

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 718**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/09** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2006 E 06817683 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 1971615**

54 Título: **Profármacos a base de lisina de inhibidores de la aspartil proteasa y procesos para su preparación**

30 Prioridad:

**30.11.2005 US 740642 P**

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

**02.04.2014**

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:

**MILOT, GUY;  
BRANCHAUD, STÉPHANE y  
STRANIX, BRENT RICHARD**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 452 718 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**

Profármacos a base de lisina de inhibidores de la aspartil proteasa y procesos para su preparación

**CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN**

5 La presente invención se refiere a procesos para sintetizar compuestos que se utilizan para perjudicar la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Más concretamente, la presente invención se refiere a un proceso para sintetizar un compuesto a base de lisina que es capaz de liberar un inhibidor de la proteasa del VIH activo tras la escisión de una unidad fisiológicamente escindible. La invención también se refiere a intermedios útiles para la síntesis de estos compuestos.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

10 Los inhibidores de la proteasa vírica del VIH se desarrollaron hace relativamente poco tiempo y su uso comenzó únicamente en 1996. En la actualidad, se les considera los fármacos más eficaces contra la infección del VIH. Desgraciadamente, la mayoría de los inhibidores de proteasas actuales son moléculas hidrófobas con un peso molecular relativamente alto que poseen una biodisponibilidad bastante baja. Por lo tanto, es necesaria la ingesta de un elevado número de pastillas para alcanzar la dosis terapéutica en un paciente. Esto supone un factor disuasorio, que muy frecuentemente da como resultado el incumplimiento por parte del paciente y unos resultados inadecuados del tratamiento. Esta situación conduce a una concentración farmacológica terapéutica subóptima que a su vez conduce al desarrollo de cepas del VIH resistentes. En consecuencia, se necesita urgentemente mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de los inhibidores de proteasas.

20 También se han desarrollado inhibidores de la proteasa en forma de profármacos tales como aquellos descritos, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. N.º 6.436.989 por Hale et al., cuyo contenido al completo se incorpora a la presente por referencia. Estos profármacos poseen una solubilidad acuosa favorable, elevada biodisponibilidad oral y permiten la generación in vivo del principio activo. Sin embargo, es algo muy conocido que el VIH dispone de la capacidad de desarrollar resistencia a los fármacos actualmente disponibles. Se siguen necesitando inhibidores de la proteasa del VIH alternativos activos frente a las cepas víricas naturales y a las resistentes y que muestren una biodisponibilidad y solubilidad mejoradas.

25 En la patente de los EE. UU. N.º 6.632.816 de Stranix et al., cuyo contenido al completo se incorpora a la presente por referencia, se describe la síntesis de una clase única de derivados aromáticos que son inhibidores de las aspartil proteasas. Esta patente incluye, más concretamente, derivados de L-lisina sustituidos con aminoácidos N-sintéticos que poseen potentes propiedades inhibitorias de la aspartil proteasa. En la solicitud de los EE. UU. N.º 09/902.935 (Stranix et al.), publicada el 2 de febrero de 2006 con el N.º de publicación US2006/0025592A1 y en el documento WO 2006/012725, también se han descrito compuestos a base de lisina que han demostrado una biodisponibilidad y solubilidad acuosa mejoradas así como su método de preparación. El documento WO 2006/114001 describe métodos para mejorar los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de proteasa a base de lisina administrando conjuntamente un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa.

35 Se necesitan rutas eficaces y mejoradas para sintetizar estos compuestos con el fin de desarrollar procesos comercialmente viables. Una ruta de síntesis deseable debería producir los compuestos con un buen rendimiento, con el menor número posible de pasos y de modo que tenga un impacto mínimo sobre el medioambiente en lo que se refiere a la eliminación de los materiales de desecho. Los compuestos intermedios también suponen una ayuda para facilitar la síntesis de los compuestos finales. Por lo tanto, sigue necesitándose optimizar la síntesis de los compuestos a base de lisina.

40 La presente invención aspira a atender estas y otras necesidades.

**COMPENDIO DE LA INVENCIÓN**

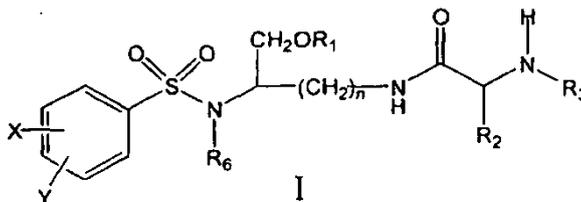
45 En la presente se comentan compuestos a base de lisina novedosos que se originan a partir de una clase de derivados que son potentes inhibidores de la aspartil proteasa, derivados y composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, y estos se han descrito en la patente de los EE. UU. con N.º de publicación US2006/0025592A1. Estos compuestos a base de lisina tienen una unidad escindible que se puede escindir fácilmente in vivo para liberar un principio activo que tenga afinidad por la aspartil proteasa del VIH (patente de los EE. UU. N.º 6.632.816) y que son activos para inhibir (perjudicar) la replicación del virus del VIH. Los compuestos descritos en la presente pueden tener, por ejemplo, una unidad o enlace escindible (p. ej., hidrolizable) (p.ej., fisiológicamente, enzimáticamente) los cuales tras la escisión de la unidad o enlace escindible generan un inhibidor de la proteasa (p. ej., un inhibidor de la proteasa activo).

50 La presente invención proporciona en uno de sus aspectos, métodos o procesos eficaces para sintetizar los compuestos a base de lisina descritos en la presente, incluidos sus derivados y sales farmacéuticamente

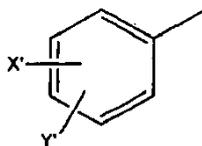
aceptables.

De acuerdo con la presente invención, se engloban con la presente los procesos para sintetizar un compuesto a base de lisina utilizando cualquiera de los compuestos relevantes descritos en la patente de los EE. UU. N.º 6.632.816 de Stranix et al. como material de partida. Más acorde con la presente invención, también se engloban con la presente, los procesos para sintetizar compuestos capaces de generar cualquiera de los compuestos descritos en la patente de los EE. UU. N.º 6.632.816 de Stranix et al. tras la escisión de una unidad escindible (in vivo).

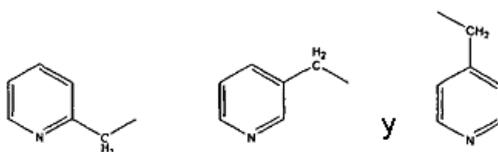
Más concretamente, la presente invención, de acuerdo con uno de sus aspectos, proporciona un proceso para sintetizar un compuesto (p. ej., un compuesto capaz de generar un inhibidor de la proteasa del VIH) de fórmula I:



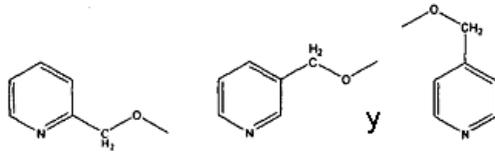
derivados y sales farmacéuticamente aceptables de este (p. ej., por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención comprende un grupo amino, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal amónica), donde n puede ser, por ejemplo, 3 o 4, donde X e Y, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH o X e Y en conjunto definen un grupo alquilendioxi seleccionado a partir del grupo constituido por un grupo metilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, donde R<sub>6</sub> se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica, donde R<sub>3</sub> se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo de fórmula R<sub>3A</sub>-CO-, donde R<sub>3A</sub> se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej., metilo, etil-, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, tert-butil-CH<sub>2</sub>-, etc.), un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (p. ej., ciclopropil-, ciclohexil-, etc.), un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica (p. ej., ciclopropil-CH<sub>2</sub>-, ciclohexil-CH<sub>2</sub>-, etc.), un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej., CH<sub>3</sub>O-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-, isobutilO-, tert-butilO-(Boc), etc.), tetrahidro-3-furaniloxi, -CH<sub>2</sub>OH, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C-, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, acetyl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>NH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>O-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo-, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula:



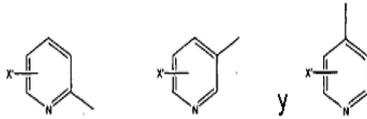
un grupo picolilo seleccionado a partir del grupo constituido por:



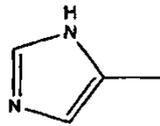
un grupo picoliloxi seleccionado a partir del grupo constituido por:



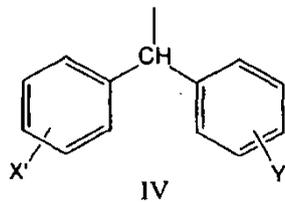
un grupo piridilo sustituido seleccionado a partir del grupo constituido por:



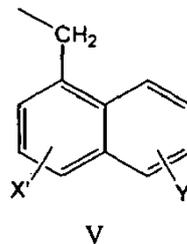
y un grupo de fórmula:



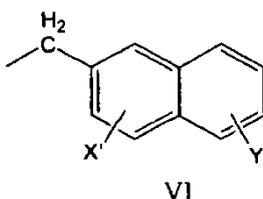
- 5 ,
- donde X' e Y', idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH,
- 10 donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y tert-butoxicarbonilo, donde R<sub>2</sub> se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo difenilmetilo de fórmula IV:



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



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

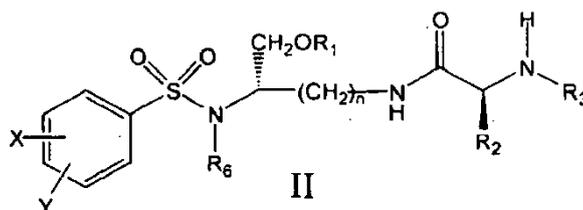


y donde  $R_1$  puede ser una unidad escindible (p. ej., una unidad fisiológicamente escindible), donde por medio de la escisión de la unidad, el compuesto libera un inhibidor de la proteasa (un inhibidor de la proteasa del VIH). Por ejemplo,  $R_1$  puede ser una unidad enzimática o metabólicamente escindible o un enlace hidrolizable que pueden escindirse en condiciones gastrointestinales y/o entéricas (pH) o en otras condiciones fisiológicas.

De acuerdo con la presente invención,  $R_1$  puede seleccionarse, por ejemplo, a partir del grupo constituido por  $(HO)_2P(O)$  y  $(MO)_2P(O)$ , donde M es un metal alcalino (p. ej., Na, K, Cs, etc.) o un metal alcalinotérreo (Ca, Mg, etc.).

$R_1$  también puede ser un grupo intermedio capaz de ser transformado en un grupo adecuado útil para la generación de un inhibidor de la proteasa o de un compuesto a base de lisina descritos en la presente. Más acorde con la presente invención,  $R_1$  puede ser por lo tanto, por ejemplo,  $(C_1-C_4 \text{ alquilo})_2P(O)$ , etc.

La presente invención además proporciona en otro aspecto un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula II:



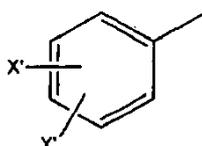
derivados y sales farmacéuticamente aceptables de este (p. ej., por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención comprenda un grupo amino, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal amónica), donde n puede ser 3 o 4,

donde X e Y, idénticos o diferentes, pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_4R_5$ ,  $-NHCOR_4$ ,  $-OR_4$ ,  $-SR_4$ ,  $-COOR_4$ ,  $-COR_4$ , y  $-CH_2OH$  o X e Y en conjunto definen un grupo alquilendioxi seleccionado a partir del grupo constituido por un grupo metilendioxi de fórmula  $-OCH_2O-$  y un grupo etilendioxi de fórmula  $-OCH_2CH_2O-$ ,

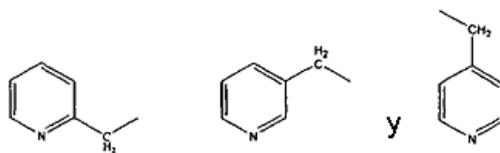
donde  $R_6$  se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica,

donde  $R_3$  se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo de fórmula  $R_{3A}-CO-$ ,

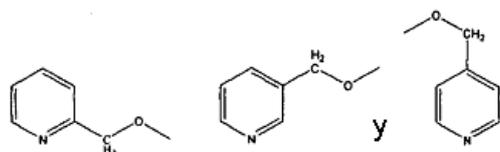
donde  $R_{3A}$  se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej., metilo, etil-, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, tert-butil- $CH_2-$ , etc.), un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (p. ej., ciclopropil-, ciclohexil-, etc.), un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica (p. ej., ciclopropil- $CH_2-$ , ciclohexil- $CH_2-$ , etc.), un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej.,  $CH_3O-$ ,  $CH_3CH_2O-$ , isobutilO-, tert-butilO-(Boc), etc.), tetrahidro-3-furaniloxi,  $-CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ , pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo,  $CH_3O_2C-$ ,  $CH_3O_2CCH_2-$ , acetil- $OCH_2CH_2-$ ,  $HO_2CCH_2-$ , 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4- $CH_3OC_6H_4CH_2-$ ,  $CH_3NH-$ ,  $(CH_3)_2N-$ ,  $(CH_3CH_2)_2N-$ ,  $(CH_3CH_2CH_2)_2N-$ ,  $HOCH_2CH_2NH-$ ,  $CH_3OCH_2O-$ ,  $CH_3OCH_2CH_2O-$ ,  $C_6H_5CH_2O-$ , 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo-, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, un grupo fenilo de fórmula:



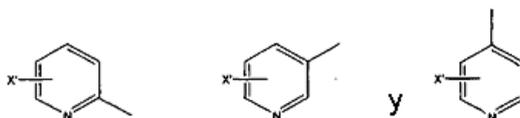
un grupo picolilo seleccionado a partir del grupo constituido por:



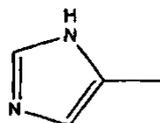
un grupo piciloxi seleccionado a partir del grupo constituido por:



5 un grupo piridilo sustituido seleccionado a partir del grupo constituido por:



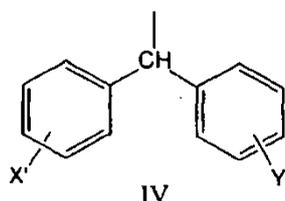
un grupo de fórmula:



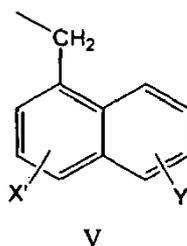
10 donde X' e Y', idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH,

15 donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

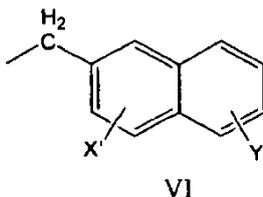
donde R<sub>2</sub> se puede seleccionar a partir del grupo constituido por un grupo difenilmetilo de fórmula IV:



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



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



5 y donde R<sub>1</sub> puede ser una unidad fisiológicamente escindible, donde por medio de la escisión de la unidad, el compuesto puede ser capaz de liberar un inhibidor de la proteasa.

De acuerdo con la presente invención, R<sub>1</sub> puede, más concretamente, seleccionarse, por ejemplo, a partir del grupo constituido por (HO)<sub>2</sub>P(O) y (MO)<sub>2</sub>P(O), donde M es un metal alcalino (p. ej., Na, K, Cs, etc.) o un metal alcalinotérreo (Ca, Mg, etc.).

10 R<sub>1</sub> también puede ser un grupo intermedio capaz de ser transformado en un grupo adecuado útil para la generación de un inhibidor de la proteasa o de un compuesto a base de lisina descritos en la presente. Más acorde con la presente invención, R<sub>1</sub> puede ser por lo tanto, por ejemplo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>P(O), etc.

La presente invención por lo tanto proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I o de fórmula II, descritas en la presente, donde n puede ser, más concretamente, 4.

15 La presente invención también proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I o de fórmula II, descritas en la presente, donde X e Y, idénticos o diferentes, pueden seleccionarse, más específicamente, a partir del grupo constituido por metilo, etilo, H, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

De acuerdo con la presente invención, X e Y, idénticos o diferentes, pueden ser, por ejemplo, H, F o NH<sub>2</sub>.

De acuerdo con la presente invención R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, pueden ser, por ejemplo, H.

20 La presente invención también proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I o fórmula II, descritas en la presente, donde R<sub>6</sub> puede seleccionarse, más concretamente, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención, R<sub>6</sub> puede ser, por ejemplo, isobutilo.

25 La presente invención también proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I o fórmula II, descritas en la presente, donde R<sub>3</sub> puede ser, más concretamente, un grupo de fórmula R<sub>3A</sub>-CO-, donde R<sub>3A</sub> se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej., metilo, etil-, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, tert-butil-CH<sub>2</sub>-, etc.), un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención, R<sub>3A</sub> puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono o incluso, más concretamente, metilo, etilo o propilo.

30 La presente invención también proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I o fórmula II, descritas en la presente, donde X' e Y', idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I y NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>. Más concretamente, X' e Y' pueden ser H.

La presente invención también proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I o fórmula II, descritas en la presente, donde R<sub>2</sub> es, más concretamente, un grupo difenilmetilo (sustituido con X' y/o Y' o no sustituido).

35 La presente invención también proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I o fórmula II,

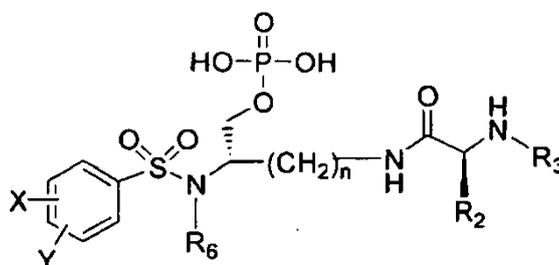
descritas en la presente, donde  $R_2$  es, más concretamente, un grupo naftil-1- $\text{CH}_2$ - o un grupo naftil-2- $\text{CH}_2$ - (sustituido con  $X'$  y/o  $Y'$  o no sustituido).

La presente invención también proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I o fórmula II, descritas en la presente, donde  $R_1$  puede ser, más concretamente,  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$ .

5 Por ejemplo, la presente invención engloba los procesos para sintetizar los siguientes compuestos representativos, sin carácter limitante:

- un compuesto de fórmula I o II donde  $n$  es 4,  $R_1$  es  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$ ,  $X$  es  $\text{NH}_2$ ,  $Y$  es H o F,  $X'$  es H,  $Y'$  es H,  $R_6$  es isobutilo y  $R_3$  es  $\text{CH}_3\text{O-CO}$ ;
- 10 – un compuesto de fórmula I o II donde  $n$  es 4,  $R_1$  es  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$ ,  $X$  es  $\text{NH}_2$ ,  $Y$  es H o F,  $X'$  es H,  $Y'$  es H,  $R_6$  es isobutilo y  $R_3$  es 4-morfolin-CO;
- un compuesto de fórmula I o II donde  $n$  es 4,  $R_1$  es  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$ ,  $X$  es 4- $\text{NH}_2$ ,  $Y$  es H,  $X'$  es H,  $Y'$  es H,  $R_6$  es isobutilo,  $R_3$  es  $\text{CH}_3\text{O-CO}$  y  $R_2$  es tal como se ha descrito en la presente;
- un compuesto de fórmula I o II donde  $n$  es 4,  $R_1$  es  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$ ,  $X$  es 4- $\text{NH}_2$ ,  $Y$  es H,  $X'$  es H,  $Y'$  es H,  $R_6$  es isobutilo,  $R_3$  es 4-morfolin-CO y  $R_2$  es tal como se ha descrito en la presente;
- 15 – un compuesto de fórmula I o II donde  $n$  es 4,  $R_1$  es  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$ ,  $X$  es 4- $\text{NH}_2$ ,  $Y$  es 3-F,  $X'$  es H,  $Y'$  es H,  $R_6$  es isobutilo,  $R_3$  es  $\text{CH}_3\text{O-CO}$  y  $R_2$  es tal como se ha descrito en la presente;
- un compuesto de fórmula I o II donde  $n$  es 4,  $R_1$  es  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$ ,  $X$  es 4- $\text{NH}_2$ ,  $Y$  es 3-F,  $X'$  es H,  $Y'$  es H,  $R_6$  es isobutilo,  $R_3$  es 4-morfolin-CO y  $R_2$  es tal como se ha descrito en la presente;
- 20 – un compuesto de fórmula I o II donde  $n$  es 4,  $R_1$  es  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$ ,  $X$  es 4- $\text{NH}_2$ ,  $Y$  es H,  $X'$  es H,  $Y'$  es H,  $R_6$  es isobutilo,  $R_3$  es  $\text{CH}_3\text{O-CO}$  y  $R_2$  es un naftil-2- $\text{CH}_2$ , y
- un compuesto de fórmula I o II donde  $n$  es 4,  $R_1$  es  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})$ ,  $X$  es 4- $\text{NH}_2$ ,  $Y$  es H,  $X'$  es H,  $Y'$  es H,  $R_6$  es isobutilo,  $R_3$  es 4-morfolin-CO y  $R_2$  es naftil-1- $\text{CH}_2$ .

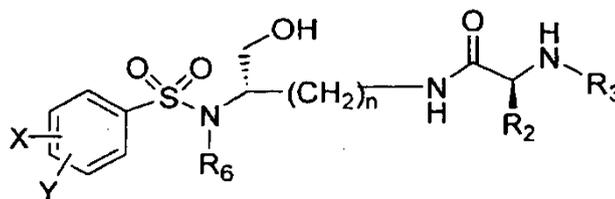
En una realización representativa de la presente invención se proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula IIIA:



III A

25

el proceso puede comprender a) hacer reacción un compuesto de fórmula IA:



IA

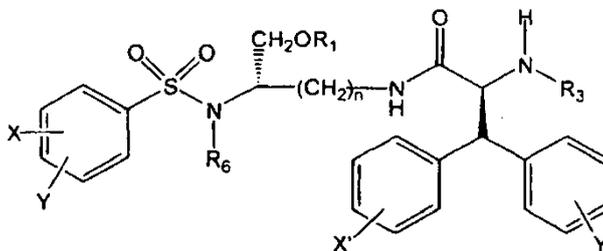
30

con una mezcla de reactivos para convertir un grupo funcional de tipo alcohol del compuesto IA en un grupo funcional del tipo fosfoéster y b) convertir el grupo funcional de tipo fosfoéster del intermedio resultante en un grupo funcional de tipo ácido fosfónico. De acuerdo con la presente invención,  $X$ ,  $Y$ ,  $X'$ ,  $Y'$ ,  $n$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son tal



reaccionar con bromuro de trimetilsililo (bromotrimetilsilano). También de acuerdo con la presente invención, el paso b) también puede comprender un paso de eliminación del disolvente para proporcionar por lo tanto el compuesto III.

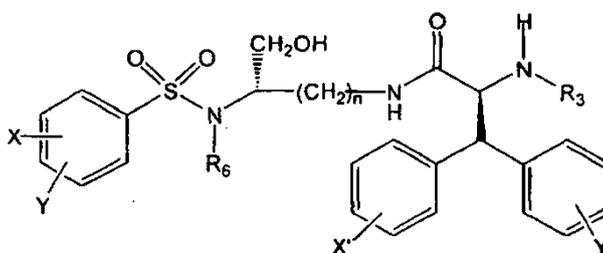
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula IIa donde  $R_1$  es  $(OH)_2P(O)$ ;



IIa

derivados y sales farmacéuticamente aceptables de este (p. ej., cuando el compuesto de la presente invención comprende un grupo amino, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal amónica), donde X e Y, idénticos o diferentes, pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_4R_5$ ,  $-NHCOR_4$ ,  $-OR_4$ ,  $-SR_4$ ,  $-COOR_4$ ,  $-COR_4$ , y  $-CH_2OH$  o X e Y en conjunto definen un grupo alquilendioxi seleccionado a partir del grupo constituido por un grupo metilendioxi de fórmula  $-OCH_2O-$  y un grupo etilendioxi de fórmula  $-OCH_2CH_2O-$ , donde X' e Y', idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_4R_5$ ,  $-NHCOR_4$ ,  $-OR_4$ ,  $-SR_4$ ,  $-COOR_4$ ,  $-COR_4$  y  $-CH_2OH$ , y donde n,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son tal como se han definido en la presente.

De acuerdo con la presente invención, el proceso para sintetizar los compuestos anteriores de fórmula IIa puede comprender los pasos de a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con una mezcla de reactivos (p. ej., ácido metafosfórico, ácido polifosfórico, ésteres del ácido polifosfórico, oxiclorigo de fósforo, trimetilsililpolifosfato o equivalentes de estos en presencia de una base orgánica en un disolvente) para convertir un grupo funcional de tipo alcohol del compuesto anterior en un grupo funcional de tipo fosfoéster y b) convertir el grupo funcional de tipo fosfoéster del intermedio resultante en un grupo funcional de tipo ácido fosfónico haciendo reaccionar el intermedio resultante con un ácido (p. ej., ácido clorhídrico).

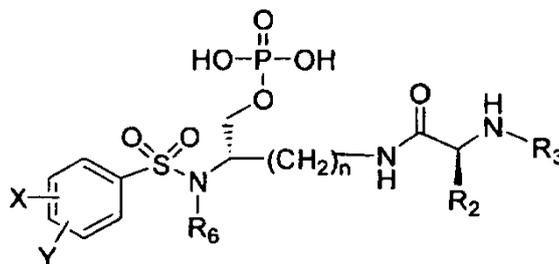
De acuerdo con la presente invención, X, Y, X', Y', n,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son tal como se han definido en la presente.

De acuerdo con la presente invención el paso a) se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C (p. ej., de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C). Más acorde con la presente invención, el paso a) se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto descrito anteriormente en un disolvente polar aprótico (p. ej., tetrahidrofurano, acetonitrilo, DMF, etc.) y fosfato de trietilo, añadiendo a continuación un clorofosfato dialquílico (p. ej., clorofosfato dietílico) y posteriormente el hidruro de un metal (p. ej., hidruro sódico). El paso a) también puede comprender extraer y purificar (aislar) el intermedio resultante

También de acuerdo con la presente invención, el paso b) se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C (p. ej., de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C). Más acorde con la presente invención, el paso b) se puede llevar a cabo disolviendo el intermedio del paso a) en diclorometano anhidro (es decir, un disolvente) y haciéndolo reaccionar con bromuro de trimetilsililo (bromotrimetilsilano). También de acuerdo con la presente invención, el paso b) también puede comprender un paso de eliminación del disolvente para proporcionar por lo tanto el compuesto descrito

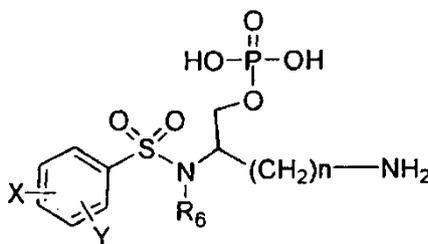
anteriormente.

La presente invención proporciona en un aspecto adicional un proceso mejorado para sintetizar un compuesto de fórmula IIIA:



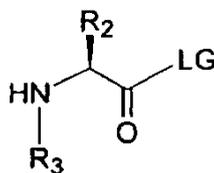
IIIA

- 5 el proceso puede comprender el paso de acilar un compuesto de fórmula XIV:



XIV

con un aminoácido reactivo que tiene la estructura:



- 10 Donde LG representa un grupo saliente que puede ser un halógeno (p. ej., F, Cl, Br, I), una azida, un anhídrido simétrico (p. ej., -OCO-C(R<sub>2</sub>)(NR<sub>3</sub>)) donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como se han descrito en la presente, un anhídrido mixto, un éster activo, una hidroxilamina reactiva (p. ej., N-hidroxisuccinimida), etc., tal como aquellos de uso común en la técnica (Principles of peptide synthesis, M. Bodansky, Springer-Verlag, 1984).

La configuración absoluta del aminoácido puede ser R o S. La forma S puede proporcionar algunos de los compuestos activos descritos en la presente.

- 15 El paso de acilación se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C (p. ej., de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C). Más concretamente, el paso de acilación se puede llevar a cabo a) incrementando la alcalinidad de una solución acuosa que comprenda un compuesto de fórmula XIV (p. ej., con una base, p. ej., hidróxido sódico) hasta aproximadamente un pH de 7-10 y b) añadiendo una solución que comprenda el aminoácido reactivo en un disolvente polar aprótico (p. ej., acetona, THF, acetonitrilo, DMF o cualquier equivalente de estos) y permitiendo la reacción entre el compuesto de fórmula XIV y el aminoácido reactivo mediante agitación durante un periodo de aproximadamente 1-24 horas (o más) a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C. El compuesto de fórmula IIIA se puede aislar mediante extracción de la fase acuosa con un disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo, cloroformo, DCM, MEEK, isobutil metílico, TBDMK, disolventes halogenados o cualquier equivalente químico de estos).

- 25 Se sobreentenderá en la presente que un tiempo de reacción que exceda las 24 horas o que sea ligeramente inferior a 1 hora puede ser adecuado para llevar a cabo la invención.

También se sobreentenderá en la presente que una temperatura que exceda ligeramente los 40 °C o que sea ligeramente inferior a los 0 °C puede ser adecuada para llevar a cabo la invención.

De acuerdo con la presente invención, la proporción del compuesto XIV y del aminoácido reactivo puede variar desde aproximadamente 2:1 hasta 1:2 o más concretamente una proporción de aproximadamente 1:1,1.

De acuerdo con la presente invención, la fase acuosa puede acidificarse antes de someterla a extracción con el disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo). La acidificación de la fase acuosa se puede realizar, por ejemplo, ajustando el pH hasta < 2 con un ácido fuerte (p. ej., soluciones de HCl, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, TFA, etc.).

De acuerdo con la presente invención, el disolvente adecuado puede evaporarse, para proporcionar de esta manera un polvo sustancialmente puro del compuesto de fórmula IIIA.

También de acuerdo con la presente invención, X, Y, X', Y', n, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son tal como se han definido en la presente y pueden ser idénticos en las fórmulas mencionadas anteriormente.

Adicionalmente, cuando X, Y, X', Y', R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> comprenden un grupo reactivo (p. ej., -NH<sub>2</sub>, etc.), se debe sobreentender en la presente que se puede unir de manera transitoria un grupo protector tal como, por ejemplo, un carbamato (p. ej., Boc), una amida (p. ej., Ac), un fosfonato (p. ej., -P(O)(OEt)<sub>2</sub>) durante el proceso de síntesis.

Por lo tanto, cuando X y/o Y son, por ejemplo, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> y/o R<sub>5</sub> también pueden ser un grupo protector seleccionado a partir del grupo constituido, por ejemplo, por un carbamato (p. ej., Boc (tert-butoxicarbonilo)), una amida (p. ej., acetilo), un fosfonato (p. ej., -P(O)(OEt)<sub>2</sub>), que puede estar presente de manera transitoria durante el proceso de síntesis y que se puede convertir en un grupo NH<sub>2</sub> tras la hidrólisis.

De acuerdo con otra realización de la invención, X e Y, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, más específicamente, a partir del grupo constituido por metilo, etilo, H, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

De acuerdo con la presente invención, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, pueden ser, por ejemplo, H o un grupo protector.

Más concretamente, X e Y, idénticos o diferentes, pueden ser, por ejemplo, H, F o NH<sub>2</sub>.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, R<sub>6</sub> puede seleccionarse, más concretamente, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. Más concretamente, R<sub>6</sub> puede ser, por ejemplo, isobutilo.

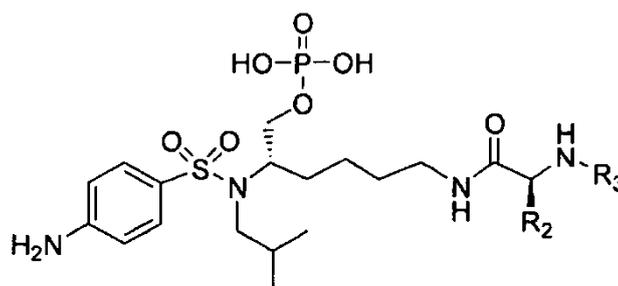
De acuerdo con otra realización más de la invención, R<sub>3</sub> puede ser, más específicamente, un grupo de fórmula R<sub>3A</sub>-CO-, donde R<sub>3A</sub> puede seleccionarse, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej., metilo, etil-, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, tert-butil-CH<sub>2</sub>-, etc.), un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención R<sub>3A</sub> puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono o incluso más concretamente metilo, etilo o propilo.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, R<sub>2</sub> puede ser más concretamente un grupo difenilmetilo (sustituido con X' y/o Y' o no sustituido).

De acuerdo con otra realización más de la invención, R<sub>2</sub> puede ser más concretamente un grupo naftil-1-CH<sub>2</sub>- o naftil-2-CH<sub>2</sub>- (sustituido con X' y/o Y' o no sustituido).

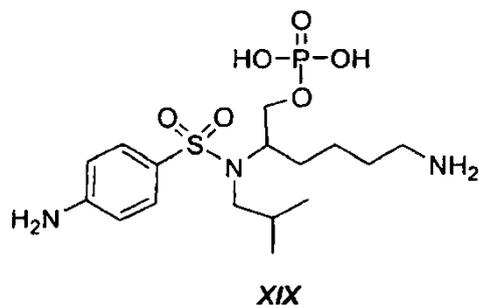
También de acuerdo con una realización adicional, X' e Y', idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>. Más concretamente, X' e Y' pueden ser H.

La presente invención se refiere en uno de sus aspectos adicionales a un proceso mejorado para sintetizar un compuesto de fórmula III:

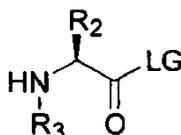


III

el proceso puede comprender los pasos de acilar un compuesto de fórmula XIX:



con un aminoácido reactivo que tiene la estructura:



- 5 donde LG representa un grupo saliente que puede ser un halógeno, p. ej., F, Cl, Br, I, una azida, un anhídrido simétrico (p. ej., -OCO-C(R<sub>2</sub>)(NR<sub>3</sub>)) donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como se han descrito en la presente, un anhídrido mixto, un éster activo, una hidroxilamina reactiva (p. ej., N-hidroxisuccinimida), tal como aquellos de uso común en la técnica (Principles of peptide synthesis, M. Bodansky, Springer-Verlag, 1984, cuyo contenido al completo se incorpora a la presente por referencia).
- 10 La configuración absoluta del aminoácido puede ser R o S. La forma S puede proporcionar algunos de los compuestos activos descritos en la presente.

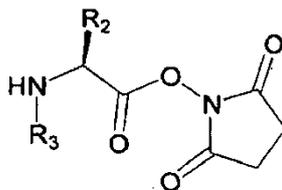
- El paso de acilación se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C (p. ej., de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C). Más concretamente, el paso de acilación se puede llevar a cabo a) incrementando la alcalinidad de una solución acuosa que comprenda un compuesto de fórmula XIX (con una base, p. ej., hidróxido sódico) hasta aproximadamente un pH de 7 y hasta un pH de 10 y b) añadiendo una solución que comprenda el aminoácido reactivo en un disolvente dipolar aprótico (p. ej., acetona, THF, acetonitrilo, etc) y permitiendo la reacción entre el compuesto de fórmula XIX y el aminoácido reactivo mediante agitación de la mezcla durante un periodo de aproximadamente 1 a 24 horas a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C. El compuesto de fórmula III se puede aislar mediante extracción de la fase acuosa con un disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo, cloroformo, DCM, MEEK, cetona isobutil metílica, TBDMK, disolventes halogenados o cualquier equivalente químico de estos).
- 15
- 20

De acuerdo con la presente invención, la proporción del compuesto XIX y del aminoácido reactivo puede variar desde aproximadamente 2:1 hasta 1:2 o más concretamente aproximadamente 1:1,1.

- De acuerdo con la presente invención, la fase acuosa puede acidificarse antes de someterla a extracción con el disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo). La acidificación de la fase acuosa se puede realizar, por ejemplo, ajustando el pH hasta < 2 con un ácido fuerte (p. ej., soluciones de HCl, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, TFA, etc.).
- 25

De acuerdo con la presente invención, el disolvente adecuado puede evaporarse, para proporcionar de esta manera un polvo sustancialmente puro del compuesto de fórmula III.

Un aminoácido reactivo representativo puede incluir, por ejemplo, un compuesto de fórmula:



- 30 De acuerdo con la presente invención, X', Y', R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se han definido en la presente y pueden ser idénticos para las fórmulas mencionadas anteriormente.

De acuerdo con una realización más de la invención, R<sub>3</sub> puede ser, más específicamente, un grupo de fórmula R<sub>3A</sub>-CO-, donde R<sub>3A</sub> puede seleccionarse, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal o

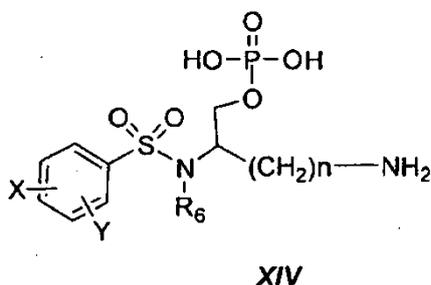
ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej., metilo, etil-, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, tert-butil-CH<sub>2</sub>-, etc.), un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención R<sub>3A</sub> puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono o incluso más concretamente metilo, etilo o propilo.

5 De acuerdo con una realización adicional de la invención, R<sub>2</sub> puede ser, más concretamente, un grupo difenilmetilo (sustituido con X' y/o Y' o no sustituido).

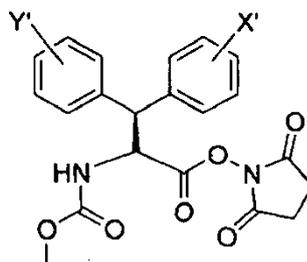
De acuerdo con otra realización más de la invención, R<sub>2</sub> puede ser, más concretamente, un grupo naftil-1-CH<sub>2</sub>- o naftil-2-CH<sub>2</sub>- (sustituido con X' y/o Y' o no sustituido).

10 También de acuerdo con una realización adicional, X' e Y', idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>. Más concretamente, X' e Y' pueden ser H.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para sintetizar un compuesto de fórmula IIA tal como se ha descrito en la presente, donde R<sub>1</sub> es (HO)<sub>2</sub>P(O) y donde R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>OCO, y el proceso puede comprender el paso de acilar un compuesto de fórmula XIV:



15 con un aminoácido reactivo que tiene la siguiente estructura:



De acuerdo con la presente invención, X, Y, X', Y', n, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son tal como se ha definido en la presente y pueden ser idénticos para las fórmulas mencionadas anteriormente.

20 Cuando X, Y, X', Y', R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> comprenden un grupo reactivo (p. ej., -NH<sub>2</sub>, etc.), se debe sobreentender en la presente que se puede unir de manera transitoria un grupo protector tal como, por ejemplo, un carbamato (p. ej., Boc), una amida (p. ej., Ac), un fosfonato (p. ej., -P(O)(OEt)<sub>2</sub>) durante el proceso de síntesis.

25 Por lo tanto, cuando X y/o Y son, por ejemplo, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> y/o R<sub>5</sub> también pueden ser un grupo protector seleccionado a partir del grupo constituido, por ejemplo, por un carbamato (p. ej., Boc (tert-butoxicarbonilo)), una amida (p. ej., acetilo), un fosfonato (p. ej., -P(O)(OEt)<sub>2</sub>), que puede estar presente de manera transitoria durante el proceso de síntesis y que se puede convertir en un grupo NH<sub>2</sub> tras la hidrólisis.

30 El paso de acilación se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C (p. ej., de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C). Más concretamente, el paso de acilación se puede llevar a cabo a) incrementando la alcalinidad de una solución acuosa que comprenda un compuesto de fórmula XIV (con una base, p. ej., hidróxido sódico) hasta aproximadamente un pH de 7 y hasta aproximadamente un pH de 10 y b) añadiendo una solución que comprenda el aminoácido reactivo en un disolvente dipolar aprótico (p. ej., acetona, THF, acetonitrilo o un equivalente de estos) y permitiendo la reacción entre el compuesto de fórmula XIV y el aminoácido reactivo mediante agitación durante un periodo de 1 a 24 horas o más a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C. El compuesto de fórmula IIA se puede aislar mediante extracción de la fase acuosa con un disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo, cloroformo, DCM, MEEK, cetona isobutil metílica, TBDMK, disolventes halogenados o cualquier equivalente químico de estos).

De acuerdo con la presente invención, la proporción del compuesto XIX y del aminoácido reactivo puede variar

desde aproximadamente 2:1 hasta 1:2 o más concretamente una proporción de aproximadamente 1:1,1.

De acuerdo con la presente invención, la fase acuosa puede acidificarse antes de someterla a extracción con el disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo). La acidificación de la fase acuosa se puede realizar, por ejemplo, ajustando el pH hasta < 2 con un ácido fuerte (p. ej., soluciones de HCl, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, TFA, etc.).

- 5 De acuerdo con la presente invención, el disolvente adecuado puede evaporarse, para proporcionar de esta manera un polvo sustancialmente puro del compuesto de fórmula IIA.

De acuerdo con otra realización de la invención, X e Y, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, más específicamente, a partir del grupo constituido por metilo, etilo, H, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

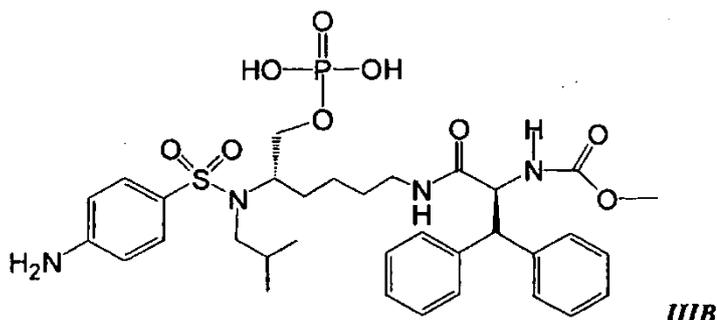
- 10 De acuerdo con la presente invención, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, pueden ser, por ejemplo, H, tert-butoxicarbonilo, etc.

Más concretamente, X e Y, idénticos o diferentes, pueden ser, por ejemplo, H, F o NH<sub>2</sub>.

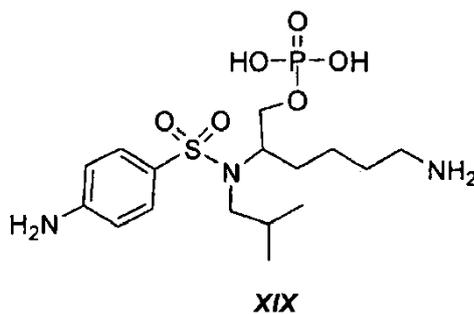
De acuerdo con una realización adicional de la invención, R<sub>6</sub> puede seleccionarse, más concretamente, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. Más concretamente, R<sub>6</sub> puede ser, por ejemplo, isobutilo.

- 15 También de acuerdo con otra realización más, X' e Y', idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>. Más concretamente, X' e Y' pueden ser H.

De acuerdo con una realización de la presente invención, un compuesto PL-461 de fórmula IIIB:

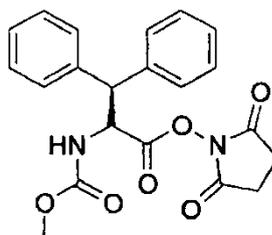


se puede sintetizar utilizando un proceso que comprende el paso de acilar un compuesto de fórmula XIX



20

con un aminoácido reactivo de fórmula:



El paso de acilación se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0

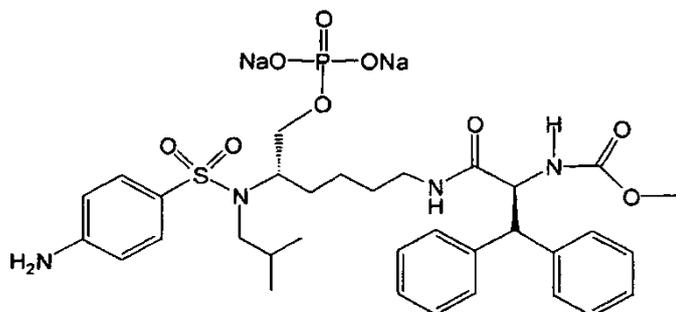
5 °C a aproximadamente 40 °C (p. ej., de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C). Más concretamente, el paso de acilación se puede llevar a cabo a) incrementando la alcalinidad de una solución acuosa que comprenda un compuesto de fórmula XIX (p. ej., con una base, p. ej., hidróxido sódico) hasta aproximadamente un pH de 7 y hasta aproximadamente un pH de 10 y b) añadiendo una solución que comprenda el aminoácido reactivo en un disolvente dipolar aprótico (p. ej., acetona, THF, acetonitrilo o cualquier equivalente de estos) y permitiendo la reacción entre el compuesto de fórmula XIX y el aminoácido reactivo mediante agitación durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas o más a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C. El compuesto PL-461 se puede aislar mediante extracción de la fase acuosa con un disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo, cloroformo, DCM, MEEK, cetona isobutil metílica, TBDMK, disolventes halogenados o cualquier equivalente químico de estos).

De acuerdo con la presente invención, la proporción del compuesto XIX y del aminoácido reactivo puede variar desde aproximadamente 2:1 hasta 1:2 o más concretamente en una proporción de aproximadamente 1:1,1.

De acuerdo con la presente invención, la fase acuosa puede acidificarse antes de someterla a extracción con el disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo). La acidificación de la fase acuosa se puede realizar, por ejemplo, ajustando el pH hasta < 2 con un ácido fuerte (p. ej., soluciones de HCl, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, TFA, etc.).

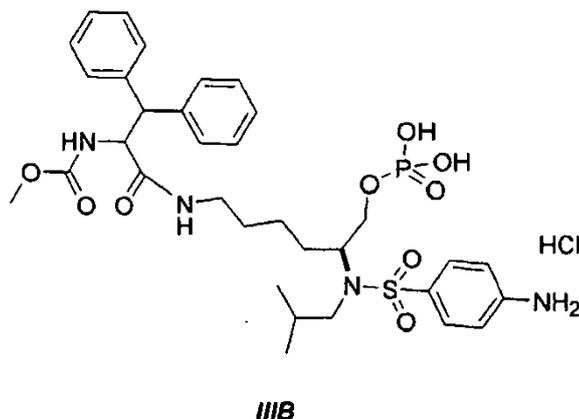
De acuerdo con la presente invención, el disolvente adecuado puede evaporarse, para proporcionar de esta manera un polvo sustancialmente puro del compuesto PL-461.

Más acorde con la presente invención, un compuesto PL-462 de fórmula:



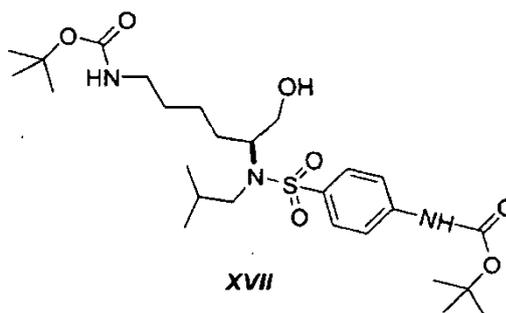
20 se puede sintetizar utilizando un proceso que puede comprender el paso de hacer reaccionar un ácido libre de PL-461 con una base sódica. Se pueden preparar otras sales de metales alcalinos tratando el compuesto PL-461 con la correspondiente base del metal alcalino. También de acuerdo con la presente invención, los metales divalentes tales como Ca, Mg, Zn, etc. (p. ej., como sales de acetato) se pueden utilizar para preparar las correspondientes sales de PL-462.

25 Más concretamente, la presente invención se refiere a un proceso para preparar el compuesto de fórmula IIIB (PL-461):

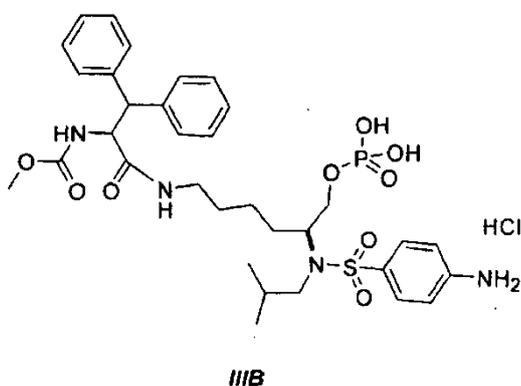


el proceso puede comprender los pasos de:

- a) fosforilar un compuesto de fórmula XVII

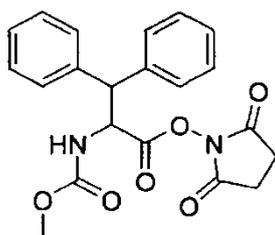


- 5 b) hidrolizar el compuesto del paso a) en presencia de ácido clorhídrico concentrado para proporcionar una sal de tipo clorhidrato hidrosoluble del monoéster del ácido fosfórico, y;  
 c) acilar el compuesto del paso b) comprendido en una solución acuosa con un aminoácido reactivo adecuado tal como se ha descrito en la presente para proporcionar el monoéster fosfato de fórmula IIIB:

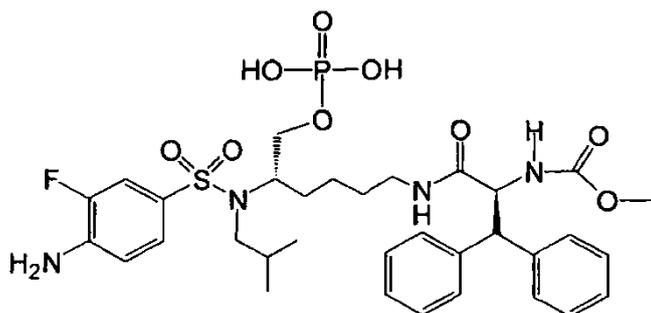


- 10 De acuerdo con la presente invención, el disolvente dipolar aprótico puede ser, por ejemplo, cetona isobutil metílica o acetona.

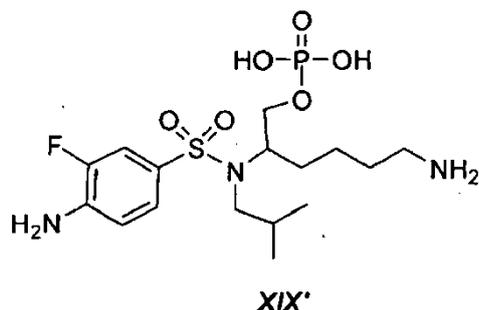
De acuerdo con la presente invención, el aminoácido reactivo adecuado puede ser, por ejemplo, un compuesto de fórmula:



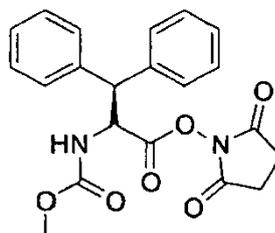
- 15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, un compuesto PL-515 de fórmula:



puede sintetizarse utilizando un proceso que puede comprender el paso de acilar un compuesto de fórmula XIX':



con un aminoácido reactivo de fórmula:



- 5 El paso de acilación se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C (p. ej., de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C). Más concretamente, el paso de acilación se puede llevar a cabo a) incrementando la alcalinidad de una solución acuosa que comprenda un compuesto de fórmula XIX' (p. ej., con una base, p. ej., hidróxido sódico) hasta aproximadamente un pH de 7 y hasta aproximadamente un pH de 10 y b) añadiendo una solución que comprenda el aminoácido reactivo en un disolvente dipolar aprótico (p. ej., acetona, THF, acetonitrilo o cualquier equivalente de estos) y permitiendo la reacción entre el
- 10 compuesto de fórmula XIX' y el aminoácido reactivo mediante agitación durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C. El compuesto PL-515 se puede aislar mediante extracción de la fase acuosa con un disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo, cloroformo, DCM, MEEK, TBDMK, cetona isobutil metílica, disolventes halogenados o cualquier equivalente de
- 15 estos).

De acuerdo con la presente invención, la proporción del compuesto XIX' y del aminoácido reactivo puede variar desde aproximadamente 2:1 hasta 1:2 o más concretamente en una proporción de aproximadamente 1:1.1.

- 20 De acuerdo con la presente invención, la fase acuosa puede acidificarse antes de someterla a extracción con el disolvente adecuado. La acidificación de la fase acuosa se puede realizar, por ejemplo, ajustando el pH hasta < 2 con un ácido fuerte (p. ej., soluciones de HCl, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, TFA, etc.).

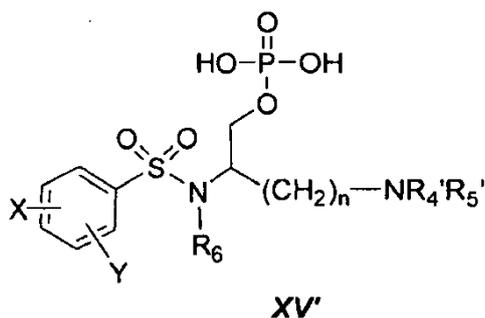
De acuerdo con la presente invención, el disolvente adecuado puede evaporarse, para proporcionar de esta manera un polvo sustancialmente puro del compuesto PL-515.

Se puede preparar una sal de PL-515 con un metal alcalino tal como se ha indicado para PL-462.

- 25 Como alternativa, se puede generar PL-515 mediante fluoración selectiva (p. ej., utilizando un compuesto electrófilo fluorante) del compuesto PL-461.

En otros aspectos, la presente invención proporciona intermedios novedosos, su síntesis y su uso en la preparación de compuestos a base de lisina, derivados y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a intermedios de fórmula XV' útiles para generar varios compuestos descritos en la presente incluidos sus derivados y las sales farmacéuticamente aceptables de estos;



donde n puede ser 3 o 4,

donde X e Y, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH o X e Y en conjunto definen un grupo alquilendioxi seleccionado a partir del grupo constituido por un grupo metilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-,

donde R<sub>6</sub> se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica,

donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo protector seleccionado a partir del grupo constituido por un carbamato (p. ej., Boc), una amida (p. ej., Ac), un fosfonato (p. ej., -P(O)(OEt)<sub>2</sub>),

donde R<sub>4</sub>' y R<sub>5</sub>', idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo protector seleccionado a partir del grupo constituido por un carbamato (p. ej., Boc), una amida (p. ej., Ac), un fosfonato (p. ej., -P(O)(OEt)<sub>2</sub>),

La presente invención, por lo tanto, proporciona un compuesto de fórmula XV' donde n puede ser, más concretamente, 4.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula XV' donde X e Y, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, más específicamente, a partir del grupo constituido por metilo, etilo, H, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

De acuerdo con la presente invención, al menos uno de los grupos R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> es un grupo protector.

De acuerdo con la presente invención, X e Y, idénticos o diferentes, pueden ser por ejemplo H, F o NH<sub>2</sub>.

De acuerdo con la presente invención, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, pueden ser, por ejemplo, H o un grupo protector.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula XV' donde R<sub>4</sub>' y R<sub>5</sub>', idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H y un grupo protector.

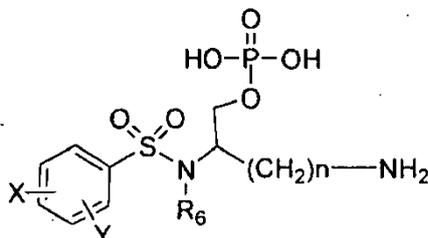
La presente invención además proporciona un compuesto de fórmula XV' donde R<sub>6</sub> se puede seleccionar, más concretamente, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención, R<sub>6</sub> puede ser, por ejemplo, isobutilo.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención incluyen, sin carácter limitante, los siguientes:

- un compuesto de fórmula XV' donde n es 4, X es NH<sub>2</sub>, Y es H o F, X' es H, Y' es H, R<sub>4</sub>, es H y R<sub>5</sub>, es H y R<sub>6</sub> es isobutilo;
- un compuesto de fórmula XV' donde n es 4, X es 4-NH<sub>2</sub>, Y es H, X' es H, Y' es H, R<sub>4</sub>' es H y R<sub>5</sub>', y R<sub>6</sub> es isobutilo;
- un compuesto de fórmula XV', donde n es 4, X es 4-NH<sub>2</sub>, Y es 3-F, X' es H, Y' es H, R<sub>4</sub>' es H y R<sub>5</sub>', y R<sub>6</sub> es isobutilo;
- un compuesto de fórmula XV' donde n es 4, X es NH<sub>2</sub>, Y es H o F, X' es H, Y' es H, R<sub>4</sub>' es H y R<sub>5</sub>' es un grupo protector y R<sub>6</sub> es isobutilo;
- un compuesto de fórmula XV' donde n es 4, X es NH<sub>2</sub>, Y es H o F, X' es H, Y' es H, R<sub>4</sub>, es H, R<sub>5</sub>' es H y R<sub>6</sub> es isobutilo;
- un compuesto de fórmula XV' donde n es 4, X es 4-NH<sub>2</sub>, Y es H, X' es H, Y' es H, R<sub>4</sub>' es H, R<sub>5</sub>' es un grupo

protector y  $R_6$  es isobutilo;

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a intermedios de fórmula XVI útiles para generar varios compuestos descritos en la presente, incluidos sus derivados y las sales farmacéuticamente aceptables de estos;



**XIV**

- 5 donde  $n$  puede ser 3 o 4,  
 donde  $X$  e  $Y$ , idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por  $H$ , un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_4R_5$ ,  $-NHCOR_4$ ,  $-OR_4$ ,  $-SR_4$ ,  $-COOR_4$ ,  $-COR_4$  y  $-CH_2OH$  o  $X$  e  $Y$  en conjunto definen un grupo alquilendioxi seleccionado a partir del grupo  
 10 constituido por un grupo metilendioxi de fórmula  $-OCH_2O-$  y un grupo etilendioxi de fórmula  $-OCH_2CH_2O-$ ,  
 donde  $R_6$  se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica y,  
 15 donde  $R_4$  y  $R_5$ , idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por  $H$ , un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo protector seleccionado a partir del grupo constituido por un carbamato (p. ej.,  $Boc$ ), una amida (p. ej.,  $Ac$ ), un fosfonato (p. ej.,  $-P(O)(OEt)_2$ ).

La presente invención, por lo tanto, proporciona un compuesto de fórmula XIV donde  $n$  puede ser, más concretamente, 4.

- 20 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula XIV donde  $X$  e  $Y$ , idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, más específicamente, a partir del grupo constituido por metilo, etilo,  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$  y  $-NR_4R_5$ .

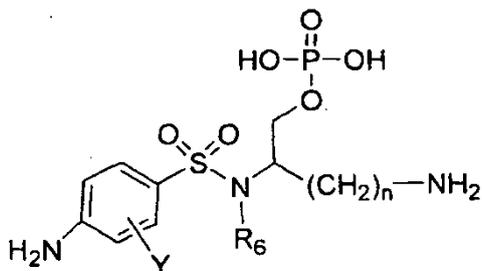
De acuerdo con la presente invención, al menos uno de los grupos  $R_4$  o  $R_5$  es un grupo protector.

De acuerdo con la presente invención,  $X$  e  $Y$ , idénticos o diferentes, pueden ser por ejemplo  $H$ ,  $F$  o  $NH_2$ .

- 25 De acuerdo con la presente invención,  $R_4$  y  $R_5$ , idénticos o diferentes, pueden ser, por ejemplo,  $H$  o un grupo protector.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula XIV donde  $R_6$  se puede seleccionar, más concretamente, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención,  $R_6$  puede ser, por ejemplo, isobutilo.

- 30 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a intermedios de fórmula XV útiles para generar varios compuestos descritos en la presente, incluidos sus derivados y las sales farmacéuticamente aceptables de estos;



**XV**

donde  $n$  puede ser 3 o 4,  
 donde  $Y$  se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por  $H$ , un grupo alquilo lineal de 1 a 6

átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH; donde R<sub>6</sub> se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica, y

5 donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y tert-butoxicarbonilo.

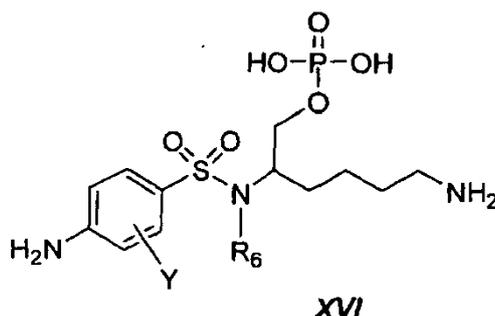
10 La presente invención, por lo tanto, proporciona un compuesto de fórmula XV donde n puede ser, más concretamente, 4.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula XV donde Y se puede seleccionar, más específicamente, a partir del grupo constituido por metilo, etilo, H, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

De acuerdo con la presente invención, Y puede ser por ejemplo H, F, Cl o Br. Más concretamente, Y puede estar en la posición 3. Por ejemplo, Y puede ser 3-F.

15 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula XV donde R<sub>6</sub> se puede seleccionar, más concretamente, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención, R<sub>6</sub> puede ser, por ejemplo, isobutilo.

20 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a intermedios de fórmula XVI útiles para generar varios compuestos descritos en la presente, incluidos sus derivados y las sales farmacéuticamente aceptables de estos;



donde Y se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH;

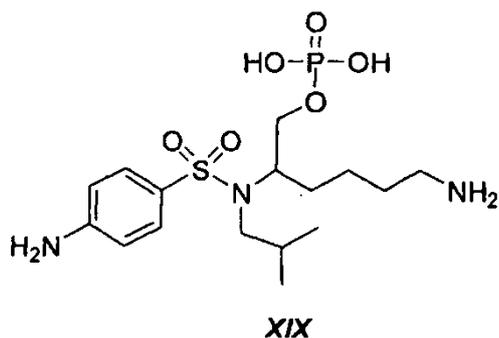
25 donde R<sub>6</sub> se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica, y donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y tert-butoxicarbonilo.

30 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula XVI donde Y se puede seleccionar, más específicamente, a partir del grupo constituido por metilo, etilo, H, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

De acuerdo con la presente invención, Y puede ser por ejemplo H, F, Cl o Br.

35 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula XVI donde R<sub>6</sub> se puede seleccionar, más concretamente, a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención, R<sub>6</sub> puede ser, por ejemplo, isobutilo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se refiere más concretamente a un intermedio de fórmula XIX



En otro aspecto adicional más, la presente invención se refiere al uso de al menos un intermedio de fórmula XIV, XV, XV', XVI, XIX y/o XIX' en la producción de un fármaco (o composición farmacéutica) que comprenda al menos un compuesto descrito en la presente así como derivados y sales farmacéuticamente aceptables de este.

- 5 Las expresiones “proteasa del VIH” y “aspartil proteasa del VIH” se usan indistintamente e incluyen la aspartil proteasa codificada por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 o 2.

Las expresiones “portador farmacéuticamente aceptable”, “adyuvante farmacéuticamente aceptable” y “vehículo fisiológicamente aceptable” se refieren a un adyuvante o portador atóxicos que se pueden administrar al paciente junto con uno o más compuestos de la presente invención y que no anulan la actividad farmacológica de estos.

- 10 Un “derivado farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (p. ej., sal amónica, etc.), éster o sal de un éster de este tipo, de un compuesto de esta invención o cualquier otro compuesto que, tras su administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo antivíricamente activos de este.

- 15 En la presente se sobreentenderá que un “grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono” incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

En la presente se sobreentenderá que un “grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono” incluye, por ejemplo, sin carácter limitante, isobutilo, tert-butilo, 2-pentilo, 3-pentilo, etc.

En la presente se sobreentenderá que un “grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono” incluye, por ejemplo, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclociclohexilo (es decir, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

- 20 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere tanto a una sal de adición con una base como a una sal de adición con un ácido.

Se pretende que la expresión “sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptables” se aplique a cualquier sal de adición con un ácido atóxico orgánico o inorgánico de un compuesto básico o cualquiera de sus intermedios. Los ácidos inorgánicos representativos que forman sales adecuadas incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y sales de ácidos y metales tales como el monohidrogenoortofosfato sódico e hidrogenosulfato potásico. Los ácidos orgánicos representativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarboxílicos. Algunos ejemplos de tales ácidos son, por ejemplo, el ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y ácidos sulfónicos tales como el ácido metanosulfónico y 2-hidroxietanosulfónico. Este tipo de sales pueden existir tanto en una forma hidratada como sustancialmente anhidra.

- 35 Se pretende que la expresión “sales de adición con una base farmacéuticamente aceptables” se aplique a cualesquiera sales de adición con una base atóxica orgánica o inorgánica de un compuesto o cualquiera de sus intermedios. Las bases representativas que forman sales adecuadas incluyen los hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como los hidróxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio o bario; amoniaco y aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como la metilamina, dimetilamina, trimetilamina y picolina. Con estos compuestos se pueden formar tanto las sales mono- como las dibásicas.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen las sales de un metal alcalino (p. ej., sodio), metal alcalinotérreo (p. ej., magnesio), amonio y N-(C<sub>1-4</sub> alquilo)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

- 40 Los compuestos de esta invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, un único enantiómero, mezclas diastereoméricas y diastereoisómeros individuales. En la presente invención se incluyen expresamente todos estos tipos de formas

isoméricas de estos compuestos. Cada carbono estereogénico puede tener la configuración R o la S.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellos derivados de las bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de este tipo de sales de ácidos incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilhidrogenosulfato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftilsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, perclorato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicylato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

- 5
- 10 Esta invención también tiene en cuenta la cuaternización de cualquier grupo que contenga un nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente. El nitrógeno básico se puede cuaternizar con cualesquiera agentes conocidos por aquellos expertos en la técnica incluidos, por ejemplo, los haluros de alquilo inferiores tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo incluidos los sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo and diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, y haluros de aralquilo incluidos los bromuros de bencilo y fenetilo. Mediante una cuaternización de este tipo se pueden obtener productos solubles en agua o en aceite o dispersables.
- 15

En la presente se debe sobreentender que, si un "intervalo" o "grupo de sustancias" se mencionan respecto a una característica particular (p. ej., temperatura, concentración, tiempo y similares) de la presente invención, la presente invención se refiere a todos y cada uno de los miembros específicos y a la combinación de subintervalos o subgrupos contenidos en esta, cualesquiera que estos sean, y los incorpora explícitamente a la presente. Por lo tanto, cualquier intervalo o grupo específico se debe considerar como una manera abreviada de referirse a todos y cada uno de los miembros de un intervalo o grupo individualmente así como a cada uno y todos los subintervalos y subgrupos posibles englobados en esta; y de manera similar con respecto a cualquier subintervalo o subgrupo contenido en esta. Por lo tanto, por ejemplo:

- 25
- con respecto al número de átomos de carbono, la mención del intervalo de 1 a 6 átomos de carbono se sobreentenderá en la presente que incorpora todos y cada uno de los números individuales de átomos de carbono así como los subintervalos tales como, por ejemplo, 1 átomo de carbono, 3 átomos de carbono, de 4 a 6 átomos de carbono, etc.
- 30
- con respecto al tiempo de reacción, un tiempo de entre 1 y 24 horas o más, se sobreentenderá en la presente que incorpora específicamente a la presente todos y cada uno de los tiempos individuales, así como los subintervalos entre 1 y 24 horas, ambas incluidas, como, por ejemplo, 1.5 horas, 12 horas, 22.25 horas, etc.,
- 35
- con respecto a un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, se sobreentenderá en la presente que incorpora específicamente a la presente todas y cada una de las temperaturas individuales, así como los subintervalos, entre 0 °C y 40 °C; ambos incluidos, tales como, por ejemplo, 4 °C, 4.5 °C, 16 °C, 20 °C, 22 °C, 32.7 °C, etc.,
- 40
- un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C también incluye, por ejemplo, intervalos de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 35 °C, entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 30 °C, entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 22 °C, entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 25 °C, etc.,
  - y de manera similar con respecto a otros parámetros tales como concentraciones, elementos, etc...

En particular, en la presente se sobreentenderá que cada una de las fórmulas de los compuestos incluye todos y cada uno de los compuestos individuales descritos de esta manera así como todas y cada una de las posibles clases o subgrupos o subclases de compuestos donde tal clase o subclase se define en el sentido de incluir positivamente compuestos particulares y de excluir compuestos particulares o una combinación de estos; por ejemplo, una definición excluyente para la fórmula (p. ej., I) puede leerse tal como sigue: "siempre que uno de los grupos A o B sea -COOH y el otro sea H, -COOH no ocupará la posición 4'."

También se sobreentenderá en la presente 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.

## 50 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En los dibujos que ilustran las realizaciones representativas de la presente invención:

La Fig. 1 es una imagen al microscopio del compuesto PL-462 en solución acuosa (amplificación de 200X) y

La Fig. 2 es un diagrama que representa la curva de valoración de PL-462 con NaOH.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

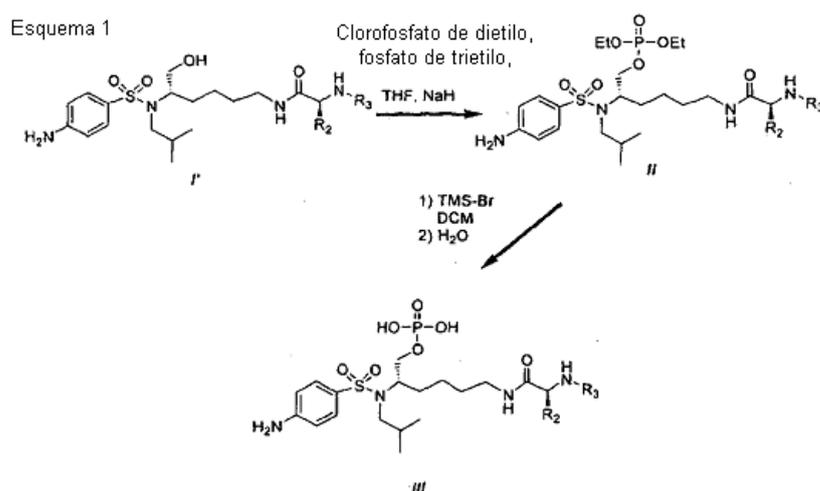
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando técnicas convencionales a partir de materiales de partida que se pueden adquirir fácilmente. A continuación se presentan las descripciones detalladas de estas estrategias. Sin embargo, en los esquemas 2B, 2C y 2D posteriores se describen más concretamente procesos mejorados.

El esquema 1 ilustra un ejemplo genérico de la preparación del monoéster fosfato III derivado de un alcohol primario (remítase a I), un compuesto de inhibidores de la proteasa del VIH (remítase al ejemplo I (pasos G y H) en la sección experimental de este documento como un ejemplo específico de esta síntesis).

10 Nota:

a)  $R_2$  y  $R_3$  son tal como se han definido en la presente.

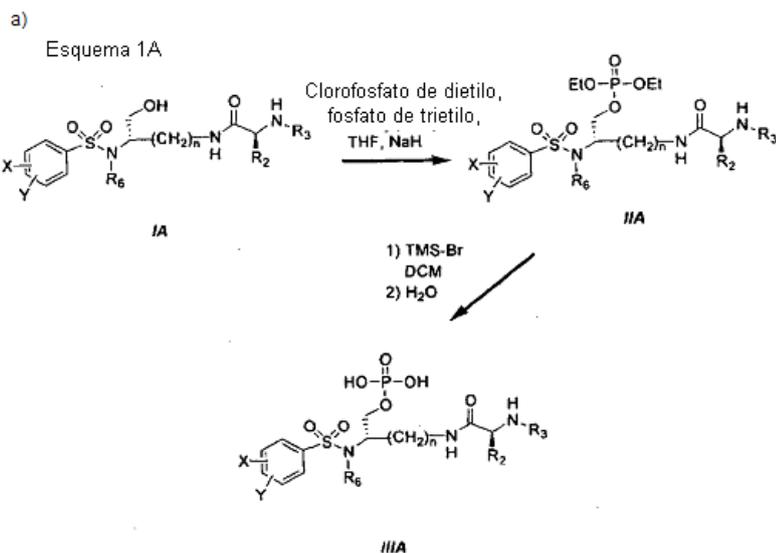
La síntesis del monoéster fosfato III puede emplear como material de partida un inhibidor de la aspartil proteasa del VIH (I', remítase a la patente de los EE. UU. N.º 6.632.816 (identificado como I)). El fosfotriéster dietílico II se obtuvo con un buen rendimiento tras el tratamiento con clorofosfato dietílico e hidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y trietilfosfato. A continuación, la adición de bromuro de trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto III con rendimientos de buenos a excelentes.



El esquema 1A representa otro ejemplo genérico de la preparación del monoéster fosfato IIIA derivado de un alcohol primario (remítase a IA), un compuesto de inhibidores de la proteasa del VIH.

20 Nota:

a)  $n$ , X, Y,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_6$  son tal como se han definido en la presente.



La síntesis del monoéster fosfato **IIIA** se lleva a cabo tal como se ha descrito en la preparación de **III** (esquema 1).

El esquema 2A ilustra un ejemplo genérico de la preparación del monoéster fosfato **III**, un compuesto de inhibidores de la proteasa del VIH, con un enfoque diferente y que comienza con la (3S)-3-isobutilaminoazepan-2-ona (**IV**).

5 Nota:

a)  $R_2$  y  $R_3$  son tal como se han definido en la presente.

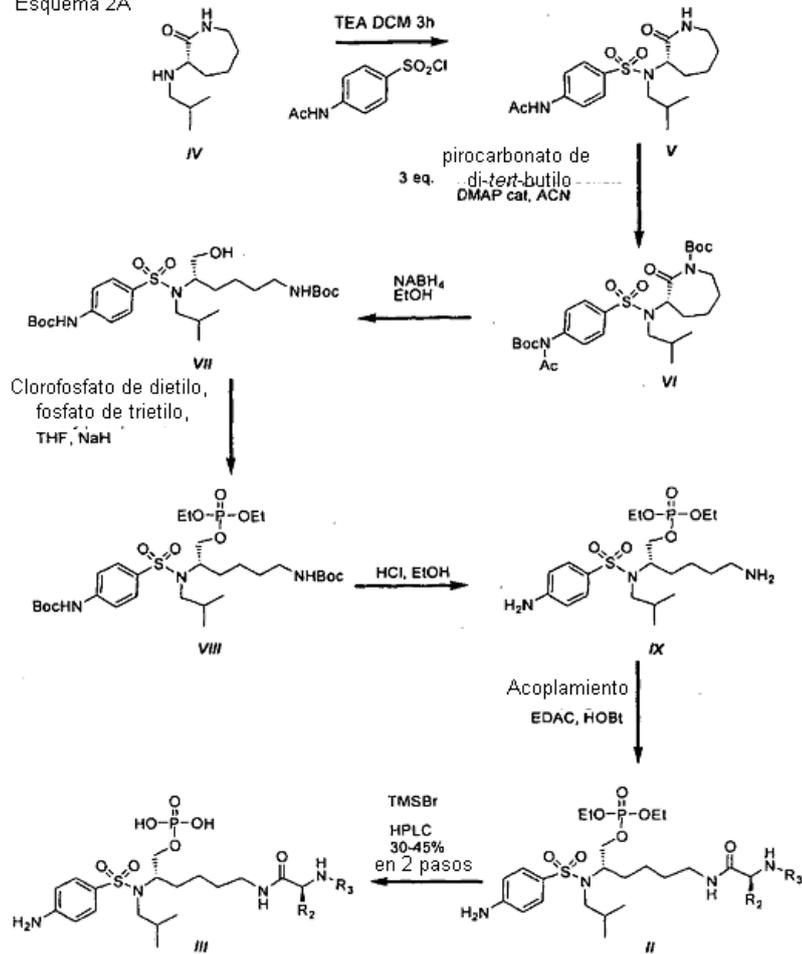
Tal como se muestra en el esquema 2A, el derivado de tipo monoéster fosfato **III** se obtuvo a partir de la (3S)-3-isobutilaminoazepan-2-ona (**IV**) en una secuencia de reacción de siete pasos. Inicialmente, la (2S)-3-isobutilaminoazepan-2-ona (**IV**) se sulfonó con cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo en presencia de trietilamina en diclorometano para obtener el compuesto **V** con rendimientos excelentes. El derivado **VI** se obtuvo cuantitativamente tras el tratamiento de **V** con di-tert-butilpirocarbonato y DMAP en acetonitrilo. La apertura reductora del anillo con borohidruro sódico en etanol condujo al intermedio clave **VII** con buen rendimiento. El fosfotriéster dietílico **VIII** se obtuvo con buen rendimiento tras el tratamiento con clorofosfato dietílico e hidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y trietilfosfato. Los grupos protectores de tipo Boc se eliminaron tras el tratamiento con HCl en etanol para obtener el compuesto **IX** cuantitativamente (T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective groups in Organic Synthesis, 3.<sup>a</sup> edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999). A continuación, el acoplamiento del grupo amino libre presente en el intermedio **IX** con diferentes aminoácidos sintéticos en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAC) condujo al derivado **II** con rendimientos de buenos a excelentes. Finalmente, la adición de bromuro de trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto **III** con rendimientos de buenos a excelentes.

10

15

20

Esquema 2A

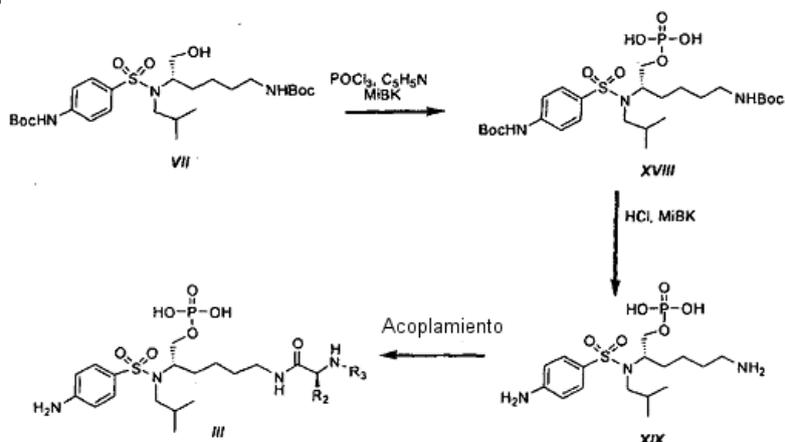


Como alternativa, también se ha observado que la utilización de oxiclorigo de fósforo en la reacción con el intermedio VII proporciona, tras la hidrólisis de los grupos carbamato y la acilación de la amina primaria libre resultante, el monoéster fosfato III tan solo en tres pasos. Este proceso mejorado proporcionó un 50-55% de III (esquema 2B).

5

Desde un punto de vista industrial, la secuencia ofrece un proceso ventajosamente menos caro, menos complejo y más corto para la preparación de III y utiliza compuestos químicos que son menos dañinos para el medio ambiente.

Esquema 2B



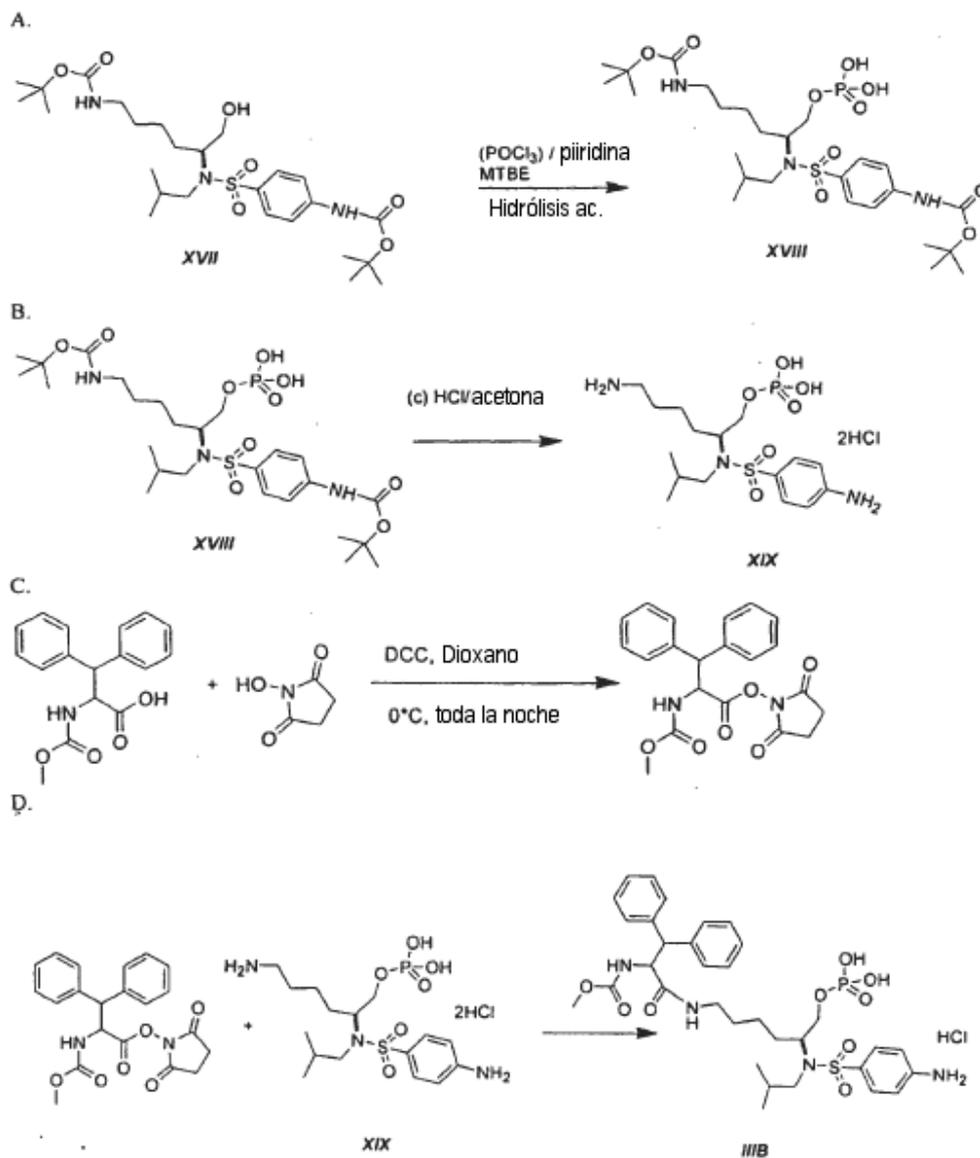
La fosforilación de **VII** se llevó a cabo con oxicloruro de fósforo en presencia de una base, normalmente una base orgánica tal como piridina, en un disolvente dipolar aprótico tal como cetona isobutil metílica o acetona. El compuesto **XVIII**, se recuperó con un rendimiento comprendido entre un 70 y un 80%.

- 5 La hidrólisis del grupo protector de tipo carbamato realizada, por ejemplo, en cetona isobutil metílica a 50 °C o en cetona tert-butil metílica a 55 °C en presencia de ácido clorhídrico concentrado, proporciona la sal clorhídrica hidrosoluble del monoéster fosfato **XIX** con un rendimiento de bueno a excelente. La acilación de **XIX** con un aminoácido se llevó a cabo en condiciones acuosas tal como lo publicaron Anderson et al. en la J. Am. Chem. Soc. 1964, 1839 y proporcionó el compuesto **III** con un buen rendimiento. La utilización de un disolvente de tipo cetona
- 10 tert-butil metílica puede facilitar la extracción directa de este intermedio en la fase acuosa.

- La solución acuosa de pH controlado anterior puede, por ejemplo, tratarse con el éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido 2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropiónico. El ácido libre del compuesto PL-461 se puede precipitar de la mezcla de reacción acidificando con ácido clorhídrico acuoso diluido. Finalmente, PL-461 ( $\text{Na}$ )<sub>2</sub> se puede obtener por
- 15 recristalización del ácido libre de PL-461 crudo en una solución acuosa de cloruro sódico al 1% a un pH de 9-10 (81% de rendimiento).

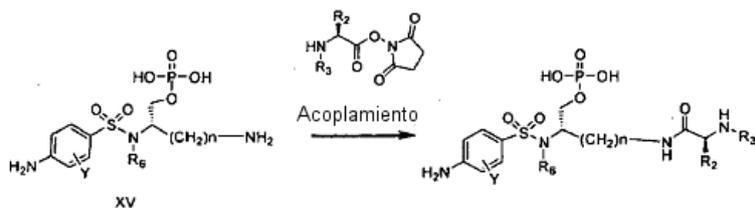
El esquema 2C presenta la síntesis de un compuesto específico; el éster metílico del ácido (1-{5-[4-aminobencenosulfonyl]isobutilamino}-6-fosfonooxihexilcarbamoil)-2,2-difeniletíl)carbámico (**IIIB**: PL-461) basado en la síntesis general presentada en el esquema 2B.

Esquema 2 C



El esquema 2D presenta la utilización de un compuesto intermedio de fórmula XV en la síntesis de compuestos a base de lisina descritos en la presente.

Esquema 2D



5

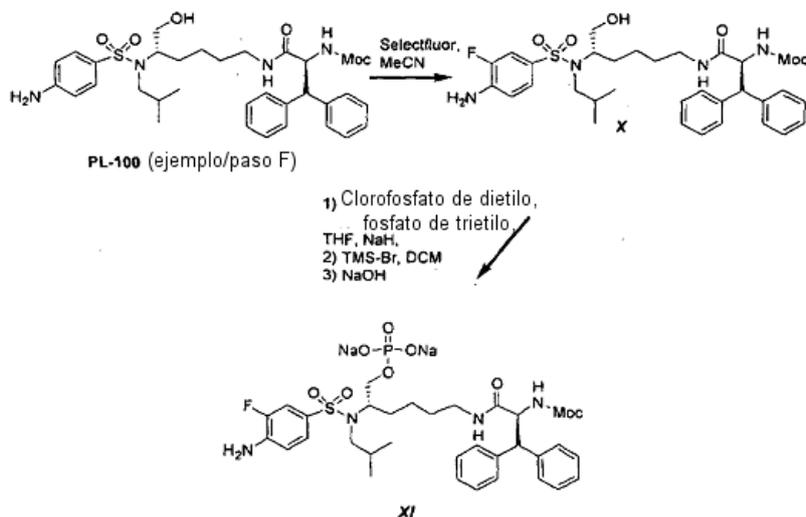
Se prefieren los esquemas de síntesis 2B, 2C y 2D frente al esquema de síntesis 1, debido a que la fosforilación completa del intermedio (compuesto I) con clorofosfato dietílico no es atómicamente económica. Además, la eliminación hidrolítica concomitante de los cuatro grupos éster y la N-defosforilación del intermedio resultante necesitan un exceso del corrosivo y peligroso bromotrimetilsilano (hasta 4 L por kg de producto tratado) en un gran

volumen de diclorometano. Como consecuencia, el aislamiento y purificación de este intermedio son técnicamente complejos.

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

Por lo tanto, el tratamiento de **PL-100** con Selectfluor™ en acetonitrilo proporcionó el derivado **X** con un 38% de rendimiento. La introducción del grupo monoéster fosfato se realizó tal como se ha descrito previamente en el esquema 1 y el 2A. En primer lugar, se obtuvo el intermedio de tipo fosfotriéster dietílico con un buen rendimiento tras el tratamiento con clorofosfato dietílico e hidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y trietilfosfato. En segundo lugar, la adición de bromuro de trimetilsililo en diclorometano (DCM) proporcionó el compuesto de tipo monoéster fosfato con rendimientos de buenos a excelentes. El producto final **XI** se obtuvo fácilmente tras el tratamiento del monoéster fosfato con una solución de hidróxido sódico con buenos rendimientos.

Esquema 3

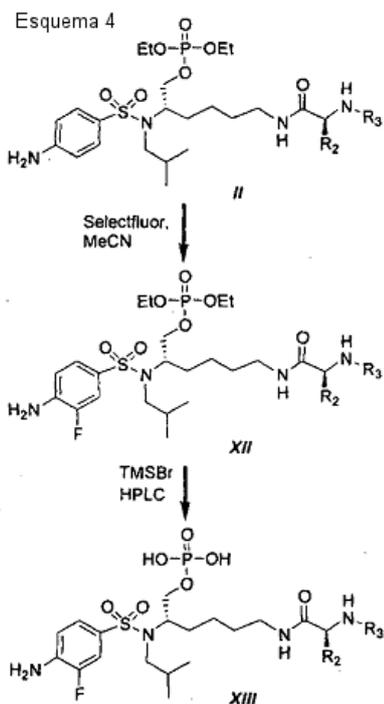


El esquema 4 ilustra un ejemplo genérico la transformación de un fosfotriéster **II** en su análogo fluorado **XIII** en una secuencia de reacción de dos pasos. Este ejemplo genérico representa una segunda estrategia para la síntesis de compuestos fluorados de esta invención. En este caso, el átomo de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

Nota:

a)  $R_2$  y  $R_3$  son tal como se han definido en la presente.

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



Como comprenderá el experto en la técnica, no se pretende que los esquemas sintéticos anteriores constituyan una lista exhaustiva de todos los medios por los cuales el compuesto descrito y reivindicado en esta solicitud se puede sintetizar sino que únicamente representa una ejemplificación de unos métodos de síntesis entre otros. Otros métodos serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos de esta invención se pueden modificar añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico determinado (p. ej., sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción.

Tal como se ha discutido anteriormente, los compuestos novedosos pueden liberar los principios activos que son ligandos excelentes para las aspartil proteasas, por ejemplo, la proteasa del VIH. En consecuencia, estos compuestos son, mediante la liberación del principio activo, capaces de actuar sobre los eventos de las etapas tardías de la replicación y de inhibirlos, es decir, el procesamiento de las poliproteínas víricas por parte de la proteasa codificada por el VIH. Los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben ventajosamente la capacidad del virus VIH-1 para infectar los linfocitos T humanos inmortalizados a lo largo de un período de días, tal como se ha determinado mediante un ensayo que medía la cantidad del antígeno p24 extracelular, un marcador específico de la replicación vírica (remítase a Meek et al., Nature, 343, págs. 90-92 (1990)).

Además de su uso en la profilaxis o tratamiento de la infección por VIH o HTLV, los compuestos de acuerdo con esta invención también pueden utilizarse como agentes inhibidores o interruptores para otros virus que utilicen aspartil proteasas, similares a las aspartil proteasas del VIH o HTLV, en sus ciclos vitales. Los compuestos de este tipo inhiben el procesamiento proteolítico de los precursores de las poliproteínas víricas inhibiendo la aspartil proteasa. Debido a que la aspartil proteasa es esencial para la producción de viriones maduros, la inhibición de ese procesamiento bloquea eficazmente la extensión de los virus inhibiendo la producción y reproducción de viriones infecciosos, concretamente procedentes de las células infectadas aguda y crónicamente. Los compuestos de esta invención inhiben ventajosamente las aspartil proteasas, y por tanto bloquean la capacidad de las aspartil proteasas para catalizar la hidrólisis de los enlaces peptídicos.

Los compuestos de esta invención se pueden emplear de una manera convencional para el tratamiento o la prevención del VIH, HTLV y otras infecciones víricas, las cuales hacen uso de las aspartil proteasas en su ciclo (de replicación) vital. Los expertos en la técnica pueden seleccionar los métodos de tratamiento de este tipo, sus niveles de dosificación y los requisitos a partir de los métodos y técnicas disponibles. Por ejemplo, se puede combinar un compuesto de esta invención con un adyuvante farmacéuticamente aceptable para su administración a un paciente infectado víricamente de una manera farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para disminuir la

gravedad de la infección vírica.

Como alternativa, los compuestos de esta invención se pueden utilizar en vacunas y métodos para proteger a los individuos contra infecciones víricas a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Los compuestos se pueden utilizar en estas vacunas tanto solos como junto con otros compuestos de esta invención en una manera coherente con la utilización convencional de los inhibidores de la proteasa o derivados de los inhibidores de la proteasa en vacunas. Por ejemplo, puede combinarse un compuesto de esta invención con sistemas de suministro o adyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrados en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a los individuos a lo largo de un periodo de tiempo prolongado contra las infecciones víricas, tales como la infección por VIH. Como tales, los compuestos novedosos de la presente invención (tras la escisión de una unidad fisiológicamente escindible) se pueden administrar como agentes para el tratamiento o prevención de las infecciones víricas, incluida la infección por VIH, en un mamífero.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a un paciente sano o infectado por VIH (antes o después de la aparición de los síntomas del SIDA), tanto como un agente único como combinados con otros agentes antivíricos que interfieran con el ciclo replicativo del VIH. Administrando los compuestos de esta invención con otros agentes antivíricos que actúan sobre diferentes eventos del ciclo vital vírico, se potencia el efecto terapéutico de estos compuestos. Por ejemplo, el agente antivírico administrado conjuntamente puede ser uno que actúe sobre los eventos tempranos del ciclo vital vírico, tales como la fijación al receptor celular y la entrada celular, la transcripción inversa y la integración del ADN vírico en el ADN celular. Los agentes antivíricos que actúan sobre estos eventos tempranos del ciclo vital incluyen, entre otros, los polisacáridos polisulfatados, sT4 (CD4 soluble) y otros compuestos que bloquean la unión del virus a los receptores CD4 en los linfocitos T que portan CD4 y otras células CD4(+), o que inhiben la fusión de la envoltura vírica con la membrana citoplasmática, y didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) que inhiben la transcripción inversa. Por ejemplo, se puede utilizar otro inhibidor de la proteasa con los compuestos de la presente invención. También se pueden administrar conjuntamente otros fármacos antivíricos y antirretrovíricos con los compuestos de la invención para proporcionar un tratamiento terapéutico para eliminar o reducir sustancialmente la infectividad vírica y los síntomas asociados con esta. Los ejemplos de otros agentes antivíricos incluyen ganciclovir, dideoxicitidina, fosfonoformiato trisódico, eflornitina, ribavirina, aciclovir, interferón alfa y trimenotrexato. Adicionalmente, se pueden utilizar otros tipos de fármacos para potenciar el efecto de los compuestos de esta invención, tales como los inhibidores del desnudamiento vírico, inhibidores de las proteínas transactivadoras Rev o Tat, moléculas antisentido o inhibidores de la integrasa vírica. Estos compuestos también se pueden administrar conjuntamente con otros inhibidores de la aspartil proteasa del VIH. Además, puede ser que resulte útil administrar los compuestos de la presente invención con cualquier otro fármaco (otros compuestos antivíricos, antibióticos, analgésicos, etc.).

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

Como alternativa, los compuestos de esta invención también se pueden administrar conjuntamente con otros inhibidores de la proteasa del VIH tales como Ro 31-8959 (Saquinavir; Roche), L-735.524 (Indinavir; Merck), AG-1343 (Nelfinavir; Agouron), A-84538 (Ritonavir; Abbott), ABT-378/r (Lopinavir; Abbott) y VX-478 (Amprenavir; Glaxo) para incrementar el efecto de la terapia o profilaxis contra diferentes mutantes víricos o miembros de otras cuasiespecies de VIH.

La administración de los compuestos de la presente invención se puede llevar a cabo, por ejemplo, como agentes únicos o combinados con inhibidores de la transcriptasa inversa retrovírica, u otros inhibidores de la aspartil proteasa del VIH. La administración conjunta de los compuestos de esta invención con los inhibidores de la transcriptasa inversa retrovírica o con inhibidores de la aspartil proteasa del VIH puede ejercer un efecto sinérgico sustancial, y de esta manera prevenir, reducir sustancialmente o eliminar completamente la infectividad vírica y sus síntomas asociados.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de una manera o forma que pueda permitir la escisión de la unidad R<sub>1</sub> para liberar un inhibidor de la proteasa. Los compuestos de esta invención también se pueden administrar, por ejemplo, combinados con inmunomoduladores (p. ej., bropirimina, anticuerpos contra el interferón alfa humano, IL-2, GM-CSF, metionina-encefalina, interferón alfa, dietilditiocarbamato sódico, factor de necrosis tumoral, naltrexona y rEPO), antibióticos (p. ej., isetionato de pentamidina) o vacunas para prevenir o

combatir la infección y enfermedad asociadas con la infección por VIH, tales como el SIDA y ARC.

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

5

Aunque esta invención se centra en el uso de los compuestos descritos en la presente para prevenir y tratar la infección por VIH, los compuestos de esta invención también se pueden utilizar como agentes inhibidores con otros virus que dependan de aspartil proteasas similares para eventos obligatorios de su ciclo vital. Estos virus incluyen, sin carácter limitante, retrovirus que causan enfermedades similares al SIDA tales como los virus de inmunodeficiencia del simio, VIH-2, HTLV-I y HTLV-II. Además, los compuestos de esta invención también se pueden utilizar para inhibir otras aspartil proteasas y, en concreto, otras aspartil proteasas humanas incluidas la renina y aspartil proteasas que procesan los precursores endotelínicos.

10

En la descripción de la presente se utilizan las siguientes abreviaturas:

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
Ac	Acetilo
AcOH	Ácido acético
APCI	Ionización química a presión atmosférica
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
AZT	3-Azido-3-deoxitimidina (Zidovudina)
Boc	Benciloxycarbonilo
t-Butyl	tert-Butilo
CAM	Molibdato de amonio y cerio
DCM	Diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMF	Dimetilformamida
ADN	Ácido desoxirribonucleico
EDAC	Clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
AcOEt	Acetato de etilo
EtOH	Alcohol etílico
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 linfotrópico de linfocitos T humano de tipo I, de tipo II
IL-2	Interleucina-2
Kg	Kilogramo
L	Litro
LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
M	Molar
MeOH	Alcohol metílico
Mg	Miligramo
Pf	Punto de fusión
Min	Minuto
Moc	Metoxycarbonilo

Abreviatura	Significado
Mol	Mol
mL	Mililitro
mmol	Milimol
Nm	Nanómetro
nM	Nanomolar
Vo	Por vía oral
rEPO	Eritropoyetina recombinante
TLC	Cromatografía en capa fina
3TC	2',3'-Didesoxi-3-tiacitidina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

## EJEMPLOS

5 Esta sección describe la síntesis de los compuestos a base de lisina capaces de liberar inhibidores de una aspartil proteasa del VIH tal como se han descrito en la presente. Estos ejemplos se proporcionan únicamente a efectos ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera. Esta sección presenta la síntesis detallada de los compuestos n.<sup>os</sup> 1-10 de esta invención.

### Materiales y métodos

10 La cromatografía en capa fina (TLC) analítica se llevó a cabo con placas de gel de sílice E. Merck 60 F<sub>254</sub> de 0.25 mm y se eluyó con los sistemas de disolventes indicados. Se llevó a cabo la cromatografía preparativa mediante cromatografía flash, utilizando gel de sílice 60 (EM Science) con los sistemas de disolventes indicados y una presión de aire positiva para permitir una velocidad de elución adecuada. La detección de los compuestos se llevó a cabo exponiendo las placas (analíticas o preparativas) eluidas a yodo, luz UV y/o tratando las placas analíticas con una solución de p-anisaldehído al 2% en etanol que contenía un 3% de ácido sulfúrico y un 1% de ácido acético y calentando a continuación. Como alternativa, las placas analíticas se pueden tratar con una solución de ninhidrina al 0.3% en etanol que contiene un 3% de ácido acético y/o una solución de CAM preparada con 20 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> y 8.3 g de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> polihidratado en agua (750 mL) que contenía ácido sulfúrico concentrado (90 mL).

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

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

25 Sistema de HPLC: 2 bombas Gilson #305-25 mL, un manipulador de líquidos Gilson #215 para la inyección y recogida y un detector de absorbancia UV-VIS Gilson #155, todo controlado con un software Gilson Unipoint V1.91  
 Columna: Alltech (#96053) Hyperprep PEP, C-18, 100 Å, 8 µm, 22 x 250 mm  
 Flujo: 15 mL/min  
 Disolventes: A: H<sub>2</sub>O; B: CH<sub>3</sub>CN  
 Gradiente: de un 25% a un 80% de B a lo largo de 40 min  
 Detector: absorbancia; λ: 210 y 265 nm

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

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se adquirieron de un proveedor comercial tal como Aldrich Co. o Sigma Co.

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

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un Bruker AMX-II-500 equipado con una sonda QNP o inversa. Las muestras se disolvieron en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>), acetona deuterada (acetona-d<sub>6</sub>), metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD) o sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) para la adquisición de los datos utilizando tetrametilsilano como patrón interno. Los desplazamientos químicos (\*) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertzios (Hz) mientras las multiplicidades se indican con s para singlete, d para doblete, 2d para dos dobletes, dd para doblete, t para triplete, c para cuartete, quint. para quintete, m para multiplete y s a para singlete ancho.

### **Ejemplos específicos de la preparación de derivados de fórmula general I**

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los procedimientos resumidos en los esquemas 1-4.

#### **10 Ejemplo 1A. Preparación del éster metílico del ácido (1S, 5S)-(1-{5-[[4-aminobencenosulfonil]isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (PL-461) – únicamente para referencia**

La preparación del compuesto del título se basa en los esquemas 1 y 2A de esta invención.

##### **Paso A. Preparación de la (3S)-3-isobutilaminoazepan-2-ona (IV)**

Se disolvió L-α-amino-, -caprolactama (22.0 g) en dicloroetano frío (DCM, 200 mL). Se añadió lentamente isobutiraldehído (12.6 g) y se agitó hasta que el calor desprendido se disipó (se forma agua en la superficie). La solución fría se añadió a 46.5 g de NaBH(OAc)<sub>3</sub> en polvo en DCM (0.5 L). Se añadió AcOH (70 mL) a la solución. La mezcla ligeramente turbia se agitó a 20 °C durante 4 horas. Se añadieron lentamente 500 mL de una solución de NaOH 2M a la mezcla turbia y se ajustó el pH a 11 utilizando una solución de NaOH concentrada y a continuación la mezcla se agitó durante 20 minutos más. Tras la extracción, la capa de DCM se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite obtenido de esta manera cristalizó lentamente en reposo (27.8 g, 85%) y se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.93 (d, J = 6.5, 3H), 0.97 (d, J = 6.5, 3H), 1.39 (t, J = 9.8, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 2.32-2.2 (m, 2H), 2.38 (t, J = 9.7, 1H), 3.16 (m, 3H), 6.62 (s, 1H (NH)). pf 52-54 °C (mezcla de hexanos).

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

##### **Paso B. Preparación de la Nα-isobutil-Nα-(4-acetamidobencenosulfonil)-L-α-amino-, -caprolactama (V)**

Se disolvió Nα-isobutil-L-δ-amino-, -caprolactama (IV) (4.1 g, base libre) en DCM (200 mL), se trató con 4.0 g de trietilamina y a continuación con cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo (5.2 g). Se añadió una porción de 0.1 g de dimetilaminopiridina y se agitó la mezcla durante 5 h. La suspensión densa resultante se vertió sobre 500 mL de HCl 0.5 M y se agitó vigorosamente. Se separó por filtración el sólido de la solución bifásica y se lavó con acetona fría para proporcionar 7.3 g (87%) del producto limpio.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): \* 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, 1 H), 6.3 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.8, 2H), 7.6 (d, J = 8.8, 2H). pf 230-233 °C (EtOH).

##### **Paso C. Preparación del éster tert-butílico del ácido (3S)-3-[[4-(acetil-tert-butoxicarbonilamino) bencenosulfonil]isobutilamino]-2-oxoazepano-1-carboxílico (activación con Boc) (VI)**

Se suspendieron 4.2 g de Nα-isobutil-Nα-(4-acetamidobencenosulfonil)-L-α-amino-, -caprolactama (V) en 30 mL de MeCN y se sonicaron brevemente para disgregar cualquier trozo grande. A esta suspensión blanca se añadieron 6.7 g (3 eq.) de pirocarbonato di-tert-butílico en 10 mL de MeCN. La pasta se agitó con una barra magnética y se añadió una porción de 120 mg de DMAP. Tras unos pocos minutos la solución se tornó de un amarillo claro transparente. La TLC (AcOEt) mostró 1 producto con un R<sub>f</sub> de 0.9 (material de partida con un R<sub>f</sub> de 0.4). La solución se vertió sobre 20 mL de agua destilada y se extrajo con éter, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para proporcionar 6.90 g. Se recrystalizó una muestra en una mezcla de hexanos.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): \* 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 (c, J = 4, 1H), 3.10-3.36 (m, 2H), 4.01 (d, J = 8.0, 1H), 4.85 (d, J = 8.7, 1H), 7.32 (d, J = 8.8, 2H), 7.87 (d, J = 8.8, 2H). pf 123-124 °C

##### **Paso D. Preparación de (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetilpentil)-N-isobutilbencenosulfonamida (VII desprotegido) (apertura reductora del anillo y desprotección)**

Se disolvió una porción de 3.0 g del éster tert-butílico del ácido (3S)-3-[[4-(acetil-tert-butoxicarbonilamino) bencenosulfonil]isobutilamino]-2-oxoazepano-1-carboxílico (VI, paso C) en 40 mL de EtOH seguido de 750 mg de NaBH<sub>4</sub>. Con un breve calentamiento con una pistola de calentamiento se obtuvo una solución transparente. La TLC reveló una mancha mal resuelta tras 20 min (AcOEt). Se concentró la solución hasta obtener

una pasta, se vertió sobre 40 mL de NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub> y se evaporó para proporcionar 2.8 g del producto intermedio (VII); el éster tert-butílico del ácido (1S)-4-[(5-tert-butoxicarbonilamino-1-hidroximetilpentil)isobutilsulfamoil]fenil]carbámico (VII).

5 El producto intermedio mencionado anteriormente se disolvió en 5 mL de EtOH y se añadieron 5 mL de HCl 12N. Durante unos pocos minutos se observó un desprendimiento vigoroso de gas. Después de 2 h, se evaporó la solución y se volvió básica con KOH concentrado y se extrajo con AcOEt para proporcionar 1.75 g de un polvo blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): \* 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 (s a, 2H), 6.59 (d, J = 8.0, 2H), 7.39 (d, J = 8.0, 2H).

Paso E. Preparación del ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropiónico

15 A una solución de L-difenilalanina (241 mg, 1.0 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1N y 0.5 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (que dio como resultado una solución a pH 10) se añadió metoxicarboniloxisuccinimida (éster metílico del éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido carbónico) (180 mg, 1.1 mmol) disuelta en 5 mL. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución alcalina se extrajo una vez con éter (10 mL) y la fase acuosa se acidificó con HCl 1N. Esta se extrajo dos veces con 20 mL de AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1N. Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, el cual solidificó para proporcionar 250 mg (83%) del material deseado. Este derivado se empleó tal cual en el siguiente paso.

20 Paso F. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-hidroxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (PL-100)

25 Se preparó el compuesto del título a partir de la (1S)-4-amino-N-(5-amino-1-hidroximetilpentil)-N-isobutilbencenosulfonamida (VII desprotegido) (paso D) y el ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropiónico (paso E) empleando el procedimiento de acoplamiento con HOBt y EDAC descrito en el ejemplo 3 (paso D). Se obtuvo el producto final con un rendimiento del 67% (121 mg).

LC-MS: 625.3 (M+H)<sup>+</sup>, 95% de pureza

30 <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.71-0.85 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.3, 5H), 0.91-0.96 (m, 2H), 1.29-1.34 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.38-3.40 (t, J = 5.0, 1H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 4.28 (d, J = 11.0, 1H), 4.87 (d, J = 11.0, 1H), 6.69 (d, J = 8.0, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.33 (d, J = 7.9, 2H), 7.47 (d, J = 7.5, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 20.0, 20.1, 23.3, 25.4, 28.1, 28.5, 28.9, 38.1, 40.0, 51.2, 51.6, 53.1, 57.2, 57.4, 59.5, 61.9, 62.4, 112.6, 125.7, 126.2, 126.3, 127.9, 128.1, 128.15, 128.2, 128.4, 128.7, 141.3, 141.9, 152.4, 155.9, 169.9, 172.5.

Paso G. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-(dietoxifosforiloxi)hexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico

35 El compuesto PL-100 (producto del paso F, 203 mg, 0.325 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (3 mL) y 0.2 mL de fosfato de trietilo en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 15 min y a continuación se añadió clorofosfato dietílico (0.061 mL, 0.423 mmol). Se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral) (17 mg, 0.423 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h a 0 °C y 12 h a temperatura ambiente. Se añadieron 20 mL de Amberlite XAD-2 a la solución y las microesferas se mezclaron completamente con el disolvente. Se añadieron 2 mL de hielo-agua a la mezcla y se eliminó el THF por evaporación. A continuación se lavaron las microesferas con 100 mL de agua destilada 6 veces y a continuación se procedió a extraer tres veces con acetato de etilo (30 mL). Se evaporó la fase combinada y se secó el residuo a alto vacío. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo/hexano (8/2) y a continuación un 100% de AcOEt como eluyente. El rendimiento de esta reacción fue de un 61% (152 mg).

45 LC-MS: 761.2 (M+H)<sup>+</sup>, 90% de pureza

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.68-0.75 (m, 1H), 0.75-0.84 (m, 1H), 0.84-1.10 (m, 9H), 1.21-1.50 (m, 8H), 1.88 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.89-3.08 (m, 2H), 3.49-3.60 (s, 3H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.07-4.21 (m, 4H), 4.29 (d, J = 10.8, 1H), 6.71 (d, J = 8.0, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.5, 2H), 7.86 (s a, 1H).

50 <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.62

Paso H. Preparación de éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (L-461)

55 El producto del paso G preparado anteriormente (152 mg) se disolvió en diclorometano anhidro (3.0 mL). Se añadió bromuro de trimetilsililo (0.5 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 1 h a esta temperatura y durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se añadieron 0.2 mL de agua al residuo. Se añadieron 3 mL de EtOH, se mezclaron y se evaporaron. Este paso se repitió tres veces y el residuo se secó a vacío. Proporcionó 98 mg (70 %) del derivado del título de este primer ejemplo.

LC-MS: 705.2 (M+H)<sup>+</sup>, 95% de pureza

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.65-0.73 (m, 1H), 0.75-0.83 (m, 1H), 0.89 (d, J = 5.6, 8H), 1.27-1.38, (m, 1H), 1.42-4.55 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 1H), 2.91-3.09 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 1 H), 3.87-4.05 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.29 (d, J = 11.3, 1H), 4.90 (d, J = 11.4, 1H), 6.73 (d, J = 8.0, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 6H), 7.33-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.5, 2H).

<sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.80

**Ejemplo 1B. Preparación alternativa del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletíl)carbámico (PL-461)**

Los procedimientos empleados para estos procesos se resumen en los esquemas 2B-2D

**10 Paso a. Síntesis del éster tert-butílico del ácido {4-[(5-tert-butoxicarbonilamino-1-fosfonooximetilpentil)isobutilsulfamoil]fenil} carbámico (VIII).**

A una solución enfriada de **VII** (17 g, 31 mmol) y piridina (30 mL, 372 mmol; Aldrich Chemical Company) en 200 mL de cetona isobutil metílica (Aldrich Chemical Company) se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (8.4 mL, 93 mmol; Aldrich Chemical Company) limpio. Se eliminó el enfriamiento tras la adición y la mezcla que contenía un precipitado blanco se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se vertió la solución sobre 600 mL de HCl 1N acuoso frío (baño de hielo). Se calentó la mezcla bifásica hasta los 50 °C y se agitó vigorosamente durante 2 h. La mezcla enfriada se decantó. Se extrajo la fase acuosa una vez con cetona isobutil metílica y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. Se secó la solución con sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener una pasta roja. Se extrajo el intermedio con hidróxido sódico acuoso (1 M). La fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo, se separó y a continuación se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso diluido. La extracción con acetato de etilo proporcionó de 13 g a 19 g (88%) del compuesto del título. (LC-MS: m/z 624.2; <sup>1</sup>H RMN (acetona-d<sub>6</sub>) δ: 7.8 (dd, 4H), 4.1-3.95 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.73 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.455 (s, 9H), 1.15 (m, 2H), 0.89 (m, 6H). Se puede determinar la pureza enantiomérica del intermedio **XVIII** derivatizando el alcohol lateral utilizando MOCDIP, mediante una condensación con DCC/DMAP, para determinar a continuación el ee ya sea cualitativamente mediante TLC o cuantitativamente mediante HPLC.

**30 Paso b. Síntesis de la solución acuosa de la sal de tipo bisclorhidrato del monoéster {6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]hexílico} del ácido fosfórico (XIX).**

A una solución de **XVIII** (19 g, 31 mmol) en 150 mL de cetona isobutil metílica se añadieron 7.2 mL (90 mmol) de HCl concentrado y la mezcla resultante se calentó hasta 55 °C durante 6 horas y a continuación se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla bifásica resultante se separó para proporcionar aproximadamente una solución acuosa 0.6 M de **XIX**. MS: m/z 424.2; <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.95 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 3.90-3.05 (m, 3H), 2.9 (s, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 0.9 (m, 6H).

Como alternativa, en un matraz de 1 L de una boca de fondo redondo que contenía una barra de agitación magnética se colocaron 19 g (31 mmol) del éster tert-butílico del ácido {4-[(5-tert-butoxicarbonilamino-1-fosfonooximetilpentil)isobutilsulfamoil]fenil}carbámico (**XVIII**), 150 mL de acetona y 7.2 mL (90 mmol) de HCl concentrado. El matraz se equipó con un condensador y la solución se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se monitorizó por LC-MS. Se evaporó el disolvente empleando un evaporador rotatorio y el residuo gomoso rojo se repartió entre 100 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua. La solución acuosa marrón cruda de la amina·2HCl (2 x 32.5 mL) se recuperó en tubos de polipropileno de 50 mL y se utilizó tal cual sin ninguna purificación adicional.

**40 Paso c. Síntesis del éster metílico del ácido (1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletíl) carbámico (IIIB: PL-461).**

Se neutralizaron 57 mL (o aproximadamente 26 mmol) de la solución acuosa del monoéster {6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]hexílico} del ácido fosfórico (**XIX**) con 40 mL de hidróxido sódico 1N. A continuación se ajustó el pH de la solución (pH 4-5) hasta un pH = 8 añadiendo 150 mL de una solución de bicarbonato sódico saturada. A esta solución bien agitada se añadió una solución recién preparada del éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropiónico (13.34 g, 34 mmol), preparado de acuerdo con Anderson et al., J. Am. Chem. Soc. 1964, 1839, en 130 mL de acetona. La solución transparente resultante se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa restante se extrajo dos veces con acetato de etilo. A continuación se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico 1N y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y a continuación se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo sólido se suspendió de nuevo en acetato de etilo y se acidificó con HCl (g). El precipitado beige resultante se recogió por filtración para proporcionar 12.5 g (66%) del producto del título. Se determinó la pureza por LC-MS y resultó ser superior a un 97%.

55 MS: m/z 705.2 ; <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.30-7.19 (m, 8H), 6.69 (d, 2H), 4.92 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.94 (m, 1H),

1.65 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.92-0.88 (m, 10H).

En el paso c anterior, el éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropiónico se puede preparar tal como sigue: en un matraz erlenmeyer de 500 mL se colocaron 26 g (87 mmol) de MOCDIP, 175 mL de dioxano anhidro y 10 g (87 mmol) de N-hidroxisuccinimida. La solución se enfrió en un baño de hielo mientras se añadían 18 g (87 mmol) de DCC. Se permitió que la mezcla reposara en el frigorífico a (-0 °C) durante toda la noche. Se filtró la diciclohexilurea formada y se lavó con dioxano. Se concentró el filtrado utilizando un evaporador rotatorio para proporcionar un sólido que se disgregó en éter. Se recuperó el sólido blanco por filtración y se secó. El rendimiento fue de 35 g.

**Ejemplo 2. Preparación de la sal sódica del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (PL-462)**

Se añadieron 70.7 mg de los productos finales de los ejemplos 1A o 1B a 1 mL de NaOH 0.1N y se diluyeron con 1 mL de agua destilada. A continuación se congeló y liofilizó la solución. Se obtuvieron 67.2 mg (92%) del material deseado con una pureza de un 95%.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.72-0.83 (m, 1H), 0.90 (d, J = 5.8, 9H), 1.26-1.38 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.98-3.00 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.58-3.71 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.84-3.95 (m, 1H), 4.28 (d, J = 11.1, 1H), 4.91 (d, J = 11.0, 1H), 6.70 (d, J = 7.6, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 6H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.7, 2H).

<sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 3.13

Los cristales del compuesto PL-462 se obtuvieron tal como sigue. Se pesaron diez gramos (10.00 g) de PL-461 (14.2 mmol). A continuación se colocaron treinta mililitros (30 mL) de NaCl al 1% en un vaso de precipitados y se añadió el PL-461 en polvo en porciones de 1 g. Después de cada porción se ajustó el pH con NaOH al 40% hasta un pH de 6-8. En las últimas porciones se aplicó calor con una pistola de calentamiento para favorecer la disolución de la solución de color miel y ligeramente turbia. La temperatura no excedió los 60 °C. Se añadieron 15 mL más de agua destilada para conseguir un volumen total de 50 mL. La concentración final fue de 200 mg/mL, el pH se ajustó a 8.5-10 (papel de pH). Tras enfriar a temperatura ambiente durante 3 horas se obtuvo una pasta espesa. Esta pasta se filtró y se comprimió para proporcionar una pasta comprimida blanquizca (24 g de peso húmedo).

Se recuperaron aproximadamente 35 mL de líquido y se acidificaron de nuevo para recuperar PL-461 (para obtener 1.6 g) a partir de los desechos. La pasta comprimida se volvió a disolver en 40 mL de agua destilada calentando hasta 50 °C y se dejó que enfriara durante 5 h. La pasta espesa resultante se filtró y comprimió. El sólido resultante se secó a continuación en un liofilizador durante 36 h. El rendimiento para PL-462 fue de un 83% (8.89 g, 11.8 mmol).

El análisis de HPLC mostró un perfil idéntico al del PL-462 como el ácido libre (PL-461) y una equivalencia unitaria de un 93-94%. En la Fig. 1 se muestra una imagen al microscopio (200X) del cristal de PL-462 en solución.

Se disolvieron cuarenta (40) mg (0.05 mmol) de PL-461 en 10 mL de una solución de dioxano al 50% con agitación magnética y se midió el pH con un pHmetro. Se colocó una solución de NaOH 0.01N estandarizado en una bureta y se dispensó en porciones con lecturas concomitantes del pH poco después de cada alícuota. Se trazó un gráfico del pH vs volumen de NaOH y este se muestra en la Fig. 2.

**Ejemplo 3. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2-naftalen-2-iletil)carbámico (PL-507) – únicamente a efectos de referencia**

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

Paso A. Preparación del éster tert-butílico del ácido (1S)-(4-{[5-tert-butoxicarbonilamino-1-(dietoxifosforiloximetil)pentil]isobutilsulfamoil}fenil)carbámico (VIII)

Se disolvieron 2.00 g (3.7 mmol) del éster tert-butílico del ácido (1S)-(4-{[5-tert-butoxicarbonilamino-1-hidroximetilpentil]isobutilsulfamoil}fenil)carbámico (VII) (paso D del ejemplo 1A) en 0.63 mL de fosfato de trietilo y 10 mL de THF a 0 °C en una atmósfera inerte de argón. Se añadieron 0.63 mL (4.44 mmol) de clorofosfato dietílico y a continuación se añadieron 0.25 g (6.2 mmol) de NaH al 60% en aceite en porciones. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h (LC-MS mostró la finalización de la reacción tras 1 h). A la solución se añadieron 20 mL de resina Amberlite XAD-2, la pasta densa se mezcló completamente y se añadió a 200 mL de hielo-agua. Tras agitar durante 15 min. la suspensión de la resina se filtró y se lavó la resina varias veces con agua destilada (500 mL). Se desorbió el producto deseado de la resina con acetona (5 X 50 mL), AcOEt (5 X 50 mL) y la fase orgánica se secó a continuación con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras la evaporación del disolvente se obtuvieron 2.66 g (89%) de un aceite claro. El producto crudo contuvo una fracción con dos fosfatos dietílicos y se empleó tal cual en el siguiente paso.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.91 (d, J = 6.3, 6H), 1.11-1.21 (m, 2H), 1.33 (t, J = 6.9, 10H), 1.43 (s, 9H), 1.53 (s, 10H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 3H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.3, 2H), 7.72 (d, J = 8.4, 2H).

<sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.59

Paso B. Preparación del éster dietílico del éster (2S) 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]hexílico del ácido fosfórico (IX)

5 El producto crudo obtenido en el paso anterior (VIII, 2.66 g) se disolvió en 12 mL de EtOH. Se añadieron 4 mL de HCl<sub>conc.</sub>, se calentó brevemente hasta 70 °C y a continuación se dejó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se disgregó y se lavó con 50 mL de éter. El residuo espeso se disolvió a continuación en 3 mL de hielo-agua y se ajustó el pH a 12 con NaOH al 50%. Se extrajo la pasta densa obtenida con AcOEt (3 X 50 mL) y se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras la filtración del agente desecante, se evaporó la fase orgánica para dar lugar a 1.84 g (98%) del producto deseado (IX).

10 LC-MS: 480.2 (M+H)<sup>+</sup>, 95% de pureza.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.91 (s, 6H), 1.11-1.26 (m, 3H), 1.28-1.43 (m, 8H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.56 (t, J = 6.7, 2H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 1H), 3.79-3.99 (m, 1H), 3.94 (d, J = 5.3, 1H), 4.09-4.11 (m, 4H), 6.69 (d, J = 7.9, 2H), 7.50 (d, J = 7.9, 2H).

<sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.61

15 Paso C. Preparación del ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3-naftalen-2-ilpropiónico (o L-Moc-2-naftilalanina)

A una solución de L-2-naftilalanina (215 mg, 1 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1N y 0.5 mL de una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (que dio como resultado una solución con un pH de 10) se añadió metoxicarboniloxisuccinimida (187 mg, 1.1 mmol) disuelta en 5 mL. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo la solución alcalina una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1N. Esta se extrajo dos veces con 20 mL de AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1N. Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, el cual solidificó para proporcionar 200 mg (73%) del material deseado. Este intermedio (denominado como el aminoácido N-sustituido) se empleó sin una purificación adicional en el siguiente paso.

25 Paso D. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2-naftalen-2-iletíl)carbámico (PL-507)

Se activaron 100 mg de L-Moc-2-naftilalanina (paso C) con 100 mg de EDAC y 57 mg de HOBt en 1.5 mL de DMF durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 100 mg del éster dietílico del éster 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]hexílico del ácido fosfórico (paso B) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 40 mL de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M a la solución de DMF y se dejó durante 10 min. A continuación se añadieron 50 mL de AcOEt y posteriormente se agitó la mezcla vigorosamente. Se efectuó la separación de la fase de AcOEt, a continuación se extrajo una vez con ácido cítrico al 5% (50 mL), a continuación con agua (50 mL) 3 veces y finalmente con salmuera. Se separó y evaporó la fase orgánica. Se añadieron 50 mL de DCM al residuo y se evaporó de nuevo. Se añadieron otra vez 50 mL de DCM al residuo y posteriormente 0.5 mL de TMSBr. Se dejó la solución toda la noche (16 h). Se eliminó el DCM y se añadió una solución enfriada con hielo de MeOH: agua 1:1, se agitó brevemente y se eliminó. Se lavó el residuo disgregándolo en éter y a continuación se disolvió en NaOH 1N. La solución transparente se extrajo con éter y la fase acuosa se acidificó con HCl 6N. A continuación se recogió el precipitado blanco por filtración y se secó a vacío toda la noche. Proporcionó 88 mg del compuesto del título.

40 LC-MS: 679.8 (M+H)<sup>+</sup>, 95% de pureza.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.89-0.98 (m, 8H), 1.15 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.39 (t, J = 6.8, 1H), 6.91 (d, J = 8.0, 2H), 7.34 (d, J = 8.0, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.0, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.70-7.82 (m, 3H).

<sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.56

45 **Ejemplo 4. Preparación del monoéster (2S,2S) 2-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-{2-[(morfolin-4-carbonil)amino]-3-naftalen-1-ilpropionilamino}hexílico del ácido fosfórico (PL-498) – únicamente a efectos de referencia**

Paso A. Preparación del ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)amino]-3-naftalen-1-ilpropiónico

50 A una solución de L-1-naftilalanina (215 mg, 1 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1N y 0.5 mL de una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (que dio como resultado una solución de un pH de 10) se añadió cloruro de morfolin-4-carbonilo (150 mg, 1.0 mmol) disuelto en 5 mL. Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo la solución alcalina una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1N. Esta se extrajo dos veces con 20 mL de AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1N. Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, el cual solidificó para proporcionar 125 mg (38%) del material deseado. Este compuesto se utilizó tal cual en el siguiente paso.

Paso B. Preparación del monoéster (2S,2S)-2-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-{2-(morfolin-4-carbonil)amino}-3-naftalen-1-ilpropionilamino}hexílico del ácido fosfórico (PL-498)

Este compuesto se generó de igual manera que la preparación del producto del ejemplo 3 (paso D) con 100 mg de ácido (2S)-2-[(morfolin-4-carbonil)amino]-3-naftalen-1-ilpropiónico (paso A de este ejemplo). El residuo en forma precipitada resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa. Proporcionó 41 mg del compuesto final.

5 LC-MS: 734.8 (M+H)<sup>+</sup>, 95% de pureza.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.83-0.98 (m, 8H), 1.00-1.25 (m, 4H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 2.98-3.15 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 6H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.59 (t, J = 6.0, 1H), 6.75 (d, J = 8.0, 2H), 7.30-7.60 (m, 7H), 7.75 (d, J = 8.0, 1H), 7.90 (d, J = 7.8, 1H), 8.23 (d, J = 7.8, 2H).

10 <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.71

**Ejemplo 5. Preparación del monoéster (2S,2S) {6-(2-acetilamino-3,3-difenilpropionilamino)-2-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]hexílico del ácido fosfórico (PL-504) – únicamente a efectos de referencia**

Paso A. Preparación del ácido (2S)-2-acetilamino-3,3-difenilpropiónico

15 A una solución de L-difenilalanina (100 mg, 0.4 mmol) (Peptech Corp.) en 5 mL de NaOH 1N y 0.5 mL de una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (que dio como resultado una solución de un pH de 10) se añadió cloruro de acetilo (0.5 mmol) disuelto en 5 mL. Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo la solución alcalina una vez con éter (10 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl 1N. Esta se extrajo dos veces con 20 mL de AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de HCl 1N. Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite, el cual solidificó para proporcionar 70 mg (60%) del material deseado. El intermedio crudo se utilizó tal cual en el siguiente paso.

20

Paso B. Preparación del monoéster (2S,2S) {6-(2-acetilamino-3,3-difenilpropionilamino)-2-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]hexílico del ácido fosfórico (PL-504)

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

25 LC-MS: 689.3 (M+H)<sup>+</sup>, 95% de pureza.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.77-1.04 (m, 9H), 1.10-1.17 (m, 1H), 1.23-1.49 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 2.92-3.08 (m, 2H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.34 (d, J = 11.3, 1H), 5.19-5.28 (m, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 6H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H).

30 <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.70

**Ejemplo 6. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (PL-515) – únicamente a efectos de referencia**

35

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

Paso A. Preparación del éster metílico del ácido (1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)isobutilamino]-6-hidroxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (X) (PL-337)

40 El producto del ejemplo 1A, paso F (0.624 g, 1 mmol) se disolvió en 5 mL de MeCN a 24 °C. Se añadieron 0.35 g (1 mmol) de Selectfluor en una porción y se agitó durante 1 h. Se añadió 1 mL de agua y se inyectó la solución directamente en un HPLC preparativo de fase inversa. Se recogió el producto y se liofilizó para proporcionar 250 mg (38% de rendimiento) de un sólido blanco.

45 LC-MS: 643.3 (M+H)<sup>+</sup>, 99% de pureza.

<sup>1</sup>H RMN (MeOD): δ 0.71-0.85 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.3, 6H), 0.91-0.96 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.38-3.40 (t, J = 5, 1H), 3.49-3.52 (m, 5H), 4.28 (d, J = 10, 1H), 4.87 (d, J = 10, 1H), 6.90 (t, J = 8.3, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.39 (m, 4H).

Paso B. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)isobutilamino]-6-(dietoxifosforilo)hexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico

50 Se fosforiló el producto del paso A con clorofosfato dietílico siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1A, paso G, proporciona 157 mg, 68%.

LC-MS: 779.3 (M+H)<sup>+</sup>, 95% de pureza.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.82 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.2, 8H), 0.96 (m, 3H), 1.36 (d, J = 3.7, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.69 (m,

1H), 2.89 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.12 (c, J = 7.5 y 14.8, 4H), 4.32 (d, J = 11.4, 1H), 4.92 (d, J = 11.4, 1H), 6.90 (t, J = 8.3, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.39 (m, 4H).

<sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.65

- 5 Paso C. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (XI) (PL-515)

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

LC-MS: 723.2 (M+H)<sup>+</sup>, 95% de pureza.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.65-0.77 (m, 1H), 0.77-0.85 (m, 1H), 0.85-1.05 (m, 9H), 1.25-1.39 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.82-1.98 (m, 1H), 2.58-2.72 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 4.29 (d, J = 11.4, 1H), 7.19 (t, J = 6.6, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 6H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H).

<sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.74

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

- 15 Paso A. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (PL-461)

- 20 Se activó el ácido (2S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-difenilpropiónico (paso E del ejemplo 1A) (0.9 g, 3 mmol) en DMF (5 mL) con EDAC (1.7 g, 9 mmol) y HOBt (1.2 g, 9 mmol). A la solución se añadieron 1.17 g del éster dietílico del éster (2S) 6-amino-2-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]hexílico del ácido fosfórico (IX) (paso B del ejemplo 3) y se agitó la mezcla durante 3 h. A continuación se añadieron 20 g de la resina Amberlite XAD-2 y se permitió que las microesferas se empaparan durante 10 min. Se transfirió la resina a un filtro de vidrio y se lavó completamente con agua destilada (400 mL) y 200 mL de NaHCO<sub>3</sub> 1M. A continuación se lavaron las microesferas con 4 X 50 mL porciones de MeOH y a continuación 200 mL de AcOEt. Se evaporó la fase orgánica. Se adsorbió el residuo sobre gel de sílice y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (AcOEt) para proporcionar 2.4 g (83%) de un sólido blanco tras la evaporación.

- 25 RMN idéntico al del paso H del ejemplo 1A.

Paso B. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)isobutilamino]-6-(dietoxifosforilo)hexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (XII)

- 30 El producto del paso anterior A, el éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-aminobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (0.555 g, 0.73 mmol) se disolvió en 5 mL de MeCN. Se añadió Selectfluor (0.26, 0.7 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativo de fase inversa y se liofilizó para proporcionar 278 mg (48% de rendimiento) de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN idéntico al de la entrada anterior, remítase a la primera metodología anterior.

- 35 Paso C. Preparación del éster metílico del ácido (1S,5S)-(1-{5-[(4-amino-3-fluorobencenosulfonil)isobutilamino]-6-fosfonooxihexilcarbamoil}-2,2-difeniletil)carbámico (XIII, en este caso específico es el compuesto XI) (PL-515)

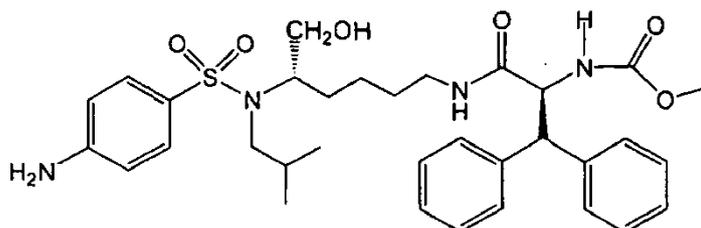
El procedimiento para preparar este derivado fue tal como el descrito en el paso de desprotección de la metodología anterior. Proporcionó 139 mg (70%) tras HPLC de fase inversa.

<sup>1</sup>H RMN idéntico al de la entrada anterior, remítase a la primera metodología anterior.

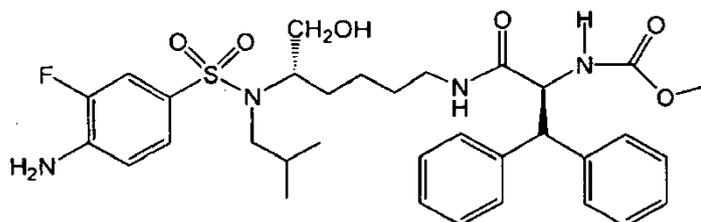
#### Biodisponibilidad de los compuestos

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

PL 100 es un principio activo (inhibidor de la proteasa) con la siguiente fórmula:



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



5 Se ha demostrado que el principio activo es eficaz contra una aspartil proteasa del VIH-1 (patente de los EE. UU. N.º 6.632.816). Los principios activos también presentaron una potente actividad antivírica cuando se probaron sobre la cepa vírica no mutada del VIH-1 (NL4.3 como el virus natural) así como sobre varias cepas mutantes.

Todos los compuestos de ensayo (PL-100, PL-462, PL-337 y PL-515) se prepararon en diferentes vehículos con una concentración final de 25 mg/mL. La composición del vehículo fue tal como sigue: (1) 20% de etanol; 50% de propilenglicol; 0.05% p/v de Tween 20 y agua (mezcla); (2) tampón de PBS (PBS).

10 Se administraron los compuestos de ensayo a ratas macho Sprague-Dawley con una única dosis oral de 50 mg/kg. Cada compuesto se probó en tres ratas. Se recogieron muestras de sangre (0.2-0.3 mL) en los siguientes puntos temporales: 10, 20, 40, 60, 120, 180 y 360 minutos tras la dosis. La sangre recogida se centrifugó para aislar el plasma. Se separó el plasma resultante y se guardó a -70 °C.

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

Tabla 1

Compuesto	PL-462 (Ej. N.º 2)	PL-100 (Ej. N.º 1-F)	PL-515 (Ej. N.º 6)	PL-337 (Ej. N.º 6-A)
Vehículo	PBS	mezcla	PBS	mezcla
Número de ratas	3	3	3	3
Dosis (mg/Kg)	50 vo	50 vo	50 vo	50 vo
AUC (µg/h*mL)	0.816 ± 0.295 (PL-100, detectado)	0.675 ± 0.171	1.075 ± 0.625 (PL-337, detectado)	1.180 ± 0.196
Cmáx (nM)	330 ± 109	498 ± 203	545 ± 215	681 ± 131
Tmáx (min)	93 ± 60	40 ± 16	87 ± 60	60 ± 15
50 mg/Kg PL-462 = 43 mg/Kg PL-100 50 mg/Kg PL-515 = 43 mg/Kg PL-337				

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

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

25 Basándose en estos resultados, todos los compuestos fosforilados descritos en la presente invención demostrarán propiedades farmacocinéticas similares.

El coeficiente de reparto (LogP) de los compuestos seleccionados y los inhibidores de la proteasa del VIH (fármacos) correspondientes es tal como sigue:

Tabla 2

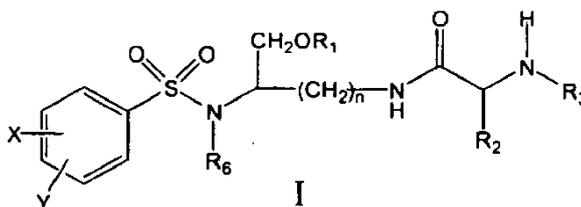
Compuestos	LogP	Fármacos correspondientes	LogP
PL-461 (o PL-462)	-1.2	PL-100	3.6

Compuestos	LogP	Fármacos correspondientes	LogP
PL-515	-0.75	PL-337	3.8

5 Se determinó el LogP de una manera estándar disolviendo 1 mg del compuesto en 0.8 mL de octanol y tampón fosfato pH 7.4 (KHPO<sub>4</sub>, 0.04 M). La concentración de los compuestos en las fases se detectó mediante LC-MS. Este ensayo demuestra la solubilidad de los compuestos a un pH fisiológico. El LogP obtenido muestra que los compuestos son muy solubles en comparación con los fármacos correspondientes.

Los números de los compuestos enumerados en la Tabla 3 (Ej. N.º) corresponden a los números de los ejemplos presentados anteriormente.

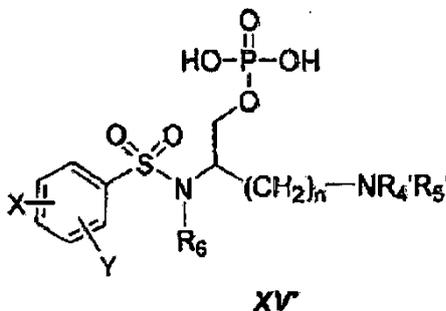
Tabla 3. Estructuras de los compuestos a base de lisina de acuerdo con la presente invención



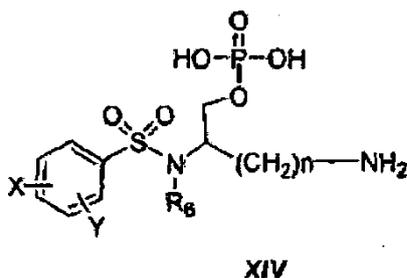
Ej. N.º (PL-#)	X	Y	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	X'/Y'	D, L, DL R, S, RS
1 (PL-461)	4-NH <sub>2</sub>	H	4	(HO) <sub>2</sub> P(O)	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub> O-CO	isobutilo	H/H	S,S
2 (PL-462)	4-NH <sub>2</sub>	H	4	(NaO) <sub>2</sub> P(O)	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub> O-CO	isobutilo	H/H	S,S
3 (PL-507)	4-NH <sub>2</sub>	H	4	(HO) <sub>2</sub> P(O)	Naftil-2-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O-CO	isobutilo	H/H	S,S
4 (PL-498)	4-NH <sub>2</sub>	H	4	(HO) <sub>2</sub> P(O)	Naftil-1-CH <sub>2</sub>	4-morfolin-CO	isobutilo	H/H	S,S
5 (PL-504)	4-NH <sub>2</sub>	H	4	(HO) <sub>2</sub> P(O)	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub> CO	isobutilo	H/H	S,S
6 (PL-515)	4-NH <sub>2</sub>	3-F	4	(HO) <sub>2</sub> P(O)	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub> O-CO	isobutilo	H/H	S,S

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula XV' y las sales farmacéuticamente aceptables de este;



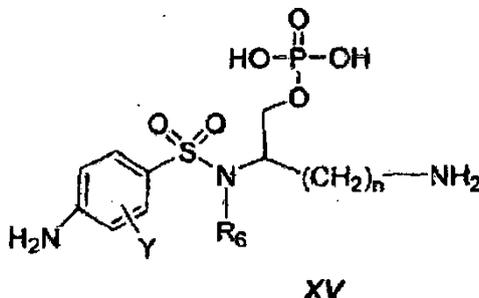
- 5 donde n es 3 o 4;  
 donde X e Y, idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH o X e Y en conjunto definen un grupo alquilendioxi seleccionado a partir del grupo constituido por un grupo metilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-,  
 10 donde R<sub>6</sub> se selecciona a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica,  
 15 donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y tert-butoxicarbonilo y;  
 donde R<sub>4</sub>' y R<sub>5</sub>', idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y tert-butoxicarbonilo.  
 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>4</sub>' es H y/o donde R<sub>5</sub>' es H o tert-butoxicarbonilo.  
 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto tiene la fórmula XIV:



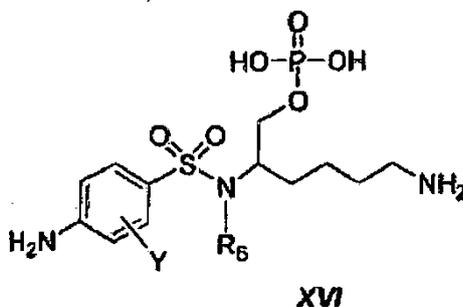
- donde n es 3 o 4;  
 donde X e Y, idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH,  
 25 donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y tert-butoxicarbonilo,  
 30 donde R<sub>6</sub> se selecciona a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica.  
 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde X e Y, idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por metilo, etilo, H, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, preferentemente donde X e Y, idénticos o diferentes se seleccionan a partir del grupo constituido por H, F y NH<sub>2</sub>.  
 35 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde X es NH<sub>2</sub> (por ejemplo 4-NH<sub>2</sub>) e Y es H o F

(por ejemplo 3-F).

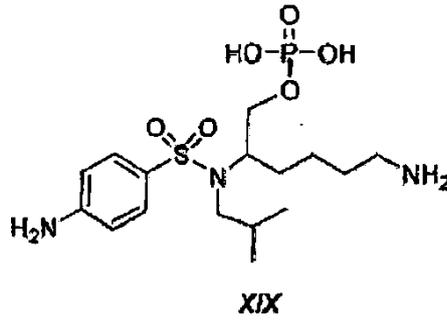
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde X es 4-NH<sub>2</sub> y/o Y es 3-F.
7. El compuesto de la reivindicación 3 donde dicho compuesto tiene la fórmula XV:



- 5 donde n es 3 o 4;  
donde Y se selecciona a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH,  
10 donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  
donde R<sub>6</sub> se selecciona a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica.
- 15 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde n es 4.
9. El compuesto de la reivindicación 7 o la 8, donde Y se selecciona a partir del grupo constituido por metilo, etilo, H, F, Cl, Br, I y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.
10. El compuesto de la reivindicación 7, donde el compuesto tiene la fórmula XVI:

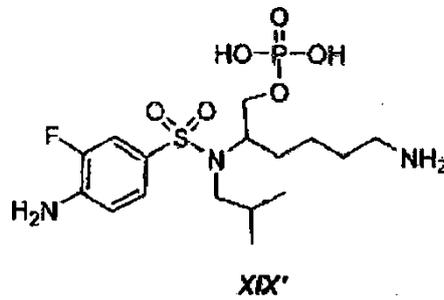


- 20 donde Y se selecciona a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH,  
25 donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  
donde R<sub>6</sub> se selecciona a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, donde Y se selecciona a partir del grupo constituido por H, F (por ejemplo, 3-F) y NH<sub>2</sub>.
- 30 12. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, donde R<sub>6</sub> se selecciona a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isobutilo).
13. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto tiene la fórmula XIX:

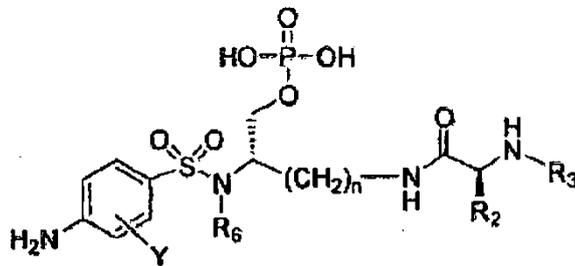


o;

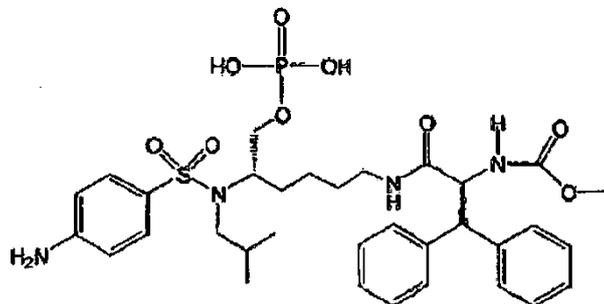
donde dicho compuesto tiene la fórmula XIX':



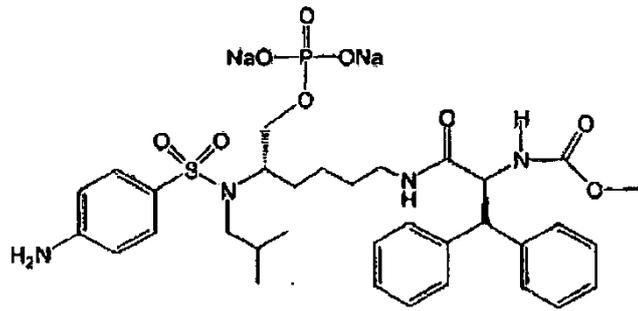
- 5 14. El uso del compuesto de cualquier reivindicación precedente en la preparación de un compuesto de fórmula:



por ejemplo, en la preparación de un compuesto PL-461 de fórmula:

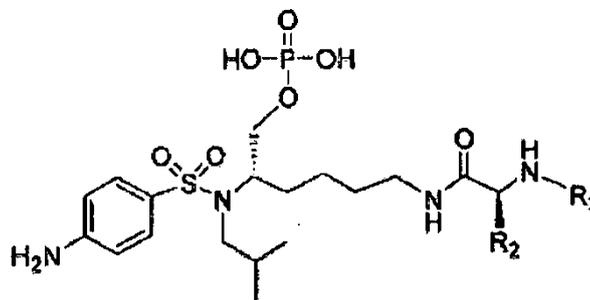


- 10 o un compuesto PL-462 de fórmula:

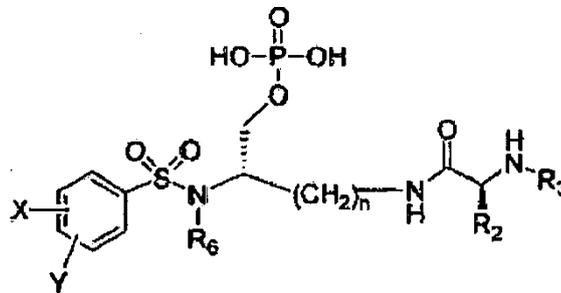


y derivados de estos.

15. Un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula III o de fórmula IIIA:



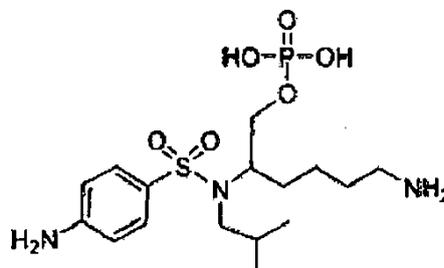
III



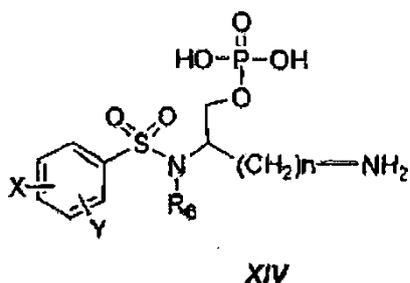
IIIA

5

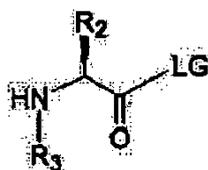
donde el proceso comprende el paso de acilar un compuesto de fórmula XIX o de fórmula XIV:



XIX



con un aminoácido reactivo que tiene la estructura:



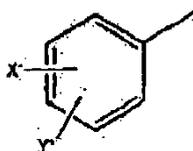
donde LG representa un grupo saliente tal como un halógeno, una azida, un anhídrido simétrico, un anhídrido mixto, un éster activo o una hidroxilamina reactiva;

donde n es 3 o 4;

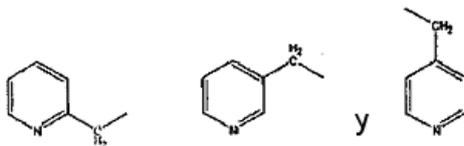
donde X e Y, idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH o X e Y en conjunto definen un grupo alquilendioxi seleccionado a partir del grupo constituido por un grupo metilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>O- y un grupo etilendioxi de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-,

donde R<sub>3</sub> se selecciona a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un grupo de fórmula R<sub>3</sub><sup>Λ</sup>-CO-,

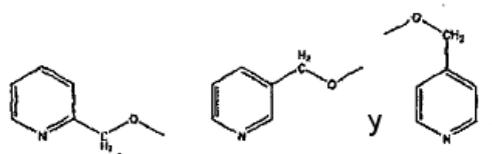
donde R<sub>3</sub><sup>Λ</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por, un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquímica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquímica, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tetrahidro-3-furaniloxi, -CH<sub>2</sub>OH, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-morfolinilo, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C-, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, acetyl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>NH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>O-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O-, 2-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo-, 2-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalino, un grupo fenilo de fórmula:



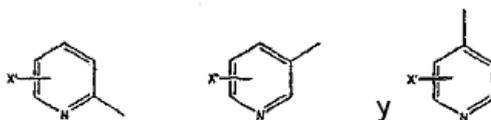
un grupo picolilo seleccionado a partir del grupo constituido por:



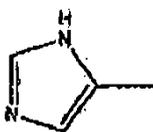
un grupo picoliloxi seleccionado a partir del grupo constituido por:



un grupo piridilo sustituido seleccionado a partir del grupo constituido por:

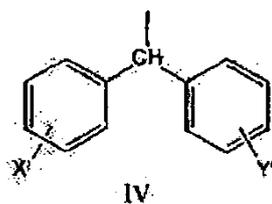


y un grupo de fórmula:

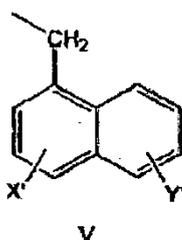


5

donde R<sub>2</sub> se selecciona a partir del grupo constituido por un grupo difenilmetilo de fórmula IV:

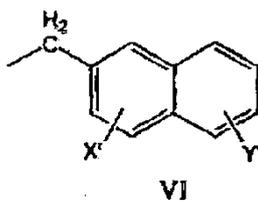


un grupo naftil-1-CH<sub>2</sub>- de fórmula V:



10 y

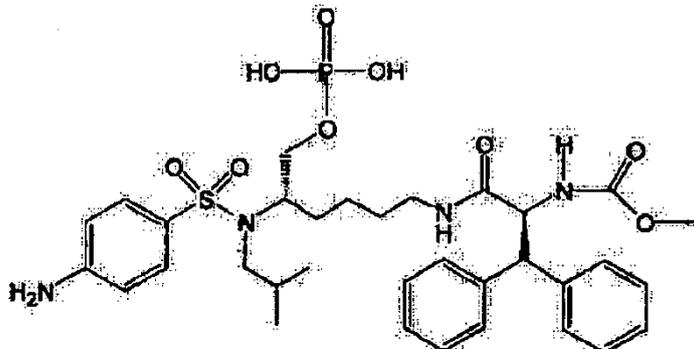
un grupo naftil-2-CH<sub>2</sub>- de fórmula VI:



15 donde X' e Y', idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHCOR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>OH, donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se seleccionan a partir del grupo constituido por H, un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6

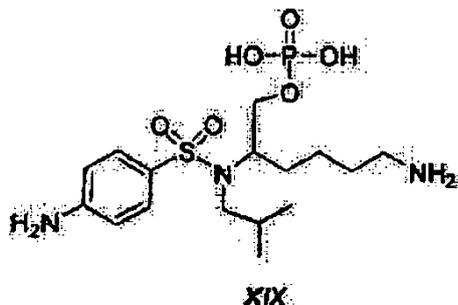
átomos de carbono y tert-butoxicarbonilo, y donde R<sub>6</sub> se selecciona a partir del grupo constituido por un grupo alquilo lineal de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en su parte cicloalquílica y de 1 a 3 átomos de carbono en su parte alquílica.

16. Un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula IIIB:

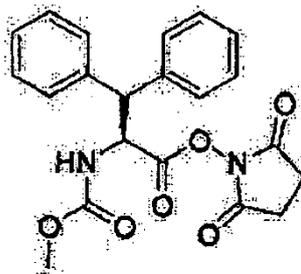


5

donde el proceso comprende el paso de acilar un compuesto de fórmula XIX:

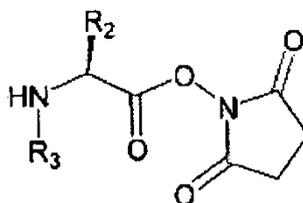


con un aminoácido reactivo de fórmula:

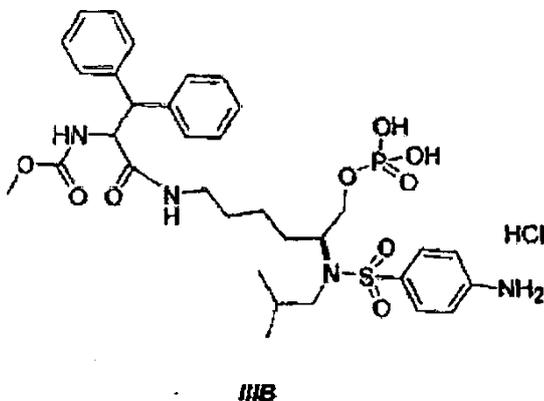


- 10 17. El proceso de la reivindicación 15, donde el paso de acilación comprende:
- a. incrementar la alcalinidad de una solución acuosa que comprende el compuesto de fórmula XIX o XIV hasta aproximadamente un pH de 7 y hasta aproximadamente un pH de 10,
  - b. añadir una solución que comprende el aminoácido reactivo en un disolvente dipolar aprótico y permitir la reacción entre el compuesto de fórmula XIX o XIV y el aminoácido reactivo mediante agitación durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C y;
  - c. extraer el compuesto de fórmula III o IIIA de una fase acuosa que comprende un compuesto de fórmula III o IIIA con un disolvente adecuado.
- 15
18. El proceso de la reivindicación 16, donde el paso de acilación comprende:
- a. incrementar la alcalinidad de una solución acuosa que comprende el compuesto de fórmula XIV hasta aproximadamente un pH de 7 y hasta aproximadamente un pH de 10,
- 20

- b. añadir una solución que comprende el aminoácido reactivo en un disolvente dipolar aprótico y permitir la reacción entre el compuesto PL-461 y el aminoácido reactivo mediante agitación durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, y;
- 5 c. extraer el compuesto de fórmula IIIB de una fase acuosa que comprende un compuesto de fórmula IIIB con un disolvente adecuado.
19. El proceso de la reivindicación 17 o la 18 donde la fase acuosa se acidifica antes de extraerla con el disolvente y/o donde se evapora dicho disolvente adecuado.
20. El proceso de la reivindicación 19, que además comprende recuperar un compuesto de fórmula III o IIIA.
- 10 21. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 15 y 17-20, donde n, X, Y y R<sub>6</sub> son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 6, 8, 11 y 12.
22. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 15 y 17-21, donde el aminoácido reactivo tiene la estructura:

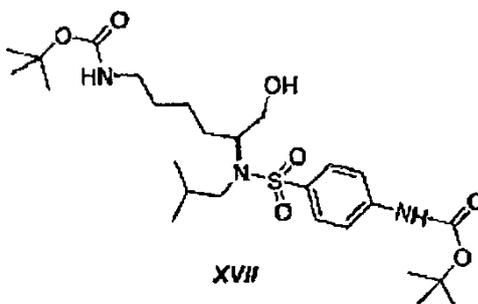


- 15 donde R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub>, son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 15 y 17-21.
23. Un proceso para la preparación del compuesto IIIB:



donde el proceso comprende los pasos de:

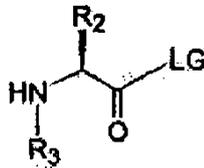
- a) fosforilar un compuesto de fórmula XVII:



- 20 en presencia de una base orgánica en un disolvente dipolar aprótico (por ejemplo, cetona isobutil metílica o

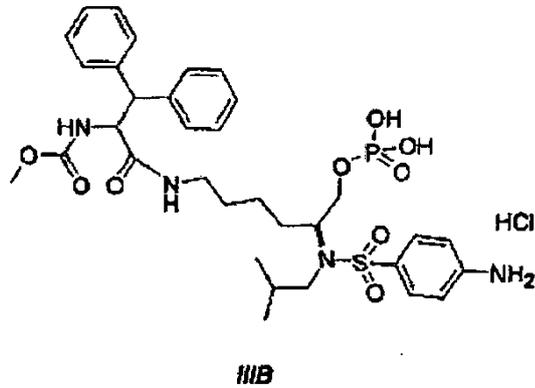
acetona);

- b) hidrolizar el compuesto obtenido en el paso a) en presencia de ácido clorhídrico concentrado para proporcionar una sal de tipo clorhidrato hidrosoluble del monoéster del ácido fosfórico, y;
- c) acilar una solución acuosa de b) con un aminoácido reactivo adecuado de fórmula:

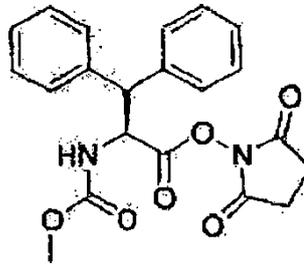


5

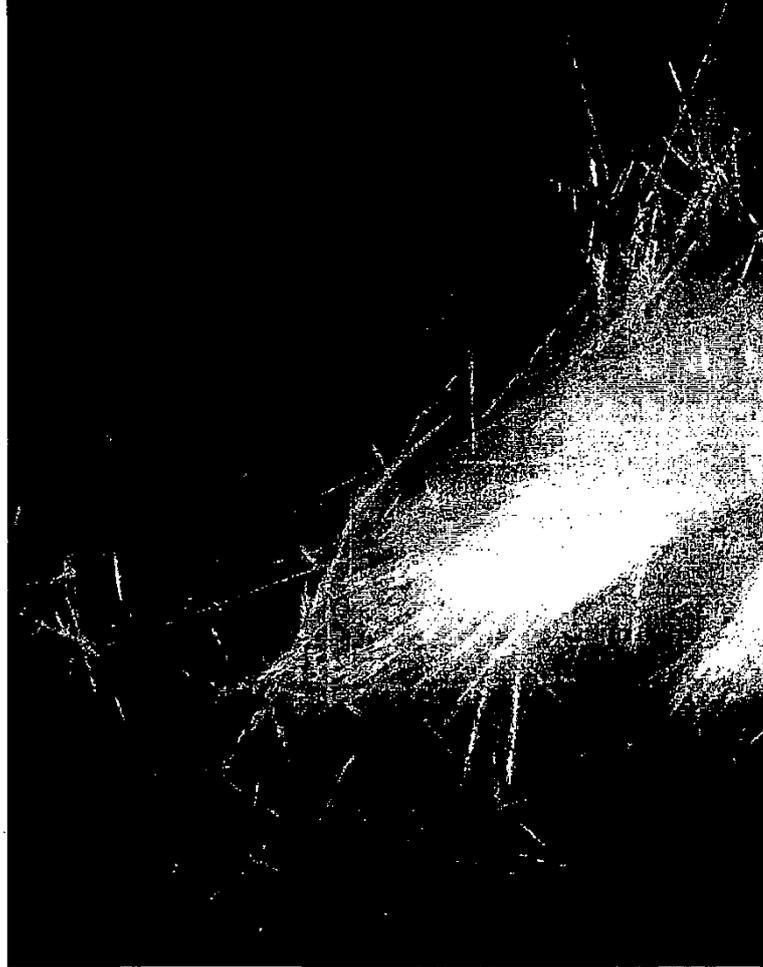
para proporcionar el monoésterfosfato de fórmula IIIB



opcionalmente donde dicho aminoácido reactivo adecuado es un compuesto de fórmula:

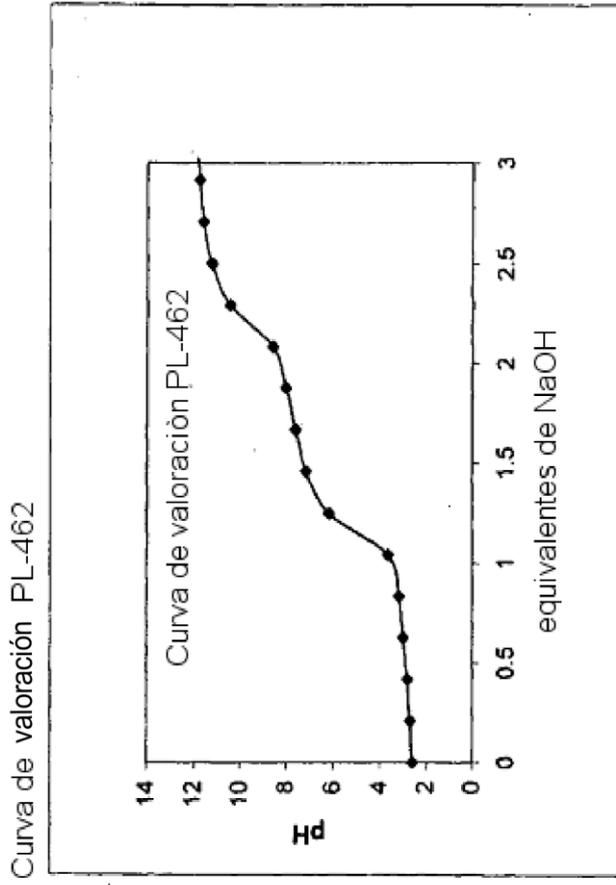


10



*FIG. 1*

**FIG.2**



Los valores de pKa se determinaron tal como sigue;

Grupo ionizable	pKa
Anilina NH <sub>2</sub>	<3
R-OP(O)(OH) <sub>2</sub>	<3
R-OP(O)(ONa)(OH)	7.6