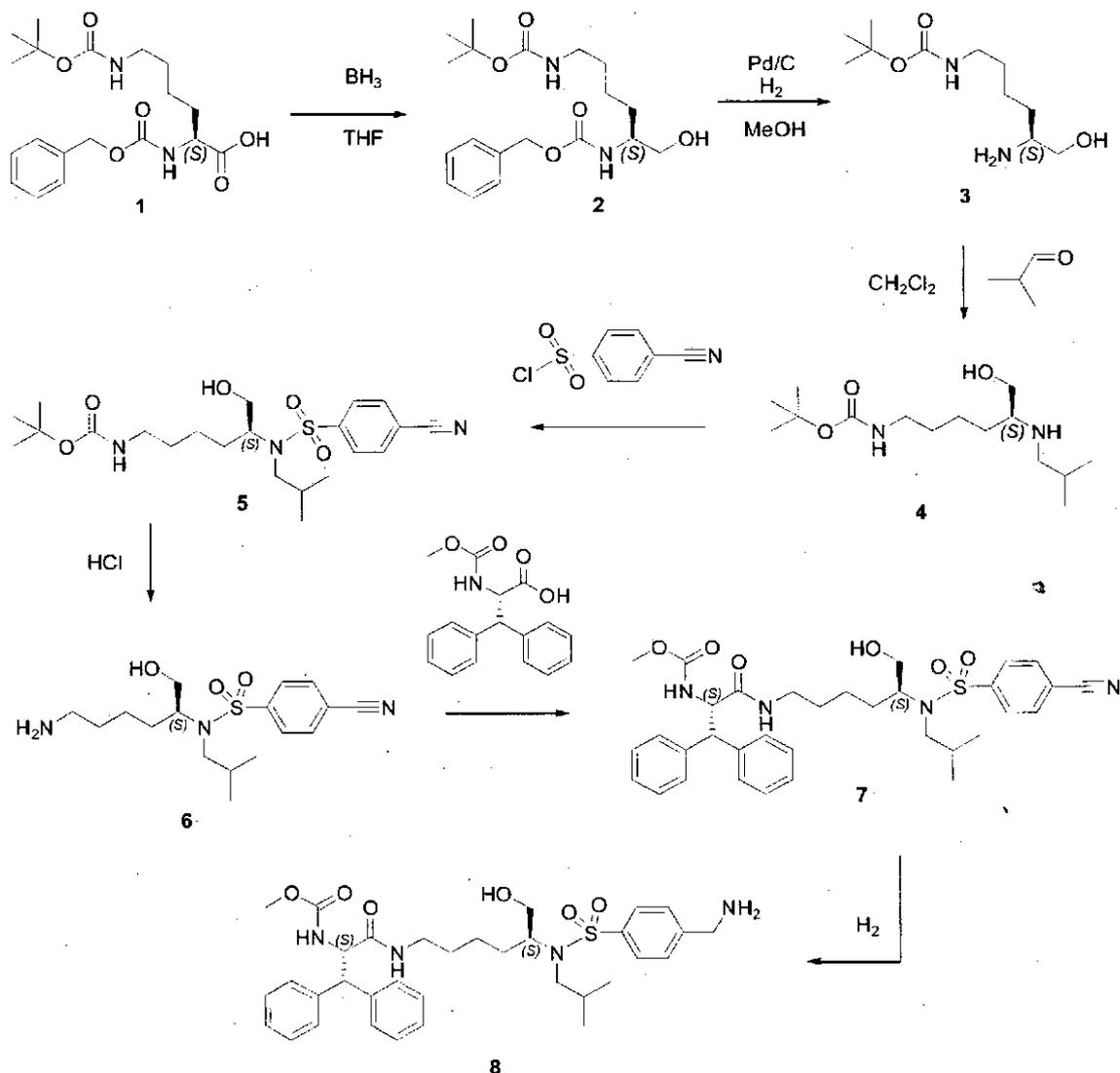
25 Síntesis de éster metílico del ácido (S)-(S)-(1-{5-[(4-ciano-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)carbámico (7)

30 Se disolvió (S)-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-4-ciano-N-isobutil-bencenosulfonamida (6) obtenida en la reacción previa en 50 ml de CH₂Cl₂. Se añadió BOP (1,2 eq) y trietilamina (5 eq). Después de 10 minutos, se añadió ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propiónico (1 eq) y se agitó la mezcla a TA durante 3 horas. LCMS indicó una reacción completa. Se lavó la mezcla de reacción con NaHCO₃ sat. Se lavó la fase acuosa de nuevo con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtró sobre dicalita y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía de columna con CH₂Cl₂-MeOH(NH₃) (97:3). Se evaporó a sequedad la fracción apropiada. (1,31 g, rendimiento del 84% por 2 etapas).

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-(S)-(1-{5-[(4-aminometil-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbámico (8)

35 Se suspendió éster metílico del ácido (S)-(S)-(1-{5-[(4-ciano-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil-carbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbámico (7) (1,31 g) en MeOH que contenía NH₃ (7 N). Se añadió una suspensión acuosa de Ra/Ni. La mezcla se puso en una atmósfera de H₂ y se agitó a TA. Cuando se completó la reacción, se evaporó la mezcla a sequedad y se purificó el residuo por HPLC-MS preparativa. Después de evaporación, se obtuvieron 0,435 g (34%) de un sólido blanco. LC-MS: m/z = 639; RMN de ¹H (CDCl₃): 7,78 ppm (d, J = 8,01, 2H); 7,45 ppm (d, J = 7,56, 2H); 7,35-7,15 ppm (m, 10H); 6,61 ppm (a s, 1H, NH); 5,58 ppm (d, J = 8,65, 1H, NH); 4,86 ppm (dd, J = 9,74, J = 9,66, 1H); 4,42 ppm (d, J = 10,65, 1H); 4,04 ppm (d, J = 15,42, 1H); 4,02 ppm (d, J = 15,58, 1H); 3,58 ppm (s, 3H); 3,57-3,52 (m, 4H); 3,11-2,8 (m, 3H); 2,45 (m, 1H); 1,89 (sept, J = 7,11, 1H); 1,34 ppm (m, 2H); 1,1 (m, 1H); 0,99-0,96 ppm (m, 6H); 0,95-0,75 (m, 2H).

40



2. Propiedades víricas de un compuesto de la invención actual.

5 El compuesto que tiene fórmula estructural (III) se ensayó en una prueba celular usando las células MT4-LTR-EGFP para actividad antivírica. La prueba demostró que el compuesto presenta potente actividad anti-VIH contra la cepa de VIH de laboratorio natural (WT IIB-2-001).

Debido a la aparición creciente de cepas de VIH resistentes a los fármacos, en el presente compuesto también se ensayó su potencia contra una cepa de VIH clínicamente aislada que alberga varias mutaciones. Estas mutaciones se asocian a la resistencia a los inhibidores de las proteasas y da como resultado virus que muestran diversos grados de resistencia cruzada fenotípica a los fármacos comercialmente disponibles en la actualidad tales como, por ejemplo, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir y amprenavir. La cepa vírica ensayada R13363 contenía mutaciones como se indica a continuación.

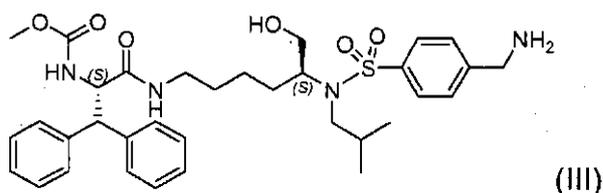
r13363	V003I, V032I, L035D, M036I, S037N, K043T, M046I, I047V, I050V, K055R, I057K, I062V, L063P, A071L, V082I, I085V, L090M, I093L
---------------	--

Se realizó la prueba celular según el siguiente procedimiento.

15 Se incubaron células MT4-LTR-EGFP infectadas por VIH o simuladas durante tres días en presencia de varias

5 concentraciones del compuesto según la invención. Como compuestos de referencia se usaron APV, IDV, RTV, NFV, TPV y LPV. En la infección, la proteína tat vírica activa el informador de GFP. Al final del periodo de incubación, se midió la señal de GFP. En las muestras de control del virus (en ausencia de inhibidor) se obtuvo la máxima señal de fluorescencia. La actividad inhibidora de los compuestos se controló en las células infectadas por virus y se expresaron como EC₅₀. Estos valores representan la cantidad del compuesto requerida para proteger el 50% de las células de infección por virus.

Para el compuesto según la invención con fórmula estructural (III)



10 se obtuvieron los siguientes valores pEC₅₀ sobre cepa r13363 de VIH de cepa natural (IIIB) y clínicamente aislada que alberga varias mutaciones

pEC ₅₀ IIIB	pEC ₅₀ -r13363
7,5	7,5

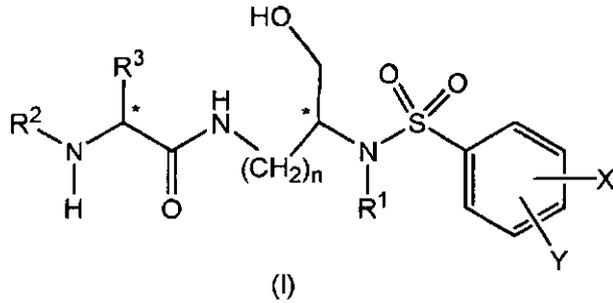
Para los compuestos de referencia APV, IDV, RTV, NFV, TPV y LPV se obtuvieron los siguientes valores pEC₅₀ sobre cepa r13363 de VIH de cepa natural (IIIB) y clínicamente aislada que alberga varias mutaciones.

	VIH-AVE-MT4LTREGFP-IIIB	VIH-AVE-MT4LTREGFP-r13363
	pEC ₅₀	pEC ₅₀
APV =	7,3	5,0
IDV =	7,4	6,4
RTV =	7,2	5,0
NFV =	7,2	5,8
TPV =	6,3	6,3
LPV =	7,9	6,2

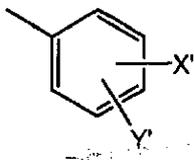
15

REIVINDICACIONES

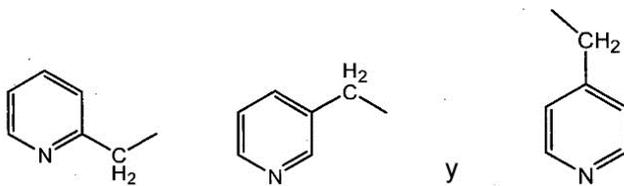
1. Un compuesto de la fórmula (I)



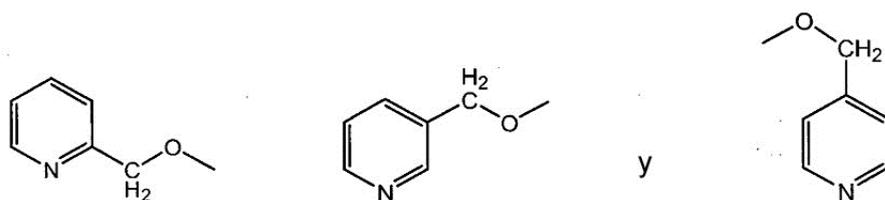
- 5 y cuando el compuesto de la fórmula I comprende un grupo amino, sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,
- en la que n es 3 ó 4,
- en la que X es H e Y es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un nitrógeno o
- 10 en la que X e Y son el mismo y son cada uno un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un nitrógeno,
- en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en: un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquímica del mismo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquílica del mismo,
- 15 en la que R² se selecciona del grupo que consiste en: H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo de la fórmula R_{2A}-CO-, seleccionándose R_{2A} del grupo que consiste en: un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquímica del mismo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquílica del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahidro-3-furaniloxi, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, Acetil-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 3-hidroxifenilo, 4-
- 20 hidroxifenilo, 4-CH₃OC₆H₄CH₂-, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, (CH₃CH₂)₂N-, (CH₃CH₂CH₂)₂N-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, C₆H₅CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridil-, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula



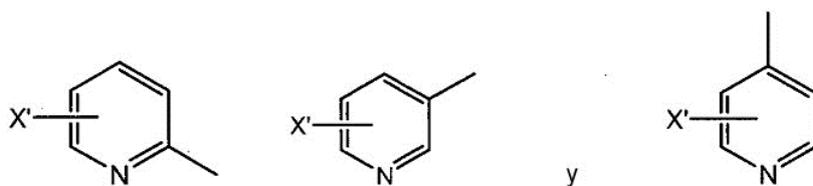
25 un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en:



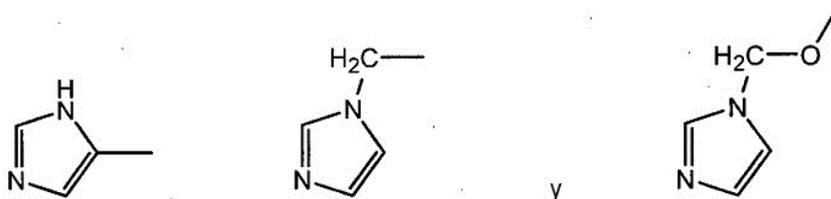
un grupo picoliloxi seleccionado del grupo que consiste en:



un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



5 un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

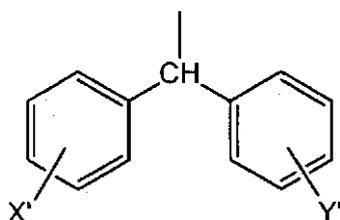


en las que X' e Y', iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en: H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

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

en la que R³ se selecciona del grupo que consiste en:

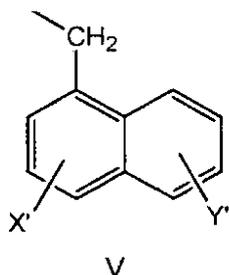
un grupo difenilmetilo de la fórmula IV:



15

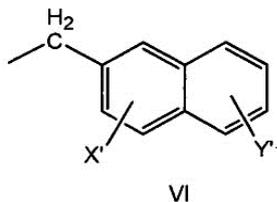
IV

un grupo naftil-1-CH₂- de la fórmula V:

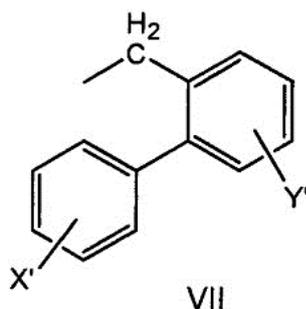


V

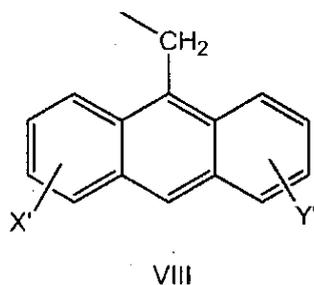
un grupo naftil-2-CH₂- de la fórmula VI:



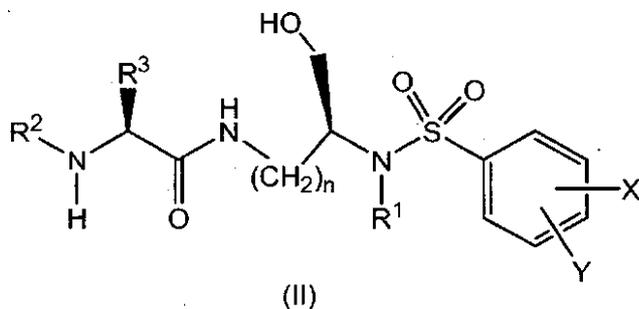
un grupo bifenilmetilo de la fórmula VII:



5 y un grupo (antracen-9-il)-metilo de la fórmula VIII:



2. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):



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

en la que n es 3 ó 4,

en la que X es H e Y es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con un nitrógeno

15 o

en la que X e Y son el mismo y son cada uno un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con un nitrógeno,

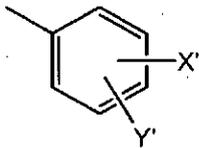
en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en: un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquímica del mismo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquímica del mismo,

5

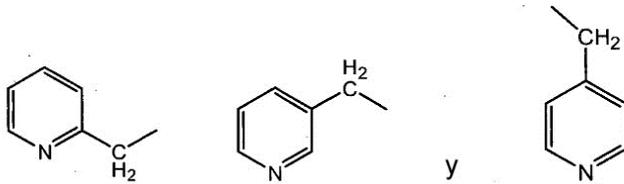
en la que R² se selecciona del grupo que consiste en: H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo de la fórmula R_{2A}-CO-, seleccionándose R_{2A} del grupo que consiste en: un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquímica del mismo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquímica del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahidro-3-furaniloxi, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, Acetil-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH₃OC₆H₄CH₂-, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, (CH₃CH₂)₂N-, (CH₃CH₂CH₂)₂N-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, C₆H₅CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridil-, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula:

10

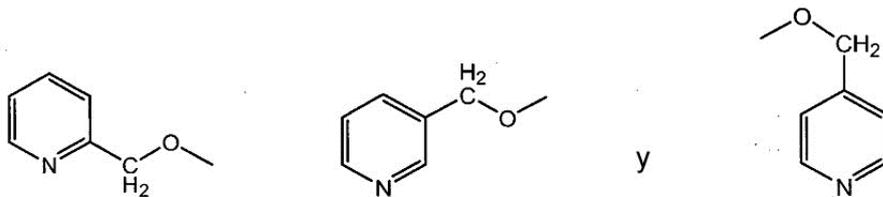
15



un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en:

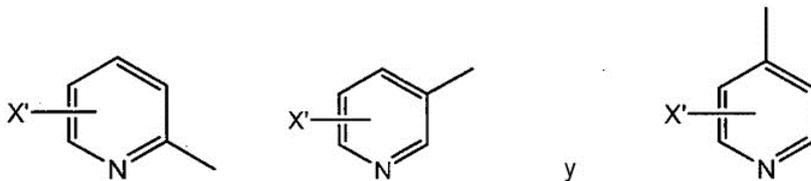


un grupo picoliloxi seleccionado del grupo que consiste en:

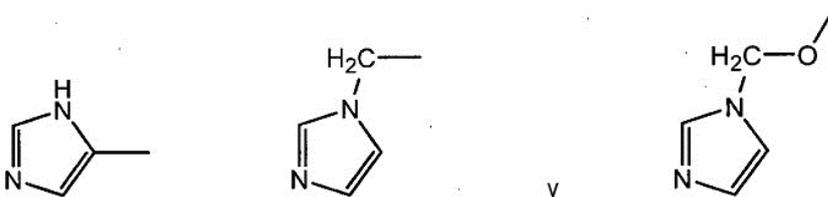


20

un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

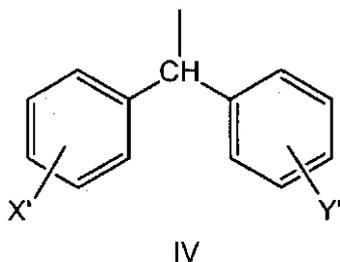


en las que X' e Y', iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en: H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,

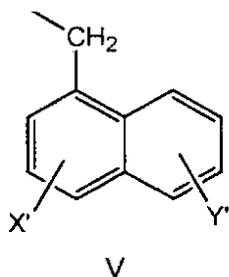
5 en la que R⁴ y R⁵, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en: H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

en la que R³ se selecciona del grupo que consiste en:

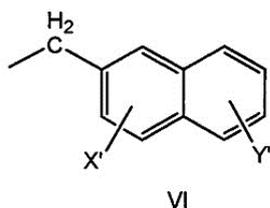
un grupo difenilmetilo de la fórmula IV:



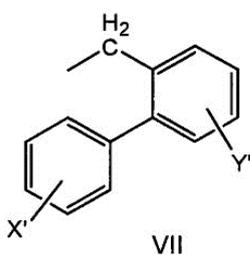
10 un grupo naftil-1-CH₂- de la fórmula V:



un grupo naftil-2-CH₂- de la fórmula VI:

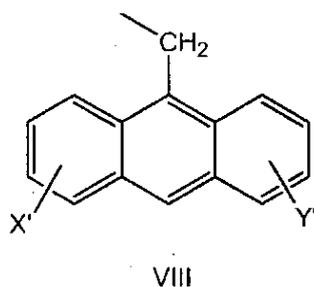


un grupo bifenilmetilo de la fórmula VII:



15

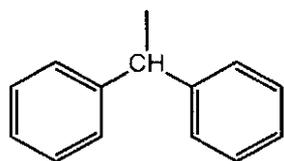
y un grupo (antracen-9-il)-metilo de la fórmula VIII:



3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es iso-butilo y n es 4.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^2 es CH_3O_2C- .

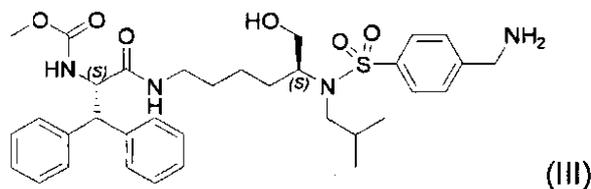
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R^3 es:



5

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que X es H e Y es $-CH_2NH_2$.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, que tiene la fórmula (III):



10 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un excipiente farmacéuticamente tolerable.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 -7, para uso como una medicina.

10. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para tratar o combatir la infección o enfermedad asociada a infección por retrovirus con resistencia a múltiples fármacos en un mamífero.

15 11. Una composición que comprende al menos (a) un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) como según las reivindicaciones 1 a 7 y (b) un segundo agente retrovírico para el uso simultáneo, separado o secuencial.