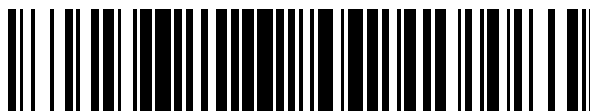


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 813**

51 Int. Cl.:

C07C 311/41	(2006.01)	C07D 307/24	(2006.01)
C07D 207/34	(2006.01)	C07D 317/62	(2006.01)
C07D 241/24	(2006.01)	A61K 31/18	(2006.01)
C07D 213/30	(2006.01)	A61P 31/18	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)		
C07D 213/56	(2006.01)		
C07D 213/81	(2006.01)		
C07D 213/82	(2006.01)		
C07D 233/90	(2006.01)		
C07D 295/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10181254 .3**
- 96 Fecha de presentación: **24.07.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2258680**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2010**

54 Título: **Derivados aromáticos como inhibidores de la proteasa de aspartilo del VIH**

30 Prioridad:

23.12.2002 US 326488

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

30.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

30.11.2012

73 Titular/es:

**TAIMED BIOLOGICS, INC. (100.0%)
Rm. E 1803, 18F., No. 3
Yuan-Qu St, Nangang Dist
Taipei City 115, TW**

72 Inventor/es:

**STRANIX, BRENT RICHARD;
LAVALLEE, JEAN-FRANCOIS;
LEBERRE, NICOLAS y
PERRON, VALERIE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 391 813 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados aromáticos como inhibidores de la proteasa de aspartilo del VIH

5 **Ámbito técnico de la invención**

Esta invención concierne a una nueva clase de derivados aromáticos que poseen propiedades inhibitoras de la proteasa de aspartilo. Describe la metodología sintética usada para elaborar estos derivados a partir de análogos de L-lisina fácilmente disponibles, y sus aplicaciones biológicas. Además, esta invención se refiere a diferentes composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención han demostrado inhibir la actividad de la proteasa de aspartilo del VIH, una enzima esencial para la maduración y la infectividad del virus. La propiedad inhibitora puede ser usada ventajosamente para proporcionar compuestos con propiedades antivíricas frente al virus del VIH, incluyendo los virus VIH-1 y VIH-2.

15 **Antecedentes de la invención**

El VIH, el virus de la inmunodeficiencia humana, provoca el SIDA mediante la infección de células especializadas del sistema inmunitario portadoras de receptores CD4. El retrovirus VIH se reproduce en estas células, especialmente en los denominados linfocitos T colaboradores, y los destruye en el proceso. Aunque el cuerpo tiene la capacidad de regenerar los linfocitos T colaboradores hasta cierto grado, después de años de continua destrucción celular por parte del VIH y de lucha por parte del sistema inmunitario, el virus surge finalmente como el ganador de la batalla. La progresiva destrucción de los linfocitos T colaboradores conduce a un debilitamiento del sistema inmunitario, que a su vez abre la puerta a patógenos oportunistas. Cuando esto se produce, las personas infectadas con el VIH comienzan a mostrar síntomas clínicos. Si se deja descontrolada, la infección por el VIH conduce a la muerte en cuestión de años.

Con objeto de reproducirse en las células infectadas, el VIH necesita tres enzimas principales que porta dentro de la partícula vírica. Estas tres enzimas, transcriptasa inversa, proteasa e integrasa, representan por tanto los objetivos ideales de la terapia antivírica. De éstas, la transcriptasa inversa sido la primera enzima objetivo de la industria farmacéutica. Más recientemente se han desarrollado inhibidores de la proteasa vírica, y su uso como fármacos para el tratamiento del SIDA comenzó sólo en 1996. Aunque el desarrollo de inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa ha mejorado significativamente el tiempo de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH, su uso conduce a efectos secundarios indeseables, tales como anemia, neurotoxicidad, supresión de la médula ósea y lipodistrofia. La mayoría de los fármacos antiproteasa disponibles actualmente son grandes moléculas con una capacidad limitada para atravesar la barrera hematoencefálica. Se requieren urgentemente nuevos compuestos desprovistos de estos inconvenientes para tratar infecciones por el VIH. Además, el VIH tiene la capacidad de desarrollar resistencia a los fármacos disponibles actualmente, por lo que son deseables nuevos compuestos con la estructura original para luchar contra las cepas víricas resistentes.

En una solicitud de patente internacional nº PCT/CA02/00190 (Stranix y col.) publicada como No. WO 02/064551, se desvelan inhibidores de la proteasa del VIH basados en derivados de aminoácidos. Esta solicitud de patente incluye, más particularmente, derivados de L-lisina sustituidos con *N*-aminoácidos (y análogos) que poseen propiedades inhibitoras de la proteasa de aspartilo. Sin embargo, sería ventajoso ser capaces de proporcionar compuestos alternativos con dichas propiedades.

45 **Resumen de la invención**

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos, incluyendo sus sales de amonio farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos tienen afinidad por las proteasas de aspartilo, en particular, la proteasa de aspartilo del VIH-1. También presentan una potente actividad antivírica cuando se prueban en la cepa vírica del VIH-1 (NL4.3 como el virus natural) así como varias cepas mutantes. Por lo tanto, estos compuestos pueden usarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o profilácticos para el tratamiento o la profilaxis de la infección vírica.

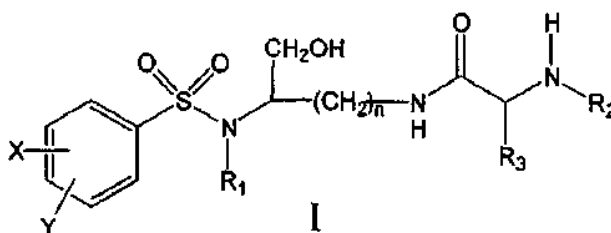
Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la replicación vírica del VIH en células humanas (por ejemplo, en linfocitos T CD4+), inhibiendo (reduciendo, deteriorando) la capacidad de la proteasa de aspartilo del VIH para catalizar la hidrólisis de los enlaces peptídicos presentes en las poliproteínas víricas Gag y Gag-Pol. Estos nuevos compuestos pueden servir para reducir la producción de viriones infecciosos en células infectadas de forma aguda y crónica, y pueden inhibir (al menos parcialmente) la infección inicial o adicional de las células hospedadoras. Consecuentemente, estos compuestos pueden ser útiles como agentes terapéuticos y profilácticos para tratar o prevenir la infección por VIH-1 y VIH-2, que puede dar como resultado una infección asintomática, el complejo relacionado con el SIDA (*AIDS-related complex*, ARC), el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la demencia relacionada con el SIDA o enfermedades similares del sistema inmunitario, y virus relacionados tales como el HTLV-I y el HTLV-II, y el virus de la inmunodeficiencia simia.

Es el principal objetivo de esta invención proporcionar una clase mejorada de moléculas que son inhibidores de la

proteasa de aspartilo, y particularmente, inhibidores de la proteasa de aspartilo del VIH.

La presente invención se refiere a derivados de L-lisina sustituidos con *N ϵ* -aminoácidos sintéticos mejorados (incluyendo su homólogo inferior (es decir, L-ornitina)), así como a sus sales de amonio farmacéuticamente aceptables.

Consecuentemente, la presente invención, según un aspecto de la misma, proporciona un(os) compuesto(s) de fórmula I



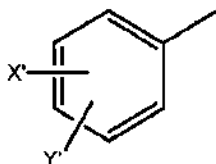
y cuando el compuesto de fórmula I comprende un grupo amino, las sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que n puede ser 3 ó 4,

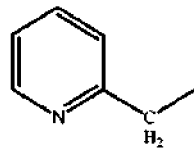
en la que X e Y, iguales o diferentes, pueden elegirse del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH, o X e Y definen conjuntamente un grupo alquilendioxi elegido del grupo formado por un grupo metilendioxi de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH₂CH₂O-,

en la que R₁ puede elegirse del grupo formado por 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 con 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,

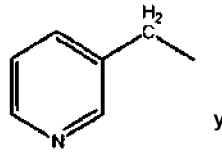
en la que R₂ puede elegirse del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo de fórmula R_{2A}-CO-, eligiéndose R_{2A} del grupo formado por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *terc*-butilo-CH₂-, etc.), un grupo cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo ciclopropilo, ciclohexilo, etc.), un grupo cicloalquilo con 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, (por ejemplo ciclopropilo-CH₂-, ciclohexilo-CH₂-, etc.), un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo CH₃O-, CH₃CH₂O-, isobutilo-, *terc*-butilo- (Boc), etc.), tetrahidro-3-furaniloxi, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetilo-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH₃OC₆H₄CH₂-, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, (CH₃CH₂)₂N-, (CH₃CH₂CH₂)₂N-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, C₆H₅CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo-, 2-piracínilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalínilo, un grupo fenilo de fórmula



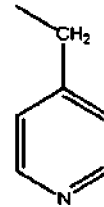
un grupo picolilo elegido del grupo formado por



(2-picolilo)

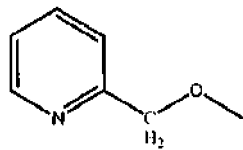


(3-picolilo)

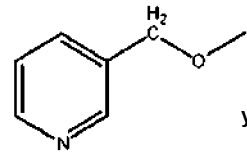


(4-picolilo)

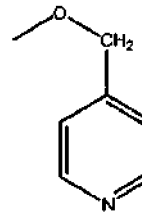
un grupo picoliloxi elegido del grupo formado por



(2-pivoliloxi)



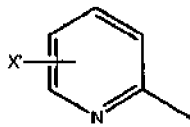
(3-pivoliloxi)



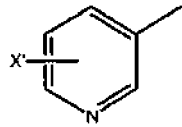
(4-pivoliloxi)

5

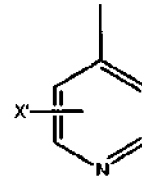
un grupo piridilo sustituido elegido del grupo formado por



(2-piridilo sustituido)



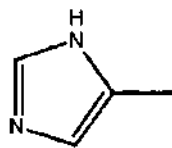
(3-piridilo sustituido)



(4-piridilo sustituido)

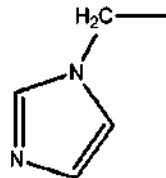
10

un grupo de fórmula,

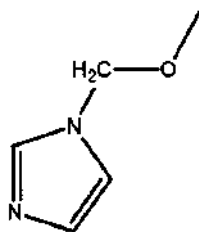


15

un grupo de fórmula,



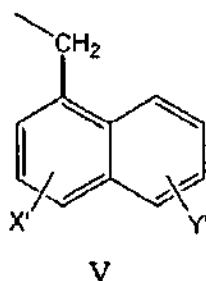
y un grupo de fórmula,



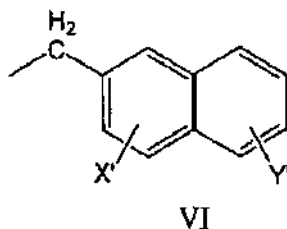
en la que X' e Y', iguales o diferentes, pueden elegirse del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄, y -CH₂-OH,

5 en la que R₄ y R₅, iguales o diferentes, pueden elegirse del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

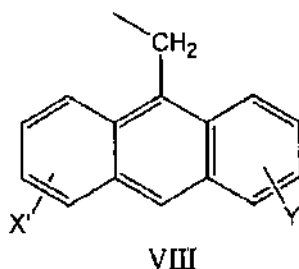
10 en la que R₃ puede elegirse del grupo formado por un grupo naftilo-1-CH₂- de fórmula V



15 un grupo naftilo-2-CH₂- de fórmula VI

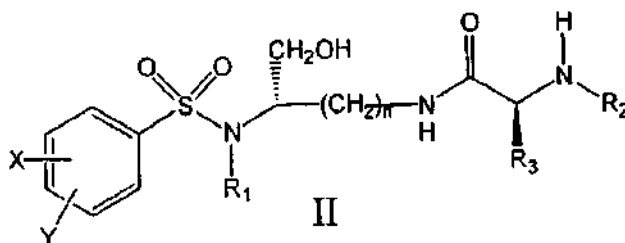


20 y un grupo antrilo-9-CH₂- de fórmula VIII



en la que X' e Y' son según se define en este documento.

25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un(os) compuesto(s) de fórmula II,

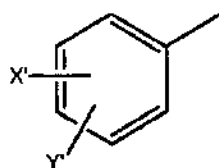


y cuando el compuesto de fórmula II comprende un grupo amino, las sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

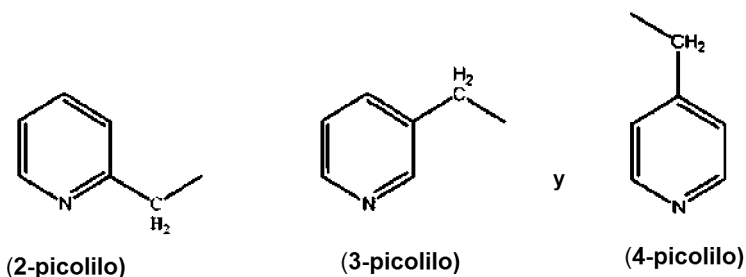
5 en la que n puede ser 3 ó 4,
 en la que X e Y, iguales o diferentes, pueden elegirse del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH, o X e Y definen conjuntamente un grupo alquilendioxi elegido del grupo formado por un grupo metilendioxi de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH₂CH₂O-,

10 en la que R₁ puede elegirse del grupo formado por 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 con 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,

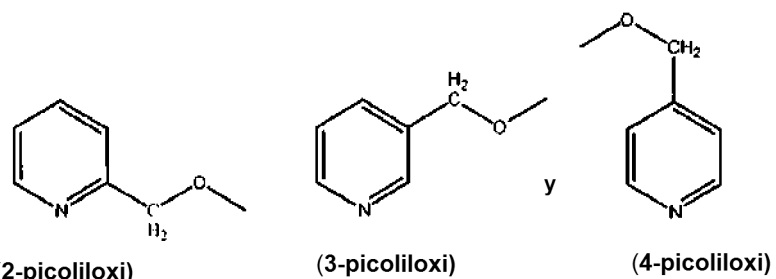
15 en la que R₂ puede elegirse del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo de fórmula R_{2A}-CO-, eligiéndose R_{2A} del grupo formado por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *terc*-butilo-CH₂-, etc.), un grupo cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo ciclopropilo, ciclohexilo, etc.), un grupo cicloalquilo con 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, (por ejemplo ciclopropilo-CH₂-, ciclohexilo-CH₂-, etc.), un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo CH₃O-, CH₃CH₂O-, isobutilo-, *terc*-butilo- (Boc), etc.), tetrahidro-3-furaniloxi, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetilo-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH₃OC₆H₄CH₂-, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, (CH₃CH₂)₂N-, (CH₃CH₂CH₂)₂N-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, C₆H₅CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo-, 2-piracinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula



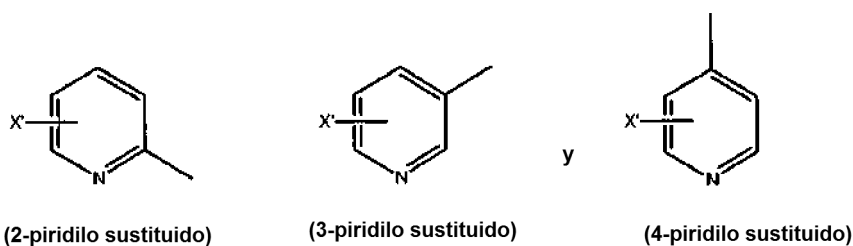
un grupo picolilo elegido del grupo formado por



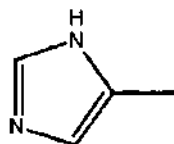
35 un grupo picoliloxi elegido del grupo formado por



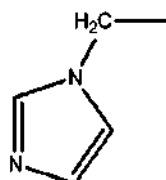
un grupo piridilo sustituido elegido del grupo formado por



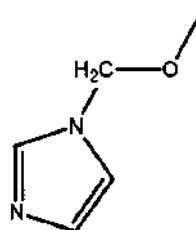
5 un grupo de fórmula,



un grupo de fórmula,



10 y un grupo de fórmula,

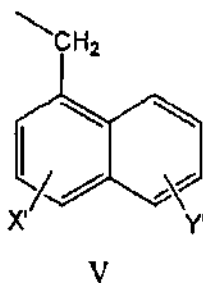


15 en la que X' e Y', iguales o diferentes, pueden elegirse del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄, y -CH₂-OH,

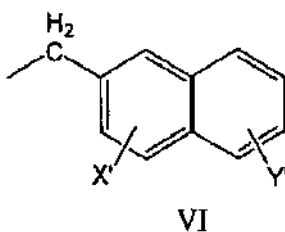
20 en la que R₄ y R₅, iguales o diferentes, pueden elegirse del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

en la que R₃ puede elegirse del grupo formado por

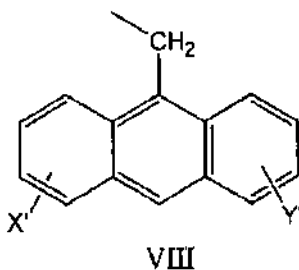
25 un grupo naftilo-1-CH₂- de fórmula V



un grupo naftilo-2-CH₂- de fórmula VI



5 y un grupo antrilo-9-CH₂- de fórmula VIII



en las que X' e Y' son según se define en este documento.

10 Los compuestos de fórmula I ó II en la que R₁ puede ser más particularmente isobutilo están englobados por la presente invención.

Según la presente invención, n puede ser 3 ó 4.

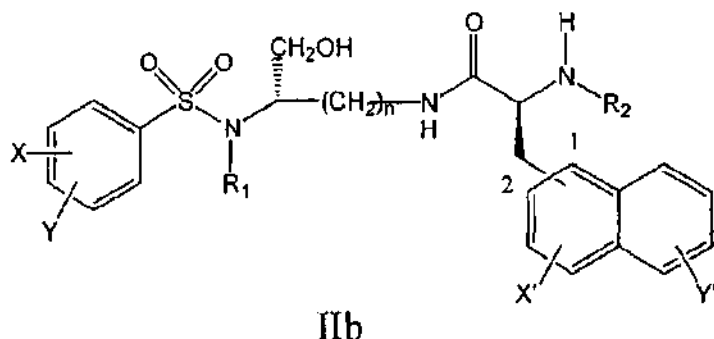
15 También según la presente invención, R₂ puede elegirse, más particularmente, del grupo formado por CH₃O-CO, (CH₃)₂N-CO, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolinil-CO.

20 Según la presente invención X puede ser 4-NH₂ mientras que Y puede ser H. Alternativamente, X puede ser 3-Cl, mientras que Y puede ser 4-NH₂. Por otro lado, X puede ser 4-NH₂ mientras que Y puede ser 3-F. También, por ejemplo, X puede ser 3-NH₂ mientras que Y puede ser 4-F.

25 Más particularmente, cuando R₁, R₂, n, X e Y son según se definió anteriormente, R₃ puede elegirse, por ejemplo, del grupo formado por un grupo naftilo-1-CH₂- de fórmula V, un grupo naftilo-2-CH₂- de fórmula VI, y un grupo antrilo-9-CH₂- de fórmula VIII. Más particularmente, R₃ puede elegirse, por ejemplo, del grupo formado por un grupo naftilo-1-CH₂- de fórmula V y un grupo naftilo-2-CH₂- de fórmula VI.

Según la presente invención, X' e Y' pueden ser ambos H.

30 En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona un(os) compuesto(s) de fórmula IIb



y cuando el compuesto de fórmula IIb comprende un grupo amino, las sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

5 en la que X e Y, iguales o diferentes, pueden elegirse del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH, o X e Y definen conjuntamente un grupo alquendioxo elegido del grupo formado por un grupo metilendioxo de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilendioxo de fórmula -OCH₂CH₂O-,

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

15 y en la que n, R₁, R₂, R₄ y R₅ pueden ser según se definió anteriormente.

Los compuestos de fórmula IIb en la que R₁ puede ser más particularmente isobutilo están englobados por la presente invención.

20 Según la presente invención, n puede ser 3 ó 4.

También según la presente invención, R₂ puede elegirse, más particularmente, del grupo formado por CH₃O-CO, (CH₃)₂N-CO, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolinil-CO.

25 Aun más según la presente invención, X puede ser 4-NH₂ mientras que Y, X' e Y' pueden ser H. Por otro lado, los compuestos de fórmula IIb en la que X puede ser 3-NH₂, e Y puede ser 4-F mientras que X' e Y' pueden ser H también están englobados por la presente invención. Alternativamente, también están incluidos los compuestos en los que X puede ser 4-NH₂ e Y puede ser 3-F mientras que X' e Y' puede ser H.

30 Según la presente invención, los compuestos de fórmula IIb en la que X puede ser 4-NH₂, Y puede ser H, X' e Y' pueden ser H y R₂ puede ser (CH₃)₂N-CO están englobados por la presente invención.

También según la presente invención, el grupo naftilo de los compuestos de fórmula IIb puede ser, más particularmente, naftilo-2-CH₂.

35 Esta invención también proporciona, en un aspecto adicional, composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de fórmula I, II o IIb (y una combinación de los mismos) según se define en este documento. La composición farmacéutica puede comprender, por ejemplo, una cantidad farmacéuticamente eficaz de dichos uno o más compuestos o, según sea aplicable, sales de amonio farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere en un aspecto adicional de la misma a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los siguientes compuestos;

45 un compuesto de fórmula IIb en el que R₁ es isobutilo, n es 4, X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H, R₂ es (CH₃)₂N-CO y en el que el grupo naftilo es un grupo naftilo-2-CH₂.

50 El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para tratar una infección por VIH en un paciente. También debe entenderse que en este documento, una "cantidad farmacéuticamente eficaz" puede interpretarse como una cantidad que proporciona el efecto terapéutico deseado, tomada en una dosis o en cualquier dosis por día, o tomada sola o en combinación con otros agentes terapéuticos. En el caso de la presente invención, una "cantidad farmacéuticamente eficaz" puede entenderse como una cantidad con un efecto inhibitor sobre el ciclo de infección del VIH (VIH-1 y VIH-2, así como de virus relacionados (por ejemplo, HTLV-I y HTLV-II, y virus de la

inmunodeficiencia simia)) (por ejemplo, inhibición de la replicación, reinfección, maduración, gemación etc.) y sobre cualquier organismo dependiente de las proteasas de aspartilo para su ciclo de vida.

5 Además, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas en las que estos nuevos compuestos de fórmula I, (así como de las fórmulas II y IIb) derivados de L-lisina o de derivados de L-lisina (así como de su homólogo inferior (es decir, L-ornitina)) se usan para inhibir las proteasas de aspartilo, incluyendo la proteasa de aspartilo del VIH, proporcionando así protección frente a una infección por el VIH.

10 Los términos "proteasa del VIH" y "proteasa de aspartilo del VIH" se usan de forma intercambiable y se refieren a la proteasa de aspartilo codificada por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 ó 2. En una forma de realización preferida de esta invención, estos términos se refieren a la proteasa de aspartilo del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1.

15 El término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para prevenir una infección por VIH en un paciente. Según se usa en este documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

20 Los términos "portador farmacéuticamente aceptable", "coadyuvante farmacéuticamente aceptable" y "vehículo fisiológicamente aceptable" se refieren a portadores o coadyuvantes no tóxicos que pueden ser administrados a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruyen la actividad farmacológica del mismo.

Debe entenderse en este documento que un "grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo.

25 Debe entenderse en este documento que un "grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono" incluye, por ejemplo, sin limitación, isobutilo, *terc*-butilo, 2-pentilo, 3-pentilo, etc.

30 Debe entenderse en este documento que un "grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono" incluye, por ejemplo, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclociclohexilo (es decir, C₆H₁₁).

Las sales derivadas de las bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y N - (alquilo C₁₋₄)₄⁺.

35 Los compuestos de esta invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos, y por lo tanto pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas de diastereoisómeros y diastereoisómeros individuales. Todas estas formas isómeras de estos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede tener la configuración *R* o *S*.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos o inorgánicos y orgánicos y ácidos y bases aceptables. Algunos ejemplos de dichas sales ácidas: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilhidrogenosulfato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanato, hexanato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftilsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamato, pectinato, perclorato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanato.

50 Debe entenderse en este documento que si un "conjunto" o "grupo de sustancias" se menciona con respecto a una característica en particular (por ejemplo, temperatura, concentración, tiempo y similares) de la presente invención, la presente invención se refiere, e incorpora explícitamente en este documento, a todos y cada uno de los miembros específicos y combinaciones de subintervalos o subsubgrupos de cualquiera de los mismos. Por lo tanto, debe entenderse que cualquier conjunto o grupo es una forma abreviada para referirse a todos y cada uno de los miembros de un conjunto o grupo individualmente, así como a todos y cada uno de los posibles subconjuntos o subgrupos englobados en los mismos; y de forma similar con respecto a cualquier subconjunto o subintervalo de los mismos. Así, por ejemplo,

55 – con respecto al número de átomos de carbono, la mención del intervalo de 1 a 6 átomos de carbono debe entenderse en este documento como que incorpora todos y cada uno de los números individuales de átomos de carbono, así como los subconjuntos, tales como, por ejemplo, 1 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 60 de 4 a 6 átomos de carbono, etc.

65 – con respecto al tiempo de reacción, un tiempo de 1 minuto o más debe entenderse como que incorpora específicamente en este documento todos y cada uno de los tiempos individuales, así como los subconjuntos, por encima de 1 minuto, tales como, por ejemplo, 1 minuto, de 3 a 15 minutos, de 1 minuto a 20 horas, de 1 a 3 horas, 16 horas, de 3 horas a 20 horas, etc.;

– y de forma similar con respecto a otros parámetros tales como concentraciones, elementos, etc...

En particular debe entenderse en este documento que las fórmulas de los compuestos incluyen cada una, todos y cada uno de los compuestos individuales así descritos, así como todas y cada una de las posibles clases o subgrupos o subclases de compuestos, tanto si dicha clase o subclase se define como que incluye positivamente compuestos en particular, como que excluye compuestos en particular o una combinación de los mismos; por ejemplo, una definición excluyente para la fórmula (por ejemplo, I) puede leerse como sigue: "siempre que cuando uno de A y B sea -COOH y el otro sea H, -COOH no puede ocupar la posición 4".

También debe entenderse en este documento que "g" o "gm" es una referencia a la unidad de peso gramo, y "C" o "°C" es una referencia a la unidad de temperatura Celsius.

Los compuestos de esta invención se preparan fácilmente usando técnicas convencionales a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Se usan dos metodologías diferentes para preparar los nuevos inhibidores de la proteasa de aspartilo. La primera metodología parte de un derivado de L-ornitina que es transformado en el intermedio clave (1S)-4-amino-N-(4-amino-1-hidroximetilbutil)-N-isobutil-bencensulfonamida (**VII**, ejemplo 1, etapa F) que se hace reaccionar adicionalmente con varios ácidos para producir los productos finales **VIII**. La segunda metodología parte de L- α -amino- ϵ -caprolactama, que conduce a los intermedios clave (tales como (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetilpentil)-N-isobutil-bencensulfonamida (**XII**, X = NH₂, I = H, ejemplo 28, etapa D)) que son adicionalmente transformados en varios productos finales (**XIII**) tras el acoplamiento con una sintonía ácida adecuada. La descripción detallada de estas metodologías se presenta en los esquemas 1, 2 y 4 analizados a continuación.

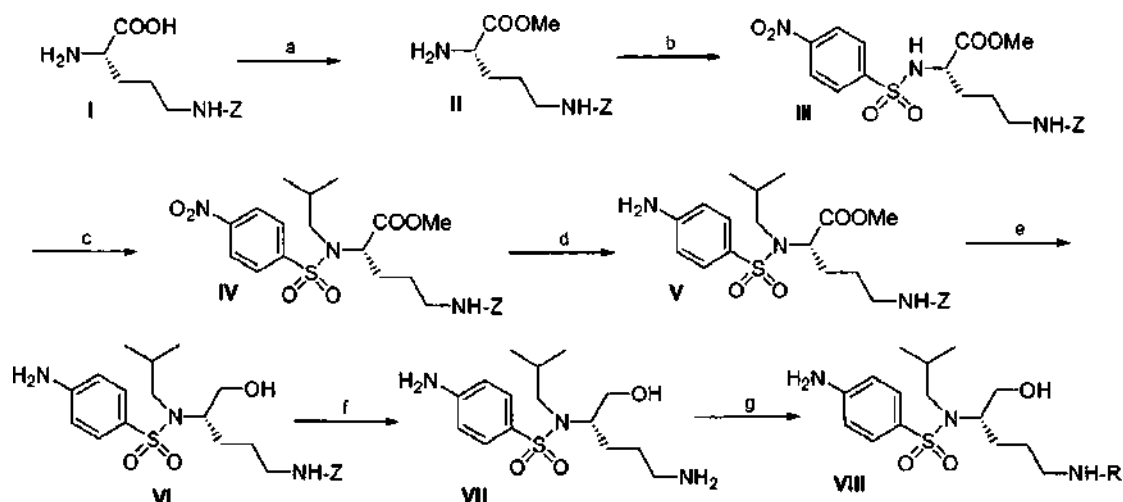
El esquema 1 ilustra la preparación de un intermedio clave de L-ornitina **VII** necesario para la síntesis de los inhibidores de la proteasa del VIH según la primera metodología (véase el ejemplo 1 en la porción experimental de este documento).

Nota:

a) R representa el "residuo" de la molécula ácida que está unido al grupo amino primario libre presente en el intermedio **VII**.

La síntesis del intermedio **VII** usa *N* ϵ -Z-ornitina (I) como material de partida. El éster **II** se obtuvo tras el tratamiento con cloruro de trimetilsililo en metanol. Después, la sulfonación con cloruro de 4-nitrobencensulfonilo (u otro cloruro de bencensulfonilo sustituido) en presencia de trietilamina en diclorometano dio el compuesto **III** con excelentes rendimientos para las dos primeras etapas. La alquilación de la sulfonilamina se realizó con isobutanol en presencia de la trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) para dar el compuesto **IV** con un excelente rendimiento. La función nitro se redujo con borhidruro sódico en presencia de acetato de níquel (II) en etanol. El intermedio **V** se obtuvo con un rendimiento del 97%. La subsiguiente reducción de la función éster con borhidruro de litio en etanol dio el alcohol **VI** cuantitativamente. La eliminación del grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) con gas hidrógeno en presencia de Pd/C al 10% produjo el derivado *N* ϵ -amino libre **VII** cuantitativamente (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective groups in Organic Sintesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. 2000). La acilación con un ácido apropiado en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) condujo a los productos finales deseados **VIII** generalmente con un rendimiento entre bueno y excelente (50-95%).

Esquema 1



Reactivos: a) TMS-Cl/MeOH; b) 4-NO₂C₆H₄SO₂Cl, Et₃N/CH₂Cl₂; c) i-Bu-OH, PPh₃, DEAD/THF; d) Ni(OAc)₂·4 H₂O, NaBH₄/EtOH; e) LiBH₄/EtOH; f) H₂, Pd-C al 10%/MeOH; g) R-OH, HOBT, EDAC/DMF-CH₂Cl₂

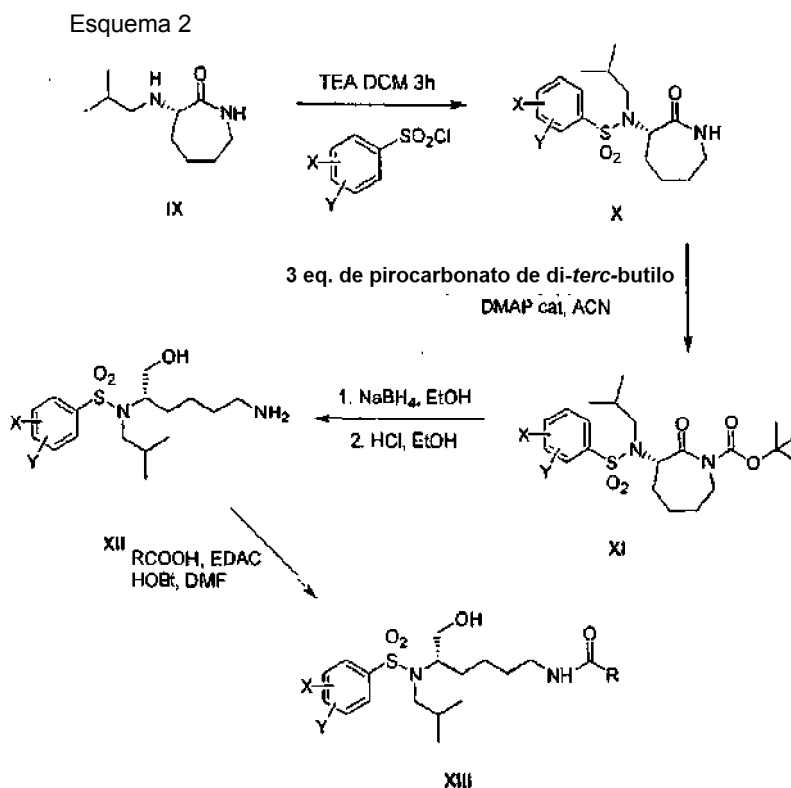
El esquema 2 ilustra un ejemplo genérico para la preparación de inhibidores de la proteasa VIH elaborados con la segunda metodología partiendo de L-α-amino-ε-caprolactama para dar compuestos de la fórmula general **XIII**.

Nota:

a) para el esquema 2, X e Y, iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄, -CH₂OH, y en el que X e Y pueden unirse entre sí como un grupo metilendioxi de fórmula -OCH₂O-, o un grupo etilendioxi de fórmula -OCH₂CH₂O-, (R₄ y R₅ son según se definió anteriormente)

b) R representa el "residuo" de la molécula de ácido que está unido al grupo amino primario libre presente en el intermedio **XII**.

Como se muestra en el esquema 2, el derivado de L-lisinoil Na,Na disustituido **XII** se obtuvo a partir de la L-α-amino-ε-caprolactama en una secuencia de reacción en cuatro etapas. Inicialmente se transformó la L-α-amino-ε-caprolactama en (2S)-3-isobutilamino-acepan-2-ona (**IX**) mediante una alquilación reductora de la amina con un aldehído apropiado (es decir, isobutiraldehído), NaBH(OAc)₃ y ácido acético en dicloroetano. Después, la sulfonación con un cloruro de arilsulfonilo (o un cloruro de arilsulfonilo sustituido) en presencia de trietilamina en diclorometano dio el compuesto **X** con excelentes rendimientos. El derivado **XI** se obtuvo cuantitativamente tras el tratamiento de **X** con pirocarbonato de di-*tert*-butilo y DMAP en acetonitrilo. La abertura reductora del anillo con borhidruro sódico en etanol y la desprotección ácida del grupo protector Boc produjo los intermedios clave **XII** con buen rendimiento. Finalmente, el acoplamiento del grupo amino libre presente en el intermedio **XII** con una variedad de ácidos en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) condujo a los deseados inhibidores de la proteasa del VIH finales **XIII**.



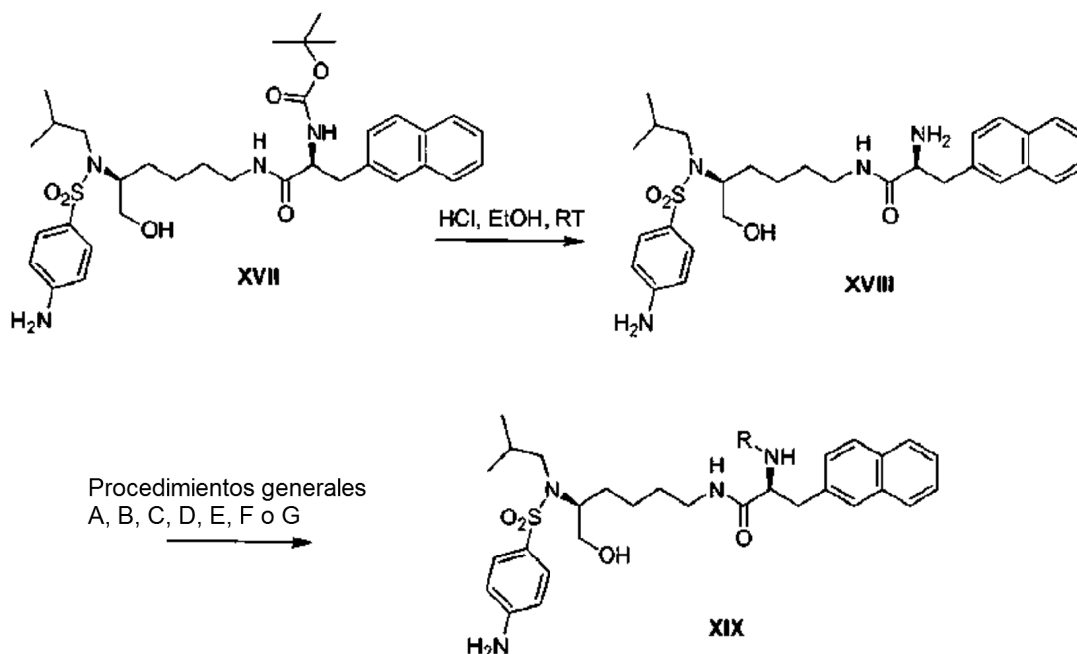
El esquema 4 presenta la transformación de un derivado de 2-naftilo **XVII** en diversas moléculas N sustituidas de fórmula general **XIX**. Esta secuencia de reacción podría usarse para producir cualquier otro compuesto similar elaborado con 1-naftilo, 2-naftilo y 9-antrilo no sustituido (o sustituido) descrito en esta invención.

Nota:

a) para el esquema 4, R representa el "residuo" de la molécula (un ácido, cloruro de ácido, un aldehído o un éster de carbonato de succinimidilo) que está unido al grupo amino primario libre presente en el compuesto **XVIII**.

Inicialmente se escinde el grupo protector Boc en condiciones de reacción ácidas con ácido clorhídrico en etanol para dar 2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutilamino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (**XVIII**) con un rendimiento del 94% (véase el ejemplo 49, en la sección experimental). El grupo amino libre de la molécula **XVIII** se transformó en diversos inhibidores de la proteasa de aspartilo del VIH de fórmula **XIX** usando los procedimientos generales **C** o **D**, para la unión de un cloruro de ácido, en los procedimientos generales **A**, **B** o **E**, para la unión de un ácido carboxílico, el procedimiento general **F**, para la unión de un aldehído o el procedimiento general **G**, para la unión de un diéster de carbonato activado.

10 Esquema 4



15 Como apreciará el artesano experto, los anteriores esquemas sintéticos no pretenden ser una lista detallada de todas las formas de sintetizar los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Serán evidentes procedimientos adicionales para los expertos habituales en la materia.

20 Los compuestos de esta invención pueden modificarse agregando las funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones son conocidas en la materia 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 mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

25 Como se analizó anteriormente, los nuevos compuestos de la presente invención son excelentes ligandos para las proteasas de aspartilo, particularmente para la proteasa del VIH-1. Consecuentemente, estos compuestos son capaces de dirigirse e inhibir episodios de etapas tardías en la replicación, es decir, el procesado de las poliproteínas víricas por parte de la proteasa codificada por el VIH. Los compuestos según esta invención inhiben ventajosamente la capacidad del virus VIH-1 de infectar linfocitos T humanos inmortalizados durante un periodo de días, según se determina mediante un ensayo de mención de la cantidad de antígeno p24 extracelular - un marcador específico de la replicación vírica (véase, Meek y col., Nature, 343, págs. 90-92 (1990)).

35 Además de su uso en la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH o HTLV, los compuestos según esta invención también pueden usarse como agentes de inhibición o de interrupción para otros virus que dependen de las proteasas de aspartilo, similares a las proteasas de aspartilo del VIH o del HTLV, para episodios obligatorios en su ciclo de vida. Dichos compuestos inhiben el procesado proteolítico de los precursores poliproteicos víricos inhibiendo la proteasa de aspartilo. Dado que la proteasa de aspartilo es esencial para la producción de viriones maduros, la inhibición de ese procesado bloquea de forma efectiva la diseminación del virus impidiendo la producción y la reproducción de viriones infecciosos, particularmente en células infectadas de forma aguda y crónica. Los compuestos de esta invención inhiben ventajosamente las proteasas de aspartilo, bloqueando así la capacidad de las proteasas de aspartilo de catalizar la hidrólisis de los enlaces peptídicos.

40 Los compuestos de esta invención pueden emplearse de una forma convencional para el tratamiento o la prevención

de infecciones por VIH, HTLV y otras infecciones víricas, que dependen de las proteasas de aspartilo para episodios obligatorios en su ciclo de vida. Dichos procedimientos de tratamiento, sus niveles de dosificación y los requisitos pueden elegirlos los expertos habituales en la materia a partir de los procedimientos y las técnicas disponibles. Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede combinarse con un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para su administración a un paciente infectado por virus de una forma farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para reducir la gravedad de la infección vírica.

Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden usarse en vacunas y procedimientos para proteger a individuos frente a la infección vírica durante un periodo extendido de tiempo. Los compuestos pueden emplearse en dichas vacunas solos o junto con otros compuestos de esta invención de una forma coherente con la utilización convencional de inhibidores de la proteasa en vacunas. Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede combinarse con coadyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrarse en cantidades profilácticamente efectivas para proteger individuos durante un periodo extendido de tiempo frente infecciones víricas, tales como una infección por VIH. Como tales, los nuevos inhibidores de la proteasa de esta invención pueden administrarse como agentes para tratar o prevenir infecciones víricas, incluyendo la infección por el VIH, en un mamífero.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse a individuos sanos o a un paciente infectado por el VIH como un agente individual o en combinación con otros agentes antivíricos que interfieren en el ciclo de replicación del VIH. Administrando los compuestos de esta invención con otros agentes antivíricos que se dirigen a diferentes episodios en el ciclo de vida vírico, el efecto terapéutico de estos compuestos se potencia. Por ejemplo, el agente antivírico coadministrado puede ser uno que se dirija a episodios tempranos en el ciclo de vida vírico, tal como la unión al receptor celular y la entrada en la célula, la transcripción inversa y la integración del ADN vírico en el ADN celular. Los agentes antivíricos que se dirigen a dichos episodios tempranos del ciclo de vida incluyen, entre otros, polisacáridos polisulfatados, sT4 (CD4 soluble) y otros compuestos que bloquean la unión del virus a los receptores CD4 en linfocitos T portadores de CD4 y a otras células CD4(+), o que inhiben la fusión de la cubierta vírica con la membrana citoplasmática, y didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) que inhiben la transcripción inversa. Otros fármacos antirretrovirales y antivíricos también pueden coadministrarse con los compuestos de esta invención para proporcionar un tratamiento terapéutico para reducir sustancialmente o eliminar la infectividad vírica y los síntomas asociados con la misma. Algunos ejemplos de otros agentes antivíricos incluyen ganciclovir, didesoxicidina, fosfonoformiato trisódico, eflornitina, ribavirina, aciclovir, interferón *alfa* y trimenotrexato. Adicionalmente pueden usarse otros tipos de fármacos para potenciar el efecto de los compuestos de esta invención, tales como inhibidores del desmontaje vírico, inhibidores de las proteínas de transactivación Tat o Rev, moléculas antisentido o inhibidores de la integrasa vírica. Estos compuestos también pueden coadministrarse con otros inhibidores de la proteasa de aspartilo del VIH.

Las terapias de combinación según esta invención ejercen un efecto sinérgico inhibiendo la replicación del VIH porque cada agente componente de la combinación actúa en un sitio diferente de la replicación del VIH. El uso de dichas combinaciones también reduce ventajosamente la dosis de un agente antirretrovírico convencional dado que se requerirían para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con cuando ese agente se administra como una monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de las terapias con agentes antirretrovíricos individuales convencionales sin interferir con la actividad antirretrovírica de esos agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia de las terapias con agentes individuales, minimizando cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada. Algunas terapias de combinación preferidas incluyen la administración de un compuesto de esta invención con AZT, 3TC, ddl, ddC, d4T u otros inhibidores de la transcriptasa inversa.

Alternativamente, los compuestos de esta invención también pueden coadministrarse con otros inhibidores de la proteasa del VIH tales como Ro 31 -8959 (Saquinavir; Roche), L-735.524 (Indinavir; Merck), AG-1343 (Nelfinavir; Agouron), A-84538 (Ritonavir; Abbott), ABT-378/r (Lopinavir; Abbott) y VX-478 (Amprenavir; Glaxo) para aumentar el efecto terapéutico o profiláctico frente a diversos mutantes o miembros víricos de otras cuasiespecies de VIH.

Nosotros preferimos administrar los compuestos de esta invención como agentes individuales o en combinación con inhibidores retrovíricos de la transcriptasa inversa o con otros inhibidores de la proteasa de aspartilo del VIH. Creemos que la coadministración de los compuestos de esta invención con inhibidores retrovíricos de la transcriptasa inversa o con inhibidores de la proteasa de aspartilo del VIH puede ejercer un sustancial efecto sinérgico, evitando así, reduciendo sustancialmente o eliminando completamente, la infectividad vírica y sus síntomas asociados.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en combinación con inmunomoduladores (por ejemplo, bropirimina, anticuerpo anti-interferón *alfa* humano, IL-2, GM-CSF, metionina encefalina, interferón *alfa*, dietilditiocarbamato sódico, factor de necrosis tumoral, naltrexona y rEPO), antibióticos (por ejemplo, isetionato de pentamidina) o vacunas para prevenir o combatir la infección y la enfermedad asociadas a una infección por el VIH, tal como el SIDA y el CRS.

Cuando los compuestos de esta invención se administran en terapias de combinación con otros agentes, pueden administrarse secuencial o simultáneamente al paciente. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas o profilácticas según esta invención pueden estar formadas por una combinación de un inhibidor de la proteasa de aspartilo de esta invención y otro agente terapéutico o profiláctico.

Aunque esta invención se centra en el uso de los compuestos desvelados en este documento para prevenir y tratar una infección por VIH, los compuestos de esta invención también pueden usarse como agente inhibidores de otros virus que dependen de proteasas de aspartilo similares para episodios obligatorios en su ciclo de vida. Estos virus incluyen, pero no se limitan a, retrovirus que causan enfermedades parecidas al SIDA tales como los virus de la inmunodeficiencia simia, VIH-2, HTLV-1 y HTLV-II. Además, los compuestos de esta invención también pueden usarse para inhibir otras proteasas de aspartilo, y en particular, otras proteasas de aspartilo humanas, incluyendo la renina y las proteasas de aspartilo que procesan precursores de endotelina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con cualquier portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Algunos portadores, coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetil celulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral mediante un pulverizador para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o a través de un depósito implantado. Nosotros preferimos la administración por vía oral o la administración mediante inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier portador, coadyuvante o vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable convencional. El término "parenteral" según se usa en este documento incluye técnicas subcutáneas, intracutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intralesionales y de inyección o infusión intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como en disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están aminoácidos, agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como medio disolvente o suspensor. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como Ph. Helv. o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero no limitándose a, cápsulas, comprimidos y suspensiones y disoluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para su uso oral, los portadores que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato magnésico. Para la administración oral en forma de cápsulas, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse en forma de supositorios para su administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse 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, manteca de cacao, cera de abeja 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 mediante aplicación tópica. Para una aplicación tópica en la piel, la composición farmacéutica debería estar formulada con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca,

propilenglicol, compuesto de polioxietileno o polioxipropileno, 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. Algunos portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ésteres de cetilo, alcohol cetearílico de cera, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse tópicamente en el tracto intestinal inferior mediante formulación en supositorio rectal o en una formulación pura adecuada. Los parches transdérmicos tópicos también están incluidos en esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante un aerosol nasal o mediante inhalación. Dichas composiciones se preparan según las técnicas conocidas en la materia de la formulación farmacéutica, y pueden prepararse como disoluciones en disolución salina que emplean alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes adecuados conocidos en la materia.

Los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal por día del compuesto ingrediente activo, son útiles en la prevención y el tratamiento de la infección vírica, incluyendo 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 una infusión continua. Dicha administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del paciente tratado y del modo de administración en particular. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% de compuesto activo (p/p). Preferiblemente, dichas preparaciones contienen desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80% de compuesto activo.

Tras la mejora del estado del paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si fuera necesario. Subsiguientemente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserve el estado mejorado. Cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado, debería cesar el tratamiento. Sin embargo, los pacientes podrían requerir un tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo, tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

Como apreciará el artesano experto, pueden requerirse dosis mayores o menores a las mencionadas anteriormente. La dosificación y el régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, la gravedad del curso de la infección, la disposición del paciente a la infección y el juicio del médico tratante.

Los compuestos de esta invención también son útiles como reactivos comerciales que se unen efectivamente a las proteasas de aspartilo, particularmente la proteasa de aspartilo del VIH. Como reactivos comerciales, los compuestos de esta invención, y sus derivados, pueden usarse para bloquear la proteólisis de un péptido objetivo mediante una proteasa de aspartilo, o pueden derivatizarse para unirse a una resina estable como un sustrato anclado para aplicaciones en cromatografía de afinidad. Estos y otros usos que caracterizan a los inhibidores de la proteasa de aspartilo comerciales, serán evidentes para los expertos habituales en la materia.

En la descripción de este documento se usan las siguientes abreviaturas:

Abreviatura Significado

Ac	Acetilo
AcOH	Ácido acético
CAN	Acetonitrilo
APCI	Ionización química a presión atmosférica
CRS	Complejo relacionado con el SIDA
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
AZT	3-Azido-3-desoxitimina (Zidovudina)
i-C ₄ H ₉	Isobutilo
t-Butilo	<i>tert</i> -Butilo
CAM	Molibdato de cerio y amonio
CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
DABCYL	Ácido 4-[[4'-(dimetilamino)fenil]azo]benzoico
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano

DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
ADN	Ácido desoxirribonucleico
EDAC	Clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
EDANS	Ácido 5-[(2'-aminoetil)amino]naftalensulfónico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Alcohol etílico
FRET	Fluorescencia por transferencia de energía de resonancia
G	Gramo
H	Hora
VIH-1, -2	Virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1, de tipo 2
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HTLV-I, -II	Virus linfotrófico de linfocitos T humanos de tipo I, de tipo II
IL-2	Interleucina-2
Kg	Kilogramo
L	Litro
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LC-MS	Cromatografía líquida - espectrometría de masas
M	Molar
MeOH	Alcohol metílico
Mg	Miligramo
Mp	Punto de fusión
Min	Minuto
Moc	Metoxicarbonilo
Mol	Mol
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MTT	Bromuro de 3-(dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio
nM	Nanomolar
rEPO	Eritropoyetina recombinante
RNA	Ácido ribonucleico
TLC	Cromatografía en capa fina
3TC	2',3'-Didesoxi-3-tiacitidina
TFA	Ácido trifluoroacético
TF	Tetrahidrofurano
Z	Benciloxicarbonilo

Ejemplos

- 5 Esta sección describe la síntesis de diversas moléculas que se presentan en este documento. Estos ejemplos son con el propósito de ilustrar únicamente, y no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la invención en modo alguno. Esta sección presenta la síntesis detallada de los compuestos nº 1 a 116 de esta invención.

Materiales y procedimientos

- 10 Se llevó a cabo una cromatografía en capa fina (TLC) analítica con placas de gel de sílice de 0,25 mm E. Merck 60 F₂₅₄ y se eluyó con los sistemas disolventes indicados. Se realizó una cromatografía preparativa mediante cromatografía flash usando gel de sílice 60 (EM Science) con los sistemas disolventes indicados y una presión de aire positiva para permitir una adecuada tasa de elución. La detección de los compuestos se lleva a cabo mediante la exposición de las placas eluidas (analíticas o preparativas) a yodo, luz UV y/o tratando las placas analíticas con una disolución al 2% de *p*-anisaldehído en etanol que contiene un 3% de ácido sulfúrico y un 1% de ácido acético, seguido de calentamiento. Alternativamente, las placas analíticas pueden tratarse con una disolución de ninhidrina al 0,3% en etanol que contiene un 3% de ácido acético y/o una disolución de CAM elaborada con 20 g de

(NH₄)₆Mo₇O₂₄ y 8,3 g de Ce(SO₄)₂ polihidratado en agua (750 mL) que contiene ácido sulfúrico concentrado (90 mL).

Las HPLC preparativas se realizaron en un aparato de Gilson equipado con una columna C 18, un modulo de manipulación de líquido 215 y 25 mL/min de capacidad de las bombas de cabeza. La HPLC se opera con un programa informático de Gilson UniPoint System.

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

Sistema de HPLC: 2 bombas Gilson #305-25 mL, manipulador de líquido Gilson #215 para la inyección y la recolección, y un detector de absorbancia Gilson #155 UV-Vis, todo controlado desde un programa informático Gilson Unipoint V 1.91

Columna: Alltech (#96053) Hyperprep PEP, C-18, 100 Å, 8 µm, 22 x 250 mm
 Flujo: 15 mL/min
 Disolventes: A: H₂O; B: CH₃CN
 Gradiente: del 25% al 80% de B durante 40 min
 Detector: absorbancia; λ: 210 & 265 nm

Se inyectó el material bruto disuelto en acetonitrilo a una concentración de aproximadamente 50 a 80 mg / 2 mL en cada serie. Las fracciones se recogieron en cantidades de 9 mL. La absorbancia pertinente se detectó con el detector de UV.

Salvo que se indique de otro modo, todos los materiales de partida se adquirieron en una fuente comercial tal como Aldrich Co. o Sigma Co.

Se determinaron los puntos de fusión (mp) con un aparato de punto de fusión Buchi 530 en tubos capilares y no se corrigieron.

Se midieron las rotaciones ópticas ([α]_D¹) usando un polarímetro digital Jasco DIP-370 a 589 nm (la línea D del sodio). La rotación específica se calcula a partir de la rotación observada según la expresión:

$$[\alpha]_D^t = 100\alpha / l \cdot c.$$

en la que

[α]_D = rotación específica,
 α = rotación observada,
 c = concentración de la muestra en gramos por 100 ml de disolución,
 l = la longitud de la celda del polarímetro en decímetros,
 t = temperatura (°C).

Se registraron los espectros de masas en un sistema Hewlett Packard LC/MSD 1100 usando fuentes APCI o de electroaspersión tanto en modo negativo como en modo positivo.

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

Procedimientos generales

Procedimiento general para la preparación de los compuestos de prueba

A. Procedimiento de acoplamiento general con HOBt y EDAC

Procedimiento usado en el esquema 1 de esta invención.

Al ácido que se va a condensar (0,8 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,18 mmol, 1,2 eq.) en disolución en 1 ml de diclorometano y unas pocas gotas de dimetilformamida, lo mínimo para solubilizar los reactivos, se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) (26 mg, 0,14 mmol, 0,9 eq). La mezcla se agitó durante 15 min antes de la adición de la amina ((1S)-4-amino-N-(4-amino-1-hidroximetil-butil)-N-isobutil-

bencensulfonamida (**VII**, ejemplo 1, etapa F)) (50 mg, 0,15 mmol) en 1 mL de DMF. La mezcla resultante se agitó durante varias horas, generalmente hasta el día siguiente, antes de verterla en un embudo de extracción que contenía 15 ml de ácido clorhídrico 1,0 N y 30 ml de acetato de etilo, y extraerla. Las capas orgánicas se lavaron con 20 ml de agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC semipreparativa en fase inversa en las condiciones descritas en la sección de materiales y procedimientos. Las fracciones que contienen 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.

B. Procedimiento de acoplamiento general con HOBt y EDAC

Procedimiento usado en el esquema 2 de esta invención.

A un recipiente adecuado se añadieron 100 mg de aminoácidos N sustituidos, y una alícuota de 1 ml de DMF, 150 mg de EDAC, 75 mg de HOBt. Después de 30 min a 40°C se añadieron 1,5 eq. del aminoalcohol, (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-bencensulfonamida (**XII**, ejemplo 28, etapa D) junto con 100 mg de N-metilmorfolino. La disolución se agitó entonces a 23°C durante 4-12 h. Se añadió K₂CO₃ 1 M (alícuota de 20 ml) y se dejó durante 1 h. Después se añadió EtOAc (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con ácido cítrico (10%) 50 mL. La fase orgánica se separó y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa y se liofilizó.

C. Preparación de amidas usando cloruros de ácido

A la amina (**VII**) disuelta en diclorometano y N,N-dimetilformamida (DMF), lo mínimo para disolver el producto, se añadieron 1,5 eq. de diisopropiletilamina y la mezcla se enfrió en un baño de hielo con agitación durante 10-15 min. Se añadió gota a gota el cloruro de ácido (1,1 eq.) y la reacción continuó a 0°C durante 20-30 min y a temperatura ambiente durante 2-4 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de extracción que contenía hidróxido sódico 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 magnésico. El producto bruto obtenido tras la evaporación se purificó generalmente mediante HPLC semipreparativa según se describió anteriormente (véase la sección de materiales y procedimientos).

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

En un matraz seco y bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron acetonitrilo (1 ml), trietilamina (4 eq.) y N-hidroxibenzotriazol (1,2 eq.) y se agitaron a temperatura ambiente. El correspondiente cloruro de ácido (1,1 eq.) se añadió lentamente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Entonces se añadió la amina (producto del ejemplo 8 (1 eq.) u otra amina apropiada) y la mezcla se agitó hasta finalización mediante TLC (100% de EtOAc). La mezcla se vertió en un embudo de extracción que contenía 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía flash con un 100% de AcOEt.

E. Procedimiento general para la preparación de derivados de amidas a partir de un ácido

Se añadieron N-hidroxibenzotriazol (1,9 eq.), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) (2,5 eq.) y el correspondiente ácido carboxílico (0,8 eq.) a 1 ml de N,N-dimetilformamida y se agitaron a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. Entonces se añadió la amina (producto del ejemplo 8 (1 eq.) u otra amina apropiada) y la mezcla se agitó hasta finalización mediante TLC (100% de EtOAc). La mezcla se vertió en un embudo de extracción con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía flash con un 100% de EtOAc.

F. Procedimiento general para la preparación de derivados de aminas secundarias a partir de aldehídos

Se añadió (5S)-2-amino-N-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-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 el correspondiente aldehído (1,0 eq.) y ácido acético (1,0 eq.) a la mezcla. Después de agitar durante 10 minutos se añadió triacetoxiborhidruro sódico (1,5 eq.) y la mezcla se agitó hasta finalización mediante TLC (100% de EtOAc). El disolvente se evaporó y el la mezcla bruta se purificó mediante HPLC semipreparativa en fase inversa en las condiciones descritas en la sección de materiales y procedimientos.

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

En un matraz seco y bajo una atmósfera inerte, el alcohol se disolvió 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 adicional y después se vertió en un embudo de extracción que contenía hidróxido sódico 1,0 N y acetato de etilo, y se extrajo. La capa orgánica se lavó con una disolución de ácido clorhídrico 1,0 N (si la fracción de alcohol no es portadora de un sitio básico) y con salmuera, se

secó con sulfato magnésico, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó entonces mediante HPLC semipreparativa usando las condiciones en fase inversa descritas en la sección de materiales y procedimientos.

descripción detallada de la invención

Ejemplos:

Ejemplos específicos para la preparación de derivados de fórmula general I

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de derivados de L-lisina o de L-ornitina usando los procedimientos resumidos en los esquemas 1, 2, 3 y 4.

Ejemplo 1. Preparación del metil éster del ácido (1S,4S)-(1-{4-[4-amino-bencensulfonil]-isobutil-amino}-5-hidroxipentilcarbamoil)-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (MX-61)

La preparación del compuesto del título se basa en el esquema 1 de esta invención.

Etapa A. Preparación del *N* ϵ -benciloxicarbonilornitinoato de L-metilo (II)

En una suspensión agitada de *N* ϵ -Z-ornitina (I) (5,0 g, 18,8 mmol) en metanol enfriado con hielo (50 mL) se canularon 5,95 ml de clorotrimetilsilano (47 mmol, 2,5 eq.). Se retiró el baño de hielo y el precipitado se solubilizó lentamente. La mezcla se calentó entonces a reflujo durante unas pocas horas hasta finalización. Esto se verificó mediante análisis regulares de alícuotas mediante RMN. La mezcla se evaporó entonces a sequedad y el residuo se recogió en carbonato sódico (120 ml) y acetato de etilo (200 ml) y se extrajo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se evaporaron y se secaron a vacío para dar 4,31 g (72%) de un líquido claro. El éster se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.
RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,37-1,49 (m, 3H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,79 (br s, 2H), 2,95-2,98 (m, 2H), 3,26-3,29 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,26 (t, *J* = 5,3, 1H), 7,29-7,37 (m, 5H).

Etapa B. Preparación del *N* α -(4-nitrobencensulfonil)-*N* ϵ -benciloxicarbonil-ornitinoato de L-metilo (III)

Se enfriaron *N* ϵ -benciloxicarbonil-ornitinoato de L-metilo (II) (3,5 g, 12,5 mmol) y trietilamina (3,5 ml, 25 mmol, 2 eq.) en 100 ml de diclorometano (DCM) usando un baño de hielo. Se añadió lentamente poco a poco cloruro de 4-nitrobencensulfonilo al 90% (3,7 g, 15 mmol, 1,2 eq.) durante 10 min. Se retiró el baño de hielo y la reacción continuó durante una hora adicional con agitación. La mezcla se vertió en un embudo de extracción que contenía 100 ml de CH₂Cl₂ y 50 mL de ácido clorhídrico 1,0 N y se separó. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se evaporaron y se secaron *in vacuo* para dar 5,6 g (96%) de un sólido marrón (TLC: *R*_f = 0,43, 50% de EtOAc/hexanos).
RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,28-1,40 (m, 2H), 1,47-1,45 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 1H), 2,89-2,93 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,86-3,91 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,20 (t, *J* = 5,4, 1H), 7,28-7,37 (m, 5H), 8,00 (d, *J* = 8,7, 2H), 8,39 (d, *J* = 8,7, 2H), 8,72 (d, *J* = 8,7, 1H).

Etapa C. Preparación del *N* α -(4-nitrobencensulfonil)-*N* α -isobutil-*N* ϵ -benciloxicarbonil-ornitinoato de L-metilo (IV)

Se añadieron sucesivamente la sulfonamida (III) (5,0 g, 10,7 mmol), 2-metil-1-propanol (1,2 mL, 13,0 mmol, 1,2 eq.) y trifetilfosfina (3,4 g, 13,0 mmol, 1,2 eq.) en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agitó y se añadió azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 2,1 mL, 13,3 mmol, 1,2 eq.) gota a gota durante 5 min. La reacción prosiguió hasta el día siguiente a temperatura ambiente con agitación. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (del 10 al 30% de EtOAc/hexanos). Se aisló el compuesto puro (5,07 g, 91 %) como un aceite amarillo (TLC: *R*_f = 0,40, 40% de EtOAc/hexanos, Indicador: CAM).
RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,79 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,5, 3H), 1,35-1,37 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,88 (dd, *J* = 7,7, 14,6, 1H), 2,92-3,00 (m, 2H), 2,03 (dd, *J* = 7,1, 14,3, 1H), 3,42 (s, 3H), 4,42-4,45 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,25 (t, *J* = 5,5, 1H), 7,28-7,37 (m, 5H), 8,08 (d, *J* = 8,7, 2H), 8,39 (d, *J* = 8,7, 2H).

Etapa D. Preparación del *N* α -(4-aminobencensulfonil)-*N* α -isobutil-*N* ϵ -benciloxicarbonil-ornitinoato de L-metilo (V)

Al compuesto nitro (IV) (3,18 g, 6,1 mmol) en 40 mL de etanol desnaturalizado se añadieron 3,03 g (12,2 mmol, 2 eq.) de acetato de níquel tetrahidratado. La suspensión se agitó vigorosamente durante 10 min y se añadió poco a poco borhidruro sódico (0,5 g, 13 mmol, 2 eq.) (para controlar la efervescencia) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó hasta que se completó la reducción según se muestra mediante TLC (30 min). Se añadieron 30 mL de agua para neutralizar el exceso de hidruro y se agitó durante 40 min, y la suspensión resultante se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con metanol y se añadieron 30 g de gel de sílice antes de evaporar de nuevo la suspensión. Este conjunto seco se colocó sobre una cromatografía en columna flash que contenía aproximadamente 40 g de sílice y estaba acondicionada con acetato de etilo. El compuesto se eluyó usando el mismo disolvente, y las fracciones de interés se agruparon y se evaporaron para dar el producto puro como un aceite marrón (2,90 g, 97%)

(TLC: Rf = 0,37, 60% de EtOAc/hexanos, rosa vs ninhidrina).

LC-MS: 492,1 (M + H)⁺, > 98% puro

5 RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,84 (d, J = 6,6, 3H), 0,85 (d, J = 6,6, 3H), 1,49-1,67 (m, 3H), 1,88-1,99 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 7,8, 14,6, 1H), 3,00 (dd, J = 7,1, 14,6, 1H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,37 (t, J = 7,4, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,34 (t, J = 5,0, 1H), 6,73 (d, J = 8,6, 2H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,6, 2H).

Etapa E. Preparación del bencil éster del ácido (4S)-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutilamino]-5-hidroxipentil}-carbámico (VI)

10 Al éster (V) (4,83 g, 9,8 mmol) en 80 mL de etanol desnaturalizado anhidro a temperatura ambiente y con una agitación vigorosa, se añadió gota a gota durante 1 hora borhidruro de litio (900 mg, 41 mmol, 4 eq.). La mezcla resultante se agitó hasta el día siguiente y se añadieron 50 mL de agua. Después de 1 hora el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en 200 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua y se extrajo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron *in vacuo*. El compuesto aislado (4,55 g, 15

(TLC: Rf = 0,39, 75% de EtOAc/hexanos, rosa vs ninhidrina).

LC-MS: 464,2 (M + H)⁺, > 95% puro

20 RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,79 (d, 6,0, 3H), 0,81 (d, J = 6,0, 3H), 1,19-1,31 (m, 2H), 1,32-1,40 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 7,1, 14,3, 1H), 2,83 (dd, J = 7,7, 14,3, 1H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,19-3,24 (m, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 4,60 (t, J = 5,1, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,58 (d, J = 8,6, 2H), 7,19 (t, J = 5,5, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,38 (d, J = 8,6, 2H).

Etapa F. Preparación de la (1S)-4-amino-N-(4-amino-1-hidroximetil-butil)-N-isobutil-bencensulfonamida (VII)

25 A 2,21 g del carbamato (VI) (4,8 mmol) en 25 ml de metanol se añadieron 230 mg de paladio sobre carbono al 10%. El matraz se cerró mediante el uso de un septo a través del cual se conectó una aguja a un globo lleno de hidrógeno. El septo también se agujereó usando una aguja de calibre 26 que servía de purga con objeto de generar una corriente de gas sobre la disolución. La suspensión se agitó durante 2 horas usando 3 rellenos de globo antes de la desaparición del material de partida según TLC. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celita, se lavó con 30 metanol y el filtrado se evaporó y se secó a vacío. Esto dio cuantitativamente (1,57 g) de la amina libre como una espuma marrón.

Esta es la amina que se usó como material de partida para una serie de compuestos de prueba (VIII) (véase el procedimiento general A).

35 RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,81 (d, J = 6,1, 3H), 0,83 (d, J = 6,1, 3H), 1,09-1,28 (m, 3H), 1,53-1,60 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,40 (t, J = 6,7, 2H), 2,74 (dd, J = 6,1, 14,3, 1H), 2,86 (dd, J = 7,8, 14,3, 1H), 3,24 (dd, J = 6,9, 10,7, 1H), 3,34 (dd, J = 5,3, 10,7, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,6, 2H), 7,39 (d, J = 8,6, 2H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆): δ 21,4, 21,5, 28,1, 29,5, 31,9, 42,9, 52,9, 61,1, 64,1, 114,0, 127,1, 130,1, 153,9.

[α]_D 25°C: -1,7° (c = 1,9, CH₃OH).

40

Etapa G. Preparación del compuesto de prueba final:

Se preparó el compuesto del título, metil éster del ácido (1S,4S)-(1-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico, a partir del procedimiento general A usando ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3-naftalen-2-il-propiónico y el intermedio de amina VII. El producto final se obtuvo con un 45 rendimiento del 60%.

Rf = 0,39, EtOAc al 100%

LC-MS: 585,3 (M + H)⁺, > 98% puro

50 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88 (d, J = 6,6, 3H), 0,89 (d, J = 6,6, 3H), 1,12-1,30 (m, 3H), 1,32-1,43 (m, 1H), 1,81 -1,88 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 7,0, 14,4, 1H), 2,91 (dd, J = 7,9, 14,4, 1H), 2,99-3,02 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 8,5, 13,6, 1H), 3,22 (dd, J = 6,6, 13,6, 1H), 3,29-3,32 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 5,7, 10,8, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 4,39 (t, J = 7,3, 1H), 6,67 (d, J = 8,7, 2H), 7,39 (d, J = 8,5, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,7, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,80-7,84 (m, 3H).

55 **Ejemplo 2. Preparación del metil éster del ácido (1S,4S)-(1-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-carbámico (MX-62)**

Se preparó el compuesto del título a partir del procedimiento general A usando el ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3-naftalen-1-il-propiónico y el intermedio de amina VII. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 76%. Rf = 60 0,57, EtOAc al 100%

LC-MS: 585,3 (M + H)⁺, > 97% puro

65 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,89 (d, J = 6,5, 3H), 0,90 (d, J = 6,5, 3H), 1,12-1,33 (m, 3H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 7,1, J = 14,5, 1H), 2,94 (dd, J = 7,9, 14,5, 1H), 2,92-3,01 (m, 3H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 6,5, 10,5, 1H), 3,49-3,61 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,44 (t, J = 7,5, 1H), 6,68 (d, J = 8,6, 2H), 7,36 (d, J = 6,8, 1H), 7,41 (t, J = 7,5, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,6, 2H), 7,56 (t, J = 7,5, 1H), 7,78 (d, J = 8,1, 1H), 7,88 (d, J = 8,1, 1H), 8,20 (d, J = 8,3, 1H).

Ejemplo 4. Preparación de la (1S,4S)-1-[[4-[(4-amino-hexensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil]-2-naftalen-1-il-etil]-amida del ácido (1S,4S)-morfolin-4-carboxílico (MX-99)

Se preparó el compuesto del título a partir del procedimiento general A usando el ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico y el intermedio de amina VII. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 11%.

LC-MS: 640,3 (M + H)⁺, > 98% puro

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,79 y 0,81 (d, *J* = 6,8, 2 x 3H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,74 (dd, *J* = 7,2, 14,2, 1H), 2,85 (dd, *J* = 7,5, 14,2, 1H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,10-3,60 (m, 11H), 4,39-4,47 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 6,57-6,62 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 4H), 7,50 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,3), 7,77 (d, *J* = 7,0, 7,86-7,91 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,3, 1H).

Ejemplo 5. Preparación de (2S,4S)-N-[[4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil]-2-[2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-naftalen-1-il-propionamida (MX-120)

Se preparó el compuesto del título a partir del procedimiento general A usando el ácido (2S)-2-[2-(4-metoxifenil)-acetilamino]-3-naftalen-1-il-propiónico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 5%.

LC-MS: 675,3 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 7. Preparación del 2,2,2-trifluoroetil éster del ácido (1S,4S)-1-[[4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil]-2-naftalen-1-il-etil]-carbámico (MX-124)

A una disolución agitada de la (2S,4S)-2-amino-N-[[4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil]-3-naftalen-1-il-propionamida (0,09 g, 0,17 mmol, producto del ejemplo 8) en K₂CO₃ 1 M (3 ml) y TF (1 ml) se añadió ácido carbónico, éster de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo, éster de 2,2,2-trifluoroetilo (0,05 g, 0,20 mmol), preparado a partir de 2,2,2-trifluoroetanol, carbonato de *N,N*-disuccinimidilo y trietilamina en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, después se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con una mezcla de hexano/EtOAc. El rendimiento obtenido fue del 10%.

LC-MS: 653,2 (M + H)⁺, > 98% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88 (2d, *J* = 6,2, 6H), 1,22 (m, 4H), 1,40 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,82 (dd, *J* = 7,1, 14,3, 1H), 2,94 (m, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,59 (dd, *J* = 7,1, 13,9, 1H), 4,45 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,3, 1H).

Ejemplo 8. Preparación de (2S,4S)-2-amino-N-[[4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil]-3-naftalen-1-il-propionamida (MX-143)

Se preparó el compuesto del título a partir del *tert*-butil éster del ácido (1S,4S)-1-[[4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil]-2-naftalen-1-il-etil]-carbámico según se describe para la preparación de la (2S,5S)-2-amino-N-[[5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil]-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 49). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 94%.

LC-MS: 527,81 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88 (2d, *J* = 6,5, 6H), 1,20 (m, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,82 (dd, *J* = 7,1, 14,3, 1H), 2,93 (m, 3H), 3,21 (dd, *J* = 7,1, 13,4, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,63 (d, *J* = 7,2, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,3, 1H).

Ejemplo 11. Preparación del metil éster del ácido (1S,4S)-N-[[4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil]-2-naftalen-1-il-etil]-oxalámico (MX-165)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-N-[[4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil]-3-naftalen-1-il-propionamida (véase el ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general D usando cloroacetato de metilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 75%.

LC-MS: 613,3 (M + H)⁺, > 85% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88 (2d, *J* = 6,2, 6H), 1,22 (m, 4H), 1,43 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,83 (dd, *J* = 7,1, 14,5, 1H), 2,96 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,66 (dd, *J* = 7,1, 14,0, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,66 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,3, 1H).

Ejemplo 12. Preparación de (1S,4S)-N-[[4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil]-2-naftalen-1-il-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida (MX-169)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-N-[[4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil]-3-naftalen-1-il-propionamida (véase el ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general E usando ácido 3,3,3-trifluoropropiónico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 76%.

LC-MS: 637,3 (M + H)⁺, > 98% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,87 (2d, *J* = 6,4, 6H), 1,21 (m, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,82 (dd, *J* = 7,1, 14,3, 1H),

2,91 (m, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 4,72 (t, $J = 7,3$, 1H), 6,65 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$, 1H), 8,19 (d, $J = 8,3$, 1H).

5 **Ejemplo 13. Preparación de la (1-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1S,4S)-ciclohexanocarboxílico (MX-171)**

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-*N*-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (véase el ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general **D** usando cloruro de ciclohexanocarboxilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 74%.

10 LC-MS: 637,3 (M + H)⁺, > 98% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88 (2d, $J = 6,4$, 6H), 1,27 (m, 7H), 1,44 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,83 (dd, $J = 7,2$, 14,5, 1H), 2,93 (dd, $J = 7,5, 14,3$, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 4,71 (m, 1H), 6,66 (6, $J = 8,8$, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,71 (t, $J = 5,2$, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,20 (d, $J = 8,3$, 1H).

15 **Ejemplo 15. Preparación del metil éster del ácido (1S,4S)-(1-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etilamino)-acético (MX-173)**

20 A una disolución agitada de la (2S,4S)-2-amino-*N*-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) (0,023 g, 0,044 mmol) en DMF (0,7 ml) se añadió trietilamina (12,0 µL, 0,087 mmol) y bromoacetato de metilo (4,0 µL, 0,054 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, después se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash cromatografía eluyendo con una mezcla de hexano/EtOAc. El rendimiento obtenido fue del 47%.

25 LC-MS: 599,3 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,90 (m, 6H), 1,20 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 3,31 (m, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,52 (m, 7H), 6,66 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,38 (d, $J = 6,8$, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$, 1H), 8,20 (d, $J = 8,3$, 1H).

30 **Ejemplo 17. Preparación del 2-metoxietil éster del ácido (1S,4S)-(1-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-carbámico (MX-175)**

35 Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-*N*-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) según se describe en el ejemplo 7 usando 2-metoxietanol. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 18%.

LC-MS: 629,2 (M + H)⁺, > 98% puro

40 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88 (2d, $J = 6,3$, 6H), 1,18 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,83 (dd, $J = 6,9$, 14,3, 1H), 2,96 (m, 3H), 3,35 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,60 (dd, $J = 6,5$, 13,8, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,44 (t, $J = 7,2$, 1H), 6,66 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$, 1H), 8,18 (d, $J = 8,4$, 1H).

45 **Ejemplo 18. Preparación del etil éster del ácido (1S,4S)-(1-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-carbámico (MX-181)**

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-*N*-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general **D** usando cloroformiato de etilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 60%.

LC-MS: 599,3 (M + H)⁺, > 98% puro

50 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88 (m, 7H), 1,16 (m, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,43 (t, $J = 7,2$, 1H), 6,67 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$, 1H), 8,18 (d, $J = 8,4$, 1H).

55 **Ejemplo 19. Preparación de la (2S,4S)-*N*-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-2-(2-metoxi-acetilamino)-3-naftalen-1-il-propionamida (MX-182)**

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-*N*-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general **E** usando ácido metoxiacético. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 30%.

LC-MS: 599,3 (M + H)⁺, 97% puro

60 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,90 (2d, $J = 6,4$, 6H), 1,26 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,85 (dd, $J = 8,2$, 15,4, 1H), 2,98 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 15,1$, 1H), 3,88 (d, $J = 15,0$, 1H), 4,78 (t, $J = 7,4$, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,37 (d, $J = 6,9$, 1H), 7,43 (t, $J = 7,4$, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,58 (t, $J = 7,4$, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,88 (d, $J = 8,1$, 1H), 8,23 (d, $J = 8,4$, 1H).

65 **Ejemplo 20. Preparación de la (2S,4S)-*N*-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-2-butilamino-3-naftalen-1-il-propionamida (MX-183)**

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-N-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general F usando butiraldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 13%.

LC-MS: 583,3 (M + H)⁺, > 98% puro

5 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,87 (m, 9H), 1,23 (m, 5H), 1,33 (m, 1 H), 1,42 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 7,3, 14,5, 1H), 2,93 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,8, 2H), 7,35 (d, J = 6,9, 1H), 7,43 (t, J = 7,2, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,57 (t, J = 7,1, 1 H), 7,79 (d, J = 8,2, 1H), 7,89 (d, J = 8,1, 1H), 8,16 (d, J = 8,4, 1H).

10 **Ejemplo 21. Preparación del 2-(1-{4- [(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etilamino)-etil éster del ácido (1S,4S)-acético (MX-185)**

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-N-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) según se describe en el ejemplo 15 usando acetato de 2-bromoetilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 21%.

15 LC-MS: 613,3 (M + H)⁺, 90% puro

20 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88 (m, 6H), 1,27 (m, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,83 (dd, J = 7,2, 14,5, 1H), 2,93 (dd, J = 7,9, 14,5, 1H), 3,02 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,99 (t, J = 5,3, 2H), 6,66 (d, J = 8,8, 2H), 7,35 (d, J = 6,9, 1H), 7,42 (d, J = 8,2, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,56 (t, J = 7,1, 1H), 7,78 (d, J = 8,2, 1H), 7,88 (d, J = 8,1, 1H), 8,18 (d, J = 8,4, 1H).

Ejemplo 22. Preparación de la (2S,4S)-N-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-2-propilamino-propionamida (MX-188)

25 Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-N-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general F usando propionaldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 54%.

LC-MS: 569,3 (M + H)⁺, 90% puro

30 RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,72 (t, J = 7,2, 3H), 0,80 (m, 6H), 1,23 (m, 7H), 1,51 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 7,4, 14,2, 1H), 2,83 (dd, J = 7,4, 14,2, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,16 (d, J = 5,2, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,58 (d, J = 8,8, 2H), 7,34 (d, J = 6,8, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,78 (d, J = 7,9, 2H), 7,90 (d, J = 7,9, 1H), 8,12 (d, J = 8,4, 1H).

35 **Ejemplo 23. Preparación de la 1-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1S,4S)-ciclopentanocarboxílico ((MX-197)**

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-N-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general D usando cloruro de ciclopentanocarboxilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 52%.

40 LC-MS: 623,3 (M + H)⁺, > 98% puro

45 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88 (2d, J = 6,4, 6H), 1,16-1,27 (m, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,83 (dd, J = 7,2, 14,2, 1H), 2,96 (m, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 4,72 (t, J = 7,2, 1H), 6,66 (d, J = 8,8, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,9, 1H), 7,85 (d, J = 7,9, 1H), 8,20 (d, J = 8,4, 1H).

Ejemplo 25. Preparación de la -(2S,4S)-N-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-2-isobutilamino-3-naftalen-1-il-propionamida (MX-204)

50 Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-N-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general F usando isobutiraldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 41%.

LC-MS: 583,3 (M + H)⁺, 97% puro

55 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,81 (2d, J = 7,5, 6H), 0,87 (2d, J = 6,8, 6H), 1,23 (m, 4H), 1,37 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,27 (d, J = 6,4, 2H), 2,82 (dd, J = 7,3, 14,3, 1H), 2,91 (dd, J = 7,6, 14,3, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,4, 2H), 7,35 (d, J = 6,8, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,1, 1H), 7,88 (d, J = 8,1, 1H), 8,17 (d, J = 8,4, 1H).

60 **Ejemplo 26. Preparación de la (2S,4S)-N-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-2-etilamino-3-naftalen-1-il-propionamida (MX-205)**

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-N-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) según se describe en el procedimiento general F usando acetaldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 64%.

65 LC-MS: 555,2 (M + H)⁺, > 98% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,83 (m, 6H), 1,06 (m, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,84 (m, 5H), 3,28 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,6, 2H), 7,31 (d, J = 14,1, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,51

(m, 1H), 7,76 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,85 (d, $J = 7,9$, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$, 1H).

Ejemplo 27. Preparación del ácido (1S,4S)-(1-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etilamino)-acético (MX-206)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,4S)-2-amino-*N*-{4-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-5-hidroxi-pentil}-3-naftalen-1-il-propionamida (producto del ejemplo 8) usando bromoacetato de *tert*-butilo. El producto final se hidrolizó usando hidróxido de litio para obtener el ácido con un rendimiento del 74%.

LC-MS: 585,3 (M + H)⁺, 90% puro

Ejemplo 28. Preparación del metil éster del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-carbámico (MX-36)

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

Etapa A. Preparación de la (2S)-3-isobutilamino-acepan-2-ona (**IX**)

Se disolvió L- α -amino- ϵ -caprolactama (22,0 g) en dicloroetano frío (DCM, 200 ml), se añadió lentamente isobutiraldehído (12,6 g) y se agitó hasta que se disipó el calor originado (se forma agua en la superficie). La disolución fría se añadió a 46,5 g de NaBH(OAc)₃ en polvo en DCM (0,5 L). Se añadió AcOH (70 ml) a la disolución. La mezcla ligeramente turbia se agitó 20°C durante 4 h. Se añadieron lentamente 500 ml de una disolución de NaOH 2 M a la mezcla turbia y el pH se ajustó a 11 usando una disolución concentrada de NaOH, y después la mezcla se agitó durante 20 min adicionales. Después de la extracción, la capa de DCM se secó con MgSO₄ se filtró y se evaporó. El aceite así obtenido cristaliza lentamente al reposar (27,8 g, 85%) y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

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

Una pequeña muestra se convirtió en la S-metilbencilurea añadiendo el sólido a una disolución de isocianato de S-metilbencilo en MeCN. La RME da un 98% ee

Etapa B. Preparación de la *N* α -isobutil-*N* α -(4-acetamidobencensulfonil)-L- α -amino- ϵ -caprolactama (**X**)

Se disolvió *N* α -isobutil-L- α -amino- ϵ -caprolactama (**IX**) (4,1 g de base libre) en DCM (200 mL) y se trató con 4,0 g de trietilamina, seguido de cloruro de 4-acetamidobencensulfonilo (5,2 g). Se añadió una porción de 0,1 g de dimetilaminopiridina y la mezcla se agitó durante 5 h. La gruesa suspensión resultante se vertió en 500 mL de HCl 0,5 M y se agitó vigorosamente. El sólido de la disolución bifásica se filtró y se lavó con acetona fría para dar 7,3 g (87%) de producto limpio.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 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). mp 230-233°C (EtOH).

Etapa C. Preparación del *tert*-butil éster del ácido (3S)-3-[(4-acetilamino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-2-oxo-acepan-1-carboxílico (activación del Boc) (**XI**)

Se suspendieron 4,2 g de *N* α -isobutil-*N* α -(4-acetamidobencensulfonil)-L- α -amino- ϵ -caprolactama (**X**) en 30 mL de MeCN y se les aplicó ultrasonidos brevemente para romper cualquier fragmento grande. A esta suspensión blanca se añadieron 6,7 g (3 eq.) de pirocarbonato de di-*tert*-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 disolución se vuelve amarillo claro transparente después de unos pocos minutos. La TLC (EtOAc) revela 1 producto R_f 0,9 (material de partida R_f a 0,4). La disolución se vertió en 20 mL de agua destilada y se extrajo con éter, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó produciendo 6,90 g. Una muestra se recristalizó en hexanos.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 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). mp 123-124°C

Etapa D. Preparación de la (1S)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-bencensulfonamida (**XII**) (apertura reductora del anillo y desprotección)

Se disolvió una porción de 3,0 g de *tert*-butil éster del ácido (3S)-3-[(4-acetilamino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-2-oxo-acepan-1-carboxílico (**XI**, etapa C) en 40 ml de EtOH seguido por 750 mg de NaBH₄. Un breve calentamiento con una pistola de aire caliente proporciona una disolución clara. La TLC revela un punto veteadado después de 20 min (EtOAc). La disolución se concentró hasta una pasta, se vertió en 40 ml de NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con NaSO₄ y se evaporó para dar 2,8 g de producto.

El producto anterior se disolvió en 5 ml de EtOH y se añadieron 5 ml de HCl 12 N. Se observó una vigorosa evolución de gas durante unos pocos minutos. Después de 2 h la disolución se evaporó y se basificó con KOH

concentrada y se extrajo con EtOAc produciendo 1,75 g de un polvo blanco.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 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 (brs, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0, 2H).

5

Etapa E. Preparación del ácido (2*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-naftalen-1-il-própionico

A una disolución de L-1-naftilalanina (215 mg, 1 mmol) (Peptec Corp.) en 5 mL de NaOH 1 N y 0,5 ml de Na₂CO₃ saturado (disolución resultante a pH 10) se añadió metoxicarboniloxisuccinimida (187 mg, 1,1 mmol) disuelta en 5 mL. A continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución alcalina se extrajo una vez con éter (10 mL) y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N. Esto se extrajo dos veces con 20 mL de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1 N. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta un aceite que solidifica para producir 200 mg (73%) del material deseado. Este intermedio (denominado aminoácido N sustituido) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15

Etapa F. Preparación del metil éster del ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-carbámico

En un recipiente adecuado se añadieron 100 mg de aminoácidos N sustituidos y una alícuota de 1 mL de DMF, 150 mg de EDAC, 75 mg de HOBt. Después de 30 min a 40°C, se añadieron 1,5 eq. del aminoalcohol, (1*S*)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-bencensulfonamida (producto de la etapa D) junto con 100 mg de *N*-metilmorfolino. La disolución se agitó entonces a 23°C durante 4-12 h. Se añadió K₂CO₃ AIM (alícuota de 20 mL) y se dejó durante 1 h. Después se añadió EtOAc (50 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con ácido cítrico (10%) 50 mL. La fase orgánica se separó y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa y se liofilizó para proporcionar 85 mg, un 35% del material deseado.

25

LC-MS: 599,2 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,83-0,87 (m, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,3, 6H), 1,08-1,11 (m, 2H), 1,29-1,34 (m, 2H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,74-3,09 (m, 4H), 3,33-3,49 (m, 6H), 3,52 (s, 3H), 4,40 (t, *J* = 5,1, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,41-7,55 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,6, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,6, 1H).

30

Ejemplo 29. Preparación del metil éster del ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (MX-70)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (1*S*)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-bencensulfonamida (**XII**) (ejemplo 28, etapa D) según se describe en el procedimiento general **B** usando L-2-naftilalanina. La L-2-naftilalanina se transformó inicialmente en su derivado de ácido 2-metoxicarbonilamino-3-naftalen-2-il-propiónico siguiendo el procedimiento usado para la L-1-naftilalanina (ejemplo 28, etapa E). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 41% (165 mg).

35

LC-MS: 599,2 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,83-0,87 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,3, 6H), 1,11-1,15 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,74-2,96 (m, 3H), 3,02-3,09 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,39-3,42 (m, 1H), 3,47-3,50 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,35 (t, *J* = 5,1, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,30-7,46 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H).

40

Ejemplo 32. Preparación de la (1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1*S*,5*S*)-morfolin-4-carboxílico (MX-86)

45

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

A una disolución de L-1-naftilalanina (215 mg, 1 mmol) (Peptec Corp.) en 5 mL de NaOH 1 N y 0,5 mL de Na₂CO₃ saturado (disolución resultante a pH 10) se añadió cloruro de morfolin-4-carbonilo (150 mg, 1,0 Mmol) disuelto en 5 ml. A continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución alcalina se extrajo una vez con éter (10 ml) y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N. Esto se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de HCl 1 N. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta un aceite que solidifica para producir 125 mg (38%) del material deseado. Este compuesto se usó como tal en la siguiente etapa.

55

Etapa B. Preparación de la (1-{5-[(4-aminobencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1*S*,5*S*)-morfolin-4-carboxílico

Este material se preparó a partir de la (1*S*)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-bencensulfonamida (**XII**) (ejemplo 28, etapa D) según se describe en el procedimiento general **B** usando ácido 2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico (etapa A). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 32% (33 mg).

60

LC-MS: 654,3 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,83-0,87 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,3, 6H), 1,18-1,21 (m, 2H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,74-2,89 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 1H), 3,09-3,15 (m, 1H), 3,25-3,36 (m, 3H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,51-3,69 (m, 6H), 4,60 (t, *J* = 4,9, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,50-7,55 (m,

65

2H), 7,73 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$, 1H), 8,19 (d, $J = 7,6$, 1H).

Ejemplo 33. Preparación de la 1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-morfolin-4-carboxílico ((MX-95)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **D** usando cloruro de 4-morfolincarbonilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 21%.

LC-MS: 654,3 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,89 (d, $J = 6,4$, 6H), 1,02-0,93 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 2H), 1,41 -1,37 (m, 1H), 1,98 (quint, $J = 6,8$, 1H), 2,80 (dd, $J = 6,9$, 14,4, 2H), 2,97-2,90 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 5H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 6H), 4,54 (t, $J = 7,8$, 1H), 6,67 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,47-7,39 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H).

Ejemplo 35. Preparación de la 1-{6-hidroxi-5-[isobutil-(4-metoxi-bencensulfonil)-amino]-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-morfolin-4-carboxílico ((MX-108)

Etapa A. Preparación de la *N*α-isobutil-*N*α-(4-metoxibencensulfonil)-L-α-amino-ε-caprolactama

Se disolvió (2S)-3-isobutilamino-acepan-2-ona (ejemplo 28, etapa A) (4,1 g de base libre) en DCM (200 ml) y se trató con 4,0 g de trietilamina seguido por cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (5,1 g). Se añadió una porción de 0,1 g de DMAP y la mezcla se agitó durante 5 h. La disolución resultante se vertió en 500 ml de HCl 0,5 M y se agitó vigorosamente. La fase orgánica se separó y se secó con MgSO₄, después se evaporó para dar 6,6 g (75%) de producto limpio.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 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), 3,90 (s, 3H), 4,65 (d, $J = 8,7$, 1H), 6,3 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,86 (d, $J = 8,8$, 2H).

Etapa B. Preparación de la (1S)-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-4-metoxi-bencensulfonamida

Este compuesto se preparó a partir de *N*α-isobutil-*N*α-(4-metoxibencensulfonil)-L-α-amino-ε-caprolactama (etapa A) en una secuencia de reacción en tres etapas (activación del Boc, apertura reductora del anillo y desprotección) según se describió para la preparación de la (1S)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-bencensulfonamida (ejemplo 28, etapas C y D). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 70%. Este material se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa C. Preparación de la (1-{6-hidroxi-5-[isobutil-(4-metoxi-bencensulfonil)-amino]-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-morfolin-4-carboxílico

Este derivado se preparó a partir de la (1S)-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-4-metoxi-bencensulfonamida (**XII**) (este ejemplo, etapa B) según se describe en el procedimiento general **B** usando el ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-2-il-propiónico. El derivado del ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-2-il-propiónico se preparó a partir de L-2-naftilalanina según se describió para la preparación del ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico (ejemplo 32, etapa A). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 46% (47 mg).

LC-MS: 669,3 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,87 (d, $J = 6,3$ 6H), 1,08-1,11 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 3H), 1,51-1,54 (m, 1H) 1,88-1,97 (m, 1H), 2,84-3,20 (m, 6H), 3,23-3,26 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 5H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,52 (t, $J = 7,6$, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,71-7,85 (m, 6H).

Ejemplo 37. Preparación de la 1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,3R,S,5S)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (MX-110)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **E** usando ácido (3R,S)-3-tetrafuranoico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 6%.

LC-MS: 639,3 (M + H)⁺, > 90% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,89 (d, $J = 6,6$, 6H), 0,99-0,93 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 3,11-2,78 (m, 6H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,78-3,63 (m, 3H), 3,89-3,83 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,48-7,37 (m, 5H), 7,68 (d, $J = 6,2$, 1H), 7,82-7,78 (m, 3H).

Ejemplo 41. Preparación de la (2S,5S)-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-2-(3,3-dimetil-ureido)-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-125)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general

D usando cloruro de dimetilcarbamil. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 11%.

LC-MS: 612,3 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,89 (d, J = 6,7, 6H), 1,00-0,93 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 3H), 1,14-1,37 (m, 1H), 1,88 (quint, J = 6,8, 1H), 2,83-2,78 (m, 7H), 2,97-2,88 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 4,51 (t, J = 7,5, 1H), 6,67 (d, J = 8,5, 2H), 7,47-7,39 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H).

Ejemplo 42. Preparación de la (1-{5-[(4-aminobencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-ciclohexanocarboxílico (MX-126)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general D usando cloruro de ciclohexanocarboxil. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 56%.

LC-MS: 651,3 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,89 (d, J = 6,4, 6H), 1,01-0,96 (m, 1H), 1,25-1,16 (m, 7H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,72 (d, J = 10,4, 2H), 1,89-1,87 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 4,64 (t, J = 7,6, 1H), 6,67 (d, J = 8,6, 2H), 7,38 (d, J = 8,3, 1H), 7,47-7,42 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 3H).

Ejemplo 44. Preparación de la (1-{5-[(4-amino-3-cloro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-morfolin-4-carboxílico (MX-132)

Etapa A. Preparación de la Nα-isobutil-Nα-(4-acetamido-3-clorobencensulfonil)-L-α-amino-ε-caprolactama

Se disolvió (2S)-3-isobutilamino-acepan-2-ona (ejemplo 28, etapa A) 300 mg en DCM (20,0 mL) y se trató con 1 ml de trietilamina seguido por cloruro de 4-acetamido-3-clorobencensulfonilo (300 mg). Se añadió una porción de 0,01 g de DMAP y la mezcla se agitó durante 5 h. La espesa sustancia lechosa resultante se vertió en 40 mL de HCl 0,5 M y se agitó vigorosamente. El sólido de la disolución bifásica se filtró y se lavó con acetona fría para dar (310 mg) de producto limpio.

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,93 (d, J = 6,0, 3H), 0,96 (d, J = 6,0, 3H), 1,30 (t, J = 12,0, 1H), 1,85-1,65 (m, 3H), 2,08-2,18 (m y s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,97-3,11 (m, 3H), 3,35 (dd, J = 14,2, 8,5, 1H), 4,55 (d, J = 8,7, 1H), 7,42 (d, J = 8,8, 1H), 7,61 (d, J = 8,8, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,7, 1H), 9,54 (s, 1H).

Etapa B. Preparación de la (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-3-cloro-N-isobutil-bencensulfonamida

Este compuesto se preparó a partir de la Nα-isobutil-Nα-(4-acetamido-3-clorobencensulfonil)-L-α-amino-ε-caprolactama (etapa A) en una secuencia de reacción en tres etapas (activación del Boc, apertura reductora del anillo y desprotección) según se describe para la preparación de la (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-bencensulfonamida (ejemplo 28, etapas C y D). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 40% (147 mg). Se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa C. Preparación de la (1-{5-[(4-amino-3-cloro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-morfolin-4-carboxílico

Este derivado se preparó a partir de la (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-3-cloro-N-isobutil-bencensulfonamida (XII) (este ejemplo, etapa B) según se describe en el procedimiento general B usando el ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico (véase el ejemplo 32, etapa A). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 41% (27 mg).

LC-MS: 688,3 (M + H)⁺ > 95% puro

Ejemplo 45. Preparación de la (1-{6-hidroxi-5-[isobutil-(4-metoxi-bencensulfonil)-amino]-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-morfolin-4-carboxílico (MX-133)

Se preparó el compuesto del título a partir de (1S)-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-N-isobutil-4-metoxi-bencensulfonamida (XII) (ejemplo 35, etapa B) según se describe en el procedimiento general B usando el ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico (véase el ejemplo 32, etapa A). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 23% (27 mg).

LC-MS: 688,3 (M + H)⁺ > 95% puro

Ejemplo 46. Preparación de la (1S,5S)-N-(1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-2,2-dimetil-propionamida (MX-134)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general D usando cloruro de *tert*-butilacetilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 58%.

LC-MS: 625,3 (M + H)⁺ > 90% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,89 (s, J = 6,7, 6H), 1,07 (s, 9H), 1,29-1,17 (m, 6H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H), 2,90-

2,79 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 1H), 5,51-3,45 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,38 (d, $J = 8,6$, 1H), 7,47-7,43 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H).

5 **Ejemplo 47. Preparación de la (1-{5-[(4-aminobencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-ciclopropanocarboxílico (MX-135)**

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **D** usando cloruro de ciclopropanocarbonilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 79%.

10 LC-MS: 609,3 (M + H)⁺, > 90% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,71-0,68 (m, 1H), 0,81-0,79 (m, 2H), 0,91-0,88 (m, 6H), 1,32-1,10 (m, 5H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 2H), 3,12-2,91 (m, 3H), 3,24-3,20 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 2H), 4,64-4,62 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 3H).

15 **Ejemplo 48. Preparación de la (2S,5S)-2-acetilamino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-136)**

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **D** usando cloruro de acetilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 38%.

20 LC-MS: 583,3 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,98-0,82 (m, 8H), 1,21-1,09 (m, 3H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 4H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 2H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,5$, 2H), 7,39 (d, $J = 8,5$, 1H), 7,48-7,44 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 3H).

25 **Ejemplo 49. Preparación de la (2S,5S)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-137)**

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

30 Se añadió *tert*-butil éster del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-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 finalización mediante TLC. Se evaporó el etanol 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 pellas 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 sódico, se filtró, se evaporó y se secó a vacío para dar 544 mg (92%) de un sólido amarillo ($R_f = 0$, 100% de EtOAc, indicador: ninhidrina).

35 LC-MS: 541,3 (M + H)⁺ > 95% puro

40 **Ejemplos 51. Preparación de la (1-{5-[(4-amino-3-cloro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-morfolin-4-carboxílico (MX-161)**

45 Este derivado se preparó a partir de la (1S)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-3-cloro-*N*-isobutil-bencensulfonamida (**XII**) (ejemplo 44, etapa B) según se describe en el procedimiento general **B** usando el ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-2-il-propiónico. El último derivado se preparó a partir de L-2-naftilalanina según se describe para la preparación del ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico a partir del L-1-naftilalanina. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 25% (51 mg).

LC-MS: 688,3 (M + H)⁺, > 95% puro

50 **Ejemplo 53 Preparación de la (1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-morfolin-4-carboxílico (MX-170)**

Etapa A. Preparación del cloruro de 3-amino-4-fluorobencensulfonilo

55 Se añadieron 6,7 g de 2-fluoro-acetanilida a una disolución de 30 mL de ácido clorosulfónico poco a poco en un matraz de 3 cuellos equipado con un condensador a reflujo y un colector de gas. La disolución se calentó lentamente hasta 80°C y se agitó durante 5 h. La disolución se enfrió y se dejó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Después la disolución se vertió cuidadosamente en un gran matraz que contenía 150 g de hielo picado y 200 ml de CHCl₃. Entonces se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se evacuó. El producto bruto se usó como tal.

60 Nota: esta preparación conduce algunas veces a una mezcla de regioisómeros de cloruro de 3-amino-4-fluorobencensulfonilo, así como de cloruro de 4-amino-3-fluorobencensulfonilo. Sin embargo, en este ejemplo en particular sólo se aisló el regioisómero deseado.

RMN-¹H (CHCl₃): 7,15 (t, $J = 10,2$, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,1$, 3,0, 1H), 7,42 (d, $J = 7,1$, 1H).

65 Etapa B. Preparación de la *Na*-isobutil-*Na*-(3-amino-4-fluorobencensulfonil)-L-α-amino-ε-caprolactama

Se disolvieron 300 mg de *N*-isobutil-L- α -amino- ϵ -caprolactama en DCM (20,0 ml) y se trataron con 1 ml de trietilamina seguido por cloruro de 3-amino-4-fluorobencensulfonilo (300 mg). Se añadió una porción de 0,01 g de DMAP y la mezcla se agitó durante 5 h. La espesa sustancia lechosa resultante se vertió en ml de HCl 0,5 M y se agitó vigorosamente. El sólido de la disolución bifásica se filtró y se lavó con acetona fría para dar (298 mg) de

producto limpio.
 RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,93 (d, *J* = 6,0, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,0, 3H), 1,40 (t, *J* = 12,0, 1H), 1,85-1,65 (m, 3H), 2,08-2,18 (m y s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,97-3,11 (m, 3H), 3,35 (dd, *J* = 14,2, 8,5, 1H), 4,55 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,84 (ddd, *J* = 8,1, 4,1, 2,0, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 11,2, 8,1, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,1, 2,0, 1 H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆): δ 173,2, 152,2 (*J* = 245,2), 136,9, 136,2, 114,8 (*J* = 20), 113,2 (*J* = 6,5), 112,9 (*J* = 6,5), 60,0, 53,8, 40,7, 30,2, 28,8, 28,1, 27,7, 20,2.

Etapa C. Preparación de la (1*S*)-3-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-4-fluoro-*N*-isobutil-bencensulfonamida

Este derivado se preparó a partir de la *N*-isobutil-*N*-(3-amino-4-fluorobencensulfonil)-L- α -amino- ϵ -caprolactama (etapa B) en una secuencia de reacción en tres etapas (activación del Boc, apertura reductora del anillo y desprotección) según se describe para la preparación de la (1*S*)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-bencensulfonamida (ejemplo 28, etapas C y D). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 68% y se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa D. Preparación de la (1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1*S*,5*S*)-morfolin-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título a partir de la (1*S*)-3-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-4-fluoro-*N*-isobutil-bencensulfonamida (**XII**) (etapa B) según se describe en el procedimiento general **B** usando el ácido (2*S*)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico (véase el ejemplo 32, etapa A). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 34% (14 mg).

LC-MS: 672,3 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 54. Preparación de la (1*S*,5*S*)-*N*-(1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-nicotinamida (MX-176)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-(5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil)-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **E** usando ácido nicotínico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 64%.

LC-MS: 646,3 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,92-0,88 (m, 7H), 1,20-1,11 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 2,82-2,77 (dd, *J* = 7,0, 14,3, 1H), 2,96-2,91 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 2H), 4,89-4,87 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,49-7,44 (m, 5H), 7,88-7,79 (m, 5H), 8,15 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 55. Preparación de la (1*S*,5*S*)-*N*-(1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-isonicotinamida (MX-177)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-(5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil)-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **E** usando ácido nicotínico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 46%.

LC-MS: 646,3 (M+1)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,92-0,88 (m, 7H), 1,02-1,00 (m, 1H), 1,26-1,16 (m, 3H), 1,40-1,38 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 2,82-2,78 (dd, *J* = 6,6, 14,8, 1 H), 2,96-2,91 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 4,87 (d, *J* = 7,4, 1 H), 6,67 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,45 (m, 5H), 7,83-7,68 (m, 6H), 8,63 (d, *J* = 5,1, 2H).

Ejemplo 60 Preparación de la (1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1*S*,5*S*)-ciclopentanocarboxílico (MX-190)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-(5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil)-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **D** usando cloruro de ciclopentanocarbonilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 57%.

LC-MS: 637,3 (M + H)⁺, > 90% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,90-0,86 (m, 7H), 0,99-0,96 (m, 1H), 1,29-1,13 (m, 3H), 1,80-1,38 (m, 8H), 1,90-1,88 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,97-2,78 (m, 3H), 3,11 -3,04 (m, 2H), 3,26-3,23 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 4,65 (t, *J* = 7,4, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,46-7,38 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H).

Ejemplo 61 Preparación de la (1*S*,5*S*)-*N*-(1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-3,3,3-trifluoro-propionamida (MX-191)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-(5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-

hidroxi-hexil]-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **E** usando ácido 3-trifluoropropiónico. El producto se obtuvo con un rendimiento del 42%.

LC-MS: 651,3 (M + H)⁺, > 85% puro

5 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,82-0,76 (m, 1H), 0,89-0,88 (m, 7H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 1H), 3,17-3,05 (m, 2H), 3,23-3,20 (m, 3H), 3,51 -3,34 (m, 3H), 4,66 (t, J = 7,9, 1H), 6,67 (d, J = 8,5, 2H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 3H).

Ejemplo 62. Preparación de la (1-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-piracina-2-carboxílico (MX-192)

10 Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil]-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **E** usando ácido piracina-2-carboxílico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 64%.

LC-MS: 647,3 (M + H)⁺, > 95% puro

15 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,88-0,86 (m, 7H), 1,00-0,92 (m, 1H), 1,29-1,17 (m, 3H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 2H), 4,91-4,87 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,4, 2H), 7,45-7,42 (m, 5H), 7,81-7,73 (m, 4H), 8,63 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 63. Preparación de la (2S,5S)-N-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-2-isobutilamino-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-193)

20 Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil]-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **F** usando isobutiraldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 57%.

LC-MS: 597,3 (M + H)⁺, > 80% puro

25 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,96-0,75 (m, 14H), 1,07-1,01 (m, 2H), 1,24-1,10 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 3H), 3,44-3,33 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,5, 2H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H).

Ejemplo 64. Preparación de la -(2S,5S)-N-{5-1[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil]-3-naftalen-2-il-2-propilamino-propionamida (MX-194)

30 Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil]-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **F** usando propionaldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 40%.

LC-MS: 583,3 (M + H)⁺, > 85% puro

35 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,84-0,74 (m, 1H), 0,89-0,86 (m, 10H), 1,09-0,98 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 3H), 3,48-3,32 (m, 4H), 6,67 (d, J = 8,3, 2H), 7,49-7,35 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H).

Ejemplo 65. Preparación de la (2S,5S)-N-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-2-etilamino-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-195)

45 Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil]-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **F** usando acetaldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 37%.

LC-MS: 569,3 (M + H)⁺, > 85% puro

50 RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,73-0,70 (m, 1H), 0,89-0,81 (m, 7H), 1,01-0,98 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 4H), 1,29-1,22 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 3H), 3,47-3,32 (m, 4H), 6,65 (d, J = 8,3, 2H), 7,46-7,34 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H).

Ejemplo 66. Preparación de la (1-{5-[(benzo[1,3]dioxol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-morfolina-4-carboxílico (MX-199)

55 Etapa A. Preparación de la Na-isobutil-Nα-(3,4-metilendioxi-bencensulfonil)-L-α-amino-ε-caprolactama

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

60 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 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 1 H).

65 Etapa B. Preparación de la (5-amino-1-hidroximetil-pentil)-isobutil-amida del ácido (1S)-benzo[1,3]dioxol-5-sulfónico

Este compuesto se preparó a partir de la *Na*-isobutil-*N*-(3,4-metilendioxi-bencensulfonil)-*L*- α -amino- ϵ -caprolactama (etapa A) en una secuencia de reacción en tres etapas (activación del Boc, apertura reductora del anillo y desprotección) según se describe para la preparación de la ((1*S*)-4-amino-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-bencensulfonamida (ejemplo 28, etapas C y D). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 75% y se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa C. Preparación de la (1-{5-[(benzo[1,3]dioxol-5-sulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido (1*S*,5*S*)-morfolin-4-carboxílico

Este derivado se preparó a partir de la (5-amino-1-hidroximetil-pentil)-isobutil-amida (del ácido (1*S*)-benzo[1,3]dioxol-5-sulfónico (**XII**) (etapa B) según se describe en el procedimiento general **B** usando ácido (2*S*)-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-3-naftalen-1-il-propiónico (véase el ejemplo 32, etapa A). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 51% (52 mg).

LC-MS: 683,3 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 68 Preparación de la (2*S*,5*S*)-*N*-{[(5-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-2-butilamino-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-208)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **F** usando butiraldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 13%.

LC-MS: 597,3 (M + H)⁺, > 85% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,86-0,75 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 7H), 1,15-1,01 (m, 5H), 1,33-1,23 (m, 4H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 1H), 2,51-2,46 (m, 2H), 2,81 -2,74 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 3H), 3,47-3,33 (m, 4H), 6,67 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H).

Ejemplo 69. Preparación de la (2*S*,5*S*)-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-2-(2,2-dimetil-propilamino)-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-209)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **F** usando trimetilacetaldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 47%.

LC-MS: 611,4 (M + H)⁺, > 90% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,92-0,82 (m, 16H), 0,98-0,94 (m, 1 H), 1,20-1,08 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,94-2,77 (m, 3H), 3,13-3,03 (m, 3H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,47-7,37 (m, 5H), 7,67 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 3H).

Ejemplo 70. Preparación de la (2*S*,5*S*)-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-propionamida (MX-210)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 49) según se describe en el procedimiento general **F** usando 2-piridincarboxaldehído. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 26%.

LC-MS: 632,3 (M + H)⁺, > 95% puro

RMN-¹H (CD₃OD): δ 0,95-0,87 (m, 8H), 1,38-1,12 (nm, 4H), 1,89-1,85 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 6,7, 14,3, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 3,17-3,01 (m, 3H), 3,50-3,36 (m, 4H), 3,71 (d, *J* = 14,2, 1H), 3,84 (d, *J* = 14,2, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 4H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,83-7,76 (m, 3H), 8,35 (d, *J* = 5,0, 1H).

Ejemplo 81. Preparación de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-243)

Este compuesto del título se preparó a partir de la hidrólisis del *tert*-butil éster del ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-iso-butil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (ejemplo 90) según se describe en el ejemplo 49. Rendimiento obtenido fue del 93%.

LC-MS: 559,2 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 82. Preparación del metil éster del ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (MX-244)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) usando el mismo procedimiento usado para la preparación del (2*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-naftalen-2-il-propiónico (ejemplo 28, etapa E). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 98%.

LC-MS: 617,2 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 83. Preparación de la (1*S*,5*S*)-*N*-(1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-

hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-nicotinamida (MX-245)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) según se describe en el procedimiento general E usando ácido nicotínico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 35%.

LC-MS: 664,2 (M + H)⁺, 95% puro

Ejemplo 84. Preparación de la (1S,5S)-N-(1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-isonicotinamida (MX-246)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) según se describe en el procedimiento general E usando ácido isonicotínico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 66%.

LC-MS: 664,2 (M + H)⁺, 85% puro

Ejemplo 85. Preparación de la (1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-tetrahydrofuran-3-carboxílico (MX-247)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) según se describe en el procedimiento general E usando ácido (3-R,S)-tetrahydro-3-furoico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 34%.

LC-MS: 657,2 (M + H)⁺, 94% puro

Ejemplo 86. Preparación de la (2S,5S)-N-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-2-(3,3-dimetil-ureido)-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-249)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) según se describe en el procedimiento general D usando cloruro de dimetilcarbamilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 57%.

LC-MS: 630,2 (M + H)⁺, 95% puro

Ejemplo 87. Preparación de la (1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-ciclopropanocarboxílico (MX-250)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) según se describe en el procedimiento general D usando cloruro de ciclopropanocarbonilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 48%.

LC-MS: 627,2 (M + H)⁺, 94% puro

Ejemplo 88. Preparación de la (1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-iso-butil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1S,5S)-ciclohexanocarboxílico (MX-251)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) según se describe en el procedimiento general D usando cloruro de ciclohexanocarbonilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 48%.

LC-MS: 669,2 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 89. Preparación de la (2S,5S)-2-acetilamino-N-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-252)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2S,5S)-2-amino-N-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) según se describe en el procedimiento general D usando cloruro de acetilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 26%.

LC-MS: 601,3 (M + H)⁺, 92% puro

Ejemplos 90. Preparación del *tert*-butil éster del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftaten-2-il-etil)-carbámico (MX-236)

Se preparó el compuesto del título a partir de la mezcla de aminas en bruto de (1S)-N-(5-amino-1-hidroximetil-pentil-N-isobutil-3-amino-4-fluoro-bencensulfonamida que se describió anteriormente (ejemplo 53, etapa C, que se elaboró a partir de un lote de cloruro de sulfonilo que contenía los dos regioisómeros) y ácido (2S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-naftalen-2-il-propiónico usando el procedimiento general A. El residuo bruto se purificó mediante HPLC semipreparativa en varios lotes de 80 mg usando un gradiente del 35 al 90% de acetonitrilo durante 30 min y una tasa de flujo de 15 mL/min, tiempo de retención = 23,9 min. Todas las fracciones puras se combinaron para proporcionar 460 mg (rendimiento del 38%) del compuesto del título.

LC-MS: 659,2 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 91. Preparación del *terc*-butil éster del ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (MX-235)

El compuesto del título se aisló como un producto secundario del ejemplo 90 (rendimiento del 18%). La mezcla de amina bruta usada como material de partida también contenía un tercio de (1*S*)-*N*-(5-amino-1-hidroximetil-pentil)-*N*-isobutil-4-amino-3-fluoro-bencensulfonamida. El compuesto final se aisló con las mismas etapas de purificación de HPLC semipreparativa según se describió para el ejemplo 90, tiempo de retención = 23,2 min.
LC-MS: 659,2 (M + H)⁺, > 85% puro

Ejemplo 113. Preparación de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (MX-260)

Este compuesto del título se preparó a partir de la hidrólisis del *terc*-butil éster del ácido (1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencensulfonil)-iso-butil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (ejemplo 91) según se describe en el ejemplo 49. El rendimiento obtenido fue del 65%.
LC-MS: 559,2 (M + H)⁺, 90% puro

Ejemplo 114. Preparación de la (1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1*S*,5*S*)-3*H*-imidazol-4-carboxílico (MX-261)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) según se describe en el procedimiento general **E** usando ácido 4-imidazolcarboxílico. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 20%.
LC-MS: 653,2 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 115. Preparación de la (1-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido (1*S*,5*S*) pirrolidin-1-carboxílico (MX-263)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-{5-[(3-amino-4-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (ejemplo 81) según se describe en el procedimiento general **D** usando cloruro de 1-pirrolidincarbonilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 57%.
LC-MS: 656,2 (M + H)⁺, > 95% puro

Ejemplo 116. Preparación del metil éster del ácido (1*S*,5*S*)(1-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexilcarbamoil}-2-naftalen-2-il-etil)-carbámico (MX-266)

Se preparó el compuesto del título a partir de la (2*S*,5*S*)-2-amino-*N*-{5-[(4-amino-3-fluoro-bencensulfonil)-isobutil-amino]-6-hidroxi-hexil}-3-naftalen-2-il-propionamida (producto del ejemplo 113) usando el mismo procedimiento usado para la preparación del (2*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-naftalen-2-il-propiónico (ejemplo 28, etapa E). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 61%.
LC-MS: 617,3 (M + H)⁺, > 95% puro

Ensayo enzimático para determinar la constante de inhibición (K_i) de compuestos sintéticos dirigidos a la proteasa del VIH

Este es un ensayo fluorométrico basado en la escisión por la proteasa de un sustrato portador de un grupo donante (EDANS) y de un grupo aceptor (DABCYL) en cada lado del sitio de escisión, interactuando conjuntamente mediante la fluorescencia por transferencia de energía de resonancia (FRET) según describen Matayoshi y col. (Science 247: 954-954, 1990).

Después del cálculo de V_o y V_i, se determinó la constante de inhibición (K_i) del compuesto usando la ecuación de Henderson:

$$\frac{V_o}{V_i} = 1 + \frac{[I]}{K_{i_{app}}} \quad \text{en la que} \quad K_i = \frac{K_{i_{app}}}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

en la que

- 55 V_o = la velocidad inicial de la enzima
V_i = la velocidad de la enzima en presencia del compuesto inhibidor,
[I] = concentración del inhibidor,

[S] = concentración del sustrato,
 Km = constante de Michaelis-Menten y $K_{iapp} = K_i$ aparente

Se dibujan las gráficas y se determina la K_i usando el programa informático GraphPad Prism v. 3.0.

Ensayos antivíricos y de citotoxicidad *in vitro*

- Para evaluar la CE_{50} de nuestros compuestos, se incubaron varias concentraciones de fármaco con la célula infectada durante seis días y después se monitorizó la actividad metabólica de las células mediante el ensayo de MTT. (Véase A. J. Japour y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37, 1095-1101, 1993 y R. Pauwels y col., *Journal of Virological Methods*, 20, 309-321, 1988)
- Usamos la cepa vírica del laboratorio NL4.3 como virus natural y la línea celular usada es MT-4, que es una línea de linfocitos T muy sensible al VIH-1. También usamos algunas cepas clínicas naturales. Para abordar el aspecto de resistencia ensayamos los inhibidores con mutantes NL4.3 que están diseñados para ser resistentes a los inhibidores específicos disponibles comercialmente
- Se usó el mismo ensayo MTT para evaluar la CI_{50CC} (CI_{50} del cultivo celular) de nuestros compuestos, excepto porque se omitió el virus.

Los compuestos enumerados en la Tabla 1 se prepararon siguiendo el esquema 1, 2 ó 4; y más particularmente, según se describe en cada ejemplo enumerado anteriormente. Los números de los compuestos enumerados en la Tabla 1 (Ej. N°) se corresponden con los números del ejemplo presentado anteriormente. Las actividades de los compuestos también se enumeran en las mismas tablas, demostrando su potencial utilidad. Las CI_{50CC} no se muestran en la tabla, pero se averiguó que estaban en el intervalo de 25 a 35 μM para cada uno de los inhibidores de la proteasa del VIH de esta invención. Por lo tanto, en la Tabla 1 se muestran compuestos de fórmula I en la que n, X, Y, R_1 , R_2 y R_3 son según se presentan en la Tabla 1. Los resultados de la K_i y la CE_{50} para los compuestos de fórmula I también se presentan en la Tabla 1, ilustrando su potencial utilidad.

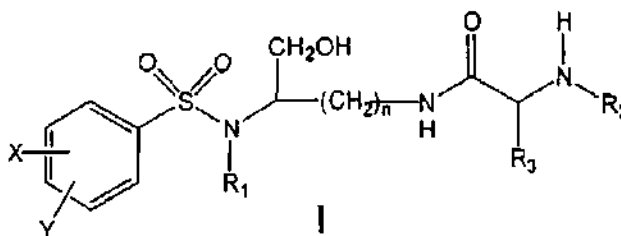


Tabla 1. Actividad antiproteasa de los nuevos inhibidores de la proteasa de aspartilo del VIH según esta invención

Ej. N°	X/Y	R_1	R_2	R_3	n	K_i^*	CE_{50}^*	D, L, DL, R, S, RS
1	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	Naftilo-2-CH ₂	3	7,3	1473	S,S
2	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	Naftilo-1-CH ₂	3	2,8	674	S,S
4	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	4-Morfolin-CO	Naftilo-1-CH ₂	3	1,4	728	S,S
5	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ CO	Naftilo-1-CH ₂	3	11		S,S
7	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CF ₃ CH ₂ O-CO	Naftilo-1-CH ₂	3	4		S,S
8	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	H	Naftilo-1-CH ₂	3	1,6		S,S
11	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O ₂ C-CO	Naftilo-1-CH ₂	3	5,0	64000	S,S
12	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CF ₃ Cl ₄ CO	Naftilo-1-CH ₂	3	1,6	747	S,S
13	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁ CO	Naftilo-1-CH ₂	3	2,3		S,S
15	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O ₂ C-CH ₂	Naftilo-1-CH ₂	3	4,2		S,S
17	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O-CO	Naftilo-1-CH ₂	3	3,7		S,S
18	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ CH ₂ O-CO	Naftilo-1-CH ₂	3	3,9		S,S
19	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ OCH ₂ -CO	Naftilo-1-CH ₂	3	2,6		S,S
20	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	Naftilo-1-CH ₂	3	4,4		S,S
21	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	AcOCH ₂ CH ₂	Naftilo-1-CH ₂	3	3,9		S,S
22	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ CH ₂ CH ₂	Naftilo-1-CH ₂	3	2,5		S,S
23	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	Ciclopentilo-CO	Naftilo-1-CH ₂	3	2,0		S,S
25	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	Naftilo-1-CH ₂	3	3,7		S,S
26	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ CH ₂	Naftilo-1-CH ₂	3	3,0		S,S

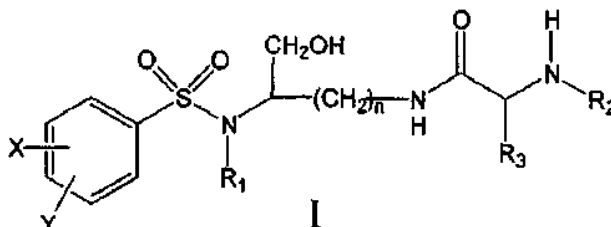
ES 2 391 813 T3

27	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	HO ₂ C-CH ₂	Naftilo-1-CH ₂	3	2,5		S,S
28	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	Naftilo-1-CH ₂	4	1,2		S,S
29	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	1,2		S,S
32	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	4-Morfolin-CO	Naftilo-1-CH ₂	4	0,782	30	S,S
33	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	4-Morfolin-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	0,800	92	S,S
35	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	4-Morfolin-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	1,3	275	S,S
37	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	3-Tetrahidrofuranilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	2,7	325	S,S
41	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	(CH ₃) ₂ N-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	1,1	79	S,S
42	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁ CO	Naftilo-2-CH ₂	4	1,2		S,S
44	3-Cl / 4-NH ₂	i-C ₄ H ₉	4-Morfolin-CO	Naftilo-1-CH ₂	4	0,904	134	S,S
45	4-CH ₃ O / H	i-C ₄ H ₉	4-Morfolin-CO	Naftilo-1-CH ₂	4	1,5	597	S,S
46	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	t-Butilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	0,809	167	S,S
47	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	Ciclopropilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	1,4	323	S,S
48	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	Ac	Naftilo-2-CH ₂	4	3,6	948	S,S
49	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	H	Naftilo-2-CH ₂	4	1,3		S,S
51	3-Cl / 4-NH ₂	i-C ₄ H ₉	4-Morfolin-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	0,800	194	S,S
53	4-F / 3-NH ₂	i-C ₄ H ₉	4-Morfolin-CO	Naftilo-1-CH ₂	4	0,626	40	S,S
54	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	3-Piridilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	1,4	146	S,S
55	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	4-Piridilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	1,3	110	S,S
60	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	Ciclopentilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	1,9		S,S
61	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CF ₃ CH ₂ CO	Naftilo-2-CH ₂	4	1,6	161	S,S
62	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	Piracin-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	2,1	361	S,S
63	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	Naftilo-2-CH ₂	4	3,9		S,S
64	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ CH ₂ CH ₂	Naftilo-2-CH ₂	4	4,6		S,S
65	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ CH ₂	Naftilo-2-CH ₂	4	6,2		S,S
66	3,4-metilendioxi	i-C ₄ H ₉	4-Morfolin-CO	Naftilo-1-CH ₂	4	1,1	409	S,S
68	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	Naftilo-2-CH ₂	4	5,8		S,S
69	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	(CH ₃) ₃ CCH ₂	Naftilo-2-CH ₂	4	22		S,S
70	4-NH ₂ / H	i-C ₄ H ₉	2-Picolilo	Naftilo-2-CH ₂	4	4,9		S,S
81	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	H	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
82	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
83	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	3-Piridilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
84	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	4-Piridilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
85	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	3-Tetrahidrofuranilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
86	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	(CH ₃) ₂ N-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
87	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	Ciclopropilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
88	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	Ciclohexilo-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
89	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	Ac	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
90	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	t-Butilo-CO (Boc)	Naftilo-2-CH ₂	4	4,0		S,S
91	4-NH ₂ / 3-F	i-C ₄ H ₉	t-Butilo-CO (Boc)	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
113	4-NH ₂ / 3-F	i-C ₄ H ₉	H	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
114	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	3H-imidazol-4-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
115	3-NH ₂ / 4-F	i-C ₄ H ₉	Pirrolidin-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S
116	4-NH ₂ / 3-F	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O-CO	Naftilo-2-CH ₂	4	< 3,8		S,S

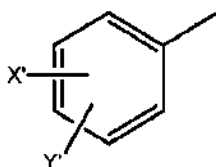
* nM

REIVINDICACIONES

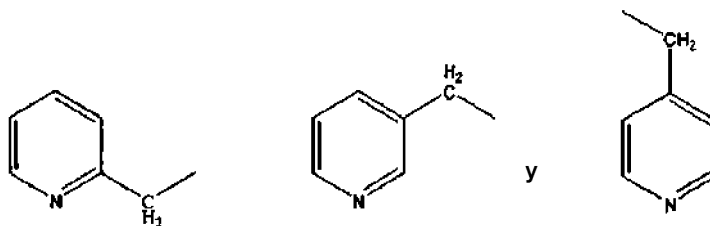
1. Un compuesto de fórmula I



5 y cuando el compuesto de fórmula I comprende un grupo amino, las sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que n es 3 ó 4,
 10 en la que X e Y, iguales o diferentes, se eligen del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄ y -CH₂OH, o X e Y definen conjuntamente un grupo alquilendioxi elegido del grupo formado por un grupo metilendioxi de fórmula -OCH₂O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH₂CH₂O-,
 15 en la que R₁ se elige del grupo formado por 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 con 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,
 en la que R₂ se elige del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo de fórmula R_{2A}-CO-, eligiéndose R_{2A} del grupo formado por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 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 alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahidro-3-furaniloxi, -CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH₃O₂C-, CH₃O₂CCH₂-, acetilo-OCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH₃OC₆H₄CH₂-,
 25 CH₃NH-, (CH₃)₂N-, (CH₃CH₂)₂N-, (CH₃CH₂CH₂)₂N-, HOCH₂CH₂NH-, CH₃OCH₂O-, CH₃OCH₂CH₂O-, C₆H₅CH₂O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo-, 2-piracinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula

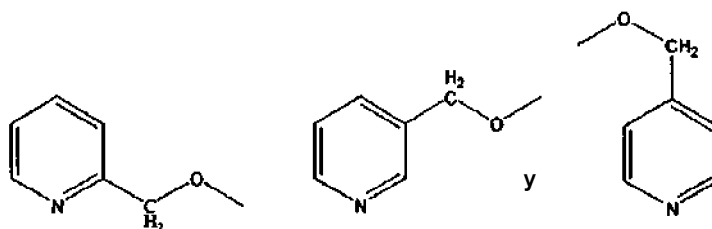


un grupo picolilo elegido del grupo formado por

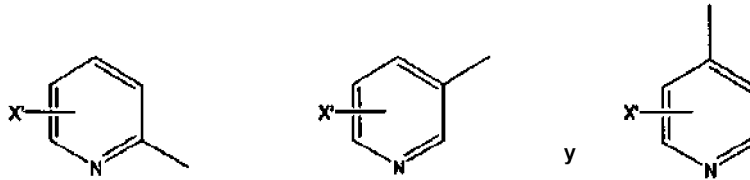


30

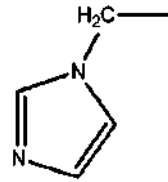
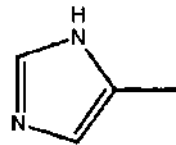
un grupo picoliloxi elegido del grupo formado por



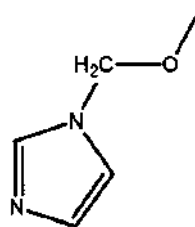
un grupo piridilo sustituido elegido del grupo formado por



5 un grupo elegido del grupo formado por



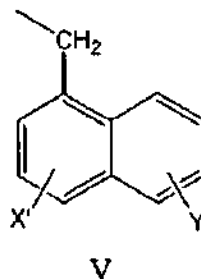
y



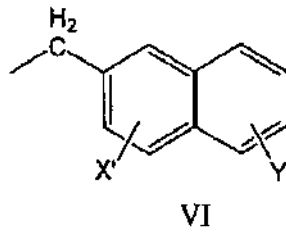
10 en las que X' e Y', iguales o diferentes, se eligen del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF₃, -NO₂, -NR₄R₅, -NHCOR₄, -OR₄, -SR₄, -COOR₄, -COR₄, y -CH₂-OH,

15 en las que R₄ y R₅, iguales o diferentes, se eligen del grupo formado por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

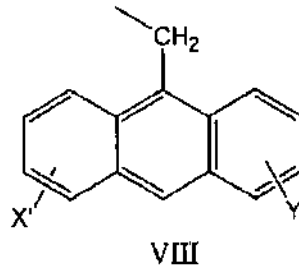
en las que R₃ se elige del grupo formado por un grupo naftilo-1-CH₂- de fórmula V



20 un grupo naftilo-2-CH₂- de fórmula VI

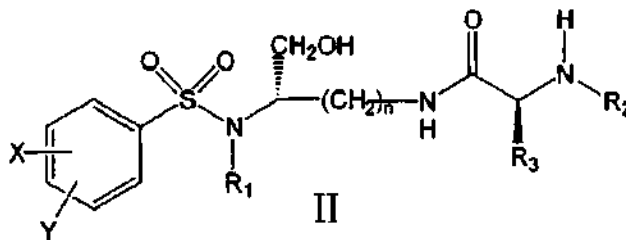


y un grupo antrilo-9-CH₂- de fórmula VIII



2. Un compuesto según se define en la reivindicación 1, que es de fórmula II,

5



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

10 en la que n, X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X' e Y' son según se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según se define en la reivindicación 2, en el que R₁ es isobutilo y n es 3 ó 4.

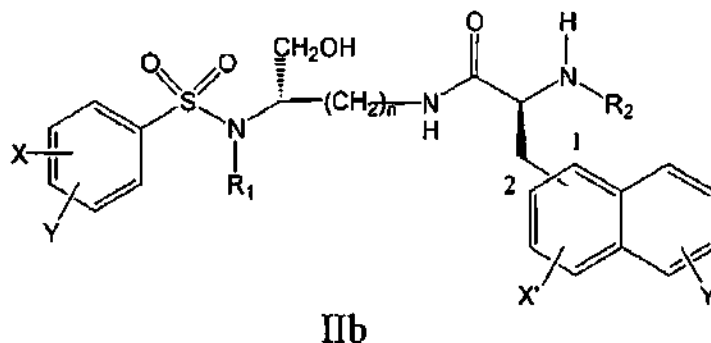
15 4. Un compuesto según se define en la reivindicación 3, en el que R₂ se elige del grupo formado por CH₃O-CO, (CH₃)₂N-CO, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolinil-CO.

5. Un compuesto según se define en la reivindicación 4, en el que X es 4-NH₂ e Y es H, o X es 4-F e Y es 3-NH₂.

20 6. Un compuesto según se define en la reivindicación 5, en el que R₃ es un átomo elegido un grupo naftil-1-CH₂- de fórmula V y un grupo naftil-2-CH₂- de fórmula VI.

7. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X' e Y' es H.

8. Un compuesto según se define en la reivindicación 1, que es de fórmula IIb



25

y cuando el compuesto de fórmula IIb comprende un grupo amino, las sales de amonio farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que X, Y, n, R₁, R₂, R₄, R₅, X' e Y' son según se define en la reivindicación 1.

9. Un compuesto según se define en la reivindicación 8, en el que R₁ es isobutilo.

5 10. Un compuesto según se define en la reivindicación 9, en el que n es 4.

11. Un compuesto según se define en la reivindicación 10, en el que R₂ se elige del grupo formado por CH₃O-CO, (CH₃)₂N-CO, 3-piridil-CO, 4-piridil-CO y 4-morfolinil-CO.

10 12. Un compuesto según se define en la reivindicación 11, en el que X' es H e Y' es H, y en el que: a) X es 4-NH₂ e Y es H; b) X es 3-NH₂ e Y es 4-F; c) X es 4-NH₂ e Y es 3-F.

13. Un compuesto según se define en la reivindicación 12, en el que X es 4-NH₂, Y es H, X' es H, Y' es H y R₂ es (CH₃)₂N-CO, opcionalmente en el que el grupo naftilo es un grupo naftilo-2-CH₂.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

20 15. Una composición farmacéutica, según se define en la reivindicación 14, que comprende adicionalmente otro agente terapéutico o profiláctico.

25 16. Una composición farmacéutica, según se define en la reivindicación 15, en la que el agente terapéutico o profiláctico se elige del grupo formado por polisacáridos polisulfatados, sT4 (CD4 soluble), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), ganciclovir, didesoxicitidina, fosfonoformiato trisódico, eflornitina, ribavirina, aciclovir, interferón alfa, trimenotrexato, Ro 31-8959 (Saquinavir), L-735.524 (Indinavir), AG-1343 (Nelfinavir), A-84538 (Ritonavir), ABT-378/r (Lopinavir), VX-478 (Amprenavir), bropirimina, anticuerpo anti-interferón alfa humano, IL-2, GM-CSF, metionina encefalina, interferón alfa, dietilditioicarbamato sódico, factor de necrosis tumoral, naltrexona, rEPO e isetonato de pentamidina.

30 17. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición farmacéutica según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, para su uso para la inhibición de la proteasa de aspartilo del VIH, o para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH.