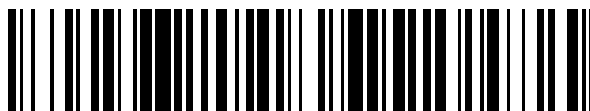


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 730**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 213/38</b>	(2006.01)	<b>C07D 317/68</b>	(2006.01)
<b>C07C 311/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 333/26</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 233/84</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/60</b>	(2006.01)	<b>C07F 9/09</b>	(2006.01)
<b>C07D 241/12</b>	(2006.01)	<b>C07F 9/572</b>	(2006.01)
<b>C07D 265/36</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/18</b>	(2006.01)
<b>C07D 295/182</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 307/64</b>	(2006.01)		
<b>C07D 307/78</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2007 PCT/IB2007/004453**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2008 WO08078200**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2007 E 07872067 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2064177**

54 Título: **Inhibidores de proteasa**

30 Prioridad:

**21.09.2006 US 846084 P**

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

**03.08.2017**

73 Titular/es:

**TAIMED BIOLOGICS, INC. (100.0%)  
1000, CHEMIN DU GOLF  
VERDUN, QUEBEC H3E 1H4, TW**

72 Inventor/es:

**STRANIX, BRENT RICHARD;  
LAVALLEE, JEAN-FRANCOIS;  
LEBERRE, NICOLAS;  
PERRON, VALERIE;  
HERBART, DOMINIK;  
MILOT, GUY y  
PANCHAL, CHANDRA J.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 628 730 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

Inhibidores de proteasa

## 5 Antecedentes de la invención

Los inhibidores de la proteasa viral del VIH son considerados actualmente como los fármacos más efectivos contra la infección por VIH. Desafortunadamente, la mayoría de los inhibidores de proteasas actuales son moléculas hidrófobas relativamente grandes que poseen más bien baja biodisponibilidad. Por lo tanto, se requiere una alta carga de píldoras para alcanzar la dosis terapéutica en un paciente. Esto es un elemento disuasivo, que con demasiada frecuencia resulta en el incumplimiento por parte del paciente y en resultados inadecuados del tratamiento. Esta condición lleva a una concentración terapéutica de fármacos por debajo del óptimo, lo que a su vez conduce al desarrollo de cepas de VIH resistentes. En consecuencia, existe una necesidad imperiosa de mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de los inhibidores de proteasas.

Una sola clase de inhibidores de proteasa de VIH con base en aminoácidos ha sido descrita en la solicitud internacional No. PCT/CA02/00190 publicada con el número WO 02/064551 el 22 de agosto de 2002.

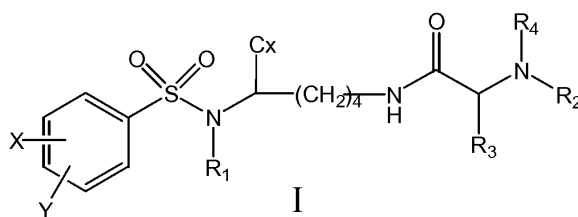
También se han descrito derivados aromáticos en la patente estadounidense No. 6.632.816 de Stranix y colaboradores. Esta patente incluye, más particularmente, derivados de L-lisina sustituidos con aminoácidos sintéticos N□ que poseen propiedades inhibitorias potentes de aspartil proteasa. Sin embargo, sería ventajoso mejorar estos derivados reforzando la solubilidad en agua y la biodisponibilidad con el fin de reducir la carga de píldoras y favorecer el cumplimiento por parte del paciente. Ya que es un reto generar inhibidores de proteasa activa, específicamente con respecto a las cepas silvestres y resistentes, la formación de derivados de los inhibidores originales de la proteasa de VIH, tales como los inhibidores descritos en la patente estadounidense No. 6.632.816 de Stranix y colaboradores, que se sabe que son activos con respecto a las cepas resistentes, representan una ruta viable con ventajas considerables. Más particularmente, es deseable la generación de compuestos con solubilidad mejorada en agua, biodisponibilidad, tiempo de duración y de las propiedades de la formulación junto con otras ventajas en el desarrollo de un fármaco efectivo.

Los compuestos con una mejor solubilidad y biodisponibilidad han sido descritos en la solicitud estadounidense de patentes No. 10/902.935 publicada con el No. 2006-0025592A1 el 2 de febrero de 2006 a nombre de Stranix y colaboradores. Se encontró que estos compuestos son adecuados para administración oral en solución acuosa.

## 35 Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que se pueden usar para inhibir la proteasa del VIH.

Más particularmente, la presente invención se refiere, en un primer aspecto de la misma, a un compuesto de fórmula I



45 y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

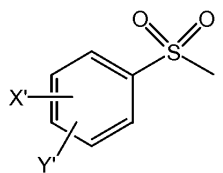
en donde Cx se selecciona del grupo que consiste en COOH y CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

50 en donde X y Y, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NHCOR<sub>5</sub>, -OR<sub>5</sub>, -SR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub>, y -CH<sub>2</sub>OH o X y Y definen juntos un grupo etilenoxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, o un grupo alquilendioxi seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo metilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-,

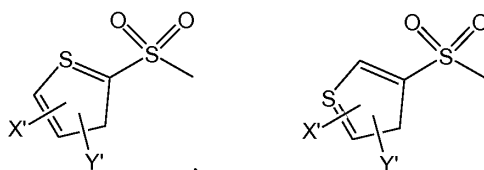
55 en donde R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo, 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>- y 4-piridil-CH<sub>2</sub>-,

en donde R2 se selecciona del grupo que consiste de 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, 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>-, 4-piridil-CH<sub>2</sub>-,

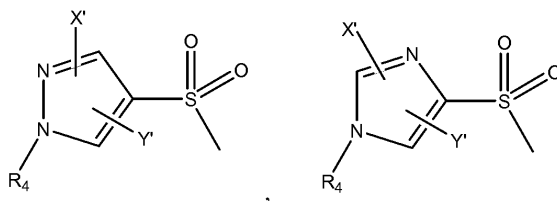
5 un grupo bencenosulfonilo de fórmula



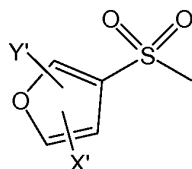
10 un grupo tiosulfonilo de fórmula



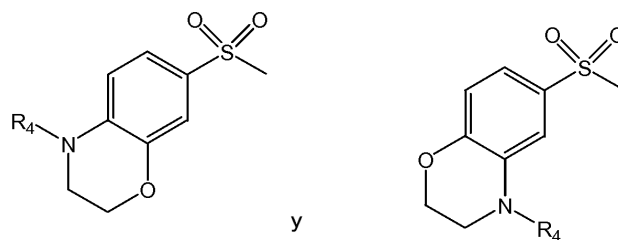
un grupo seleccionado del grupo de



un grupo de fórmula

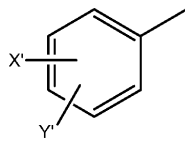


un grupo seleccionado del grupo de fórmula



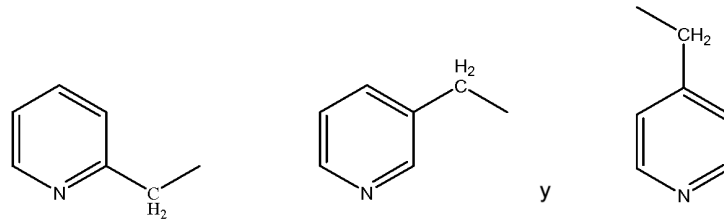
25 y un grupo de fórmula R<sub>2A</sub>-CO-, en donde R<sub>2A</sub> se selecciona del grupo consistente en un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahidro-3-furaniloxi, -CH<sub>2</sub>OH, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, piperonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C-, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, acetil-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>NH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>O-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo (sustituido o no sustituido), 3-piridilo (sustituido o no sustituido) 4-piridilo (sustituido o no sustituido), 2-pirazinilo (sustituido o no sustituido con H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo,

un grupo fenilo de fórmula



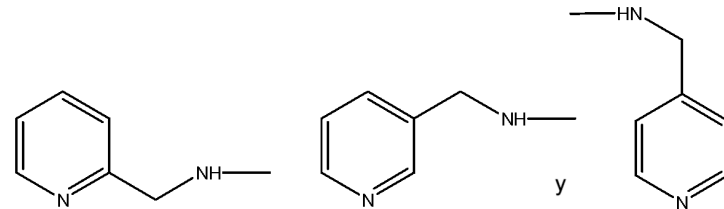
un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en

5



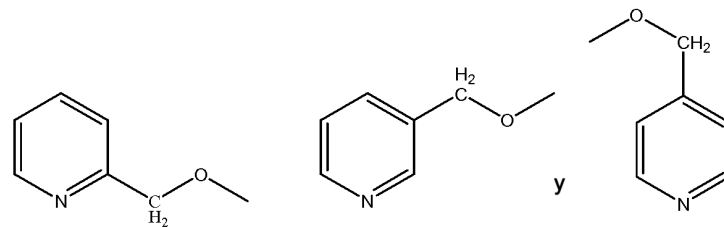
un grupo picolilamina seleccionado del grupo

10



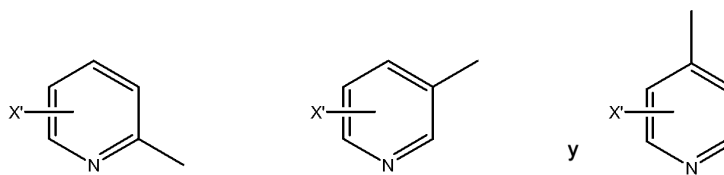
un grupo picoliloxi seleccionado del grupo que consiste en

15



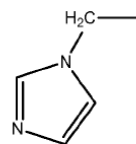
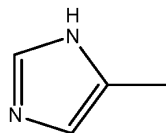
un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en

20



un grupo seleccionado del grupo que consiste en

y



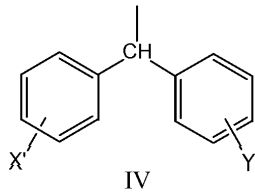
25

en donde X' y Y', iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NHCOR<sub>5</sub>, -OR<sub>5</sub>, -SR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN y -CH<sub>2</sub>OH,

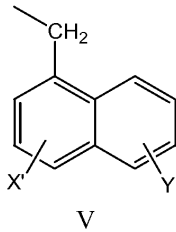
5 en donde R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

10 en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

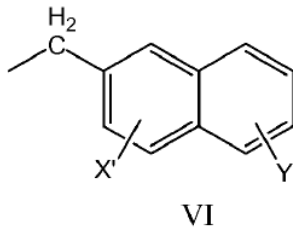
en donde R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en un grupo difenilmetilo de fórmula IV



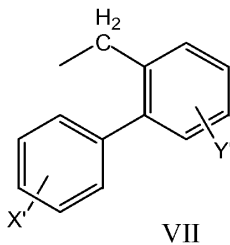
15 un grupo naftil-1-CH<sub>2</sub>- de fórmula V



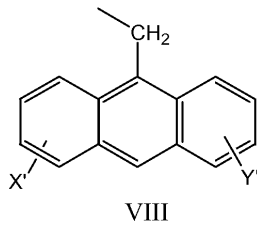
20 un grupo naftil-2-CH<sub>2</sub>- de fórmula VI



25 un grupo bifenilmetilo de fórmula VII

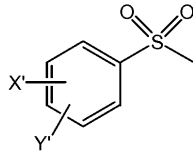


y un grupo antril-9-CH<sub>2</sub>- de fórmula VIII



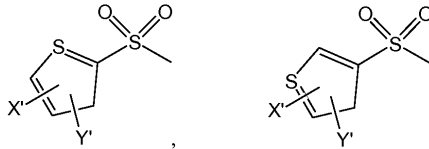
De acuerdo con la presente invención,  $R_2$  se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en 2-piridil- $CH_2$ , 3-piridil- $CH_2$ , 4-piridil- $CH_2$ , un grupo bencenosulfonilo de fórmula

5



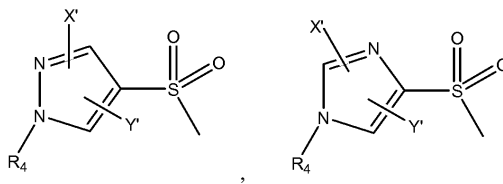
un grupo tiofenosulfonilo de fórmula

10



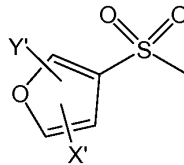
un grupo seleccionado del grupo de

15

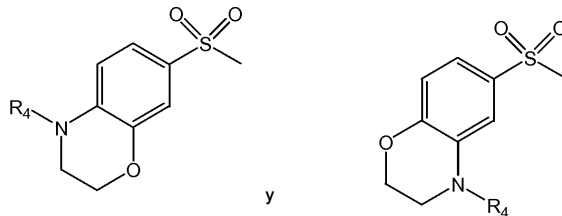


un grupo de fórmula

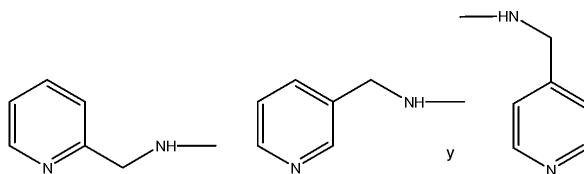
20



un grupo seleccionado del grupo de fórmula



25 y un grupo de fórmula  $R_{2A}-CO-$ , en donde  $R_{2A}$  puede ser seleccionado del grupo que consiste en piperonilo, 2-pirazinilo (no sustituido o sustituido con H, o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) y un grupo seleccionado del grupo de



en donde X', Y', R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> pueden ser como se definen en la presente memoria.

5 De acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención, Cx puede ser COOH.

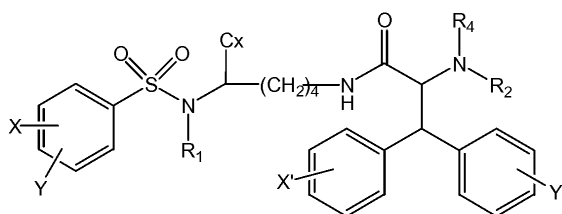
De acuerdo con una realización adicional, en la presente invención Cx puede ser CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

10 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R<sub>3</sub> puede ser un grupo difenilmetilo como se describe en la presente memoria.

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R<sub>3</sub> puede ser un grupo naftil-CH<sub>2</sub> como se describe en la presente memoria.

15 También de acuerdo con la presente invención, R<sub>3</sub> puede ser 1-naftil-CH<sub>2</sub>- o 2-naftil-CH<sub>2</sub>-.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula IA



IA

20

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde Cx se selecciona del grupo que consiste en COOH y CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,

25 en donde X y Y, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NHCOR<sub>5</sub>, -OR<sub>5</sub>, -SR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>OH o X y Y definen juntos un grupo etilenoxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- o un grupo alquilendioxi seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-

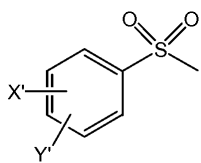
30

en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo de los mismos, 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>- y 4-piridil-CH<sub>2</sub>-,

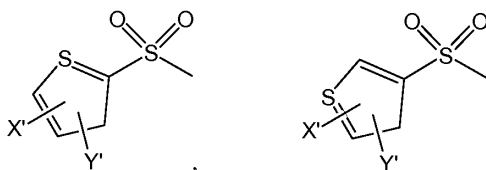
35

en donde R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>-, 4-piridil-CH<sub>2</sub>-,

40 un grupo bencenosulfonilo de fórmula

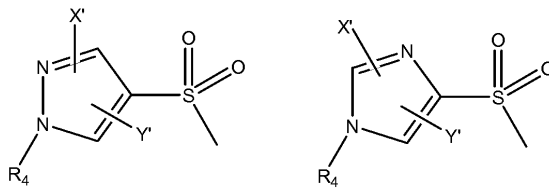


45 un grupo tiofenosulfonilo de fórmula



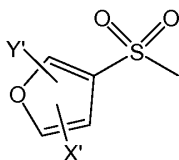
un grupo seleccionado del grupo de

5

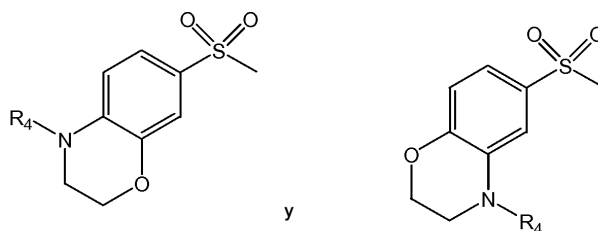


un grupo de fórmula

10



un grupo seleccionado del grupo de fórmula

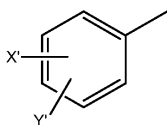


15

y un grupo de fórmula  $R_{2A}-CO-$ ,  $R_{2A}$  se puede seleccionar del grupo que consiste en 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 cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahydro-3-furaniloxi, - $CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ , piperonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo,  $CH_3O_2C-$ ,  $CH_3O_2CCH_2-$ , acetil- $OCH_2CH_2-$ ,  $HO_2CCH_2-$ , 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4- $CH_3OC_6H_4CH_2-$ ,  $CH_3NH-$ ,  $(CH_3)_2N-$ ,  $(CH_3CH_2)_2N-$ ,  $(CH_3CH_2CH_2)_2N-$ ,  $HOCH_2CH_2NH-$ ,  $CH_3OCH_2O-$ ,  $CH_3OCH_2CH_2O-$ ,  $C_6H_5CH_2O-$ , 2-pirrolilo, 2-piridilo- (sustituido o no sustituido), 3-piridilo- (sustituido o no sustituido), 4-piridilo- (sustituido o no sustituido), 2-pirazinilo (no sustituido o sustituido con H, o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) , 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo,

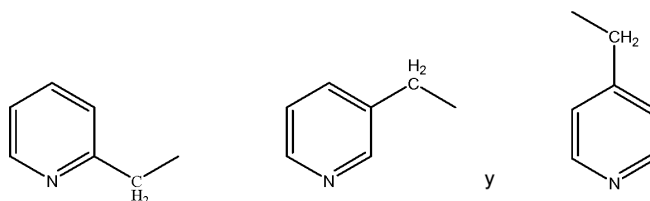
25

un grupo fenilo de fórmula



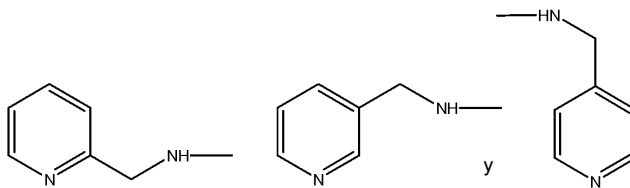
30

un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en

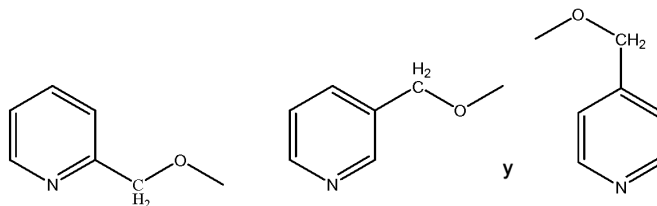




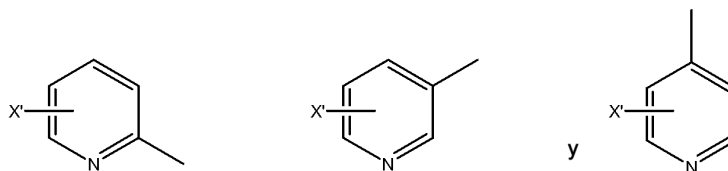
un grupo picolilamina seleccionado del grupo



5 un grupo picoliloxi seleccionado del grupo que consiste en

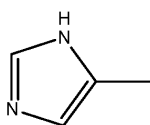


un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en



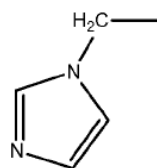
10

un grupo seleccionado del grupo que consiste en



15

y,

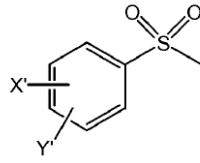


20 en donde X' y Y', iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NHCOR<sub>5</sub>, -OR<sub>5</sub>, -RS<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OH,

25 en donde R<sub>4</sub> se puede seleccionar del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

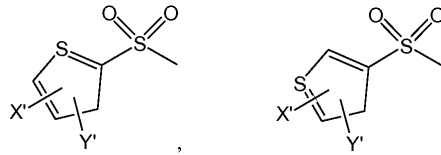
donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, iguales o diferentes, se pueden seleccionar del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

30 De acuerdo con la presente invención, R<sub>2</sub> se puede seleccionar del grupo que consiste en 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>-, 4-piridil-CH<sub>2</sub>-, un grupo benzenosulfonilo de fórmula



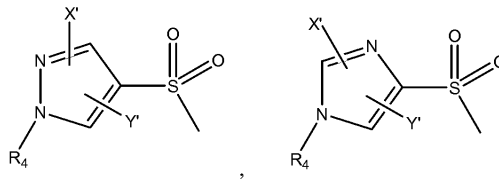
un grupo tiofenosulfonilo de fórmula

5

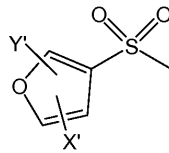


un grupo seleccionado del grupo de

10

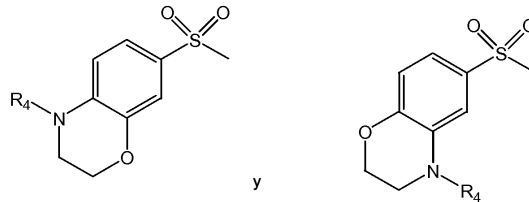


un grupo de fórmula



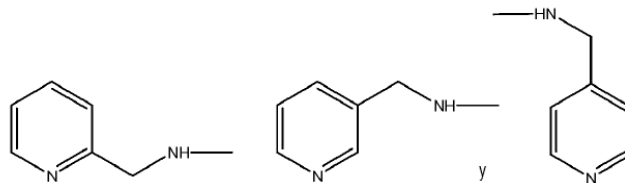
15

un grupo seleccionado del grupo de fórmula



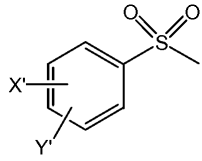
20

y un grupo de fórmula R<sub>2A</sub>-CO-, donde R<sub>2A</sub> puede seleccionarse del grupo que consiste en piperonilo, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-, 2-pirazinilo (no sustituido o sustituido con H, o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), y un grupo seleccionado del grupo

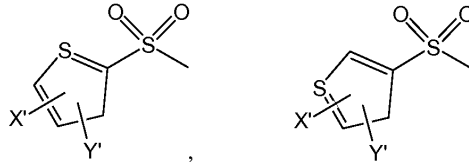


25

En una realización particular de la presente invención, R<sub>2</sub> se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en un grupo bencenosulfonilo de fórmula

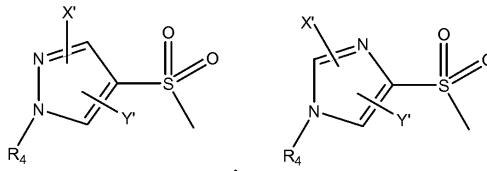


un grupo tiofenosulfonilo de fórmula



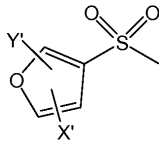
5

un grupo seleccionado del grupo de



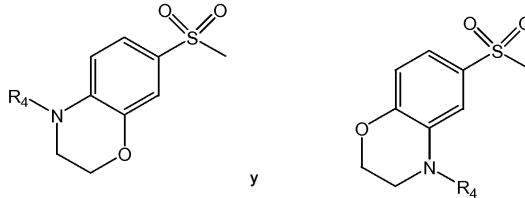
10

un grupo de fórmula



15

un grupo seleccionado del grupo de fórmula



20

En el presente documento se describe el uso de al menos un compuesto descrito en la presente memoria para preparar una composición farmacéutica, medicamento o fármaco. El compuesto descrito en la presente memoria puede utilizarse en la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o prevención de la infección por el VIH y/o para la prevención de la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y/o para reducir la replicación del VIH y/o sus efectos citopáticos y/o inhibir la enzima proteasa del VIH (por ejemplo, para reducción de la actividad de una proteasa del VIH), etc.

25

La presente invención se refiere además a al menos un compuesto descrito en la presente memoria para uso en el tratamiento y/o prevención de la infección por el VIH y/o el SIDA para reducir la replicación del VIH y/o sus efectos citopáticos y/o inhibir la enzima proteasa del VIH o bien en un individuo que lo necesite.

30

La invención también se refiere a un compuesto descrito en la presente memoria para uso en un método de tratamiento y/o prevención de la infección por VIH y/o SIDA (por ejemplo, para retrasar la aparición del SIDA), para reducir la replicación del VIH y/o sus efectos citopáticos y/o para inhibir la enzima proteasa del VIH o bien en un individuo que lo necesite. De acuerdo con la presente invención, el método puede comprender administrar un compuesto descrito en el presente documento (o una composición farmacéutica, fármaco, etc.) para (en) un individuo que lo necesite.

35

La presente descripción se refiere más particularmente a un método para reducir la replicación del VIH, el método puede comprender proporcionar una célula con un compuesto descrito en la presente memoria (o una composición farmacéutica, fármaco, etc.) o administrar tal compuesto a (en) un individuo que lo necesite.

40

La presente descripción también se refiere a un procedimiento o método para preparar los compuestos descritos en la presente memoria y el uso de compuestos intermedios para tal fin.

5 Los compuestos de esta invención pueden incluir derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos como los descritos en el presente documento. Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, Na, K, Cs, etc.), acetales (es decir, dimetilacetel, dietilacetel, etc.), oxima, amonio o éster (como por ejemplo, pero sin limitarse a metilo, etilo, propilo, ésteres de isopropilo, etc.) de un compuesto de esta invención.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de la presente invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, con cualquier vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de 15 iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral mediante atomización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. Se prefiere la administración oral o la administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden 25 contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable convencional no tóxico. El término "parenteral" tal como se utiliza en la presente memoria incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con 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 puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución 35 en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran aminoácidos, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, así como aceites naturales farmacéuticamente aceptables, 40 tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como un alcohol grado farmacopea suiza o un alcohol similar.

45 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran oralmente suspensiones acuosas, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de 50 suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, 55 manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contiene los componentes 60 activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxiethyleno o polioxiopropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres de cetilo, alcohol cetearílico de cera, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las 65 composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior

mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación pura adecuada. Los parches tópicamente transdérmicos también se incluyen en esta invención.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

10 Los niveles de dosificación entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal por día del compuesto del ingrediente activo son útiles en la prevención y tratamiento de la infección viral, incluida la infección por el VIH. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 veces al día o, alternativamente, como infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del paciente tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Preferiblemente, dichas preparaciones contienen desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80% de compuesto activo.

20 Tras la mejora de la condición de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención si es necesario. Posteriormente, se puede reducir la dosis o frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva la condición mejorada. Cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado, el tratamiento debe cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo, en caso de reaparición de los síntomas de la enfermedad.

25 Como apreciará el experto en la técnica, pueden ser necesarias dosis menores o más altas que las citadas anteriormente. La dosificación específica y el régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y curso de la infección, la disposición del paciente a la infección y el juicio del médico tratante.

30 Se entiende aquí que si se menciona un "intervalo" o "grupo de sustancias" con respecto a una característica particular (por ejemplo, temperatura, concentración, tiempo y similares) de la presente invención, la presente invención se refiere e incorpora explícitamente en la presente memoria descriptiva todos y cada uno de los miembros específicos y la combinación de subintervalos o subgrupos en el mismo. Por lo tanto, cualquier intervalo o grupo especificado debe entenderse como una forma abreviada de referirse a todos y cada miembro de un intervalo o grupo individualmente, así como a todos y cada uno de los posibles subintervalos o subgrupos incluidos en el mismo; y en forma similar con respecto a cualquier subintervalo o subgrupo en el mismo. Así, por ejemplo,

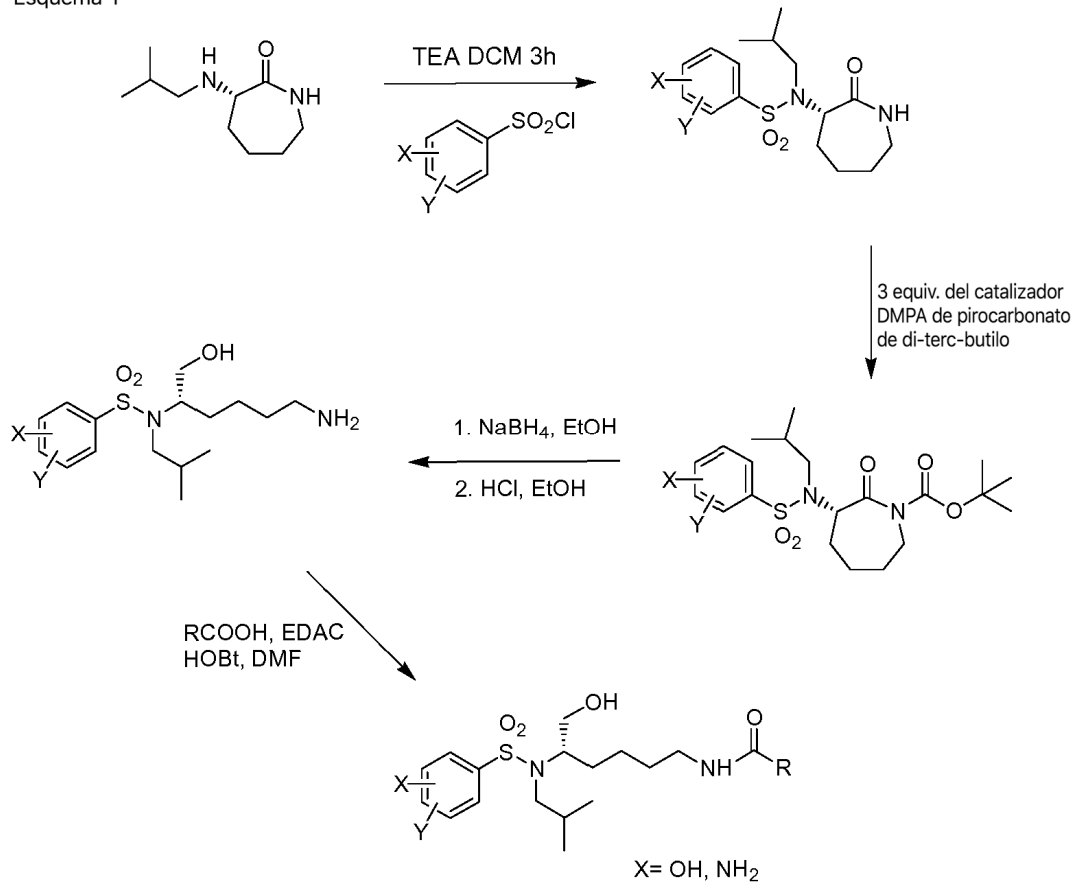
35 - con respecto al número de átomos de carbono, la mención del intervalo de 1 a 6 átomos de carbono debe entenderse aquí en el sentido de que incorpora todos y cada número individual de átomos de carbono, así como subintervalos tales como, por ejemplo, 1 átomo de carbono, 3 átomos de carbono, 4 a 6 átomos de carbono, etc.

40 En particular, se debe entender aquí que las fórmulas de compuestos incluyen todos y cada uno de los compuestos individuales descritos por las mismas así como todas y cada clase o subgrupo o subclase posible de compuestos, ya sea que tal clase o subclase sea definida como incluyendo positivamente compuestos particulares, así como excluyendo compuestos particulares o una combinación de los mismos; por ejemplo, una definición excluyente puede leerse como sigue: "siempre que cuando uno de A y B sea -COOH y el otro sea H, -COOH no pueda ocupar la posición 4' ".  
45

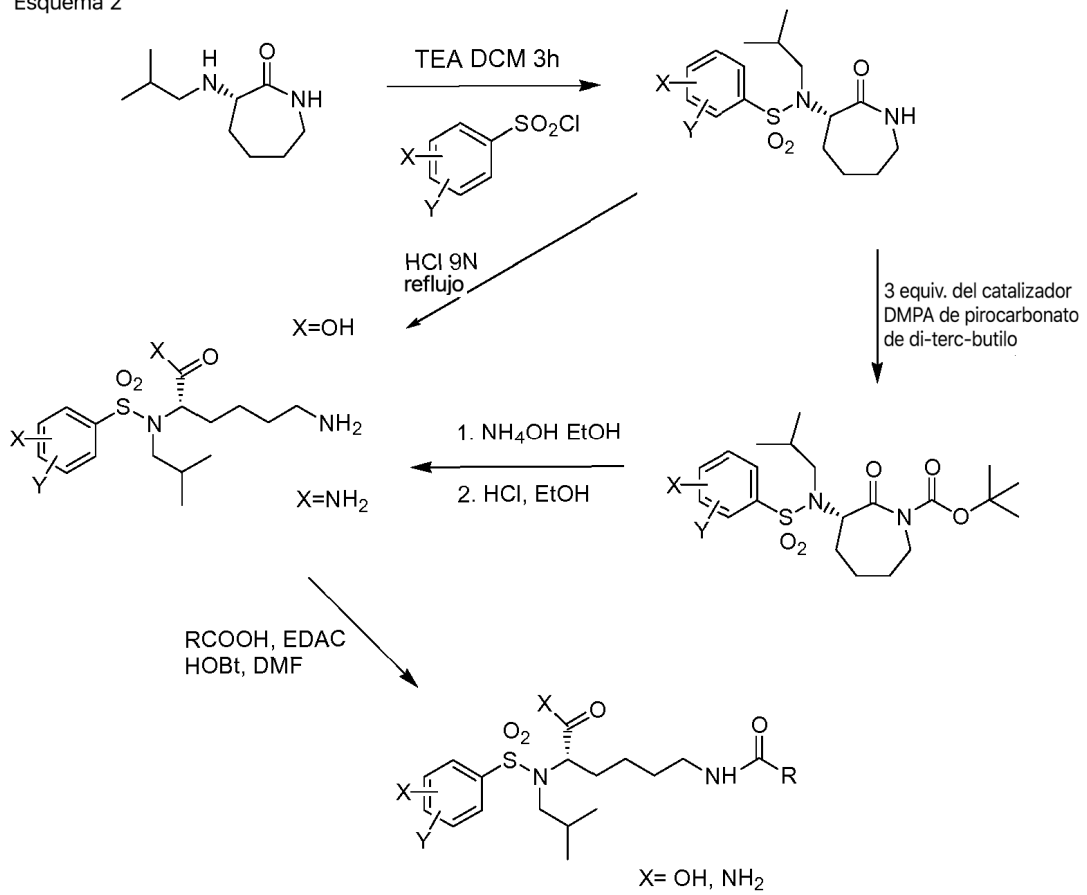
50 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando técnicas convencionales a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Las descripciones detalladas de estos enfoques se presentan aquí.

55 Los esquemas ilustran un ejemplo genérico para la preparación de los compuestos descritos en la presente memoria. Los esquemas 1, 3 y 4 se proporcionan con fines de referencia.

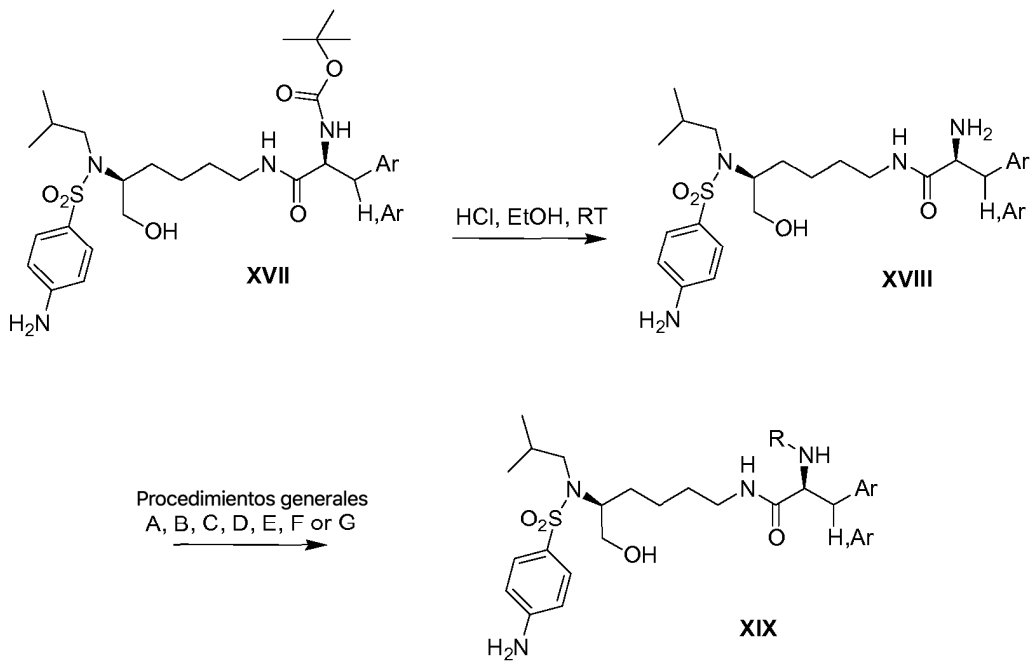
Esquema 1



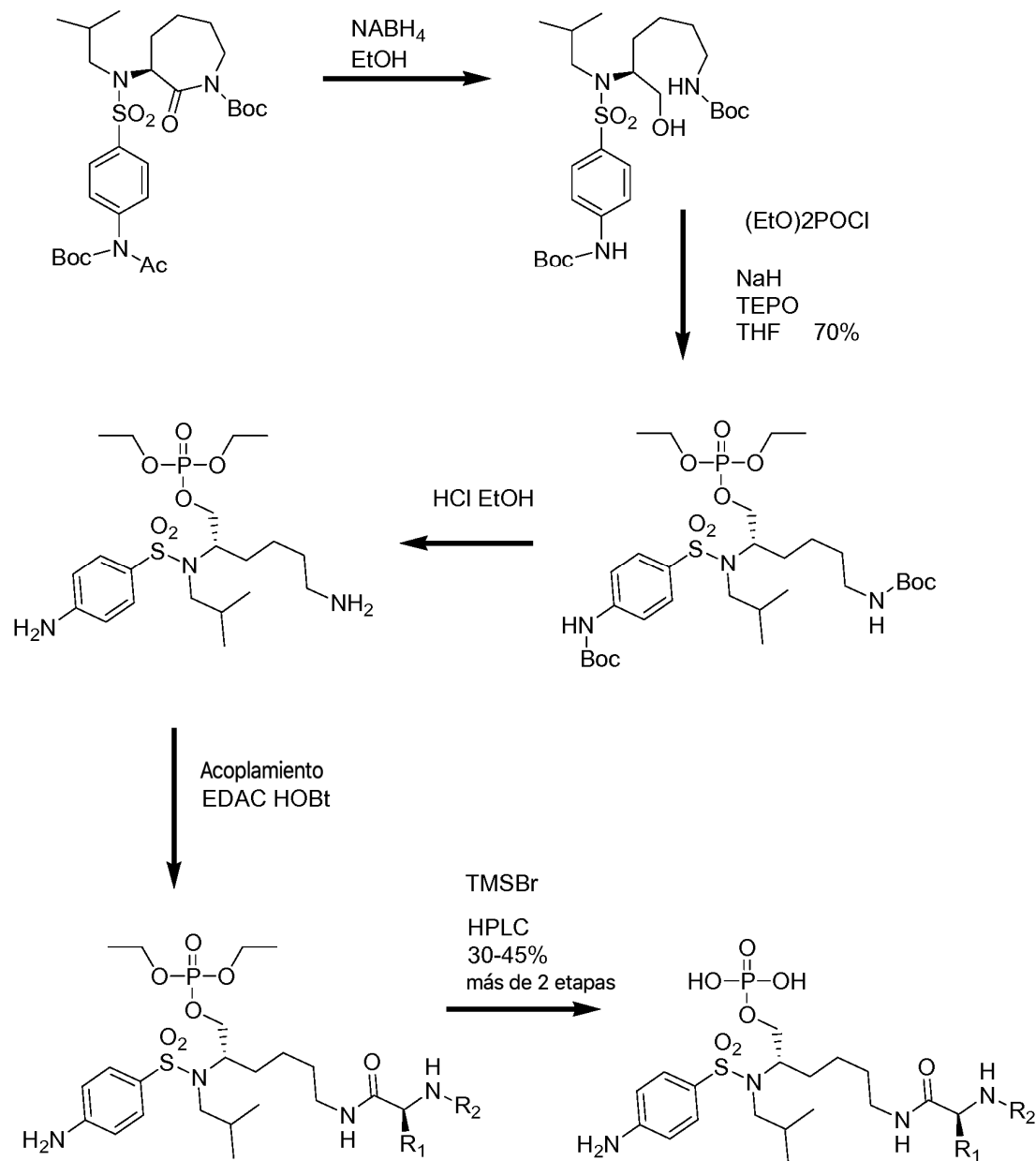
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4



Como puede ser apreciado por el experto en la técnica, los esquemas de síntesis anteriores no pretenden ser una lista exhaustiva de todos los medios por los que el compuesto descrito y reivindicado en esta solicitud puede sintetizarse, sino que representan solamente la ejemplificación de métodos de síntesis entre otros. Otros métodos serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden modificarse añadiendo funciones apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

En la presente descripción, se utilizan las siguientes abreviaturas:

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
APCI	ionización química a presión atmosférica
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
AZT	3-Azido-3-desoxitimina (Zidovudina)



Boc	Benciloxycarbonilo
t-Butilo	terc-Butilo
CAM	Molibdato de cerio y amonio
DCM	Diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
ADN	Ácido desoxirribonucleico
EDAC	Clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
EtOc	Acetato de etilo
EtOH	Alcohol etílico
g	Gramo
h	hora
VIH-1, VIH-2	Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1, tipo 2
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HTVL-I, -II	Virus linfotrópico de células T humanas tipo I, tipo II
IL-2	Interleuquina-2
Kg	Kilogramo
L	Litro
LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
M	Molar
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
p.f.	Punto de fusión
min	Minutos
Moc	Metoxicarbonilo
mol	Mol
mL	Mililitro
mmol	Milimol
nm	Nanómetro
nM	Nanomolar
po	En forma oral
rEPO	Eritropoyetina recombinante
TLC	Cromatografía de capa fina
3TC	2',3'-Didesoxi-3-tiactidina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Descripción detallada

## Ejemplos

5 Esta sección describe la síntesis de varios compuestos y sus profármacos útiles como inhibidores de la aspartil proteasa del VIH. Estos ejemplos son sólo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención de ninguna manera.

## 10 Materiales y métodos

La cromatografía analítica de capa fina (TLC) se llevó a cabo con placas de gel de sílice de 0,25 mm de E. Merck 60 F<sub>254</sub> y se eluyó con los sistemas disolventes indicados. La cromatografía preparativa se realizó mediante cromatografía ultrarrápida, usando gel de sílice 60 (EM Science) con los sistemas disolventes indicados y presión de aire positiva para permitir una velocidad adecuada de elución. La detección de los compuestos se llevó a cabo exponiendo las placas eluidas (analíticas o preparativas) a yodo, luz UV y/o el tratamiento de las placas analíticas con una solución al 2% de p-anisaldehído en etanol que contenía ácido sulfúrico al 3% y ácido acético al 1% seguido de calentamiento. Alternativamente, las placas analíticas pueden tratarse con una solución de ninhidrina al 0,3% en etanol que contenía ácido acético al 3% y/o una solución de CAM elaborada con 20 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> y 8,3 g de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> polihidratado en agua (750 mL) que contenía ácido sulfúrico concentrado (90 mL).

La HPLC preparativa se realizó en un aparato Gilson equipado con una columna C18, un módulo manipulador de líquidos 215 y capacidad de cabeza de bombeo de 25 mL/min. La HPLC se utiliza con un software Gilson UniPoint System.

25

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

Sistema de HPLC: 2 bombas Gilson # 305-25 mL, manipulador de líquidos Gilson # 215 para inyección y recolección y un detector de absorbancia de UV-Vis Gilson # 155, todo controlado desde un software Gilson UniPoint V1.91

5 Columna: Alltech (# 96053) Hyperprep PEP, C-18, 100 Å, 8 µm, 22 x 250 mm  
Flujo: 15 mL/min

Disolventes: A: H<sub>2</sub>O; B: CH<sub>3</sub>CN

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

Detector: absorbancia; λ: 210 y 265 nm

15 Se inyectó el material sin purificar disuelto en acetonitrilo a una concentración de aproximadamente 50 a 80 mg/2 mL en cada ensayo. Las fracciones se recogieron en cantidades de 9 mL cuya absorbancia se detectó en el detector de UV.

20 A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se adquirieron de una fuente comercial tal como Aldrich Co. o Sigma Co.

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

25 Los espectros de masas se registraron en un sistema Hewlett Packard LC/MSD 1100 usando fuentes de APCI o electroaspersión en modo negativo o en modo positivo.

30 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 cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>), acetona deuterada (acetona-d<sub>6</sub>), metano deuterado (CD<sub>3</sub>OD) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) para la adquisición de datos utilizando tetrametilsilano como patrón interno. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertzios (Hz) mientras que Las multiplicidades se denotan como s para el singlete, d para el doblete, 2d para dos dobletes, dd para el doblete de los dobletes, t para el triplete, q para el cuarteto, quint. para el quinteto, m para multiplete y br s para singlete ancho.

35 Descripción detallada de la invención

Procedimientos generales

Procedimiento general para la preparación de compuestos de ensayo

40

A. Procedimiento general de acoplamiento con HOBt y EDAC

Método utilizado en el esquema 1 de esta invención.

45 Al ácido que se va a condensar (0,8 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,18 mmol, 1,2 eq.) en solución en 1 mL de diclorometano y unas pocas gotas de dimetilformamida, el mínimo para solubilizar los reactivos, se le añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) (26 mg, 0,14 mmol, 0,9 eq). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la adición de la amina ((1S)-4-amino-N-(4-amino-1-hidroximetil-butil)-N-isobutilbencenosulfonamida (VII, ejemplo 1, etapa F)) (50 mg, 0,15 mmol) en 1 mL de DMF. La mezcla resultante se agitó durante varias horas, generalmente durante la noche, antes de verter en un embudo de extracción que contenía 15 mL de ácido clorhídrico 1,0 N y 30 mL de acetato de etilo y se extrajo. Las capas orgánicas se lavaron con 20 mL de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. La mezcla cruda se purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa bajo las condiciones descritas en la sección de materiales y métodos. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron. El residuo se recogió en una cantidad mínima de acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

55

B. Procedimiento general de acoplamiento con HOBt y EDAC

Método utilizado en el esquema 2 de esta invención.

60

En un recipiente adecuado se añadieron 100 mg de aminoácidos sustituidos en N, y se añadió una alícuota de 1 mL de DMF, 150 mg de EDAC, 75 mg de HOBt. Después de 30 minutos a 40°C, se añadieron 1,5 eq. de la amino amida/aminoácido, se añadió (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-carboxilamido-pentil)-N-isobutilbencenosulfonamida (etapa D) junto con 100 mg de N-metilmorfolina. La solución se agitó entonces a 23°C durante 4-12 h. Se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (alícuota de 20 mL) y se deja durante 1 h. Después, se añade EtOAc (50 mL). La fase acuosa se separa y se extrae

65

con 50 mL de ácido cítrico (10%). Se separó y se evaporó la fase orgánica. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa y se liofilizó.

5 C. Preparación de amidas y sulfonamidas utilizando cloruros de ácido y cloruros de sulfonilo

5 A la amina disuelta en diclorometano y N,N-dimetilformamida (DMF), se le añadió el mínimo para disolver el producto, 1,5 eq. de diisopropiletilamina y se enfrió la mezcla en un baño de hielo bajo agitación durante 10-15 min. Se añadió gota a gota cloruro de ácido/sulfonilo (1,1 eq.) y la reacción continuó a 0°C durante 20-30 minutos y a temperatura ambiente durante 2-4 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de extracción que contenía hidróxido de sodio acuoso 1,0 N y EtOAc y se separó. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1,0 N, con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio. El producto crudo obtenido después de la evaporación se purificó en general mediante HPLC semipreparativa como se describió anteriormente (véase la sección de materiales y métodos).

15 D. Procedimiento alternativo para la preparación de derivados de amida a partir de cloruro de ácido

20 En un matraz seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron acetonitrilo seco (1 mL), trietilamina (4 eq.) y N-hidroxibenzotriazol (1,2 eq.) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió lentamente el cloruro de ácido correspondiente (1,1 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió la amina (producto del ejemplo 8 (1 eq.) u otra amina apropiada) y se agitó la mezcla hasta completarse mediante TLC (EtOAc al 100%). La mezcla se vertió en un embudo de extracción que contenía 50 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida con AcOEt al 100%.

25 E. Procedimiento general para la preparación de derivados de amida a partir del ácido

30 Se añadieron N-hidroxibenzotriazol (1,9 eq.), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) (2,5 eq.) y el ácido carboxílico correspondiente (0,8 eq.) a 1 mL de N,N-dimetilformamida y se agitó a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. A continuación, se añadió la amina (producto del ejemplo 8 (1 eq.) u otra amina apropiada) y la mezcla se agitó hasta completarse por TLC (EtOAc al 100%). La mezcla se vertió en un embudo de extracción con 50 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida con EtOAc al 100%.

35 F. Procedimiento general para la preparación de derivados de amina secundaria a partir de aldehídos

40 Se añadió (5S)-2-amino-N-{5-[(4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (o el producto del ejemplo 8 para los derivados de ornitina u otra amina) (1,0 eq.) a diclorometano (1 mL) y se agitó a 0°C. Se añadieron a la mezcla el aldehído correspondiente (1,0 eq.) y ácido acético (1,0 eq.). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 eq.) y se agitó la mezcla hasta completarse por TLC (EtOAc al 100%). El disolvente se evaporó y la mezcla cruda se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa bajo las condiciones descritas en la sección materiales y métodos.

45 G. Procedimiento general para la preparación de carbamatos a partir de alcoholes

50 En un matraz seco y bajo atmósfera inerte, se disolvió el alcohol en diclorometano seco (0,2 M) y se añadió carbonato de disuccinimidilo (1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas antes de la adición de la amina sólida. La mezcla se agitó durante una hora más y después se vertió en un embudo de extracción que contenía hidróxido de sodio 1,0 N y acetato de etilo y se extrajo. La capa orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1,0 N (si la fracción de alcohol no contenía un sitio básico) y con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo crudo se purificó después mediante HPLC semipreparativa usando las condiciones descritas en la sección materiales y métodos.

55 **Ejemplos:**

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

60 Se disolvió L-α-amino-ε-caprolactama (22,0 g) en diclorometano frío (DCM, 200 mL). Se añadió lentamente isobutiraldehído (12,6 g) y se agitó hasta que se disipó el calor liberado (se forma agua en la superficie). Se añadió la solución fría a 46,5 g de NaBH(OAc)<sub>3</sub> en polvo en DCM (0,5 L). Se añadió AcOH (70 mL) a la solución. Se agitó la mezcla ligeramente turbia a 20°C durante 4 h. Se añadió lentamente a la mezcla turbia una disolución de 500 mL de NaOH 2 M y se ajustó el pH a 11 utilizando una solución concentrada de NaOH, y a continuación se agitó la mezcla durante otros 20 min. Después de la extracción, se secó la capa de DCM con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite así obtenido cristaliza lentamente en reposo (27,8 g, 85%) y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

5 Se convirtió una pequeña muestra en la S-metil-bencil-urea añadiendo el sólido a una solución de isocianato de S-metil-bencilo en MeCN. La RMN produjo 98% de ee.

Etapa B. Preparación de  $\alpha$ -isobutil- $\alpha$ -(4-acetamidobencenosulfonil)-L- $\alpha$ -amino- $\epsilon$ -caprolactama (V)

10 Se disolvió  $\alpha$ -isobutil-L- $\alpha$ -amino-caprolactama (IV) (4,1 g de base libre) en DCM (200 mL) y se trató con 4,0 g de trietilamina, seguido de cloruro de 4-etamidobencenosulfonilo (5,2 g). Se añadió una porción de 0,1 g de dimetilaminopiridina y se agitó la mezcla durante 5 h. La suspensión espesa resultante se vertió en 500 mL de HCl 0,5 M y se agitó vigorosamente. El sólido en la solución bifásica se separó por filtración y se lavó con acetona fría para producir 7,3 g (87%) de producto limpio.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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).

20 Etapa C. Preparación del éster terc-butílico del ácido (3S)-3-[[4-(acetil-terc-butoxicarbonil-amino)-bencenosulfonil]-isobutil-amino]-2-oxo-azepano-1-carboxílico (activación de Boc) (VI)

25 Se suspendieron 4,2 g de  $\alpha$ -isobutil- $\alpha$ -(4-acetamidobencenosulfonil)-L- $\alpha$ -amino-caprolactama (V) en 30 mL de MeCN y se sonicó brevemente para romper cualquier pedazo grande. A esta suspensión blanca se le añadieron 6,7 g (3 eq.) de pirocarbonato de di-terc-butilo en 10 mL de MeCN. La suspensión se agitó con una barra magnética y se añadió una porción de 120 mg de DMAP. La solución se torna de color amarillo claro después de unos minutos. La TLC (EtOAc) revela 1 producto Rf 0,9 (material de partida Rf a 0,4). La solución se vierte en 20 mL de agua destilada y se extrae con éter, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora produciendo 6,90 g. Se recristalizó una muestra a partir de hexanos.

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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

35 Etapa D. Preparación de (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutilbencenosulfonamida (VII desprotegida) (apertura y desprotección del anillo reductor)

40 Se disolvió una porción de 3,0 g del éster terc-butílico del ácido (3S)-3-[[4-(acetil-terc-butoxicarbonil-amino)-bencenosulfonil]-isobutil-amino]-2-oxoazepano-1-carboxílico (VI, etapa C) en 40 mL de EtOH seguido de 750 mg de  $\text{NaBH}_4$ . El calentamiento breve con una pistola de calor produce una solución clara. La TLC revela un punto veteadado después de 20 min (EtOAc). La solución se concentra hasta una pasta, se vierte en 40 mL de NaOH 1 N y se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con  $\text{NaSO}_4$  y se evapora para producir 2,8 g del producto intermedio (VII); éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[[5-terc-butoxicarbonil-amino-1-hidroximetil-pentil]-isobutil-sulfamoyl]-fenil}-carbámico (VII).

45 El producto intermedio anterior se disuelve en 5 mL de EtOH y se añaden 5 mL de HCl 12 N. Se observa una evolución vigorosa del gas durante unos minutos. Después de 2 h, la solución se evapora y se torna básica con KOH concentrado y se extrae con EtOAc produciendo 1,75 g de un polvo blanco.

50 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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 A.

55 La preparación del compuesto del título se basa en el esquema 4 de esta invención.

60 Se añadió éster terc-butilo del ácido (1S,5S)-(1-{5-[[4-amino-bencenosulfonil]-isobutil-amino]-6-hidroxihexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (698 mg, 1,089 mmol) a 6 mL de etanol y 6 mL de HCl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse por TLC. El etanol se evaporó y la mezcla ácida se vertió en un embudo de extracción que contenía 75 mL de acetato de etilo y 50 mL de HCl 1 M y se separó. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se basificó con gránulos de NaOH y se vertió en un embudo de extracción. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó al vacío para producir 544 mg (92%) de un sólido amarillo (Rf = 0, EtOAc al 100%, indicador: ninhidrina).

Etapa A. Preparación de N $\alpha$ -isobutil-N $\alpha$ -(3,4-metilendioxi-bencenosulfonil)-L- $\alpha$ -amino-caprolactama

Se disolvió 1,0 g de (2S)-3-isobutilamino-azepan-2-ona (ejemplo 28, etapa A) en DCM (20,0 mL) y se trató con 2 mL de trietilamina seguido de la adición de cloruro de 3,4-metilendioxi-bencenosulfonilo (900 mg). Se añadió una porción de 0,05 g de DMAP y se agitó la mezcla durante 5 h. La solución resultante se vertió en mL de HCl 0,5 M y se agitó vigorosamente. La fase orgánica se secó y se evaporó para producir (1,30 mg) de producto limpio.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,93 (d, J = 6,0, 3H), 0,96 (d, J = 6,0, 3H), 1,26 - 1,47 (m, 1H), 1,85 - 1,65 (m, 3H), 2,08 - 2,28 (m y s, 6H), 2,97 - 3,07 (m, 1H), 3,11 - 3,33 (m, 3H), 4,65 (d, J = 9,0, 1H), 6,02 (s, 2H), 6,88 (d, J = 6,6, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,7, 1H).

## Etapa B.

Ejemplos específicos para la preparación de derivados de fórmula general I

Ejemplo 7

Este compuesto se preparó con base en el Esquema 2

Preparación de (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-carboxamido-pentil)-N-isobutilbencenosulfonamida (abertura y desprotección reductiva del anillo)

Se disolvió una porción de 3,0 g del éster terc-butílico del ácido (3S)-3-[[4-(acetil-terc-butoxicarbonil-amino)-bencenosulfonil]-isobutilamino]-2-oxoazepano-1-carboxílico (VI, etapa C) en 40 mL de EtOH seguido por 1 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado. El calentamiento breve con una pistola de calor produjo una solución clara. La TLC revela un punto vetado después de 20 min (EtOAc). La solución se concentra hasta una pasta, se vierte en 40 mL de NaOH 1 N y se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora para producir 2,8 g de producto intermedio; éster terc-butílico del ácido (1S)-{4-[(5-terc-butoxicarbonilamino-1-hidroximetil-pentil)-isobutil-sulfamoil]-fenil}-carbámico (VII).

El producto intermedio anterior se disuelve en 5 mL de EtOH y se añaden 5 mL de HCl 12 N. Se observa una evolución vigorosa del gas durante unos minutos. Después de 2 h, la solución se evapora y se torna básica con KOH concentrado y se extrae con EtOAc produciendo 1,75 g de un polvo blanco.

Se añadió una porción de 100 mg de lo anterior a una solución de 100 mg de Moc-Dip en 2 mL de DMF que contenía 2 eq. de EDAC y 1 eq. de HOBt. La solución se hizo reaccionar durante 30 min y se vertió en  $\text{K}_2\text{CO}_3$  1 M. La solución turbia se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó luego mediante RP-HPLC.

LC-MS: 638,3 (M+H) $^+$ , 95% puroEjemplo 8

Este compuesto se preparó con base en el Esquema 2

Como en el ejemplo 7 usando acetil-DIP.

LC-MS: 622,4 (M+H) $^+$ , 95% puroEjemplo 9

Este compuesto se preparó con base en el Esquema 2

LC-MS: 667,4 (M+H) $^+$ , 95% puroEjemplo 10

Este compuesto se preparó con base en el Esquema 2

LC-MS: 639,2 (M+H) $^+$ , 95% puroEnsayo enzimático para determinar la constante de inhibición ( $K_i$ ) de compuestos sintéticos dirigidos a la proteasa del VIH

Se trata de un ensayo fluorométrico basado en la escisión mediante la proteasa de un sustrato que porta un grupo donante (EDANS) y un grupo aceptor (DABCYL) en cada lado del sitio de escisión, interactuando entre sí mediante

transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) como lo describen Matayoshi y colaboradores (Science 247: 954-954, 1990).

5 Después del cálculo de  $V_o$  y  $V_i$ , se determina la constante de inhibición ( $K_i$ ) del compuesto usando la ecuación de Henderson.

$$\frac{V_o}{V_i} = 1 + \frac{[I]}{K_{i\text{aparente}}}$$

Donde  $K_i = \frac{K_{i\text{aparente}}}{1 + [S]}$

10 donde  $V_o$  = velocidad inicial de la enzima  
 $V_i$  = velocidad de la enzima en presencia del compuesto inhibidor.  
 $[I]$  = concentración del inhibidor,  $[S]$  = concentración del sustrato,  
 $K_m$  = constante de Michaelis-Menten y  $K_{i\text{aparente}} = K_i$  aparente

15 Se trazan los gráficos y se determina la  $K_i$  usando el software GraphPad Prism v. 3.0.

Ensayos antivirales y de citotoxicidad in vitro

20 • Para evaluar la  $EC_{50}$  de nuestros compuestos, se incuban diversas concentraciones de fármaco con la célula infectada durante seis días y después se controla la actividad metabólica de las células mediante el ensayo MTT. (Véase A J Japour y colaboradores, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37, 1095-1110, 1993 y R. Pauwels y colaboradores, Journal of Virological Methods, 20, 309-321, 1988)

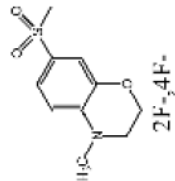
25 • Se utilizó la cepa viral de laboratorio NL4.3 como virus de tipo silvestre y la línea celular utilizada es MT-4, que es una línea de células T altamente sensible al VIH-I. También se usaron algunas cepas clínicas de tipo silvestre. Para abordar la cuestión de la resistencia se ensayan los inhibidores con mutantes NL4.3 que están diseñados para ser resistentes a determinados inhibidores disponibles comercialmente

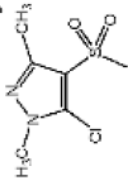
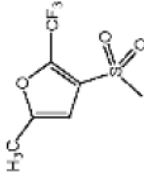
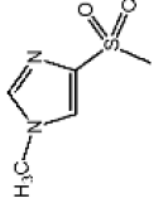
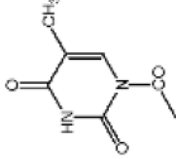
30 • Se usa el mismo ensayo MTT para evaluar el CCIC50 (cultivo celular de IC50) de nuestros compuestos, excepto que se omite el virus.

35 La Tabla 1 enumera los inhibidores de aspartil proteasa del VIH de los cuales los Ejemplos 7 a 10 son compuestos de la invención. Los Ejemplos restantes en la Tabla 1 se proporcionan con fines de referencia. Los compuestos enumerados en la Tabla 1 se prepararon como se ha indicado anteriormente. Los números de los compuestos enumerados en la Tabla 1 (Ej. No.) corresponden a los números de ejemplo presentados anteriormente.

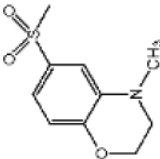
40 Las actividades de los Ejemplos 7 a 10 se enumeran en la Tabla 2, que demuestran su potencial utilidad. El CCIC50 no se muestra en la tabla, pero se encontró que el CCIC50 promedio para los inhibidores de la proteasa del VIH de la Tabla 1 era de 30 +/- 20  $\mu\text{M}$  con un intervalo de 6 a 100  $\mu\text{M}$ . Los resultados de  $K_i$ ,  $IC_{50}$  y  $EC_{50}$  para los Ejemplos 7 a 10 se presentan en la Tabla 2, que ilustra su potencial utilidad.

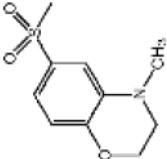
Tabla 1. Estructuras de ejemplos de realizaciones de inhibidores de la aspartil proteasa del VIH de acuerdo con esta invención

Ejemplo No	X	Y	R <sub>1</sub>	C <sub>x</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	D, L, DL R, S, RS
1	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> O-(HO) <sub>2</sub> P(O)	CH <sub>3</sub> O-CO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> -3-piridil-	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
2	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> O-(HO) <sub>2</sub> P(O)	CO	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
3	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> O-(HO) <sub>2</sub> P(O)	4-piridil-CO	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
4	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> O-(HO) <sub>2</sub> P(O)	CH <sub>3</sub> O-CO	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
5	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> O-(HO) <sub>2</sub> P(O)	CH <sub>3</sub> O-CO	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
6	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> O-(HO) <sub>2</sub> P(O)	CH <sub>3</sub> O-CO	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
7	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O-CO	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4	S, S
8	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -CO 4-Morfolina-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4	S, S
9	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CONH <sub>2</sub>	CO	Naftil-1-CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
10	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O-CO 3-O-CF <sub>3</sub> -	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4	S, S
47	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CONH <sub>2</sub>	Bencenosulfonilo	Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4	
48	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	CH <sub>2</sub> OH		Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4	
49	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	CH <sub>2</sub> OH	Bencenosulfonilo	Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4	
50	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH	3-MeO-4-MeO-bencenosulfonilo	Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4	

51	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH		Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4
52	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH		Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4
53	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH	4 -CN- Bencenosulfonilo	Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4
54	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH		Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4
55	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH		Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4
56	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH	2-Piridil-CH <sub>2</sub> -	Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4
57	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH	Tiofeno 2-SO <sub>2</sub>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4
58	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH	bencenosulfonil	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4
59	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH	bencenosulfonil	Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4
60	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH	Tiofeno 2-SO <sub>2</sub>	Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4
61	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH	3-Picolil-NH-CO	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4
62	H	4-NH <sub>2</sub>	Isobutil-	-CH <sub>2</sub> OH	4-Picolil-NH-CO	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4



Ejemplo No	XY	R <sub>1</sub>	C <sub>x</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	D, L, DL, R, S, RS
11	4-NH <sub>2</sub> /H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub>	Naftil-2-CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
12	4-NH <sub>2</sub> /H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	Tiofeno 2-SO <sub>2</sub>	Naftil -2-CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
13	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -3	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub> O-CO	2-F-Fenil-CH <sub>2</sub>	H	4	S, RS
14*		i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub> O-CO	2-F- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
15	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -3	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	4-Morfolina-CO	Naftil -1-CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
16	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-3	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	4-Morfolina-CO	Naftil -1-CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
17	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -3	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	4-Morfolina-CO	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
18	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	3-OH-2Me-Ph-CO	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
19	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	6-OH picolilo	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
20	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	nicotinoil	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
21	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	6-Me-Nicotinoil	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
22	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	4-Piridil-CO	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
23	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	-OH-3-Me-Fenil-CO	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
24	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub> O-CO	Ciclohexil-CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
25	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	Nicotinoil	Ciclohexil-CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
26	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	6-Me-Nicotinoil	Ciclohexil-CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
27	8-quinolina sulfonilo	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub> O-CO	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4	S, S

28	3,4 metilien dioxii	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	6-OH-picoloni	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4	S, S
29	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	4-Piridil-CO	2-Cl- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
30	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	2-Me-nicotinoli	2-Cl- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
31	4(-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- )	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	4-Morfolina-CO	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
32	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -3	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub> O-CO	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4	S, S
33	4-NH <sub>2</sub> / H	CH <sub>2</sub> -3-piridil	-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub> O-CO	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4	S, S
34	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -3	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	4-Morfolina-CO	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4	S, S
*35		i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	H	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	4	S, S
36	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	-Me-2-piridil-CO	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
37	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	-OH-4-Me-fenil-CO	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
38	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	4-Picolil-O-CO	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
39	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	2-Me-Nicotinoli	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
40	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	6-Me-Nicotinoli	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
41	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	piperonioli	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, RS
42	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	4-Piridil-CO	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
43	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	-Me-2-Piperazinoli	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
44	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	2-piperazina-CO	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S
45	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	2-piridina-CO	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S, S

46	4-NH <sub>2</sub> / H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	nicotinoil	2-Br- Fenil -CH <sub>2</sub>	H	4	S,S
----	-----------------------	---------------------------------	---------------------	------------	------------------------------	---	---	-----

\* corresponde a R8 en la fórmula II, en donde la fórmula II es:

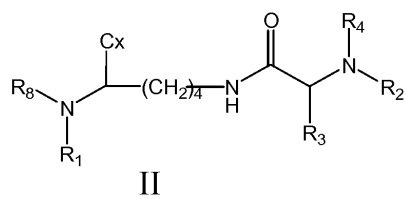
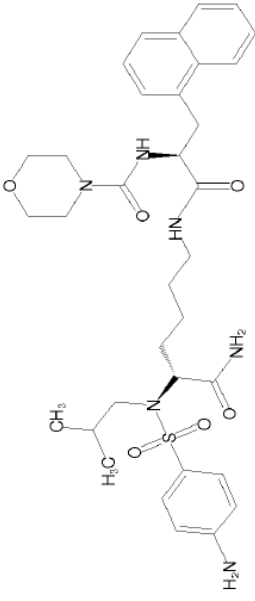
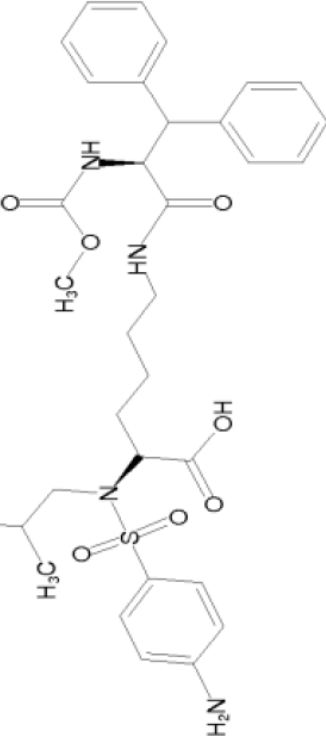


Tabla 2. Ejemplos de realizaciones de otros inhibidores de la aspartil proteasa del VIH.

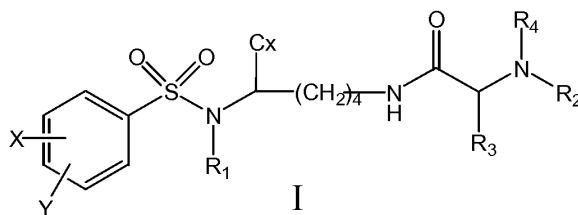
Identificación del objeto	Estructura	K <sub>i</sub>		IC <sub>50</sub>	ANTI-VIH-IC <sub>50</sub>
		K <sub>i</sub> calculado	K <sub>i</sub> gráfico		
Ejemplo 7		ENZIMA VIH-1 Proteasa nM	ENZIMA VIH-1 Proteasa nM	0,652 0,507	ANTI-VIH-IC <sub>50</sub> CEPA VIRAL NL4-3 nM
Ejemplo 8		<3,8		1,073	238

(continuación)

Identificación del objeto	Estructura	K <sub>calculado</sub> ENZIMA VIH-1 Proteasa nM	K <sub>gráfico</sub> ENZIMA VIH-1 Proteasa nM	IC <sub>50</sub> ENZIMA VIH-1 Proteasa nM	ANTI-VIH-IC <sub>50</sub> CEPA VIRAL NL4-3 nM
Ejemplo 9		<3,8	0,572	0,58	70
Ejemplo 10			0,79	1,08	>50000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

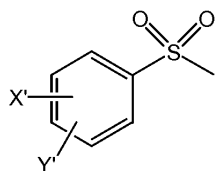
Cx se selecciona del grupo que consiste en COOH y CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

en donde X y Y, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NHCOR<sub>5</sub>, -OR<sub>5</sub>, -SR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub>, y -CH<sub>2</sub>OH o X y Y definen juntos un grupo etilenoxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, o un grupo alquilendioxi seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo metilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-,

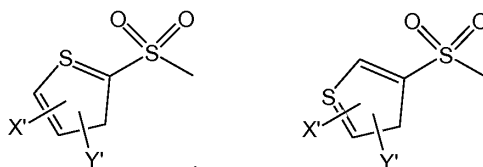
en donde R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo, 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>- y 4-piridil-CH<sub>2</sub>-,

en donde R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de 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, 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>-, 4-piridil-CH<sub>2</sub>-,

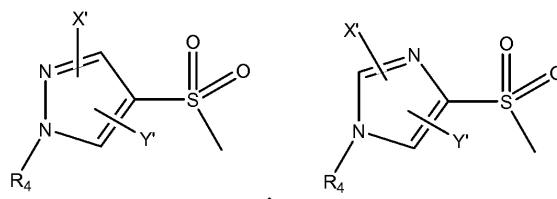
un grupo bencenosulfonilo de fórmula



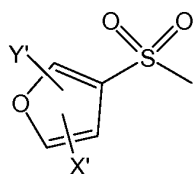
un grupo tiofensulfonilo de fórmula



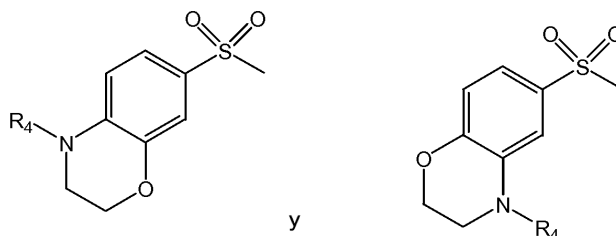
un grupo seleccionado del grupo de



un grupo de fórmula



un grupo seleccionado del grupo de fórmula



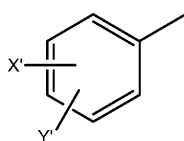
5

y un grupo de fórmula  $R_{2A}-CO-$ , en donde  $R_{2A}$  se selecciona del grupo consistente en un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahidro-3-furaniloxi,  $-CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ , piperonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo,  $CH_3O_2C-$ ,  $CH_3O_2CCH_2-$ , acetyl- $OCH_2CH_2-$ ,  $HO_2CCH_2-$ , 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo,  $4-CH_3OC_6H_4CH_2-$ ,  $CH_3NH-$ ,  $(CH_3)_2N-$ ,  $(CH_3CH_2)_2N-$ ,  $(CH_3CH_2CH_2)_2N-$ ,  $HOCH_2CH_2NH-$ ,  $CH_3OCH_2O-$ ,  $CH_3OCH_2CH_2O-$ ,  $C_6H_5CH_2O-$ , 2-pirrolilo, 2-piridilo (sustituido o no sustituido), 3-piridilo (sustituido o no sustituido) 4-piridilo (sustituido o no sustituido), 2-pirazinilo (sustituido o no sustituido con H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo,

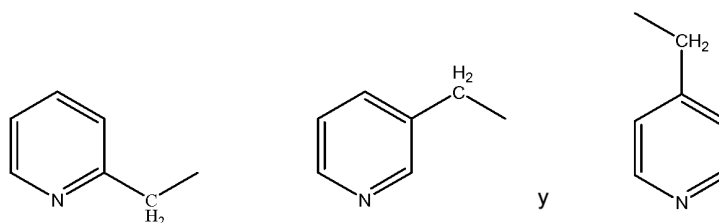
10

15

un grupo fenilo de fórmula

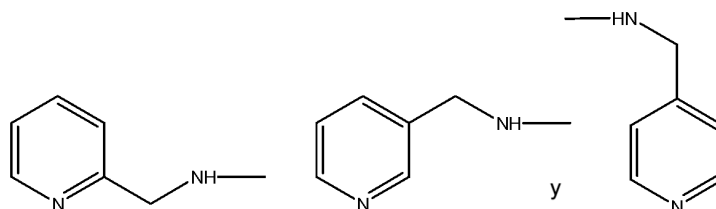


20 un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en



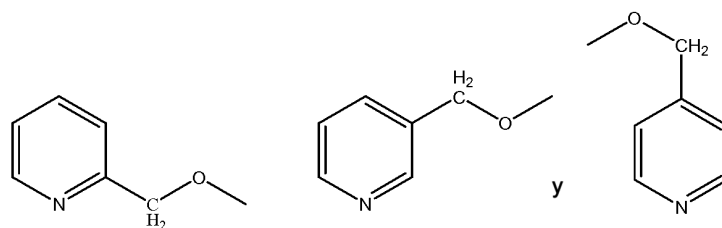
25

un grupo picolilamina seleccionado del grupo

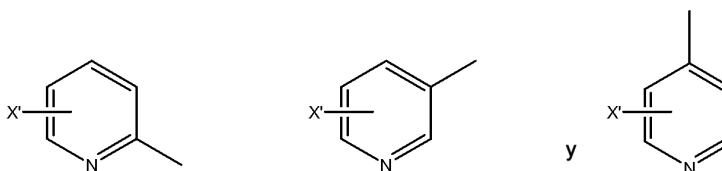


un grupo picoliloxi seleccionado del grupo que consiste en



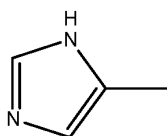


un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en



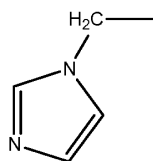
5

un grupo seleccionado del grupo que consiste en



10

y



15

en donde X' y Y', iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NHCOR<sub>5</sub>, -OR<sub>5</sub>, -SR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN y -CH<sub>2</sub>OH,

20

en donde R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

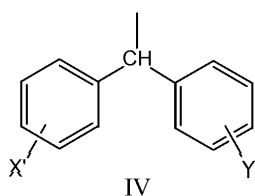
25

en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

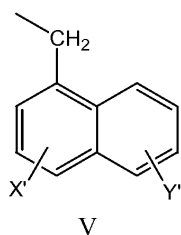
en donde R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en

30

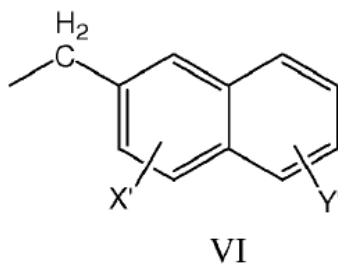
un grupo difenilmetilo de fórmula IV



un grupo naftil-1-CH<sub>2</sub>- de fórmula V

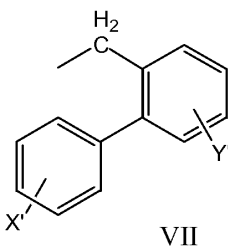


un grupo naftil-2-CH<sub>2</sub>- de fórmula VI



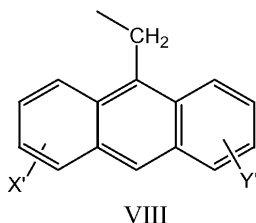
5

un grupo bifenilmetilo de fórmula VII



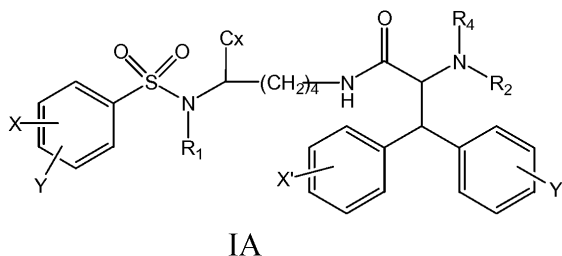
10

y un grupo antril-9-CH<sub>2</sub>- de fórmula VIII



15

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la formula IA



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde Cx se selecciona del grupo que consiste en COOH y CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,

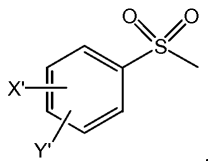
25

en donde X y Y, iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NHCOR<sub>5</sub>, -OR<sub>5</sub>, -SR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>OH o X y Y definen juntos un grupo etilenoxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- o un grupo alquilendioxi seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-

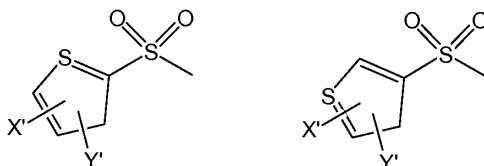
en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo de los mismos, 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>- y 4-piridil-CH<sub>2</sub>-,

en donde R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>-, 4-piridil-CH<sub>2</sub>-,

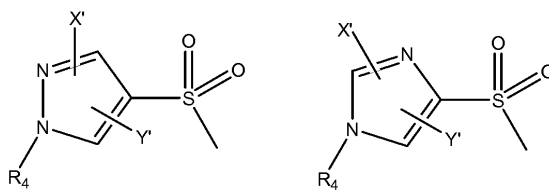
un grupo bencenosulfonilo de fórmula



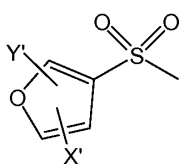
un grupo tiofenosulfonilo de fórmula



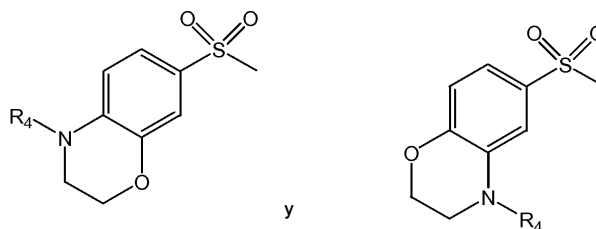
un grupo seleccionado del grupo de



un grupo de fórmula



un grupo seleccionado del grupo de fórmula

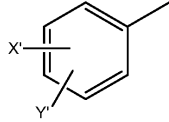


y un grupo de fórmula R<sub>2A</sub>-CO-, R<sub>2A</sub> se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo del mismo y de 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo del mismo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahydro-3-furaniloxi, -CH<sub>2</sub>OH, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, piperonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C-, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, acetil-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>NH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>O-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo- (sustituido o no sustituido), 3-piridilo- (sustituido o no sustituido), 4-piridilo- (sustituido o no sustituido), 2-pirazinilo (no sustituido o

sustituido con H, o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) , 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo,

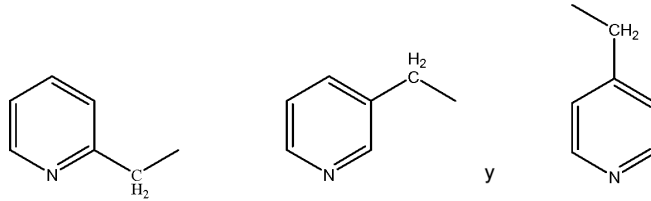
un grupo fenilo de fórmula

5



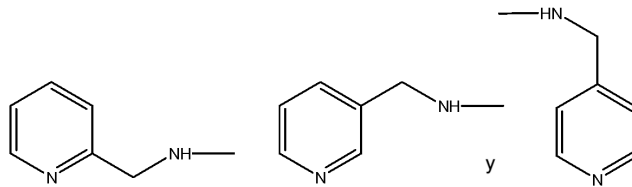
un grupo picolilo seleccionado del grupo que consiste en

10



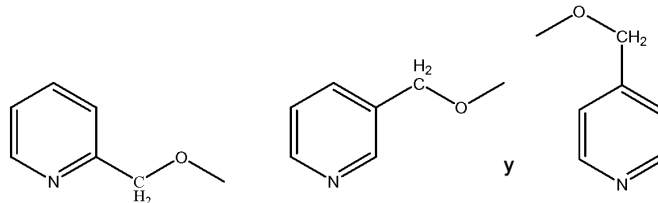
un grupo picolilamina seleccionado del grupo

15



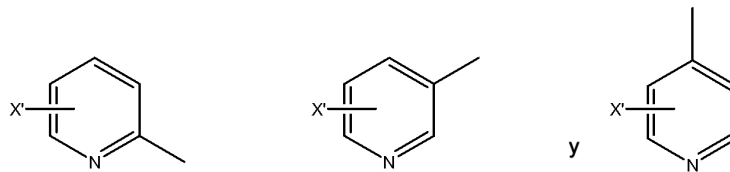
un grupo picoliloxi seleccionado del grupo que consiste en

20



un grupo piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en

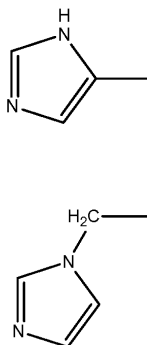
25



un grupo seleccionado del grupo que consiste en

30

y,



30

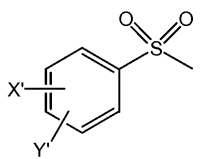
en donde X' y Y', iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NHCOR<sub>5</sub>, -OR<sub>5</sub>, -RS<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OH,

5 en donde R<sub>4</sub> se puede seleccionar del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

10 donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, iguales o diferentes, se pueden seleccionar del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

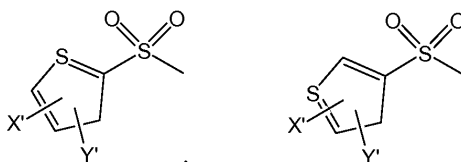
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en 2-piridil-CH<sub>2</sub>-, 3-piridil-CH<sub>2</sub>-, 4-piridil-CH<sub>2</sub>-,

15 un grupo bencenosulfonilo de fórmula



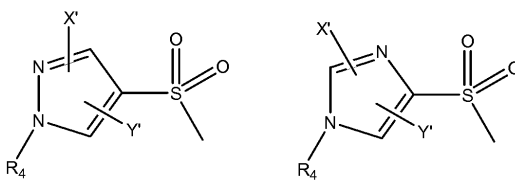
20 un grupo tiofenosulfonilo de fórmula

20



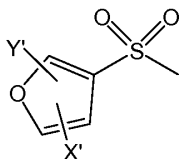
un grupo seleccionado del grupo de

25

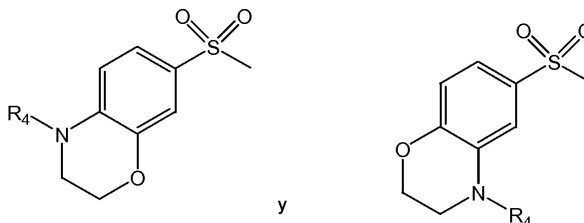


un grupo de fórmula

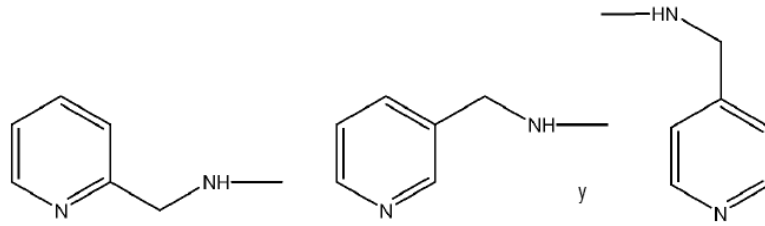
30



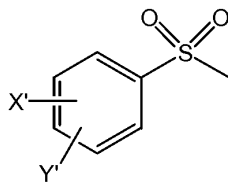
un grupo seleccionado del grupo de fórmula



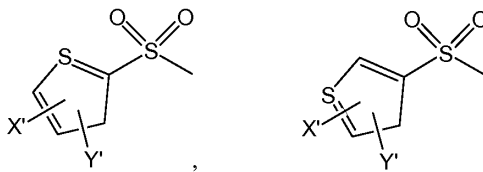
35 y un grupo de fórmula R<sub>2A</sub>-CO-, donde R<sub>2A</sub> puede seleccionarse del grupo que consiste en piperonilo, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-, 2-pirazinilo (no sustituido o sustituido con H, o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), y un grupo seleccionado del grupo



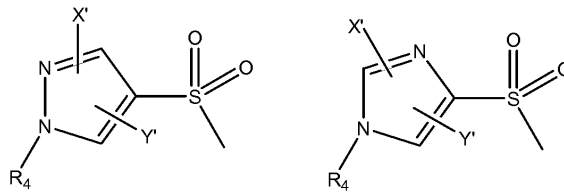
5 4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en un grupo bencenosulfonilo de fórmula



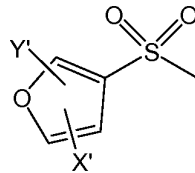
10 un grupo tiofenosulfonilo de fórmula



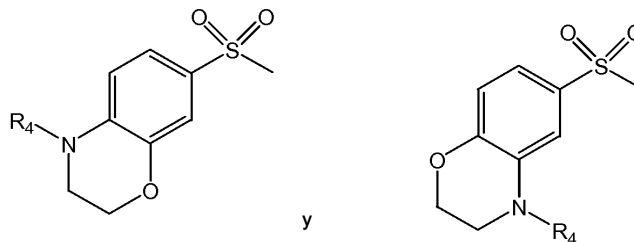
un grupo seleccionado del grupo de



un grupo de fórmula

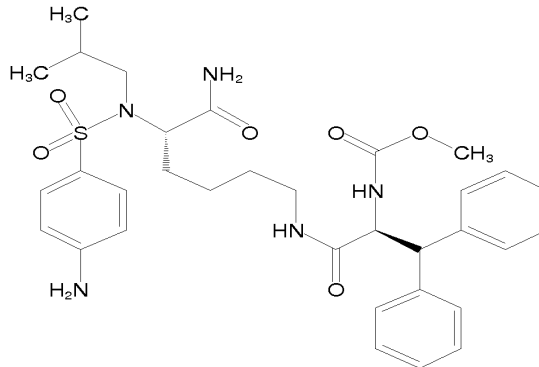


un grupo seleccionado del grupo de fórmula



5. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde Cx es CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>

6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula

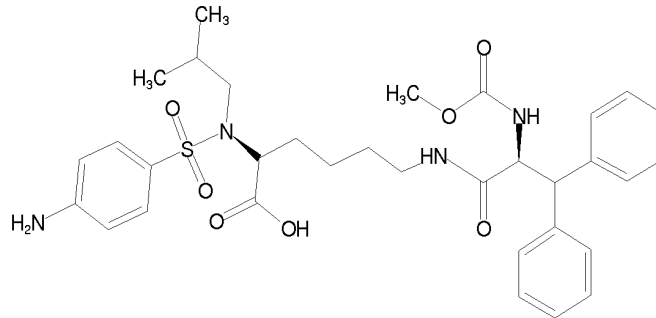


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

15

9. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 8, para uso en la inhibición de la proteasa del VIH o para el tratamiento o la prevención de la infección por VIH.