

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 871**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|---------------------|-----------|
| A61K 31/662 | (2006.01) | C07D 265/30 | (2006.01) |
| A61K 31/63 | (2006.01) | C07D 401/12 | (2006.01) |
| A61K 31/635 | (2006.01) | C07D 403/12 | (2006.01) |
| C07C 311/37 | (2006.01) | C07D 405/12 | (2006.01) |
| C07D 207/44 | (2006.01) | A61K 45/06 | (2006.01) |
| C07D 213/72 | (2006.01) | C07F 9/6533 | (2006.01) |
| C07D 215/38 | (2006.01) | C07C 311/41 | (2006.01) |
| C07D 217/22 | (2006.01) | C07D 295/215 | (2006.01) |
| C07D 233/88 | (2006.01) | C07F 9/09 | (2006.01) |
| C07D 241/44 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2004** **E 08021798 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2165709**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto a base de lisina y un agente antiviral o antirretroviral VIH**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2016

73 Titular/es:
AMBRILIA BIOPHARMA INC. (100.0%)
1000, CHEMIN DU GOLF
VERDUN, QUEBEC H3E 1H4, CA

72 Inventor/es:
STRANIX, BRENT RICHARD y
PERRON, VALÉRIE

74 Agente/Representante:
TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 575 871 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto a base de lisina y un agente antiviral o antirretroviral VIH

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención versa sobre composiciones farmacéuticas que contienen un agente antiviral o antirretroviral VIH que tiene como diana la unión al receptor celular y la entrada celular, la transcripción inversa o la integración de ADN viral en ADN celular y uno o más compuestos a base de lisina según la Fórmula general II que presentan buena solubilidad y biodisponibilidad y que tienen una unidad fisiológicamente escindible, por lo que, tras la escisión de la unidad, el compuesto es capaz de liberar un inhibidor de la proteasa del VIH. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente adecuadas para disminuir la ingesta de píldoras y aumentar la adhesión del paciente al tratamiento.

Cualquier materia objeto que no esté abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada

Antecedentes de la invención

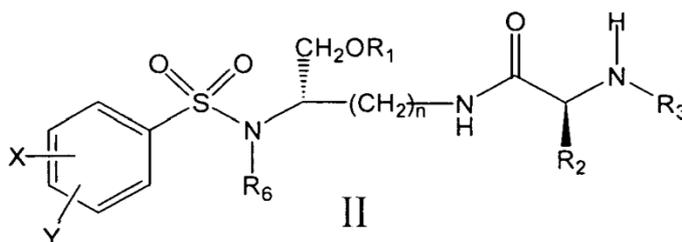
- 15 Los inhibidores de la proteasa del VIH viral han sido desarrollados relativamente recientemente y su uso comenzó únicamente en 1996. En la actualidad son considerados los fármacos más efectivos contra la infección de VIH. Desgraciadamente, la mayoría de los inhibidores actuales de proteasas son moléculas hidrófobas relativamente grandes que poseen una biodisponibilidad muy baja. Por lo tanto, se requiere una ingesta elevada de píldoras para lograr la dosis terapéutica en un paciente. Esto es un elemento disuasorio, lo que, demasiado a menudo, hace que el paciente no se adhiera al tratamiento, y produce resultados inadecuados del tratamiento. Esta situación conduce a una concentración terapéutica del fármaco que no llega a ser óptima, lo que, a su vez, conduce al desarrollo de cepas de VIH resistentes. En consecuencia, existe una necesidad urgente de mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de los inhibidores de proteasas.

- 25 Se han desarrollado ejemplos de compuestos mejorados en forma de profármacos de inhibidores de aspartil proteasa, tal como los escritos, por ejemplo, en la patente estadounidense nº 6.436.989, de Hale y otros. Esta patente muestra una clase novedosa de moléculas caracterizada por hidrosolubilidad favorable, alta biodisponibilidad oral y generación fácil *in vivo* del principio activo. Sin embargo, es bien sabido que el VIH tiene la capacidad de desarrollar resistencia a los fármacos actualmente disponibles. Así, existe la necesidad de inhibidores alternativos de la proteasa del VIH activos hacia cepas virales de forma natural y resistentes. Así, es deseable que las moléculas derivadas de los inhibidores actuales de la proteasa del VIH que muestren solubilidad y biodisponibilidad mejoradas luchan contra las cepas virales resistentes.

En la patente estadounidense nº 6.632.816, de Stranix y otros, se describe una clase especial de derivados aromáticos que son inhibidores de las aspartil proteasas.

- 35 Esta patente incluye, más en particular, derivados de L-lisina sustituidos con aminoácido Nε sintético que poseen potentes propiedades inhibitorias de las aspartil proteasas. Sin embargo, resultaría ventajoso mejorar estos derivados potenciando la hidrosolubilidad y la biodisponibilidad para reducir la ingesta de píldoras y favorecer la adhesión del paciente al tratamiento. Dado que resulta un reto generar inhibidores activos de las proteasas, específicamente hacia cepas de forma natural y resistentes, la formación de derivados de los inhibidores originales de la proteasa del VIH, tales como los inhibidores descritos en la patente estadounidense nº 6.632.816, de Stranix y otros, que se sabe que son activos hacia cepas resistentes, representa una ruta viable con considerables ventajas. Más en particular, la generación de compuestos con hidrosolubilidad, biodisponibilidad, tiempo de duración y propiedades de formulación mejorados, junto con otras ventajas, resulta deseable en el desarrollo de un fármaco efectivo.

- 45 El documento EP 1773763 B1, del que se deriva la presente solicitud, describe y reivindica, *inter alia*, compuestos de Fórmula II

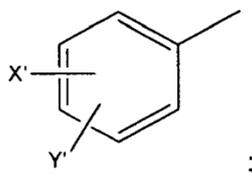


en la que n es 3 o 4,

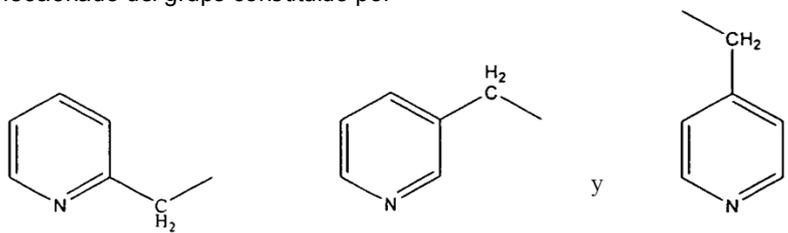
5 en la que X e Y, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxo seleccionado del grupo constituido por un grupo metilenodioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilenodioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-

10 en la que R₆ se selecciona del grupo constituido por 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 cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte de cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alquilo del mismo,

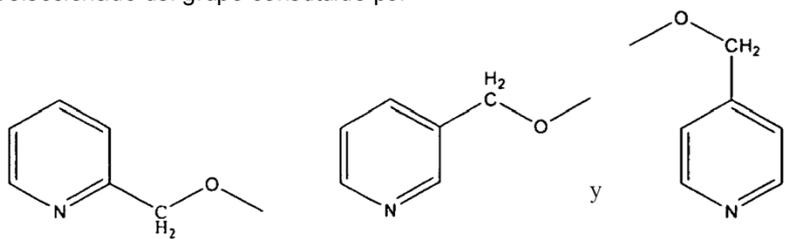
15 en la que R₃ se selecciona del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y seleccionándose un grupo de fórmula R_{3A}-CO-, R_{3A} del grupo constituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte de cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alquilo 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-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula



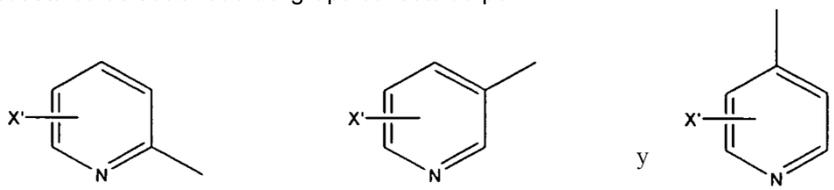
un grupo picolilo seleccionado del grupo constituido por



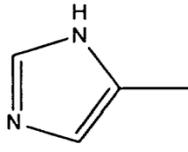
25 un grupo picoliloxi seleccionado del grupo constituido por



un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo constituido por



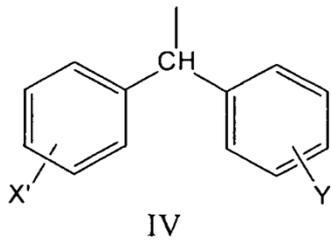
y un grupo de fórmula



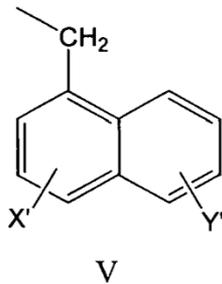
en las que X' e Y', iguales o diferentes, se seleccionan del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄,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

5 en la que R₄ y R₅, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo constituido por 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,

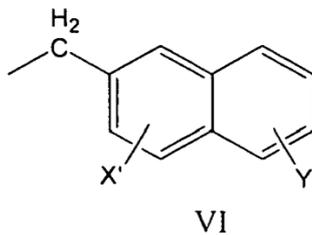
10 en la que R₂ se selecciona del grupo constituido por un grupo difenilmetilo de fórmula IV,



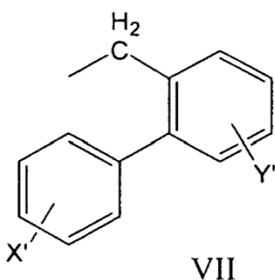
un grupo naftil-1-CH₂- de fórmula V,



un grupo naftil-2-CH₂- de fórmula VI,

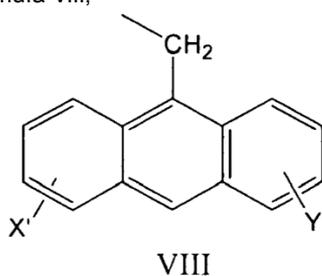


15 un grupo bifenilmetilo de fórmula VII,



;

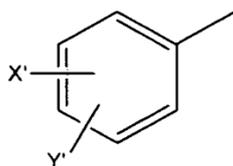
y un grupo antril-9-CH₂- de fórmula VIII,



,

y en la que R₁ se selecciona del grupo constituido por (HO)₂P(O), (MO)₂P(O) y un grupo de fórmula R_{1A}-CO-, en la que M es un metal alcalino o un metal alcalinotérreo,

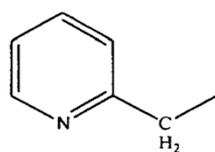
- 5 en la que R_{1A} se selecciona del grupo constituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte de cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alquilo del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CH₂OH, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetyl-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, (CH₃)₂NCH₂-, (CH₃)₂CHCH(NH₂)-, HOCH₂CH₂NH-,
 10 CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-metil-1,4-dihidro-3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalino, un grupo fenilo de fórmula



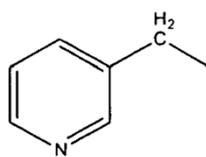
III

;

un grupo picolilo seleccionado del grupo constituido por

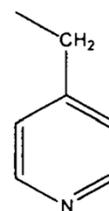


(2-picolilo)



(3-picolilo)

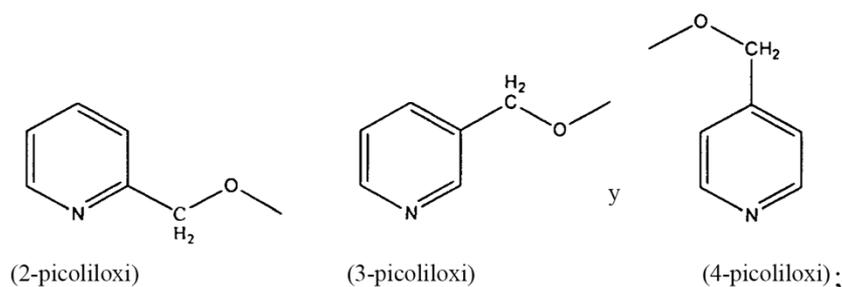
y



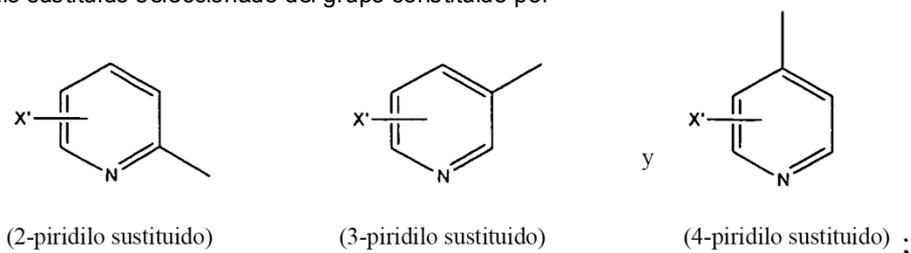
(4-picolilo);

15

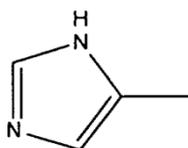
un grupo picolilo seleccionado del grupo constituido por



un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo constituido por



y un grupo de fórmula



5

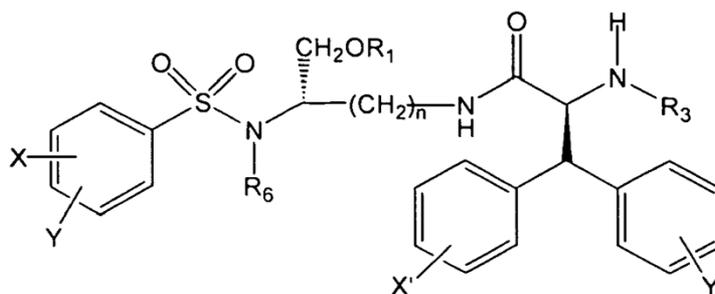
Los compuestos de Fórmula II se originan a partir de una clase de derivados que son potentes inhibidores de las aspartil proteasas. Pueden ser fácilmente escindidos *in vivo* para liberar el principio activo. El principio activo tiene afinidad por las aspartil proteasas, en particular por la aspartil proteasa del VIH-1 (patente estadounidense nº 6.632.816). Los principios activos también presentan potente actividad antiviral cuando son sometidos a ensayo en una cepa viral de VIH-1 no mutada (NL4.3 como virus de tipo natural), así como en varias cepas mutantes. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula II son útiles como medio para aumentar la solubilidad y mejorar la biodisponibilidad del principio activo (inhibidor de proteasa). Los compuestos de Fórmula II poseen solubilidad y biodisponibilidad buenas y pueden ser administrados oralmente como una solución acuosa.

10

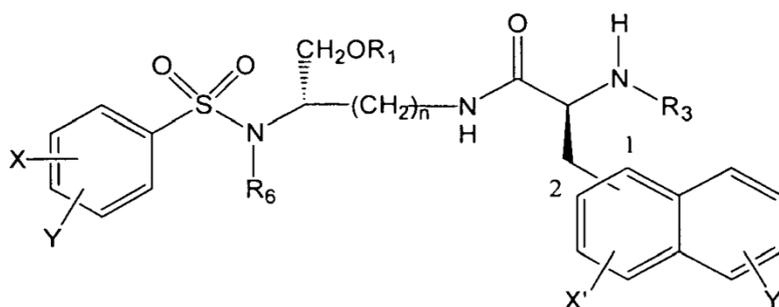
Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente antiviral o antirretroviral VIH que tiene como diana la unión al receptor celular y la entrada celular, la transcripción inversa o la integración de ADN viral en ADN celular y un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

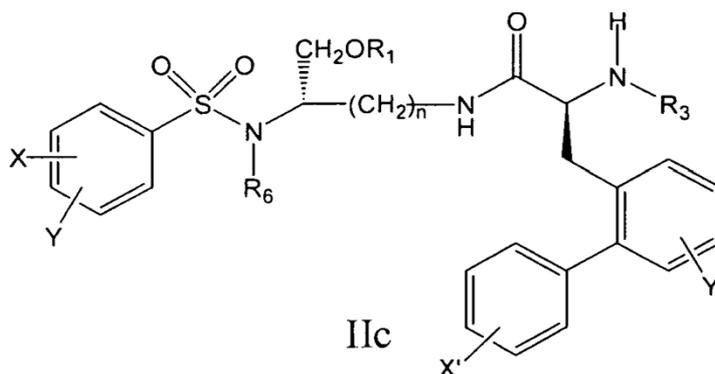
En la composición farmacéutica de la invención, el compuesto de Fórmula II tiene, preferentemente, las Fórmulas IIa, IIb o IIc



IIa



IIb



IIc

en las que n, X, Y, X', Y', R₁, R₃ y R₆ son según se definen en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender al menos un compuesto de Fórmula II, Ila, IIb o IIc, o una combinación de compuestos de Fórmula II, Ila IIb o IIc. La composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender, por ejemplo, una cantidad farmacéuticamente efectiva de tales uno o más compuestos o, según sea aplicable, sales de amonio farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o más de los compuestos siguientes:

- 10 – un compuesto de Fórmula Ila en el que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es CH₃O-CO,
- un compuesto de Fórmula Ila en el que n es 4, R₁ es (NaO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es CH₃O-CO,
- 15 – un compuesto de Fórmula Ila en el que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es CH₃CO,
- un compuesto de Fórmula Ila en el que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es 3-F, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es CH₃O-CO,
- 20 – un compuesto de Fórmula Ila en el que n es 4, R₁ es CH₃CO, X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es CH₃O-CO,
- 25 – un compuesto de Fórmula Ila en el que n es 4, R₁ es 3-piridil-CO, X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es CH₃O-CO,
- un compuesto de Fórmula Ila en el que n es 4, R₁ es (CH₃)₂NCH₂CO, X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es CH₃O-CO,
- 30 – un compuesto de Fórmula Ila en el que n es 4, R₁ es (CH₃)₂CHCH(NH₂)CO, X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es CH₃O-CO,

– un compuesto de Fórmula IIb en el que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es CH₃O-CO y en el que el grupo naftilo es un grupo nafil-2-CH₂,

5 – un compuesto de Fórmula IIb en el que n es 4, R₁ es (HO)₂P(O), X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₆ es *iso*-butilo y R₃ es 4-morpholine-CO y en el que el grupo naftilo es un grupo nafil-1-CH₂, o

– una combinación de cualesquiera de los compuestos anteriormente mencionados.

10 La expresión “cantidad farmacéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad efectiva en el tratamiento o la prevención de una infección de VIH en un paciente o para reducir o eliminar los síntomas del SIDA. También ha de entenderse que, en esta memoria, puede interpretarse una “cantidad farmacéuticamente efectiva” como una cantidad que dé un efecto terapéutico deseado, ya sea tomada en una sola dosis o en múltiples dosis o en cualquier dosificación o por cualquier vía, o tomada sola o en combinación con otros agentes terapéuticos. En el caso de la presente invención, puede entenderse una “cantidad farmacéuticamente efectiva” como una cantidad que tenga un efecto inhibitorio en el ciclo de infección del VIH (VIH-1 y VIH-2, así como virus relacionados (por ejemplo, HTLV-I y HTLV-II, y el virus de inmunodeficiencia en simios (SIV))), (por ejemplo, inhibición de la replicación, la reinfección, la maduración, el brote y en cualquier organismo que dependa de las aspartil proteasas para su ciclo vital. En la presente memoria ha de entenderse por efecto inhibitorio un efecto tal como la reducción en la capacidad de un organismo (por ejemplo, el VIH) de reproducirse (replicarse), de reinfectar células circundantes o incluso una inhibición (o eliminación) completa de un organismo.

20 Las expresiones “proteasa del VIH” y “aspartil proteasa de VIH” son usadas de forma intercambiable e incluyen la aspartil proteasa codificada por los virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 o 2.

La expresión “cantidad profilácticamente efectiva” se refiere a una cantidad efectiva para prevenir una infección de VIH en un paciente. Según se usa en la presente memoria, el término “paciente” se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

25 Las expresiones “portador farmacéuticamente aceptable”, “adyuvante farmacéuticamente aceptable” y “vehículo fisiológicamente aceptable” se refieren a un portador o adyuvante no tóxico que puede ser administrado a un paciente, como parte de la composición farmacéutica de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica de la misma.

30 Ha de entenderse que en la presente memoria un “grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono” incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

Ha de entenderse que en la presente memoria un “grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono” incluye *iso*-butilo, *terc*-butilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Ha de entenderse que en la presente memoria un “grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono” incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo (es decir, C₆H₁₁).

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula II, IIa, IIb y IIc incluyen las derivadas de las bases apropiadas, incluyendo las de metales alcalinos (por ejemplo, el sodio), las de metales alcalinotérreos (por ejemplo, el magnesio), el amonio y N - (alquilo C₁₋₄)₄ + sales.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula II, IIa, IIb y IIc también incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales ácidas incluyen: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilhidrogensulfato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftilsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, perclorato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

45 También ha de entenderse que en la presente memoria “g” o “gm” es una referencia a la unidad de peso de un gramo y que “C” o “°C” es una referencia a la unidad de temperatura Celsius.

50 Los compuestos dados a conocer en la presente memoria pueden ser fácilmente preparados usando técnicas convencionales partiendo de materiales de inicio inmediatamente disponibles. Las descripciones detalladas de estos enfoques son presentadas, por ejemplo, en los Esquemas 1 a 5 expuestos a continuación.

El Esquema 1 ilustra un ejemplo genérico para la preparación del monoéster fosfato III derivado de un alcohol primario (véase I), un compuesto de inhibidores de la proteasa del VIH (véase el Ejemplo 1 (etapas G y H) en la porción experimental de este documento para un ejemplo específico de esta síntesis).

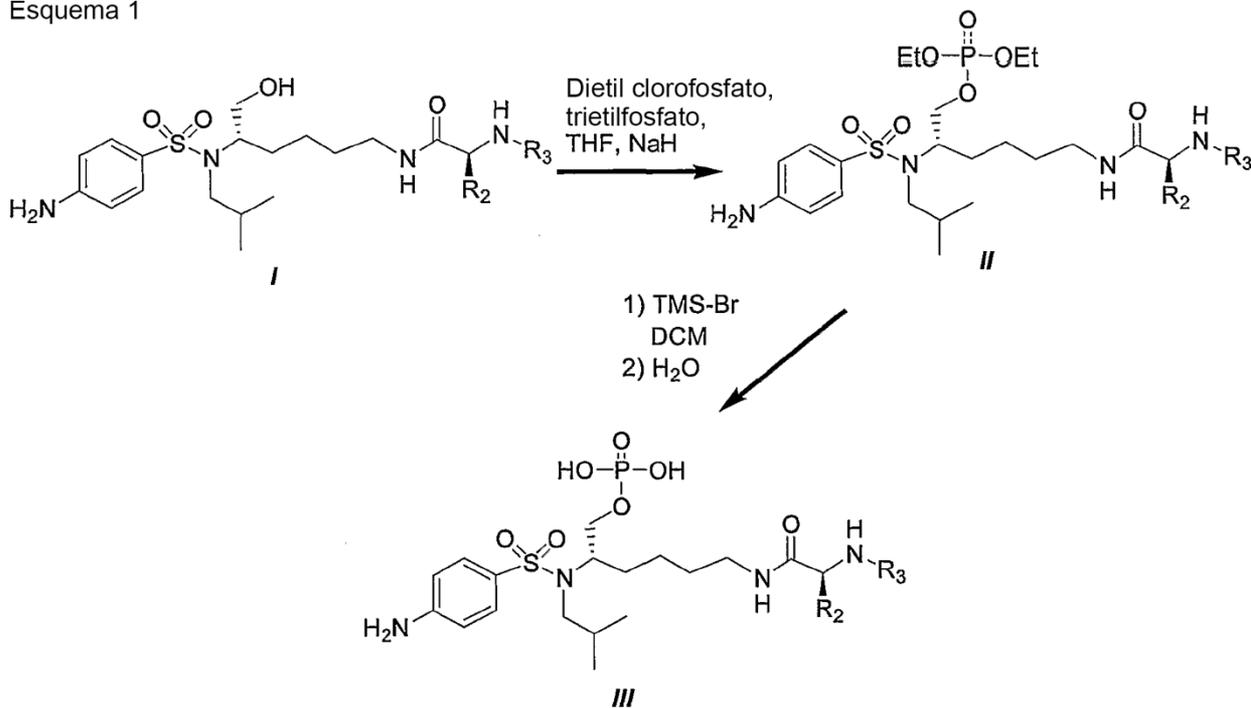
Nota:

a) R_2 y R_3 son según se definen en la presente memoria.

La síntesis de monoéster fosfato *III* puede usar un inhibidor de la aspartil proteasa de VIH (*I*, véase la patente estadounidense nº 6.632.816) como material de partida. Se obtuvo el fosfotriéster dietílico *II* con buen rendimiento tras un tratamiento con clorofosfato dietílico e hidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y trietilfosfato. Acto seguido, la adición de bromuro de trimetilsililo en didorometano (DCM) proporcionó el compuesto *III* con rendimientos de buenos a excelentes.

5

Esquema 1



24

Copiado de 04761606 el 15-12-2009

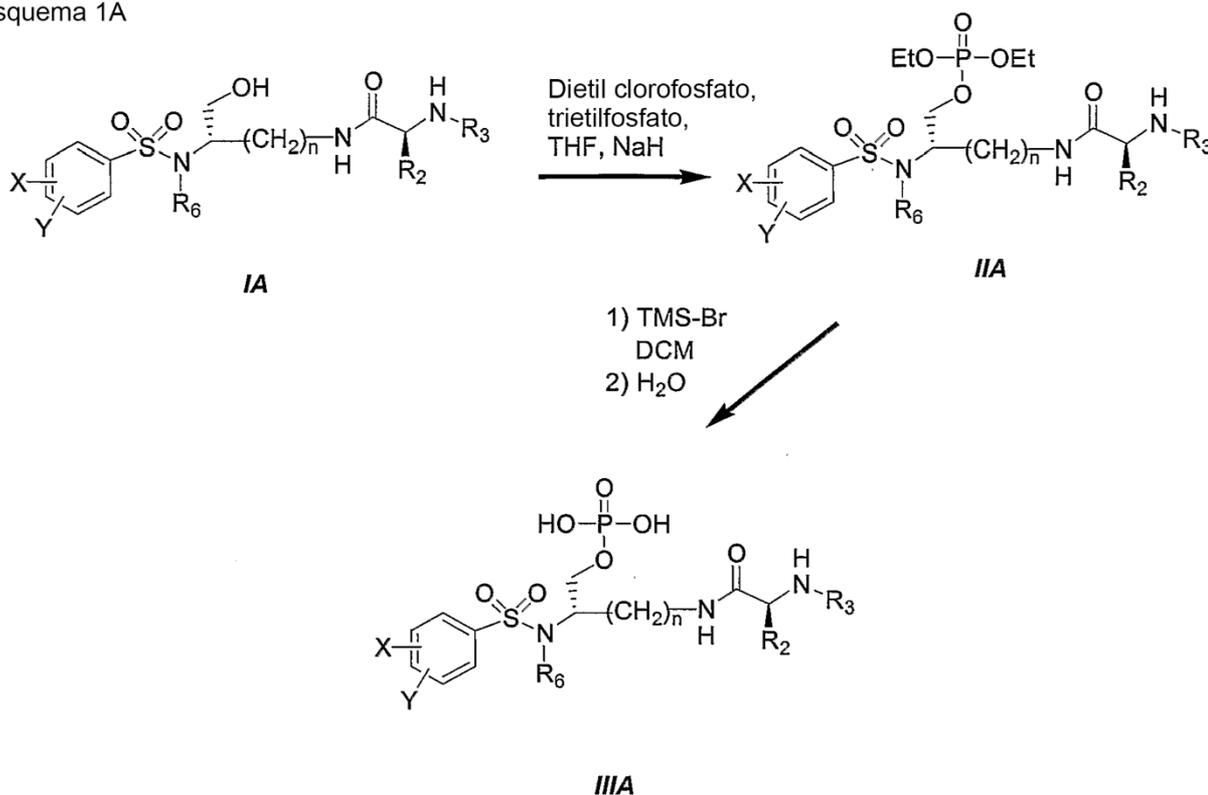
El Esquema 1A representa otro ejemplo genérico para la preparación del monoéster fosfato *III*A derivado de un alcohol primario (véase *IA*), un compuesto de inhibidores de la proteasa del VIH.

Nota:

10

a) n , X , Y , R_2 , R_3 y R_6 son según se definen en la presente memoria.

Esquema 1A



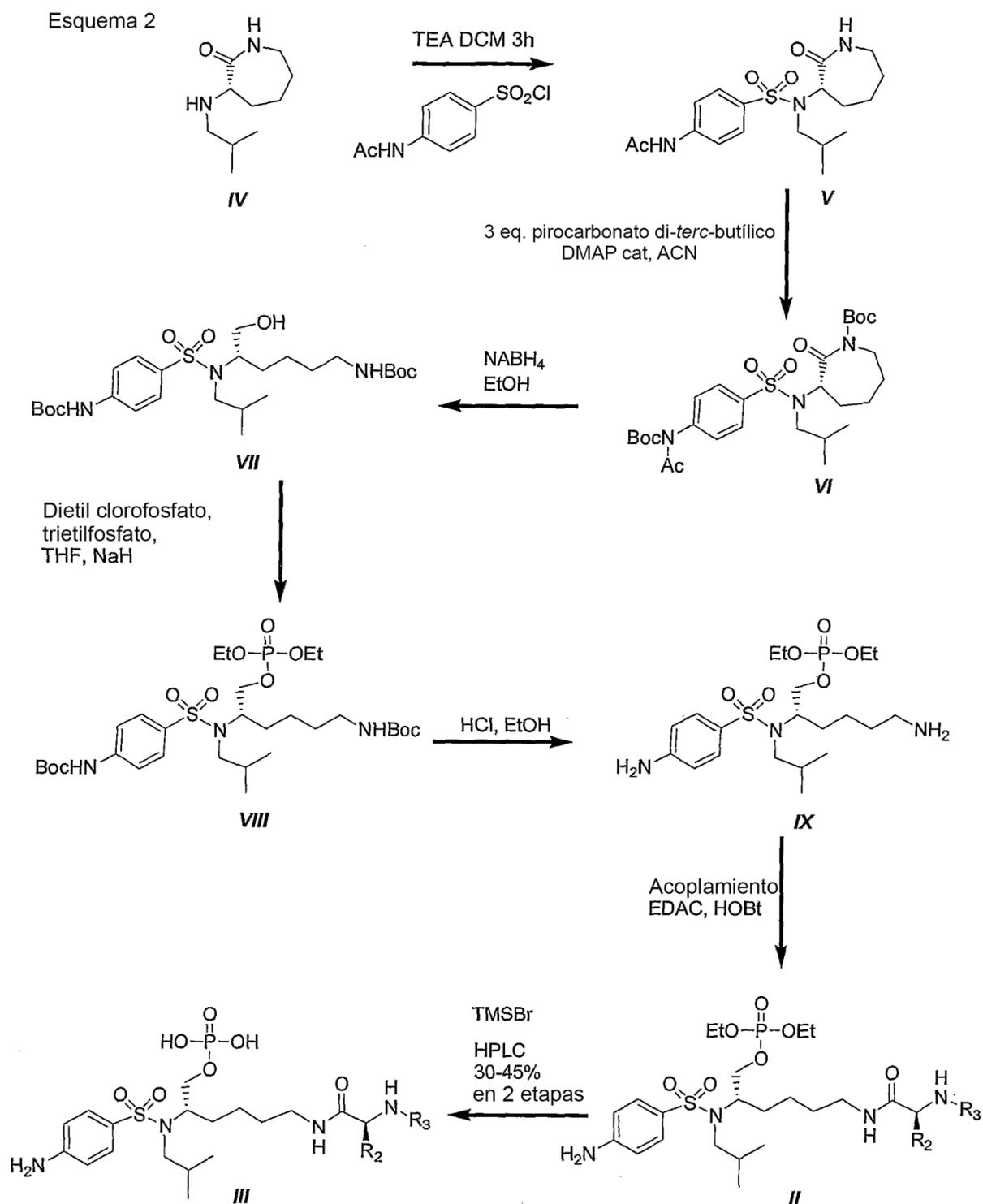
La síntesis del monoéster fosfato *IIIA* se lleva a cabo según se ha descrito para la preparación de *III* (Esquema 1).

El Esquema 2 ilustra un ejemplo genérico para la preparación del monoéster fosfato *III*, un compuesto de inhibidores de la proteasa del VIH, con una estrategia diferente partiendo de (3*S*)-3-isobutilamino-azepan-2-ona (*IV*).

Nota:

- 5 a) R_2 y R_3 son según se definen en la presente memoria.

Según se muestra en el Esquema 2, se obtuvo el derivado de monoéster fosfato *III* a partir de (3*S*)-3-isobutilamino-azepan-2-ona (*IV*) en una secuencia de reacción de siete etapas. Inicialmente, la (2*S*)-3-isobutilamino-azepan-2-ona (*IV*) fue sulfonada con cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo en presencia de trietilamina en diclorometano, dando el compuesto *V* con rendimientos excelentes. El derivado *VI* fue obtenido cuantitativamente tras el tratamiento de *V* con pirocarbonato di-*tert*-butílico y DMAP en acetonitrilo. La apertura reductora de anillo con borohidruro sódico en etanol condujo a los intermedios clave *VII* con buen rendimiento. Se obtuvo el fosfotriéster dietílico *VIII* con buen rendimiento tras el tratamiento con clorofosfato dietílico e hidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y trietilfosfato. Los grupos protectores de Boc fueron eliminados tras el tratamiento con HCl en etanol, dando el compuesto *IX* cuantitativamente (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective groups in Organic Synthesis, 3^a edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999). A continuación, el acoplamiento del grupo amino libre presente en el intermedio *IX* con diversos aminoácidos sintéticos en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) condujo al derivado *II* con rendimientos de buenos a excelentes. Finalmente, la adición de bromuro de trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto *III* con rendimientos de buenos a excelentes.



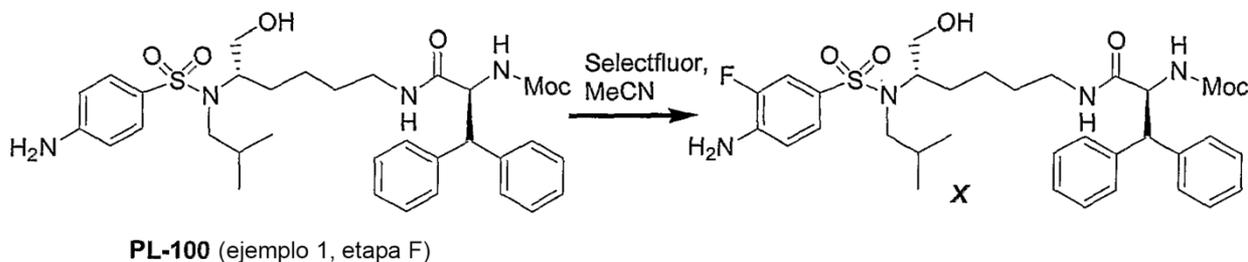
5

El Esquema 3 presenta la transformación de un derivado de difenilmetilo: éster metílico del ácido (1*S*,5*S*)-(1-[5-[(4-amino-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil]-2,2-difenil-etil)-carbámico (PL-100) en su análogo XI de sal sódica de monoéster fosfato fluorado. Esta secuencia de reacción se puede utilizar para producir cualesquiera otros compuestos similares preparados con grupos difenilmetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y 9-antrilo no sustituidos (o sustituidos) descritos en esta invención.

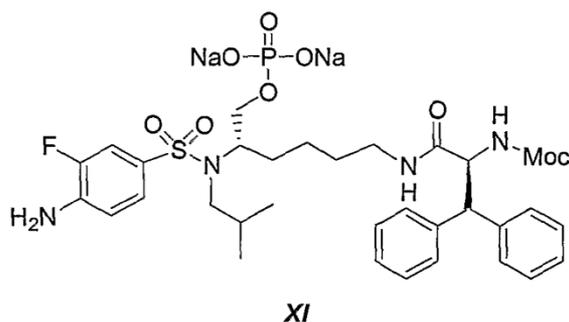
Así, el tratamiento de PL-100 con Selectfluor™ en acetonitrilo proporcionó el derivado X con un rendimiento del 38%. La introducción del grupo monoéster fosfato se llevó a cabo según se ha descrito anteriormente en los

Esquemas 1 y 2. En primer lugar, se obtuvo el intermedio de fosfotriéster dietílico con buen rendimiento tras el tratamiento con dorofofosfato dietílico e hidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y trietilfosfato. En segundo lugar, la adición de bromuro de trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto de monoéster fosfato con rendimientos de buenos a excelentes. El producto final XI fue obtenido fácilmente tras el tratamiento del monoéster fosfato con una solución de hidróxido sódico con buenos rendimientos.

Esquema 3



1) Dietil clorofosfato,
 trietilfosfato,
 THF, NaH,
 2) TMS-Br, DCM
 3) NaOH



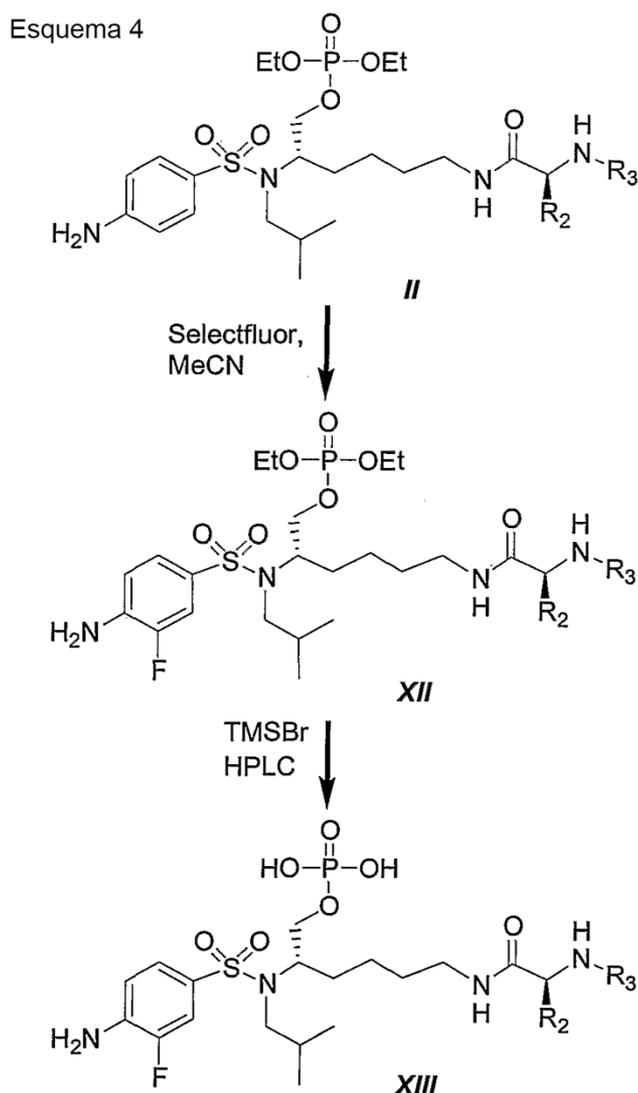
El Esquema 4 ilustra un ejemplo genérico de la transformación de un fosfotriéster II en su análogo fluorado XIII en una secuencia de reacción de dos etapas. Este ejemplo genérico representa una segunda estrategia para la síntesis de compuestos fluorados de esta invención. En este caso, el átomo de flúor se añade al fosfotriéster II en lugar de al derivado de alcohol primario de fórmula general I o, más específicamente, PL-100, tal como se muestra en el Esquema 3. Esta secuencia de reacción alternativa se puede utilizar para producir cualesquiera otros compuestos similares preparados con los grupos difenilmetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y 9-antrilo no sustituidos (o sustituidos) descritos en esta invención.

Nota:

a) R₂ y R₃ son según se define en la presente memoria.

Brevemente, el tratamiento del derivado II con Selectfluor™ en acetonitrilo proporcionó el derivado XII con buenos rendimientos. A continuación, la adición de bromuro de trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto XIII de monoéster fosfato con rendimientos de buenos a excelentes. Si se desea, el producto final XIII se puede transformar fácilmente en el análogo de sal sódica del monoéster fosfato, tal como se ha descrito anteriormente en el Esquema 3.

Esquema 4



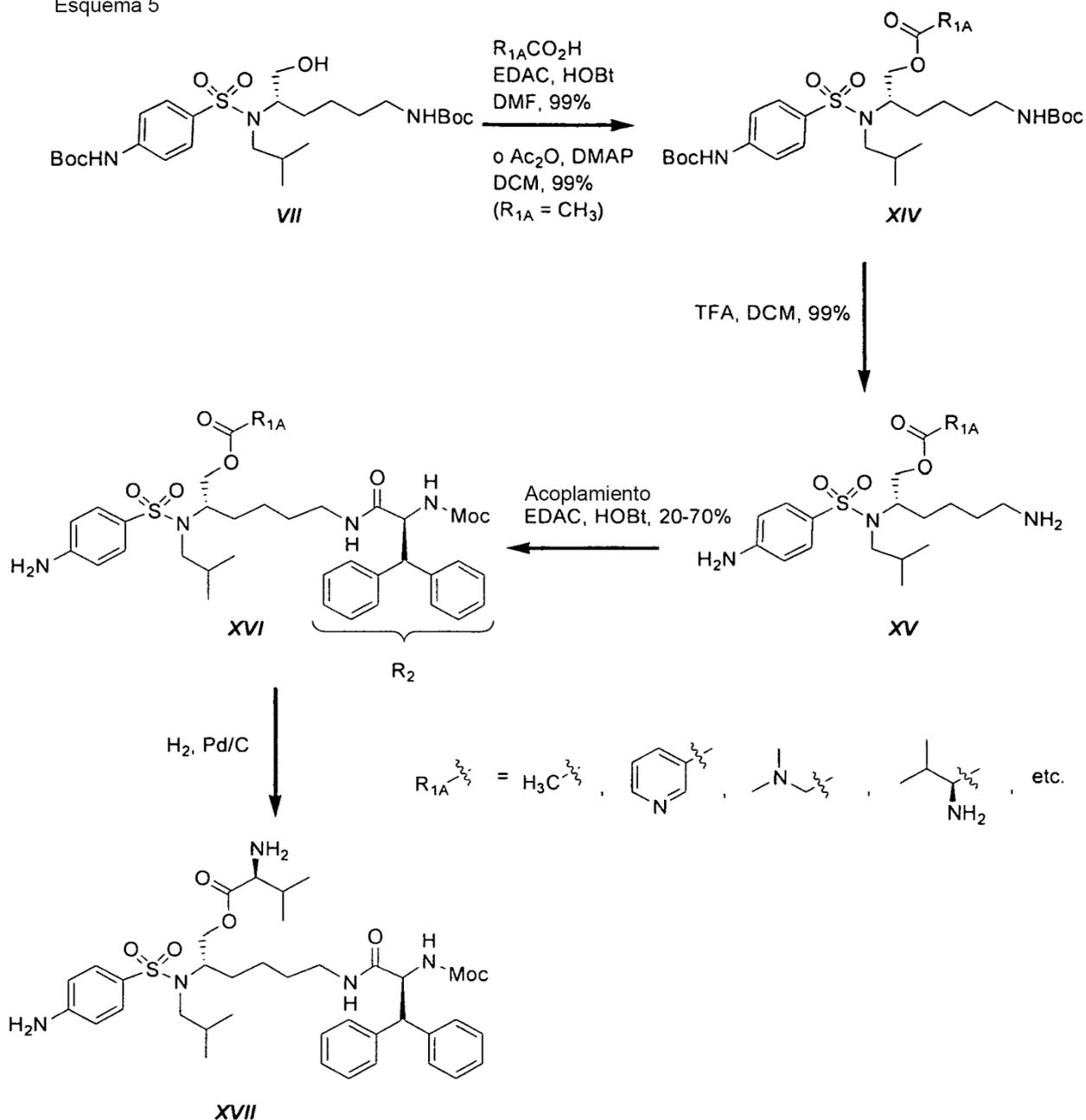
El Esquema 5 ilustra la síntesis de diversos compuestos XVI de ésteres según la invención. Los compuestos de tipo éster son conocidos por ser fácilmente escindidos *in vivo* por enzimas de esterasa y, como resultado, pueden liberar el principio activo. En este esquema, R₂ está configurado como un grupo difenilmetilo. Sin embargo, esta secuencia de reacción puede ser usada para producir cualesquiera otros compuestos similares creados de grupos difenilmetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y 9-antrilo no sustituidos (o sustituidos) descritos en esta invención.

Nota:

a) R_{1A} representa el "residuo" de la molécula de ácido que está ligado al grupo alcohol primario libre presente en el intermedio XV y es según se define en la presente memoria.

Generalmente, los compuestos XVI son obtenidos en una secuencia de reacción en tres etapas con rendimientos elevados. La esterificación del éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetil-pentil)-isobutil-sulfamoil]-fenil}-carbámico (VII) con diversos ácidos en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) condujo a los ésteres deseados XIV con rendimientos excelentes. El éster acético fue obtenido cuantitativamente usando anhídrido acético en presencia de N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano (DCM). La escisión del grupo protector de Boc se logró cuantitativamente tras el tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) en DCM. Se lleva a cabo un segundo acoplamiento con ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propiónico en el grupo amino primario del intermedio XV con HOBt y EDAC para producir los compuestos deseados XVI con rendimientos de buenos a excelentes. Si es necesario, se lleva a cabo la hidrogenación catalítica de un grupo benciloxycarbonilo usando un 10% de paladio sobre carbón para producir el compuesto final XVII.

Esquema 5



Según puede apreciar la persona experta en la técnica, no se pretende que los esquemas sintéticos anteriores constituyan una lista exhaustiva de todos los medios por los cuales el compuesto descrito y reivindicado en esta solicitud se puede sintetizar, sino que únicamente representan una ejemplificación de unos procedimientos de síntesis entre otros.

- 5 Según se ha expuesto más arriba, los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic liberan los principios activos, que son ligandos excelentes para las aspartil proteasas, por ejemplo, la proteasa del VIH-1. En consecuencia, estos compuestos son, mediante la liberación del principio activo, capaces de actuar sobre los eventos de las etapas tardías de la replicación y de inhibirlos, es decir, el procesamiento de las poliproteínas virales por parte de la proteasa codificada por el VIH. Los compuestos según las Fórmulas II, Ila, I Ib, y I Ic inhiben ventajosamente la capacidad del virus VIH-1 de infectar las células T humanas inmortalizadas en un periodo de días, tal como se ha determinado mediante un ensayo que medía la cantidad del antígeno p24 extracelular, un marcador específico de la replicación viral (véase Meek y otros, Nature, 343, pp. 90-92 (1990)).
- 10

Además de su uso en la profilaxis o tratamiento de la infección por VIH o HTLV, los compuestos según las Fórmulas II, Ila, I Ib y I Ic también pueden utilizarse como agentes inhibidores o interruptores para otros virus que utilicen

aspartil proteasas, similares a las aspartil proteasas del VIH o el HTLV, en sus ciclos vitales. Los compuestos de este tipo inhiben el procesamiento proteolítico de los precursores de las poliproteínas virales inhibiendo la aspartil proteasa. Debido a que la aspartil proteasa es esencial para la producción de viriones maduros, la inhibición de ese procesamiento bloquea eficazmente la propagación de los virus inhibiendo la producción y reproducción de viriones infecciosos, concretamente procedentes de las células infectadas aguda y crónicamente. Los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic inhiben ventajosamente las aspartil proteasas, bloqueando así la capacidad de las aspartil proteasas de catalizar la hidrólisis de los enlaces peptídicos.

Los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic se pueden emplear de una manera convencional para el tratamiento o la prevención del VIH, HTLV y otras infecciones virales, las cuales hacen uso de las aspartil proteasas en su ciclo (de replicación) vital. Los expertos en la técnica pueden seleccionar los procedimientos de tratamiento de este tipo, sus niveles de dosificación y los requisitos a partir de los procedimientos y las técnicas disponibles. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic puede ser combinado con un adyuvante farmacéuticamente aceptable para su administración a un paciente infectado viralmente de una manera farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para disminuir la gravedad de la infección viral.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic se pueden utilizar en vacunas y procedimientos para proteger a los individuos contra infecciones virales durante un periodo de tiempo prolongado. Los compuestos se pueden utilizar en tales vacunas tanto solos como junto con otros compuestos de esta invención en una manera coherente con la utilización convencional de los inhibidores de la proteasa o derivados de los inhibidores de la proteasa en vacunas. Por ejemplo, puede combinarse un compuesto de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic con adyuvantes farmacéuticamente aceptables o con sistemas de administración empleados convencionalmente en vacunas y administrados en cantidades profilácticamente efectivas para proteger a los individuos durante un periodo de tiempo prolongado contra las infecciones virales, tales como la infección por VIH. Como tales, los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic (tras la escisión de una unidad fisiológicamente escindible) se pueden administrar como agentes para el tratamiento o la prevención de las infecciones virales, incluida la infección por VIH, en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic se pueden administrar a un paciente sano o infectado por VIH (antes o después de la aparición de los síntomas del SIDA), ya sea como un agente único o en combinación con otros agentes antivirales que interfieran con el ciclo replicativo del VIH. Administrando los compuestos de esta invención con otros agentes antivirales que actúan sobre diferentes eventos del ciclo vital viral, se potencia el efecto terapéutico de estos compuestos. Por ejemplo, el agente antiviral administrado conjuntamente puede ser uno que actúe sobre los eventos tempranos del ciclo vital viral, tales como la fijación al receptor celular y la entrada celular, la transcripción inversa y la integración del ADN viral en el ADN celular. Los agentes antivirales que actúan sobre estos eventos tempranos del ciclo vital incluyen, entre otros, los polisacáridos polisulfatados, sT4 (CD4 soluble) y otros compuestos que bloquean la unión del virus a los receptores CD4 en los linfocitos T portadores de CD4 y otras células CD4(+), o que inhiben la fusión de la envoltura viral con la membrana citoplasmática, y la didanosina (ddl), la zalcitabina (ddC), la estavudina (d4T), la zidovudina (AZT) y la lamivudina (3TC), que inhiben la transcripción inversa. Por ejemplo, se puede utilizar otro inhibidor de la proteasa con los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic. También se pueden administrar conjuntamente otros fármacos antirretrovirales y antivirales con los compuestos de esta invención para proporcionar un tratamiento terapéutico para reducir sustancialmente o eliminar la infectividad viral y los síntomas asociados con la misma. Los ejemplos de otros agentes antivirales incluyen ganciclovir, dideoxicitidina, fosfonofomiató trisódico, eflomitina, ribavirina, aciclovir, interferón *alfa* y trimenotrexato. Además, se pueden utilizar otros tipos de fármacos para potenciar el efecto de los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic, tales como los inhibidores del desnudamiento viral, inhibidores de las proteínas transactivadoras Tat o Rev, moléculas no codificantes o inhibidores de la integrasa viral. Estos compuestos también se pueden administrar conjuntamente con otros inhibidores de la aspartil proteasa del VIH. Además, puede ser que resulte útil administrar los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic con cualquier otro fármaco (otros compuestos antivirales, antibióticos, analgésicos, etc.).

Las terapias de combinación con composiciones farmacéuticas según esta invención ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación del VIH debido a que cada agente componente de la combinación actúa sobre un sitio diferente de la replicación del VIH. La utilización de tales combinaciones también reduce ventajosamente la dosificación de un agente antirretroviral convencional dado que se requeriría para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con la situación en la que se administra ese agente como una monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de las terapias convencionales de un único agente antirretroviral a la vez que no interfieren con la actividad antirretroviral de esos agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a las terapias con un único agente, a la vez que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden incrementar la eficacia del agente convencional sin incrementar la toxicidad asociada. La combinación de terapias que engloba la presente invención incluye, por ejemplo, la administración de un compuesto de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic con AZT, 3TC, ddl, ddC, dT4 u otros inhibidores de la transcriptasa inversa.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula II, Ila, I Ib y I Ic también se pueden administrar conjuntamente con otros inhibidores de la proteasa del VIH tales como Ro 31-8959 (Saquinavir; Roche), L-735.524 (Indinavir; Merck), AG-1343 (Nelfinavir; Agouron), A-84538 (Ritonavir; Abbott), ABT-378/r (Lopinavir; Abbott) y VX-478 (Amprenavir; Glaxo)

para incrementar el efecto de la terapia o la profilaxis contra diversos mutantes virales o miembros de otras cuasiespecies de VIH.

La administración de compuestos de Fórmula II, Ila, IIb y IIc se puede llevar a cabo, por ejemplo, como agentes únicos o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa retroviral, u otros inhibidores de la aspartil proteasa del VIH. La administración conjunta de los compuestos de Fórmula II, Ila, IIb y IIc con los inhibidores de la transcriptasa inversa retroviral o con inhibidores de la aspartil proteasa del VIH puede ejercer un efecto sinérgico sustancial, y de esta manera prevenir, reducir sustancialmente o eliminar completamente la infectividad viral y sus síntomas asociados.

Los compuestos de Fórmula II, Ila, IIb y IIc se pueden administrar de una manera o forma que pueda permitir la escisión de la unidad R₁ para liberar un inhibidor de la proteasa. Los compuestos de Fórmula II, Ila, IIb y IIc también se pueden administrar, por ejemplo, combinados con inmunomoduladores (por ejemplo, bropirimina, anticuerpos contra el interferón *alfa* humano, IL-2, GM-CSF, metionina-encefalina, interferón *alfa*, dietilditiocarbamato sódico, factor de necrosis tumoral, naltrexona y rEPO), antibióticos (por ejemplo, isetionato de pentamidina) o vacunas para prevenir o combatir la infección y la enfermedad asociadas con la infección por VIH, tales como el SIDA y el ARC.

Cuando las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de Fórmula II, Ila, IIb y IIc se administran en terapias combinadas con otros agentes, se pueden administrar de manera secuencial o simultánea al paciente. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas o profilácticas según esta invención pueden comprender una combinación de uno o más compuestos de esta invención y otro agente terapéutico o profiláctico.

Aunque esta invención se centra en el uso de las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en la presente memoria para prevenir y tratar la infección por VIH, los compuestos de esta invención también se pueden utilizar como agentes inhibidores de otros virus que dependan de aspartil proteasas similares para eventos obligatorios de su ciclo vital. Estos virus incluyen los retrovirus que causan enfermedades similares al SIDA, tales como los virus de inmunodeficiencia en simios, VIH-2, HTLV-I y HTLV-II. Además, los compuestos de esta invención también se pueden utilizar para inhibir otras aspartil proteasas y, en particular, otras aspartil proteasas humanas, incluidas la renina y las aspartil proteasas que procesan los precursores endotelínicos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de Fórmula II, Ila, IIb y IIc, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados de origen vegetal, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenfosfato disódico, hidrogenfosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de forma oral, parenteral mediante pulverización para inhalación, de forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. Por lo tanto, en la presente memoria se entiende que la presente invención abarca la administración oral o la administración mediante inyección. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden, por ejemplo, ser administradas oralmente en una solución acuosa. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. Según se usa en la presente memoria, el término "parenteral" incluye técnicas de inyección o de infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están los aminoácidos, el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles no volátiles como medio disolvente o de suspensión. Con este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo los mono y los diglicéridos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como en la farmacopea suiza, o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo cápsulas, comprimidos y suspensiones y soluciones acuosas. En el

caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se administran oralmente suspensiones acuosas, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser administradas en forma de supositorios para una administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se derrita en el recto y libere los componentes activos. Tales materiales incluyen la manteca de cacao, la cera de abeja y los polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debería ser formulada con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, aceite mineral, gas de petróleo licuado, vaselina, propilenglicol, compuesto de polioxietileno o polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los portadores adecuados incluyen, sin limitación, aceite mineral, monostearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser aplicadas de forma tópica al tracto intestinal inferior mediante formulación para supositorios rectales o en una formulación limpia adecuada. En esta invención también están incluidos los parches transdérmicos de aplicación tópica.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden ser preparadas como soluciones en suero fisiológico empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Los niveles de dosificación entre 0,01 y 25 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo entre 0,5 y 25 mg/kg de peso corporal por día del principio activo son útiles en la prevención y el tratamiento de una infección viral, influyendo la infección por el VIH. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención serán administradas de 1 a 5 veces por día o, alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede ser usada como terapia crónica o aguda. La cantidad del principio activo que puede ser combinada con los materiales portadores para producir una forma monodosis variará dependiendo del paciente tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá entre un 5% y un 95% del compuesto activo (p/p). Por ejemplo, tales preparaciones pueden contener del 20% al 80% del compuesto activo.

Tras la mejora del estado de un paciente, puede administrarse, si es necesario, una dosis de mantenimiento de una composición o una combinación de esta invención. Subsiguientemente, pueden reducirse la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el estado mejorado. Cuando se han aliviado los síntomas hasta el nivel deseado, debería interrumpirse el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a la larga, tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Según apreciará la persona experta en la técnica, pueden desearse dosis menores o mayores que las enumeradas más arriba. La dosificación específica y el régimen de tratamiento para cualquier paciente particular pueden depender de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, la hora de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la infección, la disposición del paciente a la infección y el criterio del médico responsable.

En la descripción de la presente memoria se usan las abreviaturas siguientes:

| Abreviatura | Significado |
|-------------|--|
| Ac | Acetilo |
| AcOH | Ácido acético |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| APCI | Ionización química a presión atmosférica |
| AZT | 3-azido-3-deoxitimina (Zidovudina) |
| Boc | Benciloxicarbonilo |
| t-butilo | terc-butilo |
| CAM | Molibdato amónico de cerio |
| CCF | Cromatografía en capa fina |
| DCM | Diclorometano |

| Abreviatura | Significado |
|-------------|--|
| DMAP | <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| DMF | Dimetilformamida |
| EDAC | Clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida |
| EtOAc | Acetato etílico |
| EtOH | Alcohol etílico |
| g | Gramo(s) |
| h | Hora(s) |
| HOBt | 1-hidroxibenzotriazol |
| HPLC | Cromatografía líquida de alta eficacia |
| HTLV-I, -II | Virus linfotrópico de células T humanas tipo I, tipo II |
| IL-2 | Interleucina-2 |
| kg | Kilogramo(s) |
| L | Litro(s) |
| LC-MS | Cromatografía líquida-espectrometría de masa |
| M | Molar |
| MeOH | Alcohol metílico |
| mg | Miligramo(s) |
| min | Minuto(s) |
| mL | Mililitro(s) |
| mmol | Milimol(es) |
| Moc | Metoxicarbonilo |
| mol | Mol(es) |
| nm | Nanómetro(s) |
| nM | Nanomolar |
| pf | Punto de fusión |
| rEPO | Eritropoyetina recombinante |
| SIDA | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| 3TC | 2',3'-dideoxi-3-tiacitidina |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| THF | Tetrahidrofurano |
| VIH-1, -2 | Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1, tipo 2 |
| vo | Oralmente |

Ejemplos

Esta sección describe la síntesis de compuestos a base de lisina capaces de liberar inhibidores de la aspartil proteasa del VIH según se ha descrito en la presente memoria. Estos ejemplos se proporcionan únicamente a título de ilustración.

5 Materiales y procedimientos

Se realizó una cromatografía analítica en capa fina (CCF) con placas de gel de sílice E. Merck 60 F254 de 0,25 mm y se eluyó con los sistemas de disolventes indicados. Se llevó a cabo la cromatografía preparativa mediante cromatografía en columna rápida, utilizando gel de sílice 60 (EM Science) con los sistemas de disolventes indicados y una presión de aire positiva para permitir una velocidad de elución adecuada. La detección de los compuestos se llevó a cabo exponiendo las placas (analíticas o preparativas) eluidas a yodo, luz UV y/o tratando las placas analíticas con una solución de *p*-anisaldehído al 2% en etanol que contenía un 3% de ácido sulfúrico y un 1% de ácido acético y calentando a continuación. Como alternativa, las placas analíticas se pueden tratar con una solución de ninhidrina al 0,3% en etanol que contiene un 3% de ácido acético y/o una solución de CAM preparada con 20 g de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ y 8,3 g de polihidrato de $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ en agua (750 mL) que contenía ácido sulfúrico concentrado (90 mL).

La HPLC preparativa se llevó a cabo en un aparato Gilson equipado con una columna C18, un módulo manipulador de líquidos 215 y bombas con una capacidad de cabezal de 25 mL/min. La HPLC se operó con un soporte lógico de Gilson UniPoint System.

Condiciones de la HPLC semipreparativa para la purificación de los compuestos de ensayo:

20 Sistema de HPLC: 2 bombas Gilson n° 305-25 mL, un manipulador de líquidos Gilson n° 215 para la inyección y la recogida y un detector de absorbancia UV-Vis Gilson n° 155, todo controlado con un soporte lógico Gilson Unipoint V1.91

25 Columna: Alltech (n° 96053) Hyperprep PEP, C-18, 100 Å, 8 µm, 22 × 250 mm

Caudal: 15 mL/min

Disolventes: A: H₂O; B: CH₃CN

5 Gradiente: 25% a 80% de B durante 40 min

Detector: absorbancia; λ : 210 y 265 nm

10 Se inyectó el material en bruto disuelto en acetonitrilo hasta una concentración de aproximadamente 50-80 mg/2 mL en cada ciclo. Se recogieron las fracciones en las que se detectó absorbancia en el detector de UV en cantidades de 9 mL.

A no ser que se indique algo distinto, todos los materiales de partida se adquirieron de un proveedor comercial tal como Aldrich Co. o Sigma Co.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato de puntos de fusión Büchi 530 en tubos capilares y no se corrigieron.

15 Los espectros de masas se registraron en un sistema Hewlett Packard LC/MSD 1100 utilizando fuentes APCI o de electropulverización tanto en modo negativo como en modo positivo.

20 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un Bruker AMX-II-500 equipado con una sonda inversa o QNP. Las muestras se disolvieron en deuterocloroformo (CDCl₃), deuterioacetona (acetona-d₆), deuterometanol (CD₃OD) o deuterodimetilsulfóxido (DMSO-d₆) para la adquisición de los datos utilizando tetrametilsilano como patrón interno. Los desplazamientos químicos (*) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios (Hz), mientras que las multiplicidades se indican con s para singlete, d para doblete, 2d para dos dobletes, dd para doblete, t para triplete, q para cuartete, quint. para quintete, m para multiplete y br s para singlete ancho.

Descripción detallada de la invención

25 **Ejemplos:**

Ejemplos específicos para la preparación de derivados de la Fórmula general I

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los derivados de L-lisina utilizando los procedimientos resumidos en los Esquemas 1, 1A, 2, 3, 4 y 5 de esta invención.

30 Ejemplo 1. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbámico (PL-461)

La preparación del compuesto base está basada en los Esquemas 1 y 2 de esta invención.

Etapa A. Preparación de (3S)-3-isobutilamino-azepan-2-ona (IV)

35 Se disolvió L- α -amino-, ϵ -caprolactama (22,0 g) en dicloroetano frío (DCM, 200 mL). Se añadió lentamente isobutiraldehído (12,6 g) y se agitó hasta que el calor desprendido se disipó (se forma agua en la superficie). La solución fría fue añadida a 46,5 g de NaBH(OAc)₃ en polvo en DCM (0,5 L). Se añadió AcOH (70 mL) a la solución. La mezcla ligeramente turbia se agitó a 20°C durante 4 h. Se añadió lentamente una solución de 500 mL de NaOH 2M a la mezcla turbia y se ajustó el pH a 11 utilizando una solución de NaOH concentrada; y a continuación la mezcla se agitó durante 20 min más. Tras la extracción, la capa de DCM se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite así obtenido cristalizó lentamente en reposo (27,8 g, 85%) y se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,93 (d, J = 6,5, 3H), 0,97 (d, J = 6,5, 3H), 1,39 (t, J = 9,8, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 2,32-2,2 (m, 2H), 2,38 (t, J = 9,7, 1H), 3,16 (m, 3H), 6,62 (s, 1H (NH)). pf 52-54°C (hexanos).

Una muestra pequeña se convirtió en la S-metilbencilurea añadiendo el sólido a una solución de S-metilbencilisocianato en MeCN. La RMN proporciona un exceso enantiomérico (ee) de un 98%.

45 Etapa B. Preparación de N α -isobutil-N α -(4-acetamidobencenosulfonil)-L- α -amino-, ϵ -caprolactama (V)

50 Se disolvió N α -isobutil-L- α -amino-, ϵ -caprolactama (IV) (4,1 g, base libre) en DCM (200 mL) y se trató con 4,0 g de trietilamina, seguido por cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo (5,2 g). Se añadió una porción de 0,1 g de dimetilaminopiridina y la mezcla fue agitada durante 5 h. La suspensión espesa resultante fue vertida en 500 mL de HCl 0,5 M y fue agitada vigorosamente. El sólido de la solución bifásica fue separado por filtración y lavado con acetona fría, proporcionando 7,3 g (87%) del producto limpio.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): * 0,93 (d, *J* = 6,0, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,0, 3H), 1,39 (t, *J* = 12,0, 1H), 1,85-1,65 (m, 3H), 2,08-2,18 (m y s, 6H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,35 (dd, *J* = 14,2, 8,5, 1H), 4,65 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,3 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,6 (d, *J* = 8,8, 2H). pf 230-233°C (EtOH).

5 Etapa C. Preparación de éster *tert*-butilico del ácido (3*S*)-3-[[4-(acetil-*tert*-butoxicarbonil-amino)-bencenosulfonil]-isobutil-amino]-2-oxo-azepano-1-carboxílico (activación con Boc) (VI)

10 Se suspendieron 4,2 g of *Na*-isobutil-*Na*-(4-acetamidobencenosulfonil)-*L*-α-amino-, -caprolactama (V) en 30 mL de MeCN y fueron sometidos a ultrasonidos brevemente para disgregar cualquier trozo grande. A esta suspensión blanca se añadieron 6,7 g (3 eq.) de pirocarbonato di-*tert*-butilico en 10 mL de MeCN. La suspensión se agitó con una barra magnética y se añadió una porción de 120 mg de DMAP. Tras algunos minutos la solución se torna de un amarillo claro transparente. La CCF (EtOAc) revela 1 producto con un Rf de 0,9 (material de partida con un Rf de 0,4). La solución se vertió sobre 20 mL de agua destilada y se extrajo con éter, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó, proporcionando 6,90 g. Se recristalizó una muestra a partir de hexanos.

15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): * 0,68 (d, *J* = 6,0, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,0, 3H), 1,39 (s, 10H), 1,47 (s, 9H), 1,85-1,65 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,80 (q, *J* = 4, 1H), 3,10-3,36 (m, 2H), 4,01 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,85 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,8, 2H). pf 123-124°C

Etapa D. Preparación de (1*S*)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-bencenosulfonamida (VII-desprotegida) (apertura reductora de anillo y desprotección)

20 Se disolvió una porción de 3,0 g del éster *tert*-butilico del ácido (3*S*)-3-[[4-(acetil-*tert*-butoxicarbonil-amino)-bencenosulfonil]-isobutil-amino]-2-oxoazepano-1-carboxílico (VI, etapa C) en 40 mL de EtOH seguido de 750 mg de NaBH₄. Con un breve calentamiento con una pistola de calentamiento se obtuvo una solución transparente. La CCF revela una mancha mal resuelta tras 20 min (EtOAc). Se concentró la solución hasta obtener una pasta, se vertió sobre 40 mL de NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo; la fase orgánica se secó con NaSO₄ y se evaporó, proporcionando 2,8 g del producto intermedio (VIII): el éster *tert*-butilico del ácido (1*S*)-4-[(5-*tert*-butoxicarbonilamino-1-hidroximetil-pentil)-isobutil-sulfamoil]-fenil]-carbámico (VII).

25 El anterior producto intermedio se disolvió en 5 mL de EtOH y se añadieron 5 mL de HCl 12N. Durante algunos minutos se observó un desprendimiento vigoroso de gas. Después de 2 h, se evaporó la solución y se volvió básica con KOH concentrado y se extrajo con EtOAc, proporcionando 1,75 g de un polvo blanco.

30 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): * 0,82 (m, 6H), 0,97-1,12 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,40 (t, *J* = 7,8, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,44 (d, *J* = 6,4, 2H), 5,92 (br s, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0, 2H).

Etapa E. Preparación de ácido (2*S*)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propiónico

35 A una solución de *L*-difenilalanina (241 mg, 1,0 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1N y 0,5 mL de Na₂CO₃ saturado (que dio como resultado una solución a pH 10) se añadió metoxicarboniloxisuccinimida (éster metílico del éster 2, 5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del ácido carbónico) (180 mg, 1,1 mmol) disuelta en 5 mL. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución alcalina se extrajo una vez con éter (10 mL) y la fase acuosa se acidificó con HCl 1N. Esta se extrajo dos veces con 20 mL de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1N. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, el cual solidificó, proporcionando 250 mg (83%) del material deseado. Este derivado se empleó como tal en la etapa siguiente.

40 Etapa F. Preparación de éster metílico del ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[[4-amino-bencenosulfonil]-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbámico (PL-100)

45 Se preparó el compuesto base a partir de (1*S*)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-bencenosulfonamida (VII-desprotegida) (etapa D) y ácido (2*S*)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propiónico (etapa E) empleando el procedimiento de acoplamiento con HOBt y EDAC descrito en el ejemplo 3 (etapa D). Se obtuvo el producto final con un rendimiento del 67% (121 mg).

LC-MS : 625,3 (M+H)⁺, 95% de pureza

50 RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,71-0,85 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,3, 5H), 0,91-0,96 (m, 2H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 2H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,38-3,40 (t, *J* = 5,0, 1H), 3,50-3,51 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 4,28 (d, *J* = 11,0 1H), 4,87 (d, *J* = 11,0, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,33 (d, *J* = 7,9, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,5, 1H).

RMN ¹³C (CD₃OD): δ 20,0, 20,1, 23,3, 25,4, 28,1, 28,5, 28,9, 38,1, 40,0, 51,2, 51,6, 53,1, 57,2, 57,4, 59,5, 61,9, 62,4, 112,6, 125,7, 126,2, 126,3, 127,9, 128,1, 128,15, 128,2, 128,4, 128,7, 141,3, 141,9, 152,4, 155,9, 169,9, 172,5.

Etapa G. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-(dietoxifosforilo)-hexilcarbamoil]-2,2-difenil-etil)-carbámico

5 El compuesto PL-100 (producto de la etapa F, 203 mg, 0,325 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (3 mL) y 0,2 mL de trietilfosfato en atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 15 min, seguido por la adición de clorofosfato dietílico (0,061 mL, 0,423 mmol). Se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral) (17 mg, 0,423 mmol) a 0°C. La solución se agitó durante 1 h a 0°C y 12 h a temperatura ambiente. Se añadieron 20 mL de Amberlite XAD-2 a la solución y las microesferas se mezclaron completamente con el disolvente. Se añadieron 2 mL de agua helada a la mezcla y se eliminó el THF por evaporación. A continuación se lavaron las microesferas con 100 mL de agua destilada 6 veces y a continuación se procedió a extraer tres veces con acetato de etilo (30 mL). Se evaporó la fase combinada y se secó el residuo a alto vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna rápida utilizando acetato de etilo/hexano (8/2) y a continuación EtOAc al 100% como eluyente. El rendimiento de esta reacción fue de un 61% (152 mg).

LC-MS: 761,2 (M+H)⁺, 90% de pureza

15 RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,68-0,75 (m, 1H), 0,75-0,84 (m, 1H), 0,84-1,10 (m, 9H), 1,21-1,50 (m, 8H), 1,88 (m, 1H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,89-3,08 (m, 2H), 3,49-3,60 (s, 3H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,07-4,21 (m, 4H), 4,29 (d, J = 10,8, 1H), 6,71 (d, J = 8,0, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,32-7,45 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,5, 2H), 7,86 (br s, 1H).

20 RMN ³¹P (CD₃OD): δ 1,62

Etapa H. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexilcarbamoil]-2,2-difenil-etil)-carbámico (PL-461)

25 El producto de la etapa G preparado anteriormente (152 mg) se disolvió en diclorometano anhidro (3,0 mL). Se añadió bromuro de trimetilsililo (0,5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 1 h a esta temperatura y durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se añadieron 0,2 mL de agua al residuo. Se añadieron 3 mL de EtOH, se mezclaron y se evaporaron. Este etapa se repitió tres veces y el residuo se secó a vacío. Proporcionó 98 mg (70 %) de los derivados base de este primer ejemplo.

LC-MS: 705,2 (M+H)⁺, 95% de pureza

30 RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,65-0,73 (m, 1H), 0,75-0,83 (m, 1H), 0,89 (d, J = 5,6, 8H), 1,27-1,38 (m, 1H), 1,42-4,55 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,78-2,90 (m, 1H), 2,91-3,09 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,87-4,05 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,29 (d, J = 11,3, 1H), 4,90 (d, J = 11,4, 1H), 6,73 (d, J = 8,0, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 6H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,5, 2H).

35 RMN ³¹P (CD₃OD): δ 2,80

Ejemplo 2. Preparación de la sal sódica del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexilcarbamoil]-2,2-difenil-etil)-carbámico (PL-462)

40 Se añadieron 70,7 mg del producto final del Ejemplo 1 a 1 mL de NaOH 0,1N y se diluyeron con 1 mL de agua destilada. A continuación se congeló y liofilizó la solución. Se obtuvieron 67,2 mg (92%) del material deseado con una pureza del 95%.

45 RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,72-0,83 (m, 1H), 0,90 (d, J = 5,8, 9H), 1,26-1,38 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,98-3,00 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,58-3,71 (m, 1H), 3,72-3,83 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 1H), 4,28 (d, J = 11,1, 1H), 4,91 (d, J = 11,0, 1H), 6,70 (d, J = 7,6, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 6H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,7, 2H).

RMN ³¹P (CD₃OD): δ 3,13

Ejemplo 3. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexilcarbamoil]-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (PL-507)

La preparación del compuesto base se basa en el esquema 2 de esta invención.

50 Etapa A. Preparación de éster terc-butílico del ácido (1S)-(4-[[5-terc-butoxicarbonilamino-1-(dietoxifosforiloximetil)-pentil]-isobutil-sulfamoil]-fenil)-carbámico (VIII)

55 Se disolvieron 2,00 g (3,7 mmol) de éster terc-butílico del ácido (1S)-[4-[[5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroxi-metil-pentil]-isobutil-sulfamoil]-fenil]-carbámico (VI) (ejemplo 1, etapa D) en 0,63 mL de trietilfosfato y 10 mL de THF a 0°C en atmósfera inerte de argón. Se añadieron 0,63 mL (4,44 mmol) de clorofosfato dietílico y a continuación se añadieron 0,25 g (6,2 mmol) de NaH al 60% en aceite en porciones. Se permitió que la mezcla se calentara hasta

temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h (LC-MS mostró la finalización de la reacción tras 1 h). A la solución se añadieron 20 mL de resina Amberlite XAD-2, la suspensión espesa se mezcló completamente y se añadió a 200 mL de agua helada. Tras agitar durante 15 min. la suspensión de la resina se filtró y se lavó la resina varias veces con agua destilada (500 mL). Se desorbió el producto deseado de la resina con acetona (5 × 50 mL), EtOAc (5 × 50 mL) y la fase orgánica se secó a continuación con Na₂SO₄. Tras la evaporación del disolvente se obtuvieron 2,66 g (89%) de un aceite claro. El producto en bruto contenía una fracción con dos fosfatos dietílicos y se empleó tal cual en la siguiente etapa.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,91 (d, J = 6,3, 6H), 1,11-1,21 (m, 2H), 1,33 (t, J = 6,9, 10H), 1,43 (s, 9H), 1,53 (s, 10H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 3H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,01-4,14 (m, 4H), 7,61 (d, J = 8,3, 2H), 7,72 (d, J = 8,4, 2H).

RMN ³¹P (CD₃OD): δ 1,59

Etapa B. Preparación de éster dietílico del éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-fosfórico (IX)

El producto en bruto obtenido en el etapa anterior (VIII, 2,66 g) se disolvió en 12 mL de EtOH. Se añadieron 4 mL de HCl_{conc.}, se calentó brevemente hasta 70°C y a continuación se dejó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se trituró y se lavó con 50 mL de éter. El residuo espeso se disolvió a continuación en 3 mL de agua helada y se ajustó el pH a 12 con NaOH al 50%. Se extrajo la suspensión espesa obtenida con EtOAc (3 × 50 mL) y se secó la fase orgánica con Na₂SO₄. Tras la filtración del agente desecante, se evaporó la fase orgánica, dando lugar a 1,84 g (98%) del producto deseado (IX).

LC-MS: 480,2 (M+H)⁺, 95% de pureza.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,91 (s, 6H), 1,11-1,26 (m, 3H), 1,28-1,43 (m, 8H), 1,45-1,51 (m, 1H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,56 (t, J = 6,7, 2H), 2,85-2,91 (m, 1H), 2,98-3,11 (m, 1H), 3,79-3,99 (m, 1H), 3,94 (d, J = 5,3, 1H), 4,09-4,11 (m, 4H), 6,69 (d, J = 7,9, 2H), 7,50 (d, J = 7,9, 2H).

RMN ³¹P (CD₃OD): δ 1,61

Etapa C. Preparación de ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3-naftalen-2-il-propiónico (o L-Moc-2-naftilalanina)

A una solución de L-2-naftilalanina (215 mg, 1 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1N y 0,5 mL de una solución saturada de Na₂CO₃ (que dio como resultado una solución con un pH de 10) se añadió metoxicarboniloxisuccinimida (187 mg, 1,1 mmol) disuelta en 5 mL. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo la solución alcalina una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1N. Esta se extrajo dos veces con 20 mL de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1N. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, el cual solidificó para proporcionar 200 mg (73%) del material deseado. Este intermedio (denominado aminoácido N-sustituido) se empleó sin una purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa D. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (PL-507)

Se activaron 100 mg de L-Moc-2-naftilalanina (etapa C) con 100 mg de EDAC y 57 mg de HOBt en 1,5 mL de DMF durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 100 mg del éster dietílico del éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido fosfórico (etapa B) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 40 mL de K₂CO₃ 1M a la solución de DMF y se dejó durante 10 min. A continuación se añadieron 50 mL de EtOAc y posteriormente se agitó la mezcla vigorosamente. Se efectuó la separación de la fase de EtOAc, seguido por la extracción una vez con ácido cítrico al 5% (50 mL), a continuación con agua (50 mL) 3 veces y finalmente con salmuera. Se separó y evaporó la fase orgánica. Se añadieron 50 mL de DCM al residuo y se evaporó de nuevo. El residuo fue rebajado otra vez en 50 mL de DCM y se añadieron 0,5 mL de TMSBr. Se dejó la solución toda la noche (16 h). Se evacuó el DCM y se añadió una solución enfriada con hielo de MeOH:agua 1:1, se agitó brevemente y se evacuó. El residuo fue triturado con éter y a continuación se disolvió en NaOH 1N. La solución transparente se extrajo con éter y la fase acuosa se acidificó con HCl 6N. A continuación se recogió el precipitado blanco por filtración y se secó a vacío toda la noche. Proporcionó 88 mg del compuesto base.

LC-MS: 679,8 (M+H)⁺, 95% de pureza.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,89-0,98 (m, 8H), 1,15 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,39 (t, J = 6,8, 1H), 6,91 (d, J = 8,0, 2H), 7,34 (d, J = 8,0, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,0, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,70-7,82 (m, 3H).

RMN ³¹P (CD₃OD): δ 2,56

Ejemplo 4. Preparación de monoéster (2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-{2-[(morfolino-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propionilamino}-hexílico) del ácido (2S,2S)-fosfórico (PL-498)

Etapa A. Preparación de ácido (2S)-2-[(morfolino-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico

5 A una solución de L-1-naftilalanina (215 mg, 1 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1N y 0,5 mL de una solución saturada de Na₂CO₃ (que dio como resultado una solución de un pH de 10) se añadió cloruro de morfolino-4-carbonilo (150 mg, 1,0 mmol) disuelto en 5 mL. Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo la solución alcalina una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1N. Esta se extrajo dos veces con 20 mL de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1N. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, el cual solidificó, proporcionando 125 mg (38%) del material deseado. Este compuesto se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación de monoéster (2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-{2-[(morfolino-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propionilamino}-hexílico) del ácido (2S,2S)-fosfórico (PL-498)

15 Este compuesto se generó de igual manera que la preparación del producto del ejemplo 3 (etapa D) con 100 mg de ácido (2S)-2-[(morfolino-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico (etapa A de este ejemplo). El residuo precipitado resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa. Proporcionó 41 mg del compuesto final.

LC-MS: 734,8 (M+H)⁺, 95% de pureza.

20 RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,83-0,98 (m, 8H), 1,00-1,25 (m, 4H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,52-1,66 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,77-2,92 (m, 2H), 2,98-3,16 (m, 3H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 6H), 3,67-3,69 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,59 (t, J = 6,0, 1H), 6,75 (d, J = 8,0, 2H), 7,30-7,60 (m, 7H), 7,75 (d, J = 8,0, 1H), 7,90 (d, J = 7,8, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 2H).

RMN ³¹P (CD₃OD): δ 2,71

25 Ejemplo 5. Preparación de monoéster {6-(2-acetilamino-3,3-difenil-propionilamino)-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico} del ácido (2S,2S)-fosfórico (PL-504)

Etapa A. Preparación de ácido (2S)-2-acetilamino-3,3-difenil-propiónico

30 A una solución de L-difenilalanina (100 mg, 0,4 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1N y 0,5 mL de Na₂CO₃ saturado (que dio como resultado una solución con un pH de 10) se añadió cloruro de acetilo (0,5 mmol) disuelto en 5 mL. Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo la solución alcalina una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1N. Esta se extrajo dos veces con 20 mL de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1N. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, el cual solidificó, proporcionando 70 mg (60%) del material deseado. El intermedio en bruto se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

35 Etapa B. Preparación de monoéster {6-(2-acetilamino-3,3-difenil-propionilamino)-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico} del ácido (2S,2S)-fosfórico (PL-504)

Este compuesto se creó de igual manera que la preparación del producto del ejemplo 3 (etapa D) con 100 mg de ácido (2S)-2-acetilamino-3,3-difenil-propiónico (etapa A de este ejemplo). El producto final se obtuvo con un 30% de rendimiento (30 mg).

40 LC-MS: 689,3 (M+H)⁺, 95% de pureza.

45 RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,77-1,04 (m, 9H), 1,10-1,17 (m, 1H), 1,23-1,49 (m, 1H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,79-3,95 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,34 (d, J = 11,3, 1H), 5,19-5,28 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 6H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 2H).

RMN ³¹P (CD₃OD): δ 2,70

Ejemplo 6. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbámico (PL-515)

50 Primera metodología: La preparación del compuesto base se basa en el esquema 3 de esta invención.

Etapa A. Preparación de éster metílico del ácido (1-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxihexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbámico (X) (PL-337)

El producto del ejemplo 1, etapa F (0,624 g, 1 mmol) se disolvió en 5 mL de MeCN a 24°C. Se añadieron 0,35 g (1 mmol) de Selectfluor en una porción y se agitó durante 1 h. Se añadió 1 mL de agua y se inyectó la solución directamente en un HPLC preparativo de fase inversa. Se recogió el producto y se liofilizó, proporcionando 250 mg (38%) de rendimiento de un sólido blanco.

5 LC-MS: 643,3 (M+H)⁺, 99% de pureza.

10 RMN ¹H (MeOD): δ 0,71-0,85 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,3, 6H), 0,91-0,96 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 2H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,38-3,40 (t, J = 5, 1H), 3,49-3,52 (m, 5H), 4,28 (d, J = 10, 1H), 4,87 (d, J = 10, 1H), 6,90 (t, J = 8,3, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,39 (m, 4H).

Etapa B. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-{1-[5-[(4-amino-3-fluoro-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-(dietoxi-fosforilo)-hexilcarbamoil]-2,2-difenil-etil}-carbámico

Se fosforiló el producto de la etapa A con clorofosfato dietílico siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa G. Proporciona 157 mg, 68%.

15 LC-MS: 779,3 (M+H)⁺, 95% de pureza.

20 RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,82 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,2, 8H), 0,96 (m, 3H), 1,36 (d, J = 3,7, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,5 y 14,8, 4H), 4,32 (d, J = 11,4, 1H), 4,92 (d, J = 11,4, 1H), 6,90 (t, J = 8,3, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,39 (m, 4H).

RMN ³¹P (CD₃OD): δ 1,65

Etapa C. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-amino-3-fluoro-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexilcarbamoil]-2,2-difenil-etil)-carbámico (XI) (PL-515)

25 Se efectuó la desprotección empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa G. Proporciona 101 mg.

LC-MS: 723,2 (M+H)⁺, 95% de pureza.

30 RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,65-0,77 (m, 1H), 0,77-0,85 (m, 1H), 0,85-1,05 (m, 9H), 1,25-1,39 (m, 1H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,82-1,98 (m, 1H), 2,58-2,72 (m, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,64-3,75 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 1H), 4,29 (d, J = 11,4, 1H), 7,19 (t, J = 6,6, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 6H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H).

RMN ³¹P (CD₃OD): δ 2,74

Segunda metodología: La preparación del compuesto base se basa en el esquema 4 de esta invención.

35 Etapa A. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexilcarbamoil]-2,2-difenil-etil)-carbámico (PL-461)

40 Se activó el ácido (2S)-2-metoxycarbonilamino-3,3-difenil-propiónico (ejemplo 1, etapa E) (0,9 g, 3 mmol) en DMF (5 mL) con EDAC (1,7 g, 9 mmol) y HOBt (1,2 g, 9 mmol). A la solución se añadieron 1,17 g de éster dietílico del éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-fosfórico (IX) (ejemplo 3, etapa B) y se agitó la mezcla durante 3 h. A continuación se añadieron 20 g de la resina Amberlite XAD-2 y se permitió que las microesferas se empaparan durante 10 min. Se transfirió la resina a un filtro de vidrio y se lavó completamente con agua destilada (400 mL) y 200 mL de NaHCO₃ 1M. A continuación se lavaron las microesferas con 4 × 50 mL porciones de MeOH y a continuación 200 mL de EtOAc. Se evaporó la fase orgánica. Se adsorbió el residuo sobre gel de sílice y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (EtOAc), proporcionando 2,4 g (83%) de un sólido blanco tras la evaporación.

45 RMN idéntico al del ejemplo 1, etapa H.

Etapa B. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-{1-[5-[(4-amino-3-fluoro-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-(dietoxi-fosforilo)-hexilcarbamoil]-2,2-difenil-etil}-carbámico (XII)

50 El producto de la etapa A anterior, el éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-[5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexilcarbamoil]-2,2-difenil-etil)-carbámico (0,555 g, 0,73 mmol) se disolvió en 5 mL de MeCN. Se añadió Selectfluor (0,26, 0,7 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa de fase inversa y se liofilizó, proporcionando 278 mg (48% de rendimiento) de un sólido blanco.

RMN ¹H idéntica a la de la entrada anterior (véase la primera metodología anterior).

Etapa C. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexilcarbamoil}-2,2-difenil-etil)-carbámico (XIII, en este caso específico es el compuesto XI) (PL-515)

El procedimiento para preparar este derivado fue según se ha descrito en la etapa de desprotección para la anterior metodología. Proporcionó 139 mg (70%) tras HPLC de fase inversa.

5 RMN ¹H idéntica a la de la entrada anterior (véase la primera metodología anterior).

Ejemplo 7. Preparación de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-acético (PL-521)

La preparación del derivado base se basa en el esquema 5 de esta invención.

10 Etapa A. Preparación de éster 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilamino-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-acético (XIV, R_{1A} = CH₃)

15 A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetil-pentil)-isobutil-sulfamoil]-fenil}-carbámico (producto intermedio (VII) del ejemplo 1, etapa D, 97 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 mL) se añadieron *N,N*-dimetilaminopiridina (22 mg, 0,18 mmol) y anhídrido acético (0,014 mL, 0,18 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y la capa orgánica fue lavada con agua (30 mL), luego secada con Na₂SO₄ y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida eluyendo con acetato de etilo. El rendimiento obtenido fue cuantitativo (100 mg).

LC-MS: 586,2 (M+H)⁺, 95% de pureza

20 Etapa B. Preparación de éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-acético (XV, R_{1A} = CH₃)

Se preparó este derivado a partir del éster 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilaminobencenosulfonyl)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-acético según se describe en el ejemplo 15, etapa B. El sólido amarillo (66 mg) fue empleado para la reacción siguiente sin purificación.

LC-MS: 386,2 (M+H)⁺, 95% de pureza

25 Etapa C. Preparación de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-acético (XVI, R_{1A} = CH₃) (PL-521)

30 Se preparó este derivado a partir del éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-acético (producto de la etapa B) según se describe en el ejemplo 15, etapa B. El producto final fue purificado mediante cromatografía en columna rápida con una mezcla de eluyentes de hexano/acetato de etilo (2/8). Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 70% (70 mg).

LC-MS: 667,3 (M+H)⁺, 95% de pureza

35 RMN ¹H (acetona-d₆): δ 0,85-0,97 (m, 12H), 1,21-1,41 (m, 2H), 1,88-2,00 (s, 3H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,01-3,10 (br s, 1H), 3,45-3,60 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,00-4,11 (m, 1H), 4,38-4,45 (d, J = 11,0, 1H), 4,89-4,98 (t, J = 10,0, 1H), 5,43-5,58 (br s, 1H), 6,28-6,48 (d, J = 8,9, 1H), 6,72-6,83 (d, J = 8,0, 2H), 6,85-6,93 (br s, 1H), 7,12-7,22 (t, J = 7,4, 1H), 7,21-7,31 (d, J = 7,0, 4H), 7,31-7,45 (m, 5H), 7,48-7,57 (d, J = 8,0, 2H).

Ejemplo 8. Preparación de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-6-(2-metoxycarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-nicotínico (PL-520)

40 Etapa A. Preparación de éster 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilamino-bencenosulfonyl)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-nicotínico (XIV, R_{1A} = 3-piridilo)

45 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetil-pentil)-isobutil-sulfamoil]-fenil}-carbámico (producto intermedio (VII) del ejemplo 1, etapa D, 130 mg, 0,24 mmol) en DMF anhidra (1 mL) y se trató con 0,066 mL (0,48 mmol) de trietilamina seguido por EDC (120 mg, 0,65 mmol), HOBt (88 mg, 0,65 mmol) y ácido nicotínico (27 mg, 0,22 mmol). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. El producto fue extraído con acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL). La fase orgánica fue separada y secada con Na₂SO₄, evaporada a continuación, dando 200 mg del producto en bruto. Este compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida con acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo un aceite transparente con un rendimiento del 100% (150 mg).

50 LC-MS: 649,3 (M+H)⁺, 95% de pureza

RMN ¹H (acetona-d₆): δ 0,90-1,14 (d, J = 5,9, 6H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 3,00-3,11 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 4,15-4,24 (m, 1H), 4,35-4,44 (t, J = 9,1, 1H), 4,50-4,58 (dd, J = 4,4 y 11,5, 1H), 5,89-5,99 (br s, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,70-7,77 (d, J = 8,2, 2H), 7,80-7,87 (d, J = 8,2, 2H), 8,24-8,31 (d, J = 7,3, 1H), 8,75-8,82 (m, 1H), 8,82-8,88 (m, 1H), 9,12-9,18 (br s, 1H).

Etapa B. Preparación de éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-nicotínico (XV, R_{1A} = 3-piridilo)

El producto de la etapa A, éster 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilamino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-nicotínico (150 mg, 0,23 mmol), fue disuelto en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo fue extraído con acetato de etilo (40 mL) y NaOH 1M (40 mL) (pH = 10). La porción orgánica fue separada, secada con Na₂SO₄ y evaporada. El residuo (100 mg) fue empleado para la reacción siguiente sin purificación adicional. El rendimiento fue cuantitativo.

LC-MS: 449,2 (M+H)⁺, 95% de pureza

Etapa C. Preparación de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-nicotínico (PL-520)

El producto de la etapa B, éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-nicotínico (100 mg, 0,22 mmol), fue disuelto en DMF anhidra (2 mL) y tratado con 0,062 mL (0,45 mmol) de trietilamina seguido por EDC (100 mg, 0,56 mmol), HOBt (75 mg, 0,56 mmol) y ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropiónico (56 mg, 0,19 mmol). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. El producto fue extraído con acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL). La capa orgánica fue separada y secada con Na₂SO₄, luego evaporada, dando 160 mg de aceite en bruto. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida con una mezcla de eluyentes de hexano/acetato de etilo (2/8). Se obtuvo el compuesto base como un aceite transparente con un rendimiento del 20% (25 mg).

LC-MS: 730,2 (M+H)⁺, 95% de pureza

RMN ¹H (acetona-d₆): δ 0,80-0,97 (m, 9H), 0,97-1,13 (m, 2H), 1,26-1,40 (m, 1H), 1,40-1,57 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 2H), 3,00-3,17 (m, 2H), 3,45-3,59 (s, 3H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 2H), 4,90-4,99 (t, J = 9,7, 1H), 6,35-6,44 (m, 1H), 6,68-6,79 (d, J = 7,9, 1H), 6,91-7,00 (br s, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,49-7,64 (m, 2H), 7,75-7,84 (m, 1H), 8,25-8,36 (m, 1H), 8,76-8,88 (br s, 1H), 9,12-9,26 (br s, 1H).

Ejemplo 9. Preparación de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-dimetilamino-acético (PL-534)

Etapa A. Preparación de éster 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilamino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-dimetilamino-acético (XIV, R_{1A} = (CH₃)₂NCH₂-)

Este compuesto base fue obtenido a partir del éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetil-pentil)-isobutilsulfamoil]-fenil}-carbámico (producto intermedio (VII) del ejemplo 1, etapa D) según se describe en el ejemplo 15, etapa A, usando N,N-dimetilglicina. El aceite transparente fue obtenido con un rendimiento del 100% (150 mg).

LC-MS: 629,3 (M+H)⁺, 95% de pureza

RMN ¹H (acetona-d₆): δ 0,81-0,95 (d, J = 6,1, 6H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,32-1,43 (s, 9H), 1,43-1,52 (s, 8H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,19-2,29 (s, 4H), 2,69-2,80 (m, 4H), 2,90-3,05 (m, 6H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,85-3,97 (m, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 5,78-5,88 (m, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 8,80-8,88 (br s, 1H).

Etapa B. Preparación de éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-dimetilamino-acético (XV, R_{1A} = (CH₃)₂NCH₂-)

El derivado base fue preparado a partir de éster 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilamino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-dimetilamino-acético según se describe en el ejemplo 15, etapa B. El producto final (100 mg) fue empleado como tal en la siguiente etapa.

LC-MS: 429,3 (M+H)⁺, 90% de pureza

Etapa C. Preparación de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-dimetilamino-acético (PL-534)

Este compuesto base fue preparado a partir de éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-dimetilamino-acético según se describe en el ejemplo 15, etapa C. El producto en bruto fue purificado mediante LC preparativa. El compuesto final se obtuvo con un rendimiento del 10% (10 mg).

LC-MS: 710,3 (M+H)⁺, 92% de pureza

5

RMN ¹H (acetona-d₆): δ 0,81-0,98 (m, 12H), 1,14-1,30 (m, 2H), 1,31-1,45 (m, 1H), 2,58-2,77 (m, 2H), 2,79-2,90 (m, 2H), 3,42-3,56 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,99-4,17 (m, 3H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,86-4,96 (m, 1H), 6,33-6,42 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 3H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,31-7,44 (m, 5H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H).

10 Ejemplo 10. Preparación de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-2-amino-3-metil-butírico (PL-530)

Etapa A. Preparación de éster 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilamino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metil-butírico (XIV, R_{1A} = (CH₃)₂CHCH(NH₂)-)

15 Este compuesto base se obtuvo a partir de éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetil-pentil)-isobutil-sulfamoi]-fenil}-carbámico (producto intermedio (VII) del ejemplo 1, etapa D) según se describe en el ejemplo 15, etapa A, usando ácido (2S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metil-butírico. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (1/1). El rendimiento obtenido fue del 100% (150 mg).

LC-MS: 777,3 (M+H)⁺, 95% de pureza

20

RMN ¹H (acetona-d₆): δ 0,80-1,00 (m, 14), 1,13-1,28 (s, 2H), 1,30-1,44 (s, 11H), 1,45-1,56 (s, 10), 1,58-1,67 (m, 1H), 2,87-3,04 (m, 4H), 3,84-3,97 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,99-5,14 (m, 2H), 5,78-5,89 (m, 1H), 6,38-6,52 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,65-7,83 (m, 4H), 8,77-8,86 (m, 1H).

25 Etapa B. Preparación de éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-benciloxicarbonilamino-3-metil-butírico (XV, R_{1A} = (CH₃)₂CHCH(NH₂)-)

Este derivado fue preparado a partir de éster 6-terc-butoxicarbonilamino-2-[(4-terc-butoxicarbonilamino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metil-butírico (producto de la etapa A) según se describe en el ejemplo 15, etapa B. El compuesto final fue obtenido con un rendimiento cuantitativo (110 mg) y empleado para la siguiente etapa sin purificación.

30 LC-MS: 577,3 (M+H)⁺, 90% de pureza

Etapa C. Preparación de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutilamino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metil-butírico

35 El compuesto base fue obtenido a partir de éster 6-amino-2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-hexílico del ácido (2S)-benciloxicarbonilamino-3-metil-butírico (producto de la etapa B) según se describe en el ejemplo 15, etapa C. El aceite transparente fue obtenido con un rendimiento del 86% (120 mg).

LC-MS: 858,3 (M+H)⁺, 95% de pureza

Etapa D. Preparación de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-2-amino-3-metil-butírico (PL-530)

40 A una solución agitada de éster 2-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-(2-metoxicarbonilamino-3,3-difenil-propionilamino)-hexílico del ácido (2S,2S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metil-butírico (etapa C, 120 mg, 0,14 mmol) en THF anhidro (8 mL), en atmósfera de nitrógeno, se añadió un 10% de paladio en peso sobre carbón activado (160 mg). Se hizo reaccionar a la mezcla en atmósfera de hidrógeno durante la noche, a temperatura ambiente. La solución fue filtrada y el paladio sobre el carbón fue lavado con THF (50 mL). El disolvente fue evaporado y el residuo (110 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna rápida usando acetato de etilo como eluyente.

45 El aceite transparente se obtuvo con un rendimiento del 47% (47 mg).

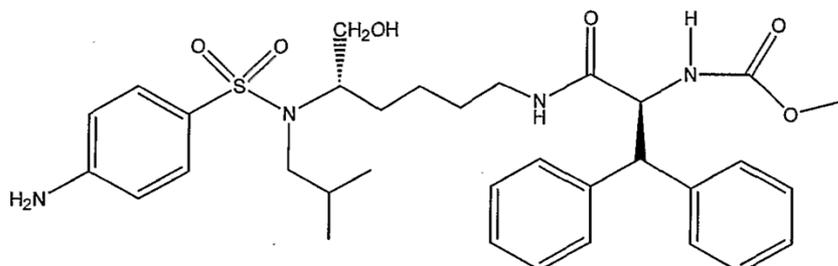
LC-MS: 796,4 (M+H)⁺, 95% de pureza

50 RMN ¹H (acetona-d₆): δ 0,84-0,97 (m, 12H), 0,97-1,08 (m, 2H), 1,27-1,43 (m, 3H), 1,49-1,62 (m, 4H), 1,80-1,93 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,58-2,74 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 3H), 2,99-3,10 (m, 2H), 3,46-3,52 (s, 3H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,37-4,44 (m, 1H), 4,89-4,97 (m, 1H), 5,40-5,48 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,76-6,83 (d, J = 8,2, 1H), 6,87-7,03 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H).

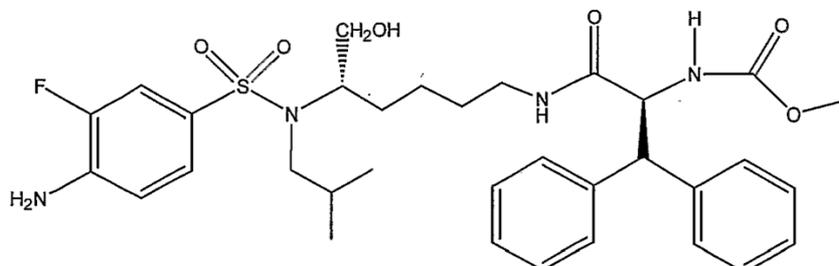
Biodisponibilidad de los compuestos

Para evaluar el grado de escisión *in vivo* del grupo fosfato a partir de los compuestos putativos PL-100, PL-462 (basado en PL-100), PL-337 y PL-515 (basado en PL-337) se administraron los compuestos por vo (por vía oral) (50 mg/kg) a ratas macho Sprague-Dawley y se determinó su concentración plasmática en diferentes intervalos temporales tras la administración.

- 5 PL 100 es un principio activo (inhibidor de las proteasas) con la siguiente fórmula:



PL-337 es un principio activo (inhibidor de las proteasas) con la siguiente fórmula:



El principio activo ha resultado ser eficiente contra una aspartil proteasa del VIH-1 (patente estadounidense nº 6.632.816). Los principios activos también presentan una potente actividad antiviral cuando se someten a ensayo sobre la cepa viral no mutada del VIH-1 (NL4.3 como el virus de forma natural), así como sobre varias cepas mutantes.

10

Todos los compuestos de ensayo (PL-100, PL-462, PL-337 y PL-515) se prepararon en diferentes vehículos con una concentración final de 25 mg/mL. La composición del vehículo fue tal como sigue: (1) 20% de etanol; 50% de propilenglicol; 0,05% p/v de Tween 20 y agua (mezcla); (2) tampón de PBS (PBS).

15

Se administraron los compuestos de ensayo a ratas macho Sprague-Dawley con una única dosis oral de 50 mg/kg. Cada compuesto se probó en tres ratas. Se recogieron muestras de sangre (0,2-0,3 mL) en los siguientes puntos temporales tras la dosis: 10, 20, 40, 60, 120, 180 y 360 minutos. La sangre recogida se centrifugó para aislar el plasma. Se separó el plasma resultante y se almacenó a -70°C.

20

Las muestras plasmáticas junto con los patrones y las muestras de control de calidad se trataron para precipitar las proteínas y, a continuación, se analizaron por HPLC-MS para evaluar la presencia de PL-462, PL-100, PL-515 y PL-337.

Tabla 1

| Compuesto | PL-462 (Ej. nº 2) | PL-100 (Ej. nº 1-F) | PL-515 (Ej. nº 13) | PL-337 (Ej. nº 13-A) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Vehículo | PBS | Mezcla | PBS | Mezcla |
| Número de ratas | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Dosis (mg/kg) | 50 vo | 50 vo | 50 vo | 50 vo |
| AUC (µg/hr*ml) | 0,816 ± 0,295 (PL-100, detectado) | 0,675 ± 0,171 | 1,075 ± 0,625 (PL-337, detectado) | 1,180 ± 0,196 |
| Cmax (nM) | 330 ± 109 | 498 ± 203 | 545 ± 215 | 681 ± 131 |
| Tmax (min) | 93 ± 60 | 40 ± 16 | 87 ± 60 | 60 ± 15 |
| 50 mg/kg PL-462 = 43 mg/kg PL-100 | | | | |
| 50 mg/kg PL-515 = 43 mg/kg PL-337 | | | | |

Los resultados demuestran que los compuestos PL-462 y PL-515 se pueden suministrar por vía oral en soluciones acuosas. Ni el compuesto PL-462 ni el PL-515, suministrados como soluciones acuosas, se detectaron en las muestras sanguíneas, lo que sugiere un rápido metabolismo de PL-100 y PL-337, los fármacos originales.

La dosificación acuosa de las soluciones de PL-462 y PL-515 mostró un suministro de PL-100 y PL-337 equivalente a ligeramente superior en comparación con las formulaciones no acuosas de PL-100 y PL-337.

En función de estos resultados, todos los compuestos fosforilados descritos en la presente invención demuestran propiedades farmacocinéticas similares.

- 5 El coeficiente de reparto (LogP) de los compuestos seleccionados y los correspondientes inhibidores de la proteasa del VIH (fármacos) son los siguientes:

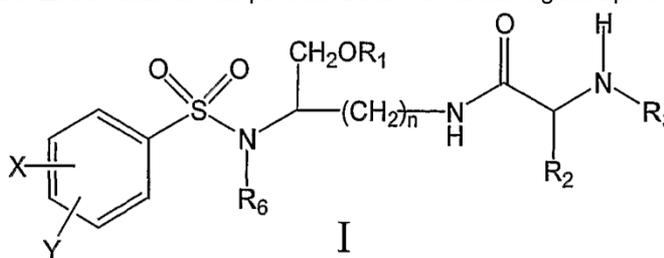
Tabla 2.

| Compuestos | LogP | Fármacos correspondientes | LogP |
|-------------------|-------|---------------------------|------|
| PL-461 (o PL-462) | -1,2 | PL-100 | 3,6 |
| PL-515 | -0,75 | PL-337 | 3,8 |

- 10 Los LogP fueron medidos de una manera estándar disolviendo 1 mg del compuesto en octanol y tampón fosfato (0,8 mL de cada uno) pH 7,4 (KHPO₄, 0,04 M) . La concentración de los compuestos en las fases se detectó mediante LC-MS. Este ensayo demuestra la solubilidad de los compuestos a un pH fisiológico. El LogP obtenido muestra que los compuestos son muy solubles en comparación con los fármacos correspondientes.

Los compuestos enumerados en la Tabla 3 fueron preparados siguiendo los Esquemas 1, 1A, 2, 3, 4 o 5 y, más en particular, según se ha descrito en cada ejemplo enumerado más arriba. Los números de los compuestos enumerados en la Tabla 3 (Ej. N°) corresponden a los números de los ejemplos presentados anteriormente.

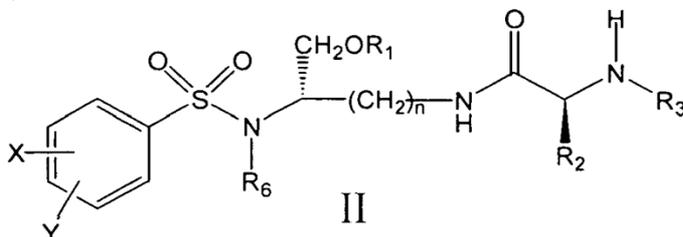
- 15 Tabla 3: Estructuras de compuestos a base de lisina según la presente invención



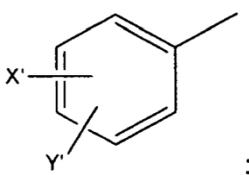
| Ej. n° (PL-n°) | X | Y | n | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ | X'/Y' | D, L, DL R, S,RS |
|----------------|-------------------|-----|---|--|--|----------------------|--------------------|-------|------------------|
| 1 (PL-461) | 4-NH ₂ | H | 4 | (HO) ₂ P(O) | (C ₆ H ₅) ₂ CH | CH ₃ O-CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |
| 2 (PL-462) | 4-NH ₂ | H | 4 | (NaO) ₂ P(O) | (C ₆ H ₅) ₂ CH | CH ₃ O-CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |
| 3 (PL-507) | 4-NH ₂ | H | 4 | (HO) ₂ P(O) | Naftil-2-CH ₂ | CH ₃ O-CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |
| 4 (PL-498) | 4-NH ₂ | H | 4 | (HO) ₂ P(O) | Naftil-1-CH ₂ | 4-morfolina-CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |
| 5 (PL-504) | 4-NH ₂ | H | 4 | (HO) ₂ P(O) | (C ₆ H ₅) ₂ CH | CH ₃ CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |
| 6 (PL-515) | 4-NH ₂ | 3-F | 4 | (HO) ₂ P(O) | (C ₆ H ₅) ₂ CH | CH ₃ O-CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |
| 7 (PL-521) | 4-NH ₂ | H | 4 | CH ₃ CO | (C ₆ H ₅) ₂ CH | CH ₃ O-CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |
| 8 (PL-520) | 4-NH ₂ | H | 4 | 3-piridil-CO | (C ₆ H ₅) ₂ CH | CH ₃ O-CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |
| 9 (PL-534) | 4-NH ₂ | H | 4 | (CH ₃) ₂ NCH ₂ CO | (C ₆ H ₅) ₂ CH | CH ₃ O-CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |
| 10 (PL-530) | 4-NH ₂ | H | 4 | (CH ₃) ₂ CHCH(NH ₂)CO | (C ₆ H ₅) ₂ CH | CH ₃ O-CO | <i>iso</i> -butilo | H/H | S,S |

REVINDICACIONES

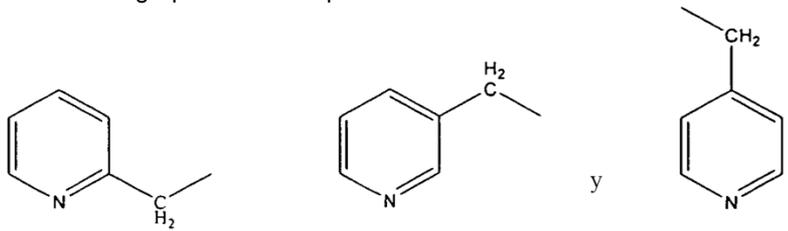
1. Una composición farmacéutica que comprende un agente antiviral o antirretroviral VIH que tiene como diana la unión al receptor celular y la entrada celular, la transcripción inversa o la integración de ADN viral en ADN celular y un compuesto de Fórmula II,



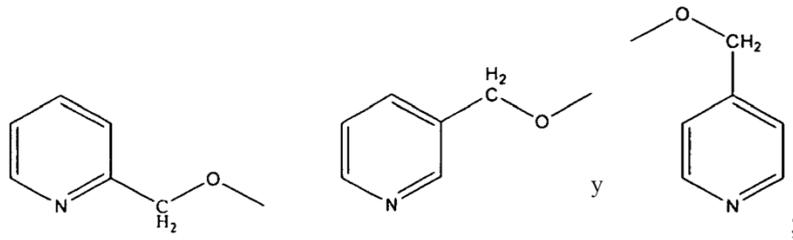
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la que n es 3 o 4,
 10 en la que X e Y, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH, o X e Y definen juntos un grupo alquilenodioxi seleccionado del grupo constituido por un grupo metilenodioxi de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilenodioxi de fórmula -OCH₂CH₂O-,
 15 en la que R₆ se selecciona del grupo constituido por 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 cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte de cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alquilo del mismo,
 20 en la que R₃ se selecciona del grupo constituido por 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 seleccionándose un grupo de fórmula R_{3A}-CO-, R_{3A} del grupo constituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte de cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alquilo del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahidro-3-furaniloxi, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃,
 25 pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetyl-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-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isouinolilo, 3-isouinolilo, 2-quinoxalino, un grupo fenilo de fórmula
 30



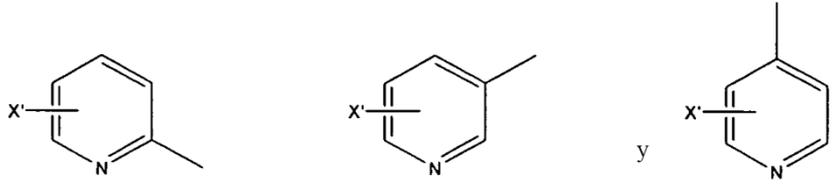
un grupo picolilo seleccionado del grupo constituido por



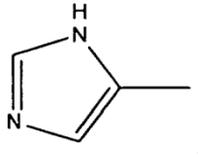
un grupo picoliloxi seleccionado del grupo constituido por



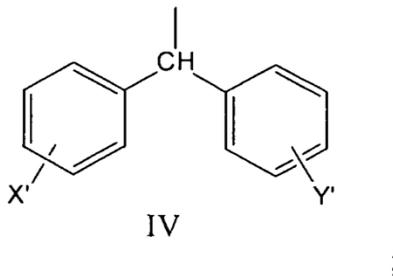
un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo constituido por



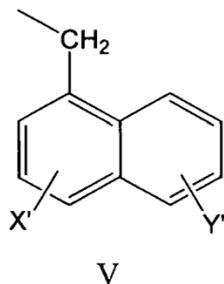
y un grupo de fórmula



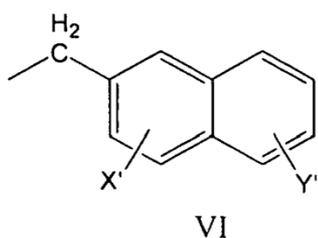
- 5 en las que X' e Y', iguales o diferentes, se seleccionan del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH,
- 10 en la que R₄ y R₅, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo constituido por 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 R₂ se selecciona del grupo constituido por un grupo difenilmetilo de fórmula IV,



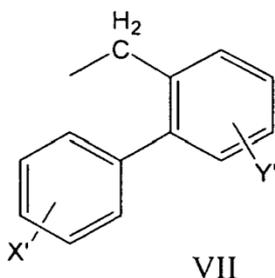
un grupo naftil-1-CH₂- de fórmula V,



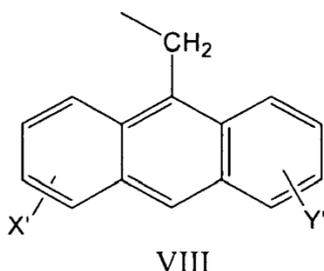
un grupo naftil-2-CH₂- de fórmula VI,



un grupo bifenilmetilo de fórmula VII,

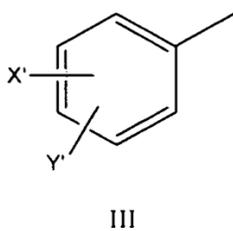


y un grupo antril-9-CH₂- de fórmula VIII,

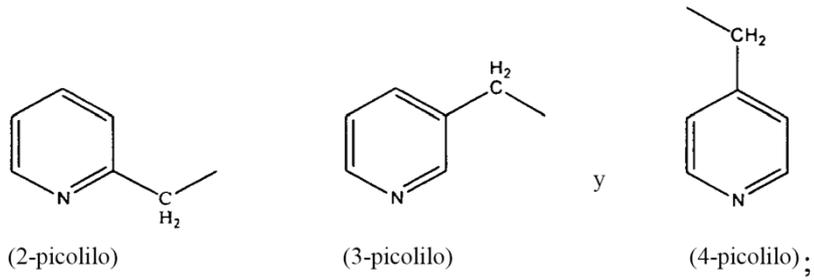


5 y en la que R₁ se selecciona del grupo constituido por (HO)₂P(O), (MO)₂P(O) y un grupo de fórmula R_{1A}-CO-, en la que M es un metal alcalino o un metal alcalinotérreo,

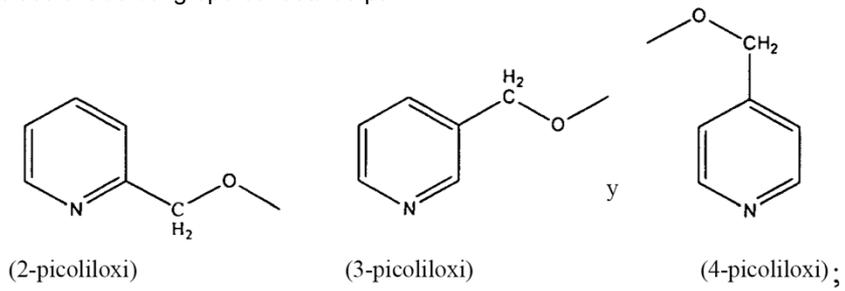
10 en la que R_{1A} se selecciona del grupo constituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte de cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alquilo del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CH₂OH, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetyl-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, (CH₃)₂NCH₂-, (CH₃)₂CHCH(NH₂)-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-metil-1,4-dihidro-3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula



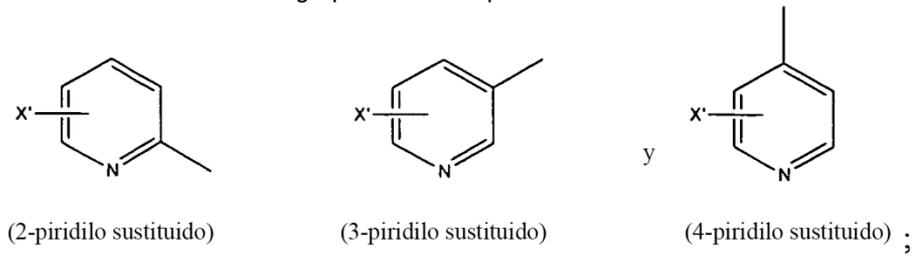
15 un grupo picolilo seleccionado del grupo constituido por



un grupo picoliloxi seleccionado del grupo constituido por

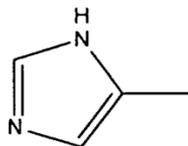


un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo constituido por

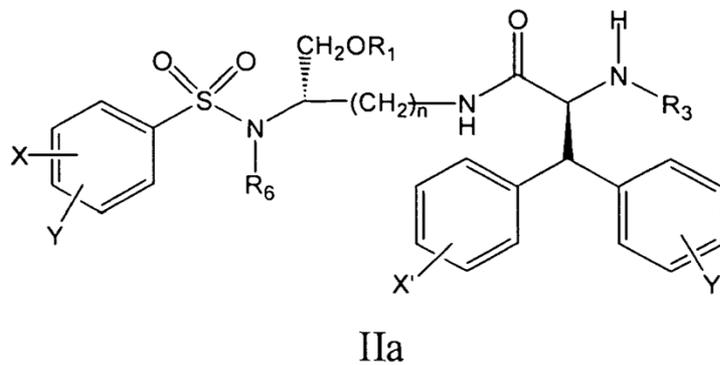


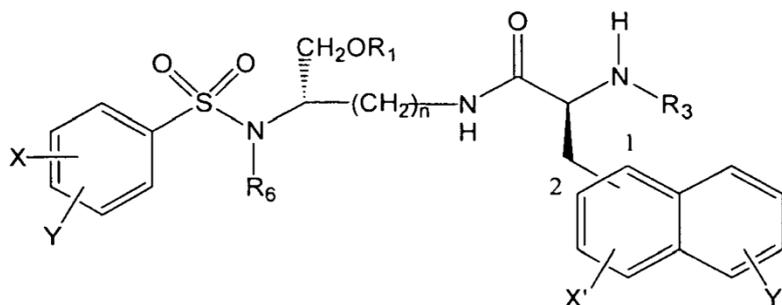
5

y un grupo de fórmula

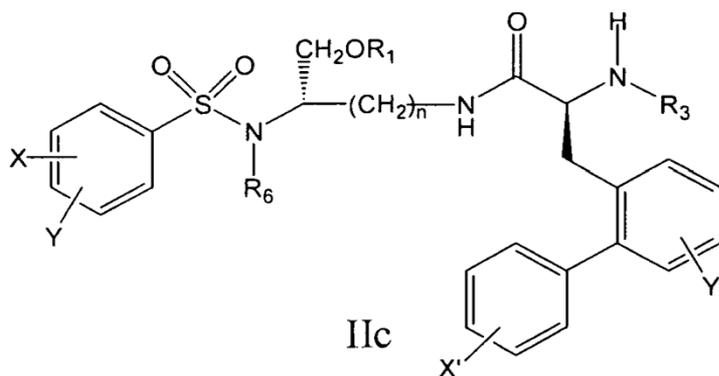


2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que el compuesto es de Fórmula IIa, o de Fórmula IIb, o de Fórmula IIc





I Ib



I Ic

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos compuestos.

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2 en la que R₆ es *iso*-butilo.

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 en la que n es 4.

5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4 en la que R₁ es (HO)₂P(O) o (NaO)₂P(O).

6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2 en la que el compuesto es:

éster metílico de ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexacarbomoi}-2,2-difenil-etil)-carbámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

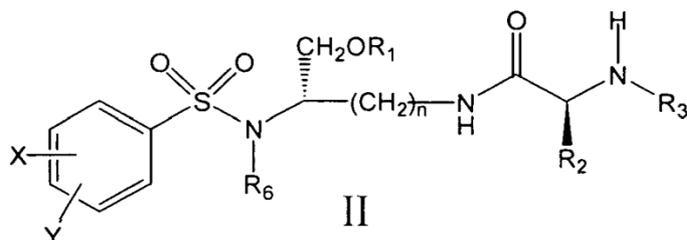
10 éster metílico de ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexacarbomoi}-2,2-difenil-etil)-carbámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6 en la que el compuesto es sal de sodio de éster metílico de ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexacarbomoi}-2,2-difenil-etil)-carbámico.

15 8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6 en la que el compuesto es sal de sodio de éster metílico de ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-fosfonooxi-hexacarbomoi}-2,2-difenil-etil)-carbámico.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que dicho compuesto de fórmula II tiene una estructura según la fórmula general siguiente:

20



II

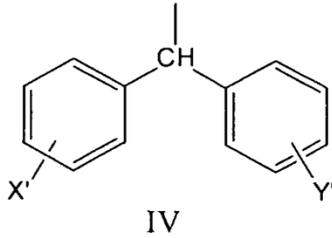
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que n es 4,

5 en la que X es 4-NH₂ e Y es H o F,

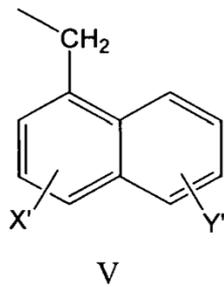
en la que R₁ se selecciona del grupo constituido por (HO)₂P(O), (NaO)₂P(O), CH₃CO, 3-piridil-CO, (CH₃)₂NCH₂CO y (CH₃)₂CHCH(NH₂)CO,

10 en la que R₂ se selecciona del grupo constituido por un grupo difenilmetilo de fórmula IV,



;

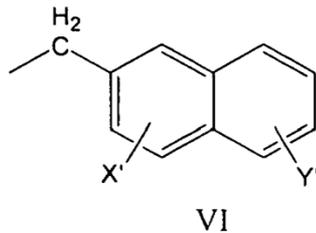
un grupo naftil-1-CH₂- de fórmula V,



;

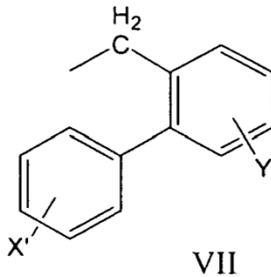
15

un grupo naftil-2-CH₂- de fórmula VI,



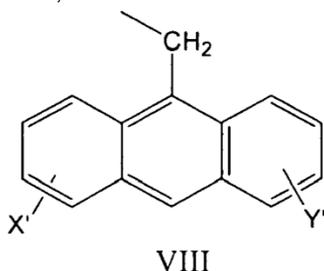
;

un grupo bifenilmetilo de fórmula VII,



;

y un grupo antril-9-CH₂- de fórmula VIII,



en la que R₃ se selecciona del grupo constituido por CH₃CO, CH₃O-CO, (CH₃)₂N-CO, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolina-CO,

5 en la que R₄ y R₅, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo constituido por 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, y

10 en la que R₆ es isobutilo.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 en la que R₁ es (HO)₂P(O) o (NaO)₂P(O).

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 en la que R₁ es CH₃CO, 3-piridil-CO, (CH₃)₂NCH₂CO o (CH₃)₂CHCH(NH₂)CO.

15 12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que, además, comprende un segundo compuesto de Fórmula II definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 13. El uso de al menos una composición farmacéutica definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una combinación de las mismas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección de VIH.

14. El uso de al menos una composición farmacéutica definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades de tipo SIDA causadas por un retrovirus que depende de aspartil proteasas similares a las halladas en el VIH para los eventos obligatorios de su ciclo vital.

25 15. El uso de al menos una composición farmacéutica definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección viral seleccionada del grupo constituido por infecciones del virus de inmunodeficiencia en simios, del VIH-2, del HTLV-I y del HTLV-II.

30 16. Una composición farmacéutica definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para ser usada en el tratamiento o la prevención de enfermedades de tipo SIDA causadas por un retrovirus que depende de aspartil proteasas similares a las halladas en el VIH para los eventos obligatorios de su ciclo vital.

17. Una composición farmacéutica definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para ser usada en el tratamiento o la prevención de una infección de VIH.

35 18. Una composición farmacéutica definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para ser usada en el tratamiento o la prevención de una infección viral seleccionada del grupo constituido por infecciones del virus de inmunodeficiencia en simios, del VIH-2, del HTLV-I y del HTLV-II.

40 19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que dicho antiviral contra el VIH se selecciona entre polisacáridos polisulfatados, sT4 (CD4 soluble) y otros compuestos que bloquean el enlace del virus a los receptores de CD4 en linfocitos T portadores de CD4 y otras células de CD4(+), o inhiben la fusión de la envoltura viral con la membrana citoplasmática, y la didanosina (ddI), la zalcitabina (ddC), la estavudina (D4T), la zidovudina (AZT) y la lamivudina (3TC).