



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 352 736**

51 Int. Cl.:  
**C07C 311/19** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04767099 .7**  
96 Fecha de presentación : **05.10.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1675824**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

54 Título: **Agonistas y antagonistas selectivos del receptor de somatostatina 1 y/o 4.**

30 Prioridad: **06.10.2003 US 508268 P**  
**06.10.2003 FI 20031454**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.02.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.02.2011**

73 Titular/es: **Siegfried Wurster**  
**Matarakaari 28 A1**  
**21500 Piikkiö, FI**

72 Inventor/es: **Salo, Harri;**  
**Hoffren, Anna-Marja;**  
**Tomperi, Jussi;**  
**Engstrom, Mia;**  
**Tauber, Andrei;**  
**Hautamaki, Paivi y**  
**Wurster, Siegfried**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 352 736 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

### **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a moléculas peptidomiméticas basadas en (hetero)arilsulfonilamino, que son útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento o el diagnóstico de trastornos médicos relacionados con los subtipos de receptores de somatostatina 1 y/o 4.

### **Antecedentes de la Invención**

La somatostatina es un péptido cíclico hallado de manera endógena en dos formas principales constituidas por 14 (sst-14) o 28 (sst-28) aminoácidos. La sst-14 más corta es idéntica en su secuencia a la mitad C-terminal de la sst-28. La somatostatina se produce de forma generalizada en el organismo, y actúa tanto de forma sistémica como local para inhibir la secreción de diversas hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores. Los efectos biológicos de la somatostatina están mediados por una familia de receptores acoplados a proteína G, de los cuales se han clonado cinco subtipos (SSTR1-5) en humanos (Reisine y Bell 1995; Patel 1999). Las afinidades de las dos formas endógenas de somatostatina hacia los cinco subtipos son relativamente similares (se ha informado que sst-28 tiene una preferencia moderada por el SSTR5). Sin embargo, los cinco subtipos se expresan de manera diferencial en diferentes tejidos, y también muestran diferencias en su interacción con varias rutas de señalización. Así, las respuestas fisiológicas pleiotrópicas mediadas por la somatostatina son un reflejo de su amplia distribución y de la existencia de múltiples subtipos de receptores.

Basándose en su similitud de secuencias y en su afinidad hacia varios análogos de octapéptidos y hexapéptidos de somatostatina, la familia de cinco subtipos de receptores de somatostatina se puede dividir en dos subfamilias: una subfamilia constituida por SSTR2, SSTR3 y SSTR5 y otra subfamilia constituida por SSTR1 y SSTR4. La primera posee una afinidad elevada, y la segunda una afinidad más bien baja hacia los análogos de hexapéptidos y octapéptidos anteriormente mencionados (Hoyer et al. 1995). Debido a la disponibilidad de ligandos selectivos y de afinidad elevada, la fisiología de la subfamilia SSTR2,3,5 se ha caracterizado de forma más minuciosa, y parece que los efectos "clásicos" de la somatostatina, tales como la inhibición muy potente de la hormona del crecimiento, insulina, glucagón y liberación de jugo gástrico,

están mediados principalmente o exclusivamente a través de los miembros de esta subfamilia.

Aunque se comprende menos la fisiología y la patofisiología de los subtipos SSTR1 y SSTR4, ha habido varios hallazgos sobre el papel de estos subtipos descritos en publicaciones científicas y en la bibliografía de patentes. El documento US 6.124.256 informó que, dada su localización en la pared vascular y su inducción relacionada con el tiempo durante la etapa proliferativa, SSTR1 y/o SSTR4 pueden ser los subtipos óptimos para evitar la vasculopatía fibroproliferativa a través de una terapia basada en los receptores de somatostatina. De acuerdo con esto, Curtis et al. (2000) han descrito que SSTR1 y SSTR4 representan los subtipos predominantes expresados en vasos sanguíneos humanos, y han propuesto el uso de agonistas selectivos de SSTR1 o SSTR4 para el tratamiento de las enfermedades proliferativas mediadas por células endoteliales. Aavik et al. (2002) han demostrado que un supuesto análogo de somatostatina peptídico (CH-275) selectivo de SSTR1 y SSTR4 es capaz de prevenir la hiperplasia de la íntima tras una lesión por denudación de la carótida en ratas. En conjunto, estos hallazgos pueden explicar por qué dos análogos peptídicos de somatostatina, octreótido y lanreótido, que poseen preferencias muy elevadas por los subtipos SSTR2 y SSTR5, pero que tienen afinidades más bien bajas por los subtipos SSTR1 o SSTR4, no fueron capaces de mostrar eficacia en los ensayos clínicos destinados a la prevención de la reestenosis tras angioplastia transluminal percutánea (Eriksen et al. 1995; van Essen et al. 1995).

Debido al hecho de que la activación de SSTR1 provoca efectos antiproliferativos, un agonista selectivo de SSTR1 puede ser útil para el tratamiento de tumores que albergan SSTR1. Por ejemplo, se ha descrito que los receptores SSTR1 se expresan en el cáncer de próstata (Sinisi et al. 1997; Reubi et al. 1997; Reubi et al. 2001), pero no en el tejido prostático normal. Independientemente de sus propiedades funcionales como agonista o antagonista, cualquier ligando selectivo de SSTR1 puede ser útil para el diagnóstico de los tumores de próstata o de tumores en otros tejidos que expresan el subtipo SSTR1.

Los documentos WO97/03054 y US 6.221.870 describen que los antagonistas selectivos de SSTR1 derivados de benzo[g]quinolina (documento WO97/03054) o de ergolina (documento US 6.221.870) disminuyen el comportamiento agresivo en ratones y, basándose en esta observación, sugieren que tales compuestos son útiles para el tratamiento de la depresión, ansiedad, trastornos afectivos y trastornos por déficit de atención e hiperactividad.

Según Bito et al. (1994), el subtipo SSTR4 se expresa a niveles elevados en el hipocampo de ratas, en donde se ha informado que la somatostatina desempeña un papel importante en la regulación de la conductancia de las membranas. Debido a que el hipocampo es una estructura cerebral estrechamente asociada al aprendizaje y la memoria, así como a trastornos mentales tales como la depresión y la esquizofrenia, el papel destacado del subtipo SSTR4 en el hipocampo sugiere que los agonistas o antagonistas selectivos de SSTR4 con la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica pueden tener potencial terapéutico.

Mediante el empleo de la hibridación in situ, Mori et al. (1997) han demostrado que en el ojo de ratas la expresión de SSTR4 predomina en el epitelio del iris posterior y en el cuerpo ciliar. Además, los autores han observado que la somatostatina disminuye la presión intraocular (PIO) y, basándose en estas observaciones, han propuesto que los ligandos selectivos de SSTR4 pueden ser útiles como agentes anti-glaucoma.

La somatostatina tiene una semivida biológica muy corta, y por lo tanto es inadecuada para el uso terapéutico. Se han identificado varios análogos más cortos de hexa- y octapéptidos de somatostatina con una estabilidad biológica mejorada (p.ej., las patentes US 4.485.101, US 5.409.894 o WO97/47317). Sin embargo, estos análogos peptídicos abreviados están muy predispuestos en favor de la subfamilia SSTR2,3,5 y no muestran ninguna interacción significativa con los subtipos SSTR1 o SSTR4. En contraste, el documento WO97/14715 y Rivier et al. (2001) describen un grupo de agonistas de undecapéptidos con preferencia hacia SSTR1. Sin embargo, además de sus semividas biológicas a menudo más bien cortas, los péptidos también poseen otras propiedades problemáticas que los hacen poco satisfactorios como medicamentos. Por ejemplo, los péptidos tienen una capacidad muy limitada de penetrar a través de las membranas. Esta es una de las razones por las que en la mayoría de los casos es imposible aplicar los péptidos por vía oral, y por la que los péptidos generalmente no alcanzan el sistema nervioso central.

En los últimos años, se han identificado varios agonistas de somatostatina no peptídicos. Además de los antagonistas selectivos de SSTR1 ya mencionados informados en los documentos WO97/03054 y US 6.221.870, el documento WO97/43278 describe varios compuestos basados en tiourea que interaccionan preferentemente con el subtipo SSTR4 de somatostatina y H<sub>3</sub> de histamina. Los documentos US 6.329.389 y US 6.352.982 proporcionan compuestos selectivos de SSTR4 centrados alrededor de estructuras de tetrahydroquinolina o 4,1-benzoxazepina. Rohrer et al. (1998) han sido capaces de identificar agonistas selectivos de subtipo para cada uno

de los cinco subtipos de receptores de somatostatina empleando una estrategia de química combinatoria, que incorporó la hipótesis aceptada en general sobre la relación estructura-actividad de los compuestos activos en los receptores de somatostatina de que los residuos de aminoácidos 8 y 9 de sst-14 (que consisten en un triptófano y una  
5 lisina) son esenciales para la interacción adecuada ligando-receptor.

La presente invención describe una clase nueva de ligandos de receptores de somatostatina en forma de moléculas sulfonamido-peptidomiméticas. Estos compuestos están relacionados en parte con las moléculas sulfonamido-peptidomiméticas, que se han presentado en Brussaard et al. (1989), el documento WO02/24192 y el documento  
10 WO03/026575 en el contexto de otra familia de receptores acoplados a proteína G, concretamente el receptor de neuropéptido FF. También se han descrito derivados de sulfonamida de aminoácidos monocíclicos o bicíclicos en los documentos US 6.271.252 y US 6.221.888 como antagonistas de las moléculas de adhesión celular (CAM) que inhiben la adhesión de leucocitos y las patologías mediadas por la ad-  
15 hesión de leucocitos.

### Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos no peptídicos que poseen un grado elevado de selectividad hacia los dos subtipos de receptores de la subfamilia de  
20 receptores de somatostatina SSTR1/SSTR4. Los expertos en la técnica apreciarán que, basándose en su agonismo o antagonismo en un receptor SSTR1 o SSTR4, se puede conseguir una amplia diversidad de aplicaciones terapéuticas, profilácticas y diagnósticas a partir de los compuestos de esta invención:

25 1. Los compuestos de la invención son útiles para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades o síntomas de ansiedad, depresión, esquizofrenia, epilepsia, trastornos por déficit de atención e hiperactividad y enfermedades neurodegenerativas tales como demencia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. El tratamiento de los trastornos afectivos incluye los trastornos bipolares, p.ej. las psicosis maniaco-depresivas, los estados psicóticos extremos, p.ej., manía y los cambios de humor excesivos para los  
30 cuales se busca la estabilización del comportamiento. El tratamiento de los estados de ansiedad incluye la ansiedad generalizada así como la ansiedad social, la agorafobia y aquellos estados del comportamiento caracterizados por el retraimiento social, p.ej. los síntomas negativos.  
35

2. Los compuestos de la invención, dependiendo de su carácter agonista o antagonista sobre SSTR1 o SSTR4, son ventajosos en enfermedades que implican una proliferación vascular patológica, p.ej. angiogénesis, reestenosis, proliferación del músculo liso, proliferación de las células endoteliales y formación de brotes de vasos sanguíneos nuevos o afecciones que requieren la activación de la neovascularización. La enfermedad angiogénica puede ser, por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad o proliferación vascular asociada a procedimientos quirúrgicos, p.ej. angioplastia y derivaciones AV. Otros usos posibles son los tratamientos de la arterioesclerosis, neovascularización de placas, cardiomiopatía hipertrófica, angiogénesis miocárdica, enfermedad valvular, infarto de miocardio, circulación colateral coronaria, circulación colateral cerebral y angiogénesis isquémica de las extremidades.
3. Los compuestos de la invención también están indicados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con una afección patológica de la retina y/o el iris-cuerpo ciliar de los mamíferos. Tales afecciones pueden ser una presión intraocular elevada (PIO) y/o infecciones oculares profundas. Las enfermedades tratables pueden ser, p.ej., glaucoma, queratitis estromal, iritis, retinitis, cataratas y conjuntivitis. Otras enfermedades relacionadas con el ojo pueden ser las afecciones angiogénicas oculares y corneales, por ejemplo, el rechazo de injerto de córnea, fibroplasia retrolental, síndrome de Osler-Webber o rubeosis.
4. Los compuestos de la invención son útiles también para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades o síntomas relacionados con complicaciones diabéticas tales como retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, síndrome de Doan e hipotensión ortostática.
5. Los compuestos de la invención son útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de varios tumores tales como, p.ej., la proliferación de células de adenoma, cáncer de tiroides, cáncer de intestino grueso, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer pancreático, cáncer de estómago, tumores GI, colangiocarcinoma, cáncer hepático, cáncer vesical, cáncer ovárico, melanoma, osteosarcoma, condrosarcoma, feocromocitoma maligno, neuroblastoma, tumores cerebrales, timoma, paragangliomas, carcinomas de próstata, sarcomas, tumores gastroenteropancreáticos, carcinomas gástricos, feocromocitomas, ependimomas, tumores

renales, leucemia, p.ej., leucemia de basófilos, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

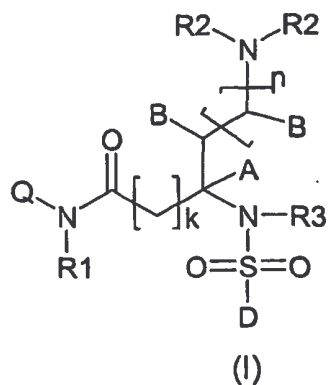
6. Los compuestos de la invención se pueden usar también para la formación de imágenes de tejidos y/o órganos sanos o enfermos, tales como cerebro, vasos o tumores, que poseen receptores SSTR1 y/o SSTR4.

7. Los compuestos de la invención son útiles para seleccionar como objetivo tumores con receptores SSTR1 y/o SSTR4 mediante el uso de un compuesto de la invención conjugado con fármacos anti-neoplásicos directamente o mediante el uso de una molécula espaciadora adecuada.

8. Finalmente, los compuestos de la invención son útiles para la cicatrización de heridas, ovulación, menstruación, placentación, úlceras pépticas, psoriasis, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn.

#### Descripción Detallada de la Invención

La invención se refiere al uso de compuestos que tienen la fórmula general (I) y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en mamíferos en la que está indicada como útil la interacción con los subtipos de receptores de somatostatina 1 y/o 4,



20

en la que

Q es

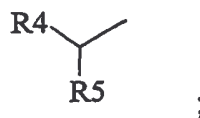
1) H,

2) arilo,

25

3) heteroarilo o

4) un grupo de fórmula



en los que el arilo y heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de R<sup>a</sup>;

A es

- 5
- 1) H,
  - 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o
  - 3) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>);

B se selecciona independientemente de

- 10
- 1) H,
  - 2) halógeno o
  - 3) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o B y B juntos pueden formar un enlace doble o triple entre los átomos a los que están unidos;

15

D es arilo o heteroarilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de R<sup>d</sup>;

R1 es

- 20
- 1) H,
  - 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o
  - 3) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

cada R2 se selecciona independientemente de

- 25
- 1) H,
  - 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 3) alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 4) alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 5) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),
  - 6) cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 30
- 7) -NH<sub>2</sub> o
  - 8) -C(=NR<sup>b</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>;

en los que R<sup>b</sup> y R<sup>b</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar también un anillo insaturado o saturado de 5 a 6 miembros; o

R2 y R2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo formado puede estar saturado o insaturado;

R3 es

- 1) H,
- 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o
- 5) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R4 es

- 1) H,
- 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 5) Cy,
- 6) Cy-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 7) Cy-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o
- 8) Cy-alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo y Cy están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>;

R5 es

- 1) H,
- 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 5) arilo,
- 6) aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 7) heteroarilo,
- 8) heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o
- 9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(O)NHR<sup>b</sup>;

en los que el arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados de  $R^d$ ; o

$R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho anillo puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de  $R^d$ ; o dicho anillo puede estar fusionado al arilo o heteroarilo que puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de  $R^d$ ;

5

$R^a$  es independientemente

- 1) H,
- 10 2) halógeno,
- 3)  $-OR^b$ ,
- 4) alquilo( $C_1-C_6$ ) o
- 5)  $-CF_3$ ;

15  $R^b$  es independientemente

- 1) hidrógeno,
- 2) alquilo( $C_1-C_6$ ),
- 3) alquenilo( $C_2-C_6$ ),
- 4) alquinilo( $C_2-C_6$ ),
- 20 5) Cy o
- 6) Cy-alquilo( $C_1-C_4$ );

$R^d$  es independientemente

- 1) un grupo seleccionado de  $R^c$ ,
- 25 2) alquilo( $C_1-C_6$ ),
- 3) alquenilo( $C_2-C_6$ ),
- 4) alquinilo( $C_2-C_6$ ),
- 5) arilo,
- 6) aril-alquilo( $C_1-C_6$ ),
- 30 7) heteroaril-alquilo( $C_1-C_6$ ),
- 8) cicloalquilo( $C_3-C_7$ ) o
- 9) heterociclilo;

en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>c</sup>;

R<sup>c</sup> es independientemente

- 5           1) un grupo seleccionado de R<sup>a</sup>,
- 2) -NO<sub>2</sub>,
- 3) -SR<sup>b</sup>,
- 4) -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>,
- 5) -CN o
- 10           6) -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

k es un número entero 0 ó 1;

n es un número entero de 0 a 3; y

Cy es cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

15

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi, alcanilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, o las combinaciones de las mismas. El tamaño del alquilo se puede especificar adicionalmente añadiendo el número de carbonos detrás del grupo, p.ej. alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, *neo*-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo.

20

"Alquenilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un enlace doble carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas, o las combinaciones de las mismas. El tamaño del alquenilo se puede especificar adicionalmente añadiendo el número de carbonos detrás del grupo, p.ej. alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo.

25

"Alquinilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un enlace triple carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas, o las combinaciones de las mismas. El tamaño del alquinilo se puede especificar adicionalmente añadiendo el número de carbonos detrás del grupo, p.ej. alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptenilo.

30

"Cicloalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados mono- o bicíclicos, cada uno de los cuales tiene de 3 a 8 átomos de carbono. El término también incluye los

35

anillos monocíclicos fusionados a un grupo arilo en el que el punto de unión está en la porción no aromática. El tamaño del cicloalquilo se puede especificar adicionalmente añadiendo el número de carbonos detrás del grupo, p.ej. cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, 5 ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, indanilo.

"Arilo" significa anillos aromáticos mono- o bicíclicos que contienen solamente átomos de carbono. El término también incluye un grupo arilo fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el que el punto de unión está en la porción aromática. El tamaño del arilo se puede especificar adicionalmente añadiendo el número de carbonos detrás del grupo, p.ej. arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>). Los ejemplos de 10 grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo.

"Heteroarilo" significa un anillo aromático mono- o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y cada anillo contiene 5 a 6 átomos. El término también incluye un grupo heteroarilo fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el que el punto de unión está en la porción aromática. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 15 pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furo(2,3b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo. 20

"Heterociclilo" significa anillos saturados mono- o bicíclicos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, S, y cada uno de dichos anillos tiene de 5 a 8 átomos en los que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. El término también incluye un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo arilo o a un grupo 25 heteroarilo en el que el punto de unión está en la porción no aromática. Además, el término también incluye los anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2- y 4-piridonas unidas por medio del nitrógeno. Otros ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihidroindonilo. 30

El término "cicloalquil-alquilo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un "cicloalquilo", tal como se definió anteriormente, unido al resto molecular originario por medio de un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente. El tamaño del cicloalquilo y del alquilo se puede especificar adicionalmente añadiendo el número 35 de carbonos detrás del grupo, p.ej. cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-

C<sub>5</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). Los ejemplos representativos de cicloalquil-alquilo incluyen, pero sin limitación, ciclohexilmetilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo.

El término "aril-alquilo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a "arilo", tal como se definió anteriormente, unido al resto molecular originario por medio de un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como se definió anteriormente. El tamaño del arilo o alquilo se puede especificar adicionalmente añadiendo el número de carbonos detrás del grupo, p.ej. aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). Los ejemplos representativos de aril-alquilo incluyen, pero sin limitación, 2-naftilmetilo, 1-(2-indanil)etilo, 2-tetrahidronaftiletilo.

El término "heteroaril-alquilo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un "heteroarilo", tal como se definió anteriormente, unido al resto molecular originario por medio de un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente. El tamaño del alquilo se puede especificar adicionalmente añadiendo el número de carbonos detrás del grupo, p.ej. heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). Los ejemplos representativos de heteroaril-alquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(2-piridil)propilo, 2-benzotiofenilmetilo, 4-(2-quinolil)butilo.

El término "Cy-alquilo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un "Cy", tal como se definió anteriormente, unido al resto molecular originario por medio de un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente. El tamaño del alquilo se puede especificar adicionalmente añadiendo el número de carbonos detrás del grupo, p.ej. Cy-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Cy-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). Los ejemplos representativos de Cy-alquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 1-(2-naftil)etilo, 2-ciclohexiletilo.

El término "halógeno", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

Los compuestos de fórmula I, así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptable de los mismos, se denominan más adelante como los compuestos de la invención, a menos que se indique de otra manera.

La invención incluye en su alcance todos los estereoisómeros posibles de los compuestos, que incluyen los isómeros geométricos, p.ej. los isómeros Z y E (isómeros cis y trans), y los isómeros ópticos, p.ej. diastereómeros y enantiómeros. Además, la invención incluye en su alcance tanto los isómeros individuales como las mezclas de los mismos, p.ej. las mezclas racémicas. Los isómeros individuales se pueden obtener mediante el uso de las formas isoméricas correspondientes del material de partida, o se pueden separar tras la preparación del compuesto final según los métodos de separación convencionales. Para la separación de los isómeros ópticos, p.ej. enantiómeros,

a partir de su mezcla se pueden usar los métodos de resolución convencionales, p.ej. la cristalización fraccionada.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir también en forma de tautómeros, concretamente teniendo puntos de unión diferentes para el hidrógeno. Por ejemplo, las cetonas pueden existir también en su forma enólica (tautomería ceto-enólica). Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, están incluidos en los compuestos de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables, p.ej. las sales de adición de ácido con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos se conocen bien en el campo de los productos farmacéuticos. Los ejemplos no limitantes de estas sales incluyen los cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos y ascorbatos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando son aplicables, se pueden preparar mediante métodos conocidos usando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de los productos farmacéuticos y que conservan las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitantes de estos ésteres incluyen los ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, p.ej. los ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención se pueden formular de una manera convencional mediante el uso de uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones pueden permitir, por ejemplo, la administración oral, bucal, tópica, intranasal, parenteral (p.ej. intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o la administración mediante inhalación o insuflación. Los compuestos de la invención se pueden formular también para la administración sostenida.

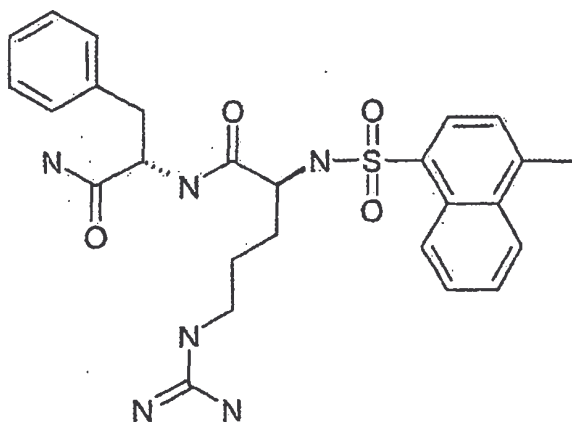
Para la administración oral, las formas de las composiciones adecuadas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, comprimidos masticables y cápsulas. Éstos se pueden preparar mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (p.ej. almidón de maíz pregelatinizado), disgregantes (p.ej. almidón de patata), rellenos (p.ej. lactosa) o lubricantes (p.ej. estearato magnésico). Los comprimidos se pueden revestir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Para la administración oral, las preparaciones líquidas posibles incluyen, pero sin limitación, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden existir en forma de un polvo seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios conven-

cionales con agentes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, vehículos no acuosos, conservantes y emulsionantes.

Una dosis posible de los compuestos activos de la invención para la dosificación oral, parenteral, bucal o tópica a un adulto humano es de entre 0,1 y 500 mg del compuesto activo por dosis unitaria, que se puede administrar, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

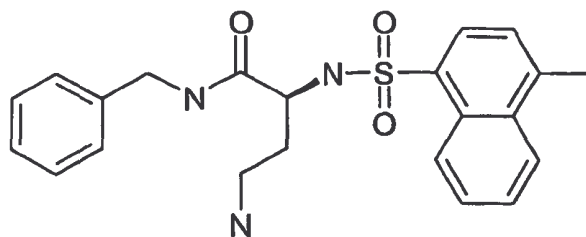
Se sabe bien que los expertos en la técnica pueden determinar la dosis exacta, la vía de administración y el intervalo de dosificación. También se sabe bien que estas variables dependen de múltiples factores, que incluyen, pero sin restricción, la actividad del compuesto terapéutico, la formulación del mismo, las propiedades farmacocinéticas (tales como la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción) del compuesto terapéutico, la naturaleza y la localización del tejido u órgano seleccionado como objetivo y los problemas relacionados con el estado de una enfermedad o trastorno en un paciente que necesita el tratamiento. Además, cuando los compuestos de la invención se administran con ingredientes farmacéuticamente activos adicionales, se puede usar una o más composiciones farmacéuticas para la administración de todos los agentes, que se pueden administrar juntos, o en diferentes momentos, tal como determinan los expertos en la técnica.

Se puede considerar que los compuestos de la presente invención consisten en tres motivos diferentes: una "parte aromática", un "ácido carboxílico" y una parte de "sulfonilamino". Así, los compuestos de la invención se nombran como amidas en las que el "ácido carboxílico" forma la estructura originaria que está amidada por la "parte aromática" y sustituida adicionalmente por el "sulfonilamino" y una función básica adicional. La nomenclatura se ejemplifica con las siguientes estructuras:



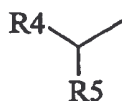
25

*N*-((*S*)-1-carbamoyl-2-feniletil)-5-guanidino-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida



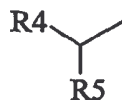
*N*-bencil-4-(*N'*-isopropil)amino-(*S*)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)-amino)butanamida.

Una realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los  
5 que Q es



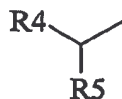
y R5 es -C(O)NH<sub>2</sub>. Para este fin, R4 es preferiblemente Cy o Cy-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) en el  
que Cy está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de  
R<sup>d</sup>; aún más preferiblemente, Cy es fenilo. Los sustituyentes preferidos se seleccionan  
10 de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

Otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los  
que Q es



y R5 es -C(O)NH<sub>2</sub>. Para esta realización, R4 es preferiblemente bencilo, en el que el  
15 carbono bencílico está sustituido con un fenilo adicional.

Otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los  
que Q es



y R5 es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y R4 es fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido  
20 en las posiciones 2 ó 3 con uno a dos sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>. Los sustituyentes más preferidos se seleccionan de halógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

Otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los  
que R1 es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y más preferiblemente hidrógeno.

Aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en  
25 los que R2 es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) o -C(=NH)NH<sub>2</sub>.

Aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R3 es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los que A es hidrógeno.

5 Aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los que B es hidrógeno.

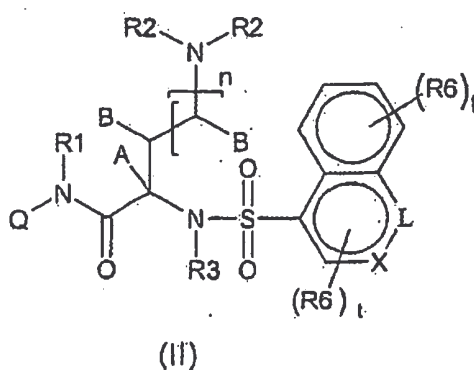
Aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los que D es arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>. En una realización más preferida, D es naftilo, que está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de R<sup>d</sup>, y las sustituciones preferidas se seleccionan de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> y -OR<sup>b</sup>. Las sustituciones aún más preferidas son halógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

Aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los que n es un número entero 1 ó 2.

15 Aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los que k es 0.

Aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula I son aquellos en los que la configuración absoluta del carbono que contiene la sustitución del grupo A es S.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos nuevos de fórmula II,



y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R1, R3, A, B y Q son como se definieron anteriormente para la fórmula I, y cada R2 se selecciona independientemente de

- 25
- 1) H,
  - 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

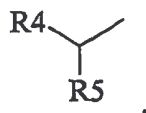
5) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o

6) cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o los símbolos R2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y

5 S;

y cuando Q es un grupo de fórmula



entonces R4 es como se definió anteriormente para la fórmula I;

10 R5 es

1) H,

2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

15 5) arilo,

6) aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

7) heteroarilo o

8) heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 en los que el arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>; o

R4 y R5, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho anillo puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>; o

25 dicho anillo puede estar fusionado al arilo o heteroarilo que puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>;

R6 se selecciona independientemente de

1) H,

2) halógeno,

30 3) -NO<sub>2</sub>,

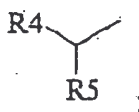
4) -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>,

5) -CN,

6) -OR<sup>b</sup>,

- 7)  $-SR^b$ ,  
 8)  $-C(O)R^b$ ,  
 9) alquilo( $C_1-C_6$ ),  
 10) alquenilo( $C_2-C_6$ ),  
 5 11) alquinilo( $C_2-C_6$ ),  
 12) cicloalquilo( $C_3-C_7$ ) o  
 13)  $-CF_3$ ;

- t es un número entero de 0 a 3;  
 10 n es un número entero de 1 a 2;  
 X es un enlace o  $C(R_6)$ ;  
 L es  $C(R_6)$ , S o N; por lo cual la combinación de L y X se elige de tal manera que se mantiene la naturaleza aromática del sistema de anillo bicíclico al cual pertenecen L y X; y  
 15  $R^b$  y  $R^d$  son como se definieron anteriormente para la fórmula I.  
 En una realización más preferida de la Fórmula II, Q es



- 20  $R_1$  es H;  $R_2$  es independientemente H o alquilo( $C_1-C_6$ );  $R_3$  es H o alquilo( $C_1-C_3$ );  
 $R_4$  es fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de  $R^a$   
 tal como se definió anteriormente para la fórmula I;  $R_6$  se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ) o  $-CF_3$ ; t es un número entero de 0 a 1; A es H; B es H; L es  $C(R_6)$ , X es  $C(R_6)$ ; y  $R_5$  y n son como se definieron anteriormente para la fórmula II.

- 25 Aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula II son aquellos en los que el carbono que contiene el grupo A tiene la configuración absoluta S.

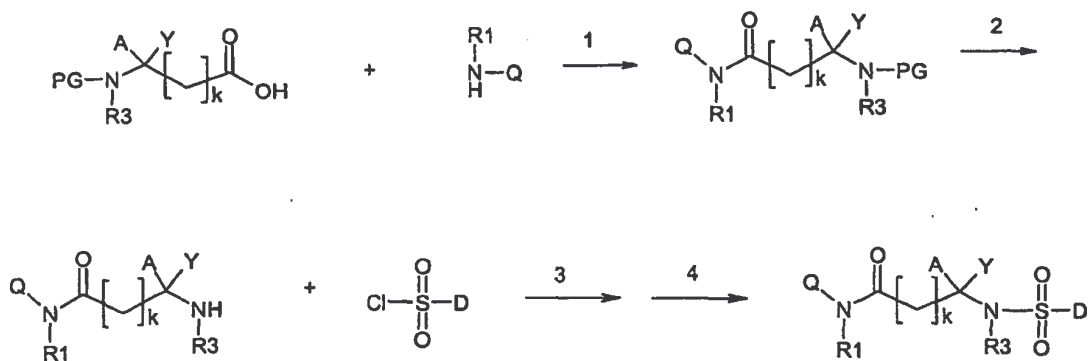
### Parte Experimental

- 30 Lista de abreviaturas:  
 ACN            acetonitrilo  
 Boc            *tert*-butiloxicarbonilo  
 BSA            albúmina de suero bovino

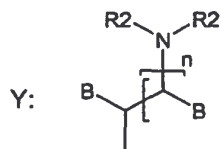
	2-Cl-Z	2-cloro-benciloxicarbonilo
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	diclorometano
	DIC	diisopropilcarbodiimida
5	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	EDTA	ácido etilendiamin-tetraacético
	ESI	ionización por electronebulización
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
10	HEPES	ácido <i>N</i> -(2-hidroxietil)piperazin- <i>N'</i> -2-etanosulfónico
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LC	cromatografía líquida
	MS	espectrometría de masas
15	Pbf	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo
	PG	grupo protector
	Pmc	2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo
	RP-HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa
	TEA	triethylamina
20	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	TMOF	ortoformiato de trimetilo
	TMS	tetrametilsilano
25	TRIS	tris(hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante el uso de los siguientes esquemas generales de síntesis.

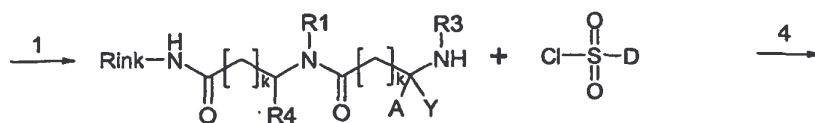
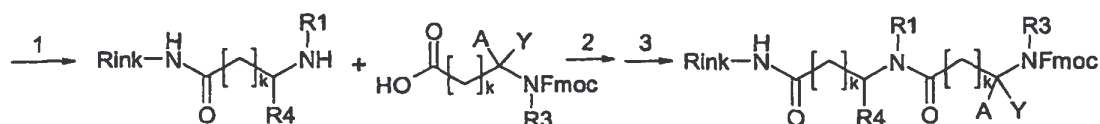
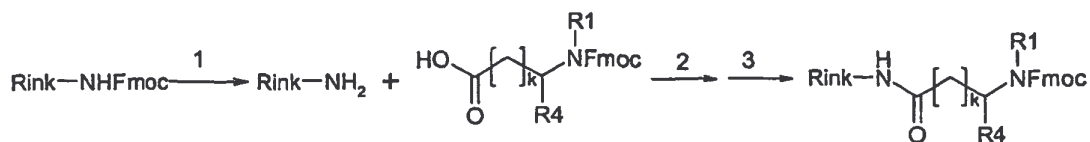
**Esquema 1. Esquema de síntesis en fase de disolución para los compuestos de la invención**



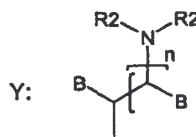
- 1) DIC, HOBT, DMF/DCM (1/1, seco)
- 2) Eliminación del GP
- 3) TEA, THF/DMF (seco)
- 4) Eliminación de posibles grupos protectores restantes



**Esquema 2. Esquema de síntesis en fase sólida para los compuestos de la invención**



- 1) 20% de piperidina en DMF (seco)
- 2) DIC, (HOBT), DMF (seco)
- 3) Ac<sub>2</sub>O, DIPEA, DMF (seco)
- 4) TEA, THF (seco)



5

Es evidente para un experto en la técnica que estos esquemas generales se pueden modificar adicionalmente, por ejemplo usando grupos protectores diferentes (p.ej. los descritos en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>a</sup> ed. Wiley, 1991, Nueva York, EE.UU.), o añadiendo o eliminando etapas en medio o después de las etapas descritas, lo que permite modificaciones adicionales de la síntesis.

10

**Materiales de Partida**

La resina Rink se obtuvo de Advanced ChemTech, R.U. Los aminoácidos se adquirieron de Advanced ChemTech, R.U. o Novabiochem, Suiza, a menos que se especifique de otra manera. DIC, HOBt, anhídrido acético y piperidina fueron productos de Acros Organics, Bélgica. DIPEA fue de Fluka AG, Alemania. Todos los demás reactivos o disolventes se adquirieron de Aldrich o Merck, Alemania, si no se especifica de otra manera. Los reactivos se usaron como tales, y los disolventes se purificaron y se secaron según los métodos descritos en W.L.F. Armareggo y D.D. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 4ª ed. Butterworth-Heinemann, 1996, Bath, Gran Bretaña.

**Descripción general de los análisis de MS**

Se determinó el peso molecular del compuesto con un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Micromass Micro. Los parámetros esenciales de MS fueron: voltaje del cono 30 V, voltaje del capilar 3,5 kV, resolución de masas bajas en MS1 15, resolución de masas elevadas en MS1 15, energía del ión en MS1 1,0, temperatura de la fuente 110°C, temperatura de desolvatación 250°C y caudal del gas de desolvatación 700 l/h. Las muestras se introdujeron mediante una HPLC 2695 de Waters Alliance. El caudal de 0,3 ml/min estaba formado por un eluyente de un 10% de agua y un 90% de MeOH (que contenía un 0,01% de HCOOH). Se inyectó un volumen de muestra de 10 µl por medio de una precolumna C<sub>18</sub> Waters Symmetry Shield de 2,1 X 10 mm.

**Descripción general del análisis de LC-MS**

Para el análisis de LC-MS, el gradiente comenzó desde un 100% de agua (que contenía un 0,01% de HCOOH) (A), el cual cambió de forma lineal en diez minutos hasta un 100% de ACN (que contenía un 0,01% de HCOOH) (B). Además, se purgó una columna C<sub>18</sub> Waters Symmetry Shield de 2,1 X 50 mm con la precolumna correspondiente durante dos minutos con B. El caudal fue de 0,4 ml/min y se inyectaron 10 µl de muestra. Se incrementaron ciertos parámetros esenciales de MS en comparación con el análisis estándar de MS: temperatura de desolvatación a 350°C y caudal de gas de desolvatación a 900 l/h. Se registró el cromatograma UV con un detector de red de diodos Waters 996.

**Descripción general del análisis de RMN**

Se registraron los espectros de RMN en un espectrómetro Bruker DMX 500 que funcionó a 500,13 MHz para  $^1\text{H}$ . Se usó  $\text{CD}_3\text{OD}$  como disolvente y TMS como patrón interno.

5

**Descripción general de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida**

La purificación mediante cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo con un sistema de purificación automatizada Argonaut FlashMaster II (Argonaut Technologies, R.U.) mediante el uso de columnas de fase normal (Supelco DSC-Si 20 g). El caudal fue 7 ml/min, y la longitud de onda de detección fue 230 nm. El programa de elución estándar fue de 25 minutos, con el siguiente gradiente: 100% de DCM durante 3 minutos, seguido por un incremento gradual hasta un 25% de MeOH durante 17 minutos y un incremento gradual hasta un 100% de MeOH durante los últimos 5 minutos. Tras la verificación mediante MS, se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron.

15

**Descripción general de la purificación mediante RP-HPLC**

Se llevaron a cabo purificaciones mediante RP-HPLC semi-preparativa con una bomba Waters 616, controlada mediante una unidad de control Waters 600. El instrumento estaba equipado con un detector UV Waters 2487 y un recolector de fracciones Waters. Se usó una columna Xterra Prep  $\text{C}_{18}$  RP de 10 X 150 mm con una precolumna de 7,8 X 20 mm para las purificaciones. El caudal fue 6,6 ml/min, y la longitud de onda fue 254 nm. El gradiente comenzó con agua (que contenía un 0,3% de HCOOH) (A) que cambió de forma lineal a ACN (que contenía un 0,3% de HCOOH) (B) en diez minutos. Además, la columna se purgó con B durante dos minutos. El recolector de fracciones se programó para recoger fracciones de 30 s. Las fracciones se analizaron mediante MS.

20

25

**Descripción general de los análisis de pureza mediante LC**

Se determinó la pureza de los compuestos mediante HPLC con el uso de una bomba Waters 616, controlada por una unidad de control Waters 600. El instrumento estaba equipado además con un detector UV Waters 2487 (longitudes de onda de detección de 254 nm y 220 nm). Se usó una columna  $\text{C}_{18}$  Waters Symmetry Shield de 2,1 X 50 mm con la precolumna correspondiente y un caudal de 0,4 ml/min. Se aplicó un gradiente lineal que comenzó con agua (que contenía un 0,01% de HCOOH) (A)

30

35

hasta acetonitrilo (que contenía un 0,01% de HCOOH) (B) durante 17 minutos y después un 100% de B durante 1 minuto.

### Ejemplo 1

#### 5 **Síntesis de 5-amino-*N*-(3-clorobencil)-(S)-2-(*N'*-(1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida**

##### **Etapa I**

Se disolvió Fmoc-Om(Boc)-OH (70,0 mg, 454,52 g/mol, 0,15 mmol, 1 eq), DIC  
10 (24,1 µl, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 0,15 mmol, 1 eq) y HOBt (20,8 mg, 135,12 g/mol, 0,15 mmol, 1 eq) en DMF/DCM seco (1/1, 5 ml). Después de 5 minutos se añadió 3-clorobencilamina (18,8 µl, 141,60 g/mol, 1,159 g/cm<sup>3</sup>, 0,15 mmol, 1 eq, Acros) a la mezcla de reacción. Según el análisis de TLC, la reacción se completó tras agitar durante la noche. Después se evaporó el disolvente y el residuo amarillo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvo 5-(*N*-Boc-amino)-*N'*-(3-clorobencil)-(S)-2-(*N''*-Fmoc-amino)pentanamida en forma de una espuma blanca con un rendimiento  
15 cuantitativo.

##### **Etapa II**

20 La protección Fmoc se eliminó disolviendo la 5-(*N*-Boc-amino)-*N'*-(3-clorobencil)-(S)-2-(*N''*-Fmoc-amino)pentanamida en 5 ml de piperidina al 20%vol en DMF. Después de agitar durante 30 minutos, se evaporó el disolvente y el exceso de piperidina. El producto se usó sin purificación para la etapa III.

##### **Etapa III**

Se disolvió (S)-2-amino-5-(*N*-Boc-amino)-*N'*-(3-clorobencil)pentanamida (0,15 mmol) en DMF (2,5 ml, seco), y se añadió cloruro de 1-naftalenosulfonilo (45,4 mg, 226,68 g/mol, 0,2 mmol, 1,3 eq, Acros) en THF (2,5 ml, seco). Después se añadió TEA (27,8 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,2 mmol, 1,3 eq, Baker) a la disolución. Después  
30 de 15 minutos, se observó cierto precipitado. Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5-(*N*-Boc-amino)-*N'*-(3-clorobencil)-(S)-2-(*N''*-(1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida.

**Etapas IV**

Se disolvió 5-(*N*-Boc-amino)-*N'*-(3-clorobencil)-(*S*)-2-(*N''*-(1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida en TFA al 25% en DCM (2 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La evaporación del disolvente proporcionó 75,8 mg de 5-amino-*N*-(3-clorobencil)(*S*)-2-(*N'*-(1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida en forma de un aceite marrón. Parte del producto se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC para proporcionar 11,5 mg de 5-amino-*N*-(3-clorobencil)-(*S*)-2-(*N'*-(1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida en forma de un polvo blanco, rendimiento total del 13%.

MS-ESI+ (m/z): 446

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,70 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 1,76-1,57 (m, 4H).

**Ejemplo 2**

15 **Síntesis de 5-amino-(*S*)-2-(*N*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-*N'*-(fenil)pentanamida**

**Etapas I**

Se disolvió Fmoc-Orn(Boc)-OH (50,0 mg, 454,52 g/mol, 0,11 mmol, 1 eq), DIC (17,2 µl, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 0,11 mmol, 1 eq) y HOBt (15,0 mg, 135,12 g/mol, 0,12 mmol, 1 eq) en DMF/DCM seco (1/1, 4 ml). Después de 10 minutos, se añadió anilina (10,0 µl, 93,13 g/mol, 1,022 g/cm<sup>3</sup>, 0,11 mmol, 1 eq, Acros) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante la noche, la temperatura se elevó a 40°C y se mantuvo ahí durante 2 horas. Después se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvo 5-(*N*-Boc-amino)-(*S*)-2-(*N'*-Fmoc-amino)-*N''*-(fenil)pentanamida en forma de un polvo blanco con un rendimiento cuantitativo.

**Etapas II**

30 La protección Fmoc se eliminó disolviendo la 5-(*N*-Boc-amino)-(*S*)-2-(*N'*-Fmoc-amino)-*N''*-(fenil)pentanamida en 5 ml de piperidina al 20%vol en DMF. Después de agitar durante 45 minutos, se evaporó el disolvente y el exceso de piperidina. El producto se usó sin purificación para la etapa III.

**Etapla III**

Se disolvió (*S*)-2-amino-5-(*N*-Boc-amino)-*N'*-(fenil)pentanamida (0,11 mmol) en DMF (1 ml, seco), y se añadió cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo (26,5 mg, 240,71 g/mol, 0,11 mmol, 1 eq, Maybridge) en THF (1 ml, seco). Finalmente, se añadió TEA  
5 (15,3 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,11 mmol, 1 eq, Baker) a la disolución. Después de 15 minutos, se observó cierta cantidad de precipitado. Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5-(*N*-Boc-amino)-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-*N''*-(fenil)pentanamida.

10

**Etapla IV**

Se disolvió 5-(*N*-Boc-amino)-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-*N''*-(fenil)pentanamida en TFA al 30% en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Tras la evaporación del disolvente y la cromatografía ultrarrápida, se obtuvieron  
15 21,8 mg de 5-amino-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-*N'*-(fenil)pentanamida; rendimiento del 48%.

MS-ESI+ (m/z): 412

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,73 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 3,79 (m,  
20 1H), 2,92 (m, 2H), 2,50 (d, 3H), 1,90-1,60 (m, 4H).

**Ejemplo 3****Síntesis de 5-amino-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-*N'*-((*R*)-1-(2-naftil)etil)pentanamida**

25

**Etapla I**

Se disolvió Fmoc-Om(Boc)-OH (100,2 mg, 454,52 g/mol, 0,22 mmol, 1 eq), DIC (34,4 µl, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 0,22 mmol, 1 eq) y HOBt (29,7 mg, 135,12 g/mol, 0,22 mmol, 1 eq) en DMF/DCM seco (1/1, 4 ml). Después de 10 minutos se añadió  
30 (*R*)-1-(2-naftil)etilamina (37,7 mg, 171,24 g/mol, 0,22 mmol, 1 eq, Acros) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante la noche, la temperatura se elevó a 40°C y se mantuvo ahí durante 2 horas. Después se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvo 5-(*N*-Boc-amino)-(*S*)-2-(*N'*-Fmoc-amino)-*N''*-((*R*)-1-(2-naftil)etil)pentanamida con un rendimiento cuantitativo.

35

**Etapa II**

La protección Fmoc se eliminó disolviendo la 5-(*N*-Boc-amino)-(*S*)-2-(*N'*-Fmoc-amino)-*N''*-((*R*)-1-(2-naftil)etil)pentanamida en 5 ml de piperidina al 20%vol en DMF. Después de agitar durante 45 minutos, se evaporó el disolvente y el exceso de piperidina. El producto se usó sin purificación para la etapa III.

**Etapa III**

Se disolvió (*S*)-2-amino-5-(*N*-Boc-amino)-*N''*-((*R*)-1-(2-naftil)etil)pentanamida (0,22 mmol) en DMF (1 ml, seca), y se añadió cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo (53,1 mg, 240,71 g/mol, 0,22 mmol, 1 eq, Maybridge) en THF (1 ml, seco). Finalmente, se añadió TEA (30,5  $\mu$ l, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,22 mmol, 1 eq, Baker) a la disolución. Después de 15 minutos, se observó cierta cantidad de precipitado. Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5-(*N*-Boc-amino)-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-*N''*-((*R*)-1-(2-naftil)etil)pentanamida.

**Etapa IV**

Se disolvió 5-(*N*-Boc-amino)-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-*N''*-((*R*)-1-(2-naftil)etil)pentanamida en TFA al 30% en DCM (3 ml), y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Tras la evaporación del disolvente y la cromatografía ultrarrápida, se obtuvieron 11,4 mg de 5-amino-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-*N''*-((*R*)-1-(2-naftil)etil)pentanamida; rendimiento total del 11%.

MS-ESI+ (m/z): 490

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD;  $\delta$ , ppm): 8,68 (m, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 4H), 1,15 (d, 3H).

**Ejemplo 4****Síntesis de 5-amino-*N*-(2-(3-clorofenil)etil)-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida**

El compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 3, pero se substituyó (*R*)-1-(2-naftil)etilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina (30,6  $\mu$ l, 155,63 g/mol, 1,119 g/cm<sup>3</sup>, 0,22 mmol, 1 eq). La desprotección final de Boc y la posterior cromatografía ultrarrápida proporcionó 73,3 mg de 5-amino-*N*-(2-(3-clorofenil)etil)-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida; rendimiento del 68%

MS-ESI+ (m/z): 474

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,72 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,93-2,75 (m, 4H), 2,74 (d, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,75-1,52 (m, 4H).

5

### Ejemplo 5

#### Síntesis de 5-amino-*N*-(1,2-difeniletil)-(S)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida

El compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 3, pero se substituyó (*R*)-1-(2-naftil)etilamina por 1,2-difeniletilamina (42,6 µl, 197,28 g/mol, 1,020 g/cm<sup>3</sup>, 0,22 mmol, 1 eq). La Etapa I proporcionó 118,1 mg de 5-(*N*-Boc-amino)-*N'*-(1,2-difeniletil)-(S)-2-(*N''*-Fmoc-amino)pentanamida; rendimiento del 85%. Tras la desprotección final de Boc y la posterior cromatografía ultrarrápida, se obtuvieron 27,1 mg de 5-amino-*N*-(1,2-difeniletil)-(S)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida; rendimiento del 28%.

15

MS-ESI+ (m/z): 516

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,75 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,21-8,08 (m, 3H), 7,97 (d, 1H), 7,77-7,61 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,25-7,05 (m, 12H), 7,00-6,76 (m, 8H), 4,54 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,87-2,69 (m, 8H), 2,64 (d, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,75-1,31 (m, 8H).

20

### Ejemplo 6

#### Síntesis de 5-amino-*N*-2-etoxibencil-(S)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida

El compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 3, pero se substituyó (*R*)-1-(2-naftil)etilamina por 2-etoxi-bencilamina (34,1 µl, 151,21 g/mol, 1,015 g/cm<sup>3</sup>, 0,23 mmol, 1 eq). La Etapa I proporcionó 5-(*N*-Boc-amino)-*N'*-2-etoxibencil-(S)-2-(*N''*-Fmoc-amino)pentanamida con un rendimiento cuantitativo. Tras la desprotección final de Boc y la purificación mediante TLC preparativa posterior, se obtuvieron 24 mg de 5-amino-*N*-2-etoxibencil-(S)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida; rendimiento del 23%.

30

MS-ESI+ (m/z): 470

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,71 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,80-6,73 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (t, 3H).

35

**Ejemplo 7****Síntesis de 4-amino-*N*-ciclohexil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida (Compuesto 1)**

5 El compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 3, pero en la etapa I se substituyó (*R*)-1-(2-naftil)etilamina por ciclohexilamina (26  $\mu$ l, 99,18 g/mol, 0,867 g/cm<sup>3</sup>, 0,23 mmol, 1 eq) y Fmoc-Orn(Boc)-OH por Fmoc-Dbu(Boc)-OH (100,6 mg, 440,5 g/mol, 0,23 mmol, 1 eq). La Etapa I proporcionó 4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-ciclohexil-(*S*)-2-(*N''*-Fmoc-amino)butanamida con un rendimiento cuantitativo. Tras la  
10 desprotección final de Boc y la purificación mediante TLC preparativa posterior, se obtuvieron 34 mg de 4-amino-*N*-ciclohexil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida; rendimiento total del 37%.

MS-ESI+ (m/z): 404

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD;  $\delta$ , ppm): 8,71 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,72 (m,  
15 2H), 7,46 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,77 (d, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,49 (m, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,17-0,94 (m, 4H), 0,58 (m, 1H), 0,45 (m, 1H).

**Ejemplo 8****20 Síntesis de 4-amino-(*S*)-2-*N*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino-*N'*-(1-naftilmetil)butanamida****Etapa I**

Se disolvió Fmoc-Dbu(Boc)-OH (100 mg, 440,5 g/mol, 0,23 mmol, 1 eq), DIC  
25 (36  $\mu$ l, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 0,23 mmol, 1 eq) y HOBt (31 mg, 135,12 g/mol, 0,23 mmol, 1 eq) en DMF/DCM seco (1/1, 3 ml). Después de 5 minutos se añadió 1-naftilmetilamina (33  $\mu$ l, 157,22 g/mol, 1,092 g/cm<sup>3</sup>, 0,23 mmol, 1 eq, Fluka) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante la noche a 50°C, se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en 30 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con 20 ml de agua.  
30 La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 78,5 mg de 4-*N*-Boc-amino-(*S*)-2-*N'*-Fmoc-amino-*N''*-1-naftilmetilbutanamida, rendimiento del 60%.

**Etapas II**

Se disolvió 4-*N*-Boc-amino-(*S*)-2-*N'*-Fmoc-amino-*N''*-1-naftilmetilbutanamida en 8 ml de piperidina al 20%vol en DMF. Después de agitar durante 45 minutos, se evaporó el disolvente y el exceso de piperidina. El residuo se usó sin purificación para la  
5 etapa III.

**Etapas III**

Se disolvió (*S*)-2-amino-4-*N*-Boc-amino-*N'*-(1-naftilmetil)butanamida (50,0 mg, 357,46 g/mol, 0,14 mmol, 1 eq) en THF (4 ml, seco), y se añadió cloruro de 4-metil-1-  
10 naftalenosulfonilo (49 mg, 240,71 g/mol, 0,20 mmol, 1,5 eq, Maybridge) en THF (4 ml, seco). Después se añadió TEA (28 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 1,5 eq, Baker) a la disolución. Después de 15 minutos, se observó cierta cantidad de precipitado. Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

15

**Etapas IV**

Se disolvió 4-*N*-Boc-amino-(*S*)-2-*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino-*N''*-(1-naftilmetil)butanamida en TFA al 25% en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La evaporación del disolvente y la purificación posterior mediante RP-HPLC  
20 proporcionó 26 mg de 4-amino-(*S*)-2-*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino-*N''*-(1-naftilmetil)butanamida en forma de un sólido blanco, rendimiento del 42%.

MS-ESI+ (m/z): 462

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,67 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 2H),  
25 7,06 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

**Ejemplo 9**

**Síntesis de 4-amino-*N*-2-(3-clorofenil)etil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida**  
30

**Etapas I**

Se disolvió Fmoc-*Dbu*(Boc)-OH (250,8 mg, 440,5 g/mol, 0,57 mmol, 1 eq), DIC (89 µl, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 0,57 mmol, 1 eq) y HOBt (77,6 mg, 135,12 g/mol, 0,57 mmol, 1 eq) en DMF/DCM seco (1/1, 6 ml). Después de 5 minutos, se añadió 2-  
35

(3-clorofenil)etilamina (79  $\mu$ l, 155,63 g/mol, 1,119 g/cm<sup>3</sup>, 0,57 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción. La temperatura se elevó a 35°C y la mezcla se agitó durante la noche. Después se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en DCM, que se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó posteriormente con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase móvil comenzando desde DCM hasta MeOH al 5% en DCM). Se obtuvo 4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-2-(3-clorofenil)etil-(*S*)-2-(*N''*-Fmoc-amino)butanamida con un rendimiento cuantitativo.

#### 10 **Etapa II**

La protección Fmoc se eliminó disolviendo la 4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-2-(3-clorofenil)etil-(*S*)-2-(*N''*-Fmoc-amino)butanamida en 5 ml de piperidina al 20%vol en DMF. Después de agitar durante 30 minutos, se evaporó el disolvente y el exceso de piperidina. El producto se usó sin purificación para la etapa III.

15

#### **Etapa III**

Se disolvió (*S*)-2-amino-4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-2-(3-clorofenil)etil)butanamida (0,57 mmol) en DMF (3 ml, seco), y se añadió cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo (206 mg, 240,71 g/mol, 0,86 mmol, 1,5 eq, Maybridge) en THF (3 ml, seco). Finalmente, se añadió TEA (119  $\mu$ l, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,86 mmol, 1,5 eq, Baker) a la disolución. Después de 15 minutos, se observó cierta cantidad de precipitado. Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase móvil de MeOH al 5% en DCM) para proporcionar 220 mg de 4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-2-(3-clorofenil)etil)-(*S*)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida, rendimiento del 67%.

25

#### **Etapa IV**

Se disolvió 4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-2-(3-clorofenil)etil)-(*S*)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida (220 mg, 560,11 g/mol, 0,39 mmol) en TFA al 25% en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Después de la evaporación del disolvente y de la cromatografía en columna de sílice (fase móvil desde DCM hasta MeOH al 10% en DCM) se obtuvieron 163 mg de 4-amino-*N*-2-(3-clorofenil)etil-(*S*)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida; rendimiento del 91%.

30

MS-ESI+ (m/z): 460

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,72 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,83-2,73 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,79 (m, 1H).

## 5 Ejemplo 10

### Síntesis de 5-amino-*N*-bencil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida

#### Etapa I

10 Se disolvió Fmoc-Om(Boc)-OH (250,9 mg, 454,5 g/mol, 0,55 mmol, 1 eq), DIC (86 µl, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 0,55 mmol, 1 eq) y HOBt (74,2 mg, 135,12 g/mol, 0,55 mmol, 1 eq) en DMF/DCM seco (1/1, 6 ml). Después de 5 minutos, se añadió bencilamina (60 µl, 107,16 g/mol, 0,981 g/cm<sup>3</sup>, 0,55 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción. La temperatura se elevó a 35 °C y la mezcla se agitó durante la noche. Después  
15 se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en DCM, que se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó posteriormente (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase móvil desde DCM hasta MeOH al 10% en DCM). Se obtuvo *N*-bencil-5-*N'*-Boc-amino-(*S*)-2-(*N''*-Fmoc-amino)pentanamida con un rendimiento cuantitativo.

20

#### Etapa II

La protección Fmoc se eliminó disolviendo la *N*-bencil-5-*N'*-Boc-amino-(*S*)-2-(*N''*-Fmoc-amino)pentanamida en 5 ml de piperidina al 20%vol en DMF. Después de agitar durante 1,5 horas, se evaporó el disolvente y el exceso de piperidina. El producto se usó sin purificación para la etapa III.  
25

#### Etapa III

Se disolvió (*S*)-2-amino-*N*-bencil-5-(*N'*-Boc-amino)pentanamida (0,55 mmol) en DMF (2,5 ml, seco), y se añadió cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo (200 mg, 240,71 g/mol, 0,83 mmol, 1,5 eq, Maybridge) en THF (2,5 ml, seco). Finalmente, se  
30 añadió TEA (115 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,83 mmol, 1,5 eq, Baker) a la disolución. Después de 15 minutos, se observó cierta cantidad de precipitado. Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase móvil de MeOH al 10% en DCM) para pro-

porcionar *N*-bencil-5-(*N'*-Boc-amino)-(S)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)-pentanamida con un rendimiento cuantitativo.

#### Etapa IV

5 Se disolvió *N*-bencil-5-(*N'*-Boc-amino)-(S)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)pentanamida (289 mg, 525,67 g/mol, 0,55 mmol) en TFA al 25% en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Tras la evaporación del disolvente y la purificación mediante RP-HPLC, se obtuvieron 96,6 mg de 5-amino-*N*-bencil-(S)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)pentanamida; rendimiento del 41%.

10 MS-ESI+ (m/z): 426

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,81 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,87 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).

#### 15 Ejemplo 11

**Síntesis de 4-amino-*N*-(S)-1-carbamoil-2-feniletil-(S)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)butanamida (Compuesto 2)**

#### Etapa I

20 Se disolvió hidrocloreuro de H-Phe-NH<sub>2</sub> (114,2 mg, 200,7 g/mol, 0,57 mmol, 1 eq, Advanced ChemTech) en 2 ml de DMF/DCM seco (1/1), y se añadió TEA (95 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,68 mmol, 1,2 eq). Después de 30 minutos, se añadió una disolución de DMF/DCM (1/1, 4 ml) que contenía Fmoc-Dbu(Boc)-OH (250,2 mg, 440,5 g/mol, 0,57 mmol, 1 eq), DIC (89 µl, 126,20 g/mol, 0,805 g/cm<sup>3</sup>, 0,57 mmol, 1 eq)

25 y HOBt (77,6 mg, 135,12 g/mol, 0,57 mmol, 1eq). Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente y se añadió DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). Parte del producto precipitó de la fase acuosa y tras la filtración se combinó con la fase orgánica evaporada. Se obtuvieron

30 333 mg de 4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-((S)-1-carbamoil-2-feniletil)-(S)-2-(*N''*-Fmoc-amino)butanamida en forma de un polvo blanco con un rendimiento cuantitativo.

#### Etapa II

Se eliminó la protección Fmoc tratando la 4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-((S)-1-carbamoil-2-feniletil)-(S)-2-(*N''*-Fmoc-amino)butanamida con 4,5 ml de piperidina al 20%vol en

35 DMF durante 45 minutos. El disolvente se evaporó después para proporcionar (S)-2-

amino-4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-((*S*)-1-carbamoil-2-feniletil)butanamida en forma de un sólido blanco.

### Etapa III

5 El residuo de la etapa II se disolvió en 9 ml de una disolución de THF/DMF seca (1/1), y se añadió cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo (205,3 mg, 240,71 g/mol, 0,85 mmol, 1,5 eq, Maybridge) y finalmente TEA (120 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,85 mmol, 1,5 eq, Baker). Después de la reacción durante la noche, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase  
10 móvil desde MeOH al 5% en DCM hasta MeOH al 20% en DCM). Se obtuvieron 238 mg de 4-(*N*-Boc-amino)-*N'*-((*S*)-1-carbamoil-2-feniletil)-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftaleno-sulfonil)amino)butanamida en forma de un polvo blanco; rendimiento del 75%.

### Etapa IV

15 Se eliminó la protección Boc disolviendo el producto de la etapa III en 2,5 ml de TFA al 25%vol en DCM y agitando durante 1 h. El disolvente se evaporó después y el residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 52,5 mg de 4-amino-*N*-(*S*)-1-carbamoil-2-feniletil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-butanamida; rendimiento del 26,8%.

20 MS-ESI+ (m/z): 469

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,69 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,25-7,16 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 6H), 2,49 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 2H).

### 25 Ejemplo 12

**Síntesis de 4-amino-*N*-bencil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida**

### Etapa I

30 Se disolvió Fmoc-Dbu(Boc)-OH (1,00 g, 440,5 g/mol, 2,27 mmol, 1 eq), DIC (355 µl, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 2,27 mmol, 1 eq) y HOBt (308,2 mg, 135,12 g/mol, 2,27 mmol, 1 eq) en DMF/DCM seco (1/1, 10 ml). Después de 5 minutos, se añadió bencilamina (248 µl, 107,16 g/mol, 2,27 mmol, 1 eq, Acros) a la mezcla de reacción y se elevó la temperatura a 35°C. Después de agitar durante la noche, se evaporó el  
35 disolvente y el residuo se disolvió en DCM y se lavó dos veces con agua y una vez con

salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase móvil desde DCM hasta MeOH al 10% en DCM). Se obtuvo *N*-bencil-4-(*N'*-Boc-amino)-(S)-2-(*N''*-Fmoc-amino)butanamida con un rendimiento cuantitativo.

5

### Etapa II

Se eliminó la protección Fmoc disolviendo la *N*-bencil-4-(*N'*-Boc-amino)-(S)-2-(*N''*-Fmoc-amino)butanamida (1,12 g, 529,64 g/mol, 2,1 mmol, 1 eq) en 10 ml de piperidina al 20%vol en DMF. Después de agitar durante 1,5 horas, se evaporó el disolvente y el exceso de piperidina. El producto se usó sin purificación para la etapa III.

10

### Etapa III

Se disolvió (S)-2-amino-*N*-bencil-4-(*N'*-Boc-amino)butanamida (2,1 mmol) en THF (7 ml, seco), y se añadió cloruro 4-metil-1-naftalenosulfonilo (761 mg, 240,71 g/mol, 3,15 mmol, 1,5 eq, Maybridge). Finalmente, se añadió TEA (440 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 3,15 mmol, 1,5 eq, Baker) a la disolución. Después de 15 minutos, se observó cierta cantidad de precipitado. Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase móvil de MeOH al 5% en DCM) para proporcionar 860 mg de *N*-bencil-4-(*N'*-Boc-amino)-(S)-2-((4-metil-1-naftalen)amino)butanamida; rendimiento del 80%.

20

### Etapa IV

Se disolvió *N*-bencil-4-(*N'*-Boc-amino)-(S)-2-((4-metil-1-naftalen)amino)-butanamida (850 mg, 511,64 g/mol, 1,66 mmol) en TFA al 25% en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de la evaporación del disolvente y la cromatografía en columna de sílice, se obtuvo 4-amino-*N*-bencil-(S)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida con un rendimiento cuantitativo.

25

MS-ESI+ (m/z): 412

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,69 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,84 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

30

### Ejemplo 13

**Síntesis de *N*-bencil-4-(*N',N'*-diciclopropil)amino-(S)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida**

35

**Etapas I**

Se disolvió la 4-amino-*N*-bencil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-butanamida (45,9 mg, 411,52 g/mol, 0,11 mmol) preparada en el ejemplo 12 en MeOH seco y ácido acético (32 µl, 60,05 g/mol, 1,05 g/cm<sup>3</sup>, 0,55 mmol, 5 eq, Acros), y se  
5 añadieron tamices moleculares (3 Å). Finalmente, se añadió (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (66 µl, 173,42 g/mol, 0,867 g/cm<sup>3</sup>, 0,33 mmol, 3 eq, Acros) y cianoborohidruro sódico (18 mg, 62,84 g/mol, 0,28 mmol, 2,5 eq, Acros). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, se filtraron los tamices moleculares y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>  
10 saturado y agua. La fase orgánica se secó después con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 10% en DCM como fase móvil) y se obtuvieron 7 mg de *N*-bencil-4-(*N'*,*N'*-d ciclopropil)amino-(*S*)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida; rendimiento del 13%.

MS-ESI+ (m/z): 492

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,75 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 4,07 (d, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,76 (d, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,30-0,13 (m, 8H).

**20 Ejemplo 14****Síntesis de *N*-bencil-4-(*N'*-isopropil)amino-(*S*)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida (Compuesto 3)**

La 4-amino-*N*-bencil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-butanamida (50,0 mg, 411,52 g/mol, 0,12 mmol) preparada en el ejemplo 12 se disolvió en TMOF y se  
25 se añadió acetona (8,8 µl, 58,08 g/mol, 0,79 g/cm<sup>3</sup>, 0,12 mmol, 1 eq, Prolabo), ácido acético (10,3 µl, 60,05 g/mol, 1,05 g/cm<sup>3</sup>, 0,18 mmol, 1,5 eq, Acros) y finalmente triacetoxiborohidruro sódico (39 mg, 211,94 g/mol, 0,18 mmol, 1,5 eq, Acros). La mezcla se agitó durante 2 horas y se añadieron otros 0,5 eq de acetona. Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y  
30 se lavó con agua. Después de secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó la fase orgánica. El producto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 10% en DCM como fase móvil) y se obtuvieron 18 mg de *N*-bencil-4-(*N'*-isopropil)amino-(*S*)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida, rendimiento del 33%.

MS-ESI+ (m/z): 454

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,72 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,16 (m, 6H).

5

### Ejemplo 15

#### Síntesis de *N*-bencil-4-guanidino-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida (Compuesto 4)

10 

### Etapa I

La 4-amino-*N*-bencil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-butanamida (123 mg, 451,59 g/mol, 0,27 mmol, 1 eq) preparada en el ejemplo 12 se disolvió en 4 ml de DCM seco bajo argón, y se añadió TEA (190 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,82 mmol, 3 eq, Baker) a la disolución. Se disolvió *N,N'*-Bis(*terc*-butoxicarbonil)-*N''*-trifilil-guanidina (273 mg, 391,4 g/mol, 0,41 mmol, 1,5 eq) en DCM (1 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 18 h, se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase móvil desde DCM hasta MeOH al 2,5% en DCM) para proporcionar 250 mg de *N*-bencil-4-(*N',N''*-diBoc-guanidino)-(*S*)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida, rendimiento del 20 83%.

### Etapa II

Se eliminaron las protecciones Boc disolviendo el producto tras la etapa I en TFA al 25%vol en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La evaporación posterior del disolvente y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó 172 mg de *N*-bencil-4-guanidino-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-butanamida con un rendimiento cuantitativo.

MS-ESI+ (m/z): 454

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,73-8,71 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 3H), 6,93-6,70 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 1H) 1,77-1,70 (m, 1H).

35

**Ejemplo 16****Síntesis de 5-*N*-metilamino-(*S*)-2-(*N'*-(1-naftalenosulfonil)amino)-*N''*-fenilpentanamida****5 Etapa I**

Se disolvió Boc-Orn(2-Cl-Z)-OH (1,0 g, 400,86 g/mol, 2,5 mmol, 1 eq), DIC (390 µl, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 2,5 mmol, 1 eq) y HOBt (339,7 mg, 135,12 g/mol, 2,5 mmol, 1 eq) en DMF seca (5 ml). Después de 5 minutos, se añadió anilina (228 µl, 93,13 g/mol, 1,022 g/cm<sup>3</sup>, 2,5 mmol, 1 eq) en DCM seco (5 ml). La temperatura se elevó a 35°C y la disolución se agitó durante la noche. Después se evaporó disolución, se añadió DCM y la disolución se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. La cromatografía posterior en columna de sílice (MeOH al 2% en DCM como fase móvil) proporcionó 1,12 g de 5-*N*-(2-Cl-Z)amino-(*S*)-2-(*N'*-Boc-amino)-*N''*-fenil-pentanamida, rendimiento del 94%.

15

**Etapa II**

La protección 2-Cl-Z se eliminó disolviendo el producto de la etapa I en MeOH (60 ml) y se añadió un 10% de Pd/C (200 mg). El recipiente de reacción se purgó tres veces con argón antes de la introducción de hidrógeno (presión atmosférica). La mezcla se agitó durante 4 h, se filtró el catalizador y finalmente se evaporó el filtrado. Se usó la 5-amino-(*S*)-2-(*N*-Boc-amino)-*N'*-fenilpentanamida sin purificación para la etapa III.

20

**Etapa III**

Se disolvió 5-amino-(*S*)-2-(*N*-Boc-amino)-*N'*-fenilpentanamida (720 mg, 307,39 g/mol, 2,34 mmol, 1 eq) en DMF seca (5 ml), se añadió TEA (324 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 2,34 mmol, 1 eq, Baker) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (520,7 mg, 221,62 g/mol, 2,34 mmol, 1 eq) en DCM seco (1 ml), se retiró el baño de hielo y la disolución se agitó durante la noche. Después se evaporó el disolvente, se añadió DCM y la disolución se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado y una vez con agua. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evaporó y finalmente el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase móvil de MeOH al 2,5% en DCM). Se obtuvieron 440 mg de (*S*)-2-(*N*-Boc-amino)-5-*N'*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino)-*N''*-fenilpentanamida, rendimiento del 38%.

30

35

**Etapa IV**

Se disolvió (*S*)-2-(*N*-Boc-amino)-5-*N'*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino)-*N''*-fenilpentanamida (200,8 mg, 492,55 g/mol, 0,41 mmol, 1 eq) en DMF seca (0,5 ml), y se añadió DBU (61 µl, 152,24 g/mol, 1,018 g/cm<sup>3</sup>, 0,41 mmol, 1 eq, Acros). La disolución se enfrió después en un baño de hielo y se añadió gota a gota yoduro de metilo (25 µl, 141,94 g/mol, 2,28 g/cm<sup>3</sup>, 0,41 mmol, 1 eq). Se retiró la refrigeración y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadieron otros 0,5 eq de yoduro de metilo y DBU, y después de 2 horas otros 0,5 eq de yoduro de metilo y DBU. Después de 2 horas, se evaporó el disolvente, se añadió DCM y la disolución se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado y una vez con agua. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Tras la purificación mediante TLC preparativa, se obtuvieron 135 mg de (*S*)-2-(*N*-Boc-amino)-5-(*N'*-2-nitrobenzenosulfonil-*N'*-metilamino)-*N''*-fenilpentanamida, rendimiento del 65%.

**Etapa V**

Se eliminó la protección Boc disolviendo el producto tras la etapa IV en 3 ml de TFA al 25%vol en DCM y agitando la disolución durante 45 minutos. Después se evaporó el disolvente y el producto se usó sin purificación para la etapa VI.

**Etapa VI**

Se disolvió (*S*)-2-amino-5-(*N*-2-nitrobenzenosulfonil-*N*-metilamino)-*N'*-fenilpentanamida (100 mg, 406,46 g/mol, 0,25 mmol, 1 eq) en THF seco (3 ml), y se añadió cloruro de 1-naftalenosulfonilo (67,4 mg, 226,68 g/mol, 0,30 ml, 1,2 eq) y finalmente TEA (87 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,63 mmol, 2,5 eq, Baker). Después de agitar durante la noche, se añadieron 0,2 eq de cloruro de 1-naftalenosulfonilo y 1 eq de TEA, y la temperatura de la reacción se elevó a 50 °C. Después de otras 1,5 horas, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (fase móvil de MeOH al 2% en DCM). Se obtuvieron 138 mg de (*S*)-2-(*N*-1-naftalenosulfonilamino)-5-(*N'*-2-nitrobenzenosulfonil-*N'*-metilamino)-*N''*-fenilpentanamida, rendimiento del 93%.

**Etapa VII**

Se disolvió (*S*)-2-(*N*-1-naftalenosulfonilamino)-5-(*N'*-2-nitrobenzenosulfonil-*N'*-metilamino)-*N''*-fenilpentanamida (67 mg, 596,69 g/mol, 0,11 mmol, 1 eq) en DMF seca (0,5 ml) y se añadió una disolución que contenía tiofenol (115 µl, 110,18 g/mol, 1,078 g/cm<sup>3</sup>, 1,1 mmol, 10 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,4 mg, 138,21 g/mol, 0,28 mmol, 2,5 eq, Baker) y

agua (200 µl). Finalmente, se añadió TEA (155 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 1,1 mmol, 10 eq, Baker) y la temperatura se elevó a 50 °C. Después de 1,5 horas, se evaporó el disolvente, se añadió DCM y la disolución se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida proporcionó 18,4 mg de 5-*N*-metilamino-(*S*)-2-*N'*-(1-naftalenosulfonil)amino-*N''*-fenilpentanamida; rendimiento del 41%.

MS-ESI+ (m/z): 412

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,78 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

### Ejemplo 17

**Síntesis de *N*-((*S*)-1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidino-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida (Compuesto 5)**

15

#### Etapa I

La resina Rink amida (1 g, 0,7 mmol/g, 0,7 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 12,5 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la mezcla se agitó durante 35 minutos. La resina se lavó después tres veces con DMF, tres veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

20

#### Etapa II

Se disolvió Fmoc-Phe-OH (813,6 mg, 387,44 g/mol, 2,1 mmol, 3 eq) y DIC (328,8 µl, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 2,1 mmol, 3 eq) en DMF seca (12,5 ml), y después de 10 minutos se mezclaron con la resina. Después de agitar durante 18 horas, el disolvente se eliminó mediante filtración y se introdujo disolución reciente con la mitad de las cantidades originales de Fmoc-Phe-OH y DIC en DMF seca. Después de otras 5,5 horas, el disolvente se eliminó de nuevo mediante filtración y la resina se lavó tres veces con DMF, tres veces con MeOH, tres veces con DCM y tres veces con THF.

30

#### Etapa III

Los grupos amino de la resina que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron con una disolución que consistía en anhídrido acético (1 ml, 102,09 g/mol, 1,087 g/cm<sup>3</sup>, 10,6 mmol) y DIPEA (250 µl, 129,25 g/mol, 0,755 g/cm<sup>3</sup>, 1,46 mmol) en

35

DMF seca (12 ml) durante 45 minutos. La resina se filtró después y se lavó tres veces con DMF, tres veces con MeOH, dos veces con DCM y dos veces con THF.

#### **Etapa IV**

5 La protección Fmoc de la fenilalanina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

#### **Etapa V**

10 Se acopló Fmoc-Arg(Pmc)-OH (928,0 mg, 662,8 g/mol, 1,4 mmol, 2 eq) al compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II.

#### **Etapa VI**

15 Se acetilaron los grupos amino de fenilalanina que posiblemente no habían reaccionado mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III.

#### **Etapa VII**

20 La protección Fmoc de la arginina unida en la etapa V se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero de nuevo sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

#### **Etapa VIII**

25 Se disolvió cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo (337,0 mg, 240,71 g/mol, 1,4 mmol, 2 eq, Maybridge) en THF seco (12,5 ml) y se mezcló con la resina. Después se añadió TEA (194,1  $\mu$ l, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 1,4 mmol, 2 eq, Baker) a la mezcla. Después de agitar durante la noche, se filtró el disolvente y la resina se lavó tres veces con THF, tres veces con MeOH, tres veces con DMF, una vez con MeOH y finalmente tres veces con DCM.

30

#### **Etapa IX**

35 El producto unido a la resina se escindió y la protección Pmc se eliminó tratando la resina con TFA al 50%vol en DCM (12,5 ml) durante 1 hora. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. Se obtuvieron 116,5 mg de *N*-((*S*)-1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidino-(*S*)-2-(*N'*-(4-metilnaftalen-1-sulfonil)amino)-pentanamida en forma

de un aceite oscuro. El producto se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida para proporcionar 50,8 mg de *N*-((*S*)-1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidino-(*S*)-2-(*N*'-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida de forma de un sólido blanco, rendimiento total del 14%.

5 MS-ESI+ (m/z): 525

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,79 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 4,39 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94-2,78 (m, 5H), 2,68 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,21 (m, 1H).

## 10 **Ejemplo 18**

### **Síntesis de 5-amino-*N*-((*S*)-1-carbamoilmetil-2-(1-naftil)etil)-(*S*)-2-(*N*'-(4-metil-1-bencenosulfonil)amino)pentanamida**

#### **Etapa I**

15 La resina Rink amida (200,2 mg, 0,7 mmol/g, 0,14 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 2,5 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La resina se lavó después tres veces con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

20

#### **Etapa II**

Se disolvió ácido Fmoc-(*S*)-3-amino-4-(naftil)butírico (124 mg, 451,52 g/mol, 0,28 mmol, 2 eq, PepTech) y DIC (44 µl, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 0,28 mmol, 2 eq) en DMF seca, y después de 5 minutos se mezclaron con la resina. Después de 6  
25 horas, se eliminó el disolvente mediante filtración y se introdujo disolución reciente con las mismas cantidades de ácido Fmoc-(*S*)-3-amino-4-(naftil)butírico y DIC en DMF seca. Después de otras 6 horas, el disolvente se eliminó de nuevo mediante filtración y la resina se lavó dos veces con DMF, dos veces con MeOH, una vez con DCM y una vez con THF.

30

#### **Etapa III**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron tratando la resina con una disolución que consistía en anhídrido acético (100 µl, 102,09 g/mol, 1,087 g/cm<sup>3</sup>, 1,06 mmol) y DIPEA (17 µl, 129,25 g/mol, 0,755 g/cm<sup>3</sup>, 0,1 mmol)

en DMF seca (2,1 ml) durante 30 minutos. La resina se filtró después y se lavó dos veces con DMF, dos veces con MeOH, una vez con DCM y una vez con THF.

#### **Etapa IV**

- 5            Se eliminó la protección Fmoc del ácido Fmoc-(S)-3-amino-4-(naftil)-butírico unido según el procedimiento descrito en la etapa I pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

#### **Etapa V**

- 10           Se acopló Fmoc-Om(Boc)-OH (197,5 mg, 454,5 g/mol, 0,44 mmol, 3 eq) al compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II.

#### **Etapa VI**

- 15           Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III.

#### **Etapa VII**

- 20           La protección Fmoc de la ornitina unida en la etapa V se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

#### **Etapa VIII**

- 25           Se disolvió cloruro de 4-toluenosulfonilo (80 mg, 190,65 g/mol, 0,42 mmol, 3 eq) en THF seco (2,5 ml), se mezcló con la resina y se añadió TEA (58 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,42 mmol, 3 eq, Baker) a la mezcla. Después de agitar durante la noche, se filtró el disolvente y la resina se lavó tres veces con THF, dos veces con MeOH, dos veces con DMF, una vez con MeOH y finalmente tres veces con DCM.

#### **Etapa IX**

- 30           El producto unido a la resina se escindió y la protección Boc se eliminó tratando la resina con TFA al 25%vol en DCM (2,5 ml) durante 45 minutos. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 12 mg de 5-amino-N-((S)-1-carbamoilmetil-2-(1-naftil)etil)-(S)-2-(N'-(4-

metil-1-bencenosulfonil)amino)pentanamida en forma de un sólido blanco, rendimiento total del 17%.

MS-ESI+ (m/z): 497

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,15-8,07 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,35-3,34 (m, 2H), 2,97-2,80 (m, 4H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,15 (m, 3H), 1,69-1,54 (m, 3H).

### Ejemplo 19

10 **Síntesis de *N*-((*S*)-1-carbamoil-2-feniletil)-6-guanidino-(*S*)-3-(*N'*-(1-naftaleno-sulfonil)amino)hexanamida**

#### Etapa I

15 La resina Rink amida (208,6 mg, 0,7 mmol/g, 0,15 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 2,5 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La resina se lavó después tres veces con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

#### 20 Etapa II

Se acopló Fmoc-Phe-OH (114,9 mg, 387,44 g/mol, 0,30 mmol, 2 eq) a la resina mediante el uso del mismo procedimiento y agente de acoplamiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

#### 25 Etapa III

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III del ejemplo 18.

#### Etapa IV

30 La protección Fmoc de la fenilalanina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

**Etapa V**

Se acopló *N*-Fmoc-*L*-beta-homo-arginina(Pbf)-OH (281,0 mg, 662,8 g/mol, 0,42 mmol, 3 eq) al compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

5

**Etapa VI**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III del ejemplo 18.

10 **Etapa VII**

La protección Fmoc de la beta-homo-arginina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

15 **Etapa VIII**

Se introdujo cloruro de 1-naftalenosulfonilo (78,5 mg, 226,7 g/mol, 0,34 mmol, 2,5 eq, Acros) según el procedimiento descrito en la etapa VIII del ejemplo 18.

**Etapa IX**

20 El producto unido a la resina se escindió y la protección Pbf se eliminó tratando la resina con TFA al 40%vol en DCM (2,5 ml) durante 45 minutos. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 14,9 mg de *N*-((*S*)-1-carbamoil-2-feniletíl)-6-guanidino-(*S*)-3-(*N*'-(1-naftalenosulfonil)amino)hexanamida en forma de un sólido blanco, rendimiento total del

25 19%.

MS-ESI+ (m/z): 525

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,65-8,63 (m, 1H), 8,25-8,23 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,69-7,56 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, 5H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 3H), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,26-0,95 (m, 4H).

30

**Ejemplo 20**

**Síntesis de 6-amino-(*S*)-2-(*N*-bencenosulfonilamino)-*N*-((*S*)-1-carbamoil-2-(1H-indol-3-il)etil)hexanamida**

35

**Etapa I**

La resina Rink amida (205,8 mg, 0,7 mmol/g, 0,14 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 2,5 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La resina se lavó después tres veces  
5 con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

**Etapa II**

Se acopló Fmoc-Trp(Boc)-OH (161,4 mg, 526,6 g/mol, 0,31 mmol, 2 eq) a la  
10 resina mediante el uso del mismo procedimiento y agente de acoplamiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

**Etapa III**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron me-  
15 diante el uso del procedimiento descrito en la etapa III del ejemplo 18.

**Etapa IV**

La protección Fmoc del triptófano unido se eliminó según el procedimiento des-  
crito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.  
20

**Etapa V**

Se acopló Fmoc-Lys(Boc)-OH (205,8 mg, 468,54 g/mol, 0,44 mmol, 3 eq) al  
compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y pro-  
cedimiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.  
25

**Etapa VI**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron me-  
diante el uso del procedimiento descrito en la etapa III.

**Etapa VII**

La protección Fmoc de la lisina unida se eliminó según el procedimiento des-  
crito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.  
30

**Etapa VIII**

Se introdujo cloruro de bencenosulfonilo (76,3 mg, 176,6 g/mol, 0,43 mmol, 3 eq) según el procedimiento descrito en la etapa VIII del ejemplo 18.

**5 Etapa IX**

El producto unido a la resina se escindió y la protección Boc se eliminó tratando la resina con TFA al 20%vol en DCM (2,5 ml) durante 45 minutos. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 17,2 mg de 6-amino-(*S*)-2-(*N*-bencenosulfonilamino)-*N'*-((*S*)-1-carbamoil-  
10 2-(1H-indol-3-il)etil)hexanamida en forma de un sólido blanco; rendimiento total del 25%.

MS-ESI+ (m/z): 472

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 7,74-7,72 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 4,45-4,43 (m, 1H),  
15 3,67-3,64 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,74-2,70 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 4H), 1,21-1,09 (m, 2H).

**Ejemplo 21**

**Síntesis de 5-amino-(*S*)-2-(*N*-bencenosulfonilamino)-*N'*-((*S*)-1-carbamoil-2-fenile-  
20 til)pentanamida**

**Etapa I**

La resina Rink amida (219,3 mg, 0,7 mmol/g, 0,15 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 2,5 ml de piperidina al 20%vol en  
25 DMF y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La resina se lavó después tres veces con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

**Etapa II**

30 Se acopló Fmoc-Phe-OH (119,3 mg, 387,44 g/mol, 0,30 mmol, 2 eq) a la resina mediante el uso del mismo procedimiento y agente de acoplamiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

**Etapa III**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III del ejemplo 18.

5 **Etapa IV**

La protección Fmoc de la fenilalanina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

10 **Etapa V**

Se acopló Fmoc-Orn(Boc)-OH (140,2 mg, 454,5 g/mol, 0,31 mmol, 2 eq) al compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

15 **Etapa VI**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III.

**Etapa VII**

20 La protección Fmoc de la ornitina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

**Etapa VIII**

25 Se introdujo cloruro de bencenosulfonilo (81,3 mg, 176,62 g/mol, 0,46 mmol, 3 eq) según el procedimiento descrito en la etapa VIII del ejemplo 18.

**Etapa IX**

30 El producto unido a la resina se escindió y la protección Boc se eliminó tratando la resina con TFA al 20%vol en DCM (2,5 ml) durante 45 minutos. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 16,1 mg de 5-amino-(S)-2-(N-bencenosulfonilamino)-N'-((S)-1-carbamoil-2-feniletil)pentanamida en forma de un sólido blanco, rendimiento total del 25%.

MS-ESI+ (m/z): 419

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 7,77 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 5H), 4,31 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81-2,48 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 4H).

## 5 Ejemplo 22

### Síntesis de 6-amino-*N*-((*S*)-1-carbamoil-2-(1-naftil)etil)-(*S*)-2-(*N'*-(1-naftalenosulfonyl)amino)hexanamida

#### Etapa I

10 La resina Rink amida (218,3 mg, 0,7 mmol/g, 0,15 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 2,5 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La resina se lavó después tres veces con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

15

#### Etapa II

Se acopló Fmoc-1-naftilalanina (134,4 mg, 437,49 g/mol, 0,31 mmol, 2 eq, PepTech) a la resina mediante el uso del mismo procedimiento y agente de acoplamiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

20

#### Etapa III

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III del ejemplo 18.

#### 25 Etapa IV

La protección Fmoc de la naftilalanina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

#### 30 Etapa V

Se acopló Fmoc-Lys(Boc)-OH (218,0 mg, 468,54 g/mol, 0,46 mmol, 3 eq) al compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

35

**Etapa VI**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III.

5 **Etapa VII**

La protección Fmoc de la lisina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

**Etapa VIII**

10 Se introdujo cloruro de 1-naftalenosulfonilo (107,9 mg, 226,68 g/mol, 0,48 mmol, 3 eq) según el procedimiento descrito en la etapa VIII del ejemplo 18.

**Etapa IX**

15 El producto unido a la resina se escindió y la protección Boc se eliminó tratando la resina con TFA al 20%vol en DCM (2,5 ml) durante 45 minutos. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. El producto se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 10,5 mg de 6-amino-*N*-((*S*)-1-carbamoil-2-(1-naftil)etil)-(*S*)-2-(*N*'-(1-naftalenosulfonil)amino)hexanamida en forma de un sólido blanco; rendimiento total del 25%.

20 MS-ESI+ (m/z): 533

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,71 (d, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,85 (m 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 1,39-1,21 (m, 4H), 1,04 (m, 1H), 0,87 (m, 1H).

25

**Ejemplo 23**

**Síntesis de 6-amino-*N*-((*S*)-1-carbamoil-2-(1H-indol-3-il)etil)-(*S*)-2-(*N*'-(1-naftalenosulfonil)amino)hexanamida**

30 **Etapa I**

La resina Rink amida (201,0 mg, 0,7 mmol/g, 0,14 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 2,5 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La resina se lavó después tres veces con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF.

35 La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

**Etapa II**

Se acopló Fmoc-Trp(Boc)-OH (147,2 mg, 526,6 g/mol, 0,28 mmol, 2 eq) a la resina mediante el uso del mismo procedimiento y agente de acoplamiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

5

**Etapa III**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III del ejemplo 18.

10 **Etapa IV**

La protección Fmoc del triptófano unido se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

**Etapa V**

15 Se acopló Fmoc-Lys(Boc)-OH (199,7 mg, 468,54 g/mol, 0,43 mmol, 3 eq) al compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

**Etapa VI**

20 Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III.

**Etapa VII**

25 La protección Fmoc de la lisina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

**Etapa VIII**

Se introdujo cloruro de 1-naftalenosulfonilo (97,9 mg, 226,68 g/mol, 0,43 mmol, 3 eq, Acros) según el procedimiento descrito en la etapa VIII del ejemplo 18.

30

**Etapa IX**

El producto unido a la resina se escindió y la protección Boc se eliminó tratando la resina con TFA al 20%vol en DCM (2,5 ml) durante 45 minutos. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. El producto se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 7,3 mg de 6-amino-*N*-((*S*)-1-carbamoil-2-(1H-indol-3-il)etil)-(*S*)-2-(*N'*-(1-

35

naftalenosulfonil)amino)hexanamida en forma de un sólido blanco; rendimiento total del 10%.

MS-ESI+ (m/z): 522

1H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,68 (d, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,52-7,34 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 3H), 4,36 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 1,49-1,23 (m, 4H), 1,11-0,90 (m, 2H).

#### Ejemplo 24

10 **Síntesis de 6-amino-(S)-2-(N-(4-butoxi-1-bencenosulfonil)amino)-N'-((S)-1-carbamoil-2-feniletil)hexanamida**

##### Etapa I

15 La resina Rink amida (195,3 mg, 0,7 mmol/g, 0,14 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 2,5 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La resina se lavó después tres veces con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

##### 20 Etapa II

Se acopló Fmoc-Phe-OH (105,3 mg, 387,4 g/mol, 0,27 mmol, 2 eq) a la resina mediante el uso del mismo procedimiento y agente de acoplamiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

##### 25 Etapa III

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III del ejemplo 18.

##### Etapa IV

30 La protección Fmoc de la fenilalanina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

**Etapa V**

Se acopló Fmoc-Lys(Boc)-OH (196,1 mg, 468,54 g/mol, 0,42 mmol, 3 eq) al compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II del ejemplo 18.

5

**Etapa VI**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III.

10 **Etapa VII**

La protección Fmoc de la lisina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

**Etapa VIII**

15 Se introdujo cloruro de 4-(n-butoxi)bencenosulfonilo (106,6 mg, 248,73 g/mol, 0,43 mmol, 3 eq) según el procedimiento descrito en la etapa VIII del ejemplo 18.

**Etapa IX**

20 El producto unido a la resina se escindió y la protección Boc se eliminó tratando la resina con TFA al 20%vol en DCM (2,5 ml) durante 45 minutos. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. El producto se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 18,3 mg de 6-amino-(S)-2-(N-(4-butoxi-1-bencenosulfonil)-amino)-N'-((S)-1-carbamoil-2-feniletil)hexanamida en forma de un sólido blanco, rendimiento total del 35%.

25 MS-ESI+ (m/z): 505

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 7,71 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 5H), 6,98 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 3H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 6H), 1,31-1,09 (m, 2H), 0,98-0,95 (m 3H).

30 **Ejemplo 25**

**Síntesis de N-((S)-1-carbamoil-2,2-difeniletil)-5-guanidino-(S)-2-(N'-(4-metil-1-naf-talenosulfonil)amino)pentanamida (Compuesto 6)**

35

**Etapa I**

La resina Rink amida (1,5 g, 0,7 mmol/g, 1,02 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 21 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la mezcla se agitó durante 50 minutos. La resina se lavó después tres veces  
5 con DMF, tres veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

**Etapa II**

Se disolvió Fmoc-L-3,3-difenilalanina (1,41 g, 463,53 g/mol, 3,05 mmol, 3 eq,  
10 PepTech) y DIC (477,3  $\mu$ l, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 3,05 mmol, 3 eq) en DMF seca (21 ml) y después de 10 minutos se mezcló con la resina. Después de agitar durante 22 horas, se eliminó el disolvente mediante filtración y se introdujo una disolución reciente con cantidades similares de Fmoc-L-3,3-difenilalanina y DIC en DMF seca. Después de otras 5 horas, el disolvente se eliminó de nuevo mediante filtración y la  
15 resina se lavó tres veces con DMF, tres veces con MeOH, tres veces con DCM y tres veces con THF.

**Etapa III**

Los grupos amino de la resina que posiblemente no habían reaccionado se  
20 acetilaron con una disolución que consistía en anhídrido acético (700  $\mu$ l, 102,09 g/mol, 1,087 g/cm<sup>3</sup>, 7,5 mmol) y DIPEA (119  $\mu$ l, 129,25 g/mol, 0,755 g/cm<sup>3</sup>, 0,7 mmol) en DMF seca (16,1 ml) durante 45 minutos. La resina se filtró después y se lavó tres veces con DMF, tres veces con MeOH, dos veces con DCM y dos veces con THF.

**Etapa IV**

La protección Fmoc de la 3,3-difenilalanina unida se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

**Etapa V**

Se acopló Fmoc-Arg(Pmc)-OH (1,34 g, 662,8 g/mol, 2,03 mmol, 2 eq) al compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II.

**Etapa VI**

Los grupos amino de la 3,3-difenilalanina que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III.

5 **Etapa VII**

La protección Fmoc de la arginina unida en la etapa V se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero de nuevo sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

10 **Etapa VIII**

Se disolvió cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo (733,7 mg, 240,71 g/mol, 3,0 mmol, 3 eq, Maybridge) en THF seco (21 ml) y se mezcló con la resina. Después se añadió TEA (422,5 µl, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 3,0 mmol, 3 eq, Baker) a la mezcla. Después de agitar durante la noche, se filtró el disolvente y la resina se lavó tres veces con THF, tres veces con MeOH, tres veces con DMF, una vez con MeOH y finalmente tres veces con DCM.

**Etapa IX**

El producto unido a la resina se escindió y la protección Pmc se eliminó tratando la resina con TFA al 50%vol en DCM (21 ml) durante 1 hora. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. El producto se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 108,4 mg de *N*-((*S*)-1-carbamoil-2,2-difeniletíl)-5-guanidino-(*S*)-2-(*N*'-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida en forma de un sólido blanco, rendimiento total del 16,4%.

25 MS-ESI+ (m/z): 601

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD; δ, ppm): 8,71 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 9H), 7,17-7,13 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,76-2,65 (m, 2H), 1,44-1,02 (m, 4H).

30 **Ejemplo 26**

**Síntesis de 4-amino-*N*-((*S*)-1-carbamoil-2-feniletíl)-(*S*)-2-(*N*'-metil-*N*'-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida**

**Etapa I**

La resina Rink amida (223,6 mg, 0,7 mmol/g, 0,16 mmol) se lavó dos veces con DMF antes del uso. La resina lavada se disolvió en 2,5 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La resina se lavó después tres veces  
5 con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa II.

**Etapa II**

Se disolvió Fmoc-Phe-OH (184 mg, 387,44 g/mol, 0,47 mmol, 3 eq) y DIC (74  
10  $\mu$ l, 126,20 g/mol, 0,806 g/cm<sup>3</sup>, 0,47 mmol, 3 eq) en DMF seca y después de 5 minutos se mezclaron con la resina. Después de agitar durante 6 horas, el disolvente se eliminó mediante filtración y se introdujo una disolución reciente con las mismas cantidades de Fmoc-Phe-OH y DIC en DMF seca. Después de otras 6 horas, el disolvente se eliminó de nuevo mediante filtración y la resina se lavó dos veces con DMF, dos veces  
15 con MeOH, una vez con DCM y una vez con THF.

**Etapa III**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron tratando la resina con anhídrido acético (100  $\mu$ l, 102,09 g/mol, 1,087 g/cm<sup>3</sup>, 1,06 mmol),  
20 DIPEA (17  $\mu$ l, 129,25 g/mol, 0,755 g/cm<sup>3</sup>, 0,1 mmol) y DMF seca (2,1 ml) durante 30 minutos. La resina se filtró después y se lavó dos veces con DMF, dos veces con MeOH, una vez con DCM y una vez con THF.

**Etapa IV**

25 La protección Fmoc de la fenilalanina se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

**Etapa V**

Se acopló Fmoc-Dbu(Boc)-OH (211,3 mg, 440,5 g/mol, 0,47 mmol, 3 eq) al  
30 compuesto unido a la resina mediante el uso de los mismos agentes de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II.

**Etapa VI**

35 Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa III.

**Etapa VII**

La protección Fmoc del aminoácido unido en la etapa V se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa I, pero sin ningún lavado antes del tratamiento con piperidina/DMF.

5

**Etapa VIII**

Se disolvió cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo (115 mg, 240,71 g/mol, 0,47 mmol, 3 eq, Maybridge) en THF seco (2,5 ml), se mezcló con la resina y se añadió TEA (65  $\mu$ l, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,47 mmol, 3 eq, Baker) a la mezcla. Después de agitar durante la noche, se filtró el disolvente y la resina se lavó tres veces con THF, dos veces con MeOH, dos veces con DMF, una vez con MeOH y finalmente tres veces con DCM.

10

**Etapa IX**

La resina (0,16 mmol) se expandió con DMF seca (2,5 ml), y se añadió DBU (240  $\mu$ l, 152,24 g/mol, 1,018 g/cm<sup>3</sup>, 1,6 mmol, 10 eq, Acros) a la mezcla. Después se añadió yoduro de metilo (1,6 mmol, 141,94 g/mol, 2,28 g/cm<sup>3</sup>, 1,6 mmol, 10 eq, Acros) gota a gota a la mezcla. Después de agitar durante la noche, se filtró el disolvente y la resina se lavó dos veces con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y dos veces con THF.

15

20

**Etapa X**

El producto unido a la resina se escindió y la protección Boc se eliminó tratando la resina con TFA al 25%vol en DCM (2,5 ml) durante 45 minutos. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 10,2 mg de 4-amino-*N*-((*S*)-1-carbamoil-2-feniletil)-(*S*)-2-(*N*'-metil-*N*'-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida en forma de un sólido blanco, rendimiento total del 13%.

25

MS-ESI+ (m/z): 483

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD;  $\delta$ , ppm): 8,64 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,98 (t, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,78 (m, 1H, apantallado), 4,42 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

30

35

**Ejemplo 27****Síntesis de 4-amino-*N*-((*S*)-1-hidroximetil-2-feniletil)-(*S*)-2-(*N*'-4-metil-1-naftaleno-sulfonilamino)butanamida**5 **Etapa I**

La resina de tritilo (129,0 mg, 1,5 mmol/g, 0,19 mmol) se lavó dos veces con DMF seca antes del uso. Se disolvió Fmoc-fenilalaninol (220,8 mg, 373,45 g/mol, 0,58 mmol, 3 eq, Advanced ChemTech) y DIPEA (106 µl, 129,25 g/mol, 0,755 g/cm<sup>3</sup>, 0,58 mmol, 3 eq) en DMF seca y después de 5 minutos se mezclaron con la resina. Después de agitar durante 4 horas, el disolvente se eliminó mediante filtración y se introdujo una disolución reciente con las mismas cantidades de Fmoc-fenilalaninol y DIPEA en DMF seca. Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó de nuevo mediante filtración y la resina se lavó dos veces con DMF, dos veces con MeOH, una vez con DCM y una vez con THF.

15

**Etapa II**

Los grupos cloro que posiblemente no habían reaccionado se protegieron tratando la resina con metanol (300 µl, 32,04 g/mol, 0,79 g/cm<sup>3</sup>, 7,4 mmol) y DIPEA (100 µl, 129,25 g/mol, 0,755 g/cm<sup>3</sup>, 0,1 mmol) en DCM seco (1,7 ml) durante 30 minutos. La resina se filtró después y se lavó dos veces con DCM, dos veces con MeOH, una vez con DMF y una vez con THF.

20

**Etapa III**

La disolución de la resina en 2,5 ml de piperidina al 20%vol en DMF y la agitación de la mezcla durante 30 minutos eliminó la protección Fmoc. La resina se lavó después tres veces con DMF, dos veces con MeOH, dos veces con DCM y finalmente dos veces con THF. La resina se usó inmediatamente para la etapa IV.

25

**Etapa IV**

Se acopló Fmoc-Dbu(Boc)-OH (254,7 mg, 440,48 g/mol, 0,57 mmol, 3 eq) al compuesto unido a la resina mediante el uso del mismo agente de acoplamiento y procedimiento descritos en la etapa II del ejemplo 26.

30

35

**Etapa V**

Los grupos amino que posiblemente no habían reaccionado se acetilaron tratando la resina con anhídrido acético (100  $\mu$ l, 102,09 g/mol, 1,087 g/cm<sup>3</sup>, 1,06 mmol) y DIPEA (17  $\mu$ l, 129,25 g/mol, 0,755 g/cm<sup>3</sup>, 0,1 mmol) en DMF seca (2,1 ml) durante 30 minutos. La resina se filtró después y se lavó dos veces con DMF, dos veces con MeOH, una vez con DCM y una vez con THF.

**Etapa VI**

La protección Fmoc del aminoácido unido en la etapa IV se eliminó según el procedimiento descrito en la etapa III.

**Etapa VII**

Se disolvió cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo (115,4 mg, 240,71 g/mol, 0,47 mmol, 3 eq, Maybridge) en THF seco (2,5 ml), se mezcló con la resina y se añadió TEA (65  $\mu$ l, 101,19 g/mol, 0,73 g/cm<sup>3</sup>, 0,47 mmol, 3 eq, Baker) a la mezcla. Después de agitar durante la noche, se filtró el disolvente y la resina se lavó tres veces con THF, dos veces con MeOH, dos veces con DMF, una vez con MeOH y finalmente tres veces con DCM.

**Etapa VIII**

El producto unido a la resina se escindió y la protección Boc se eliminó tratando la resina con TFA al 5%vol en DCM (2,5 ml) durante 45 minutos. La disolución roja resultante se recogió y se evaporó. Se obtuvieron 14 mg de 4-amino-*N*-((*S*)-1-hidroximetil-2-feniletil)-(*S*)-2-(*N*'-4-metil-1-naftalenosulfonilamino)-butanamida en forma de un aceite amarillo. El producto se purificó adicionalmente con RP-HPLC para proporcionar 2,3 mg de 4-amino-*N*-((*S*)-1-hidroximetil-2-feniletil)-(*S*)-2-(*N*'-4-metil-1-naftalenosulfonilamino)butanamida en forma de un sólido blanco, rendimiento total del 3%.

MS-ESI+ (m/z): 456

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD;  $\delta$ , ppm): 8,70 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,81 (m, 1H).

**Ejemplo 28**

Se prepararon compuestos adicionales según los métodos descritos en los ejemplos 1-27, pero mediante el uso de los materiales de partida correspondientes.

5

Nombre	MS-ESI+ (m/z)	Ejemplo
5-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> '(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)pentanamida (Compuesto 7)	483	18
4-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> '(4-etil-1-naftalenosulfonyl)amino)butanamida (Compuesto 8)	483	18
4-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2,2-difeniletil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> '(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)butanamida (Compuesto 9)	545	18
4-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> '(1-naftalenosulfonyl)amino)butanamida (Compuesto 10)	455	18
<i>N</i> -bencil-4- <i>N</i> '-ciclohexilamino-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> '(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)butanamida (Compuesto 11)	494	1, 14
( <i>S</i> )-2- <i>N</i> -(4-butoxibencenosulfonyl)amino- <i>N</i> '(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidinopentanamida (Compuesto 12)	533	17
4-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-metilpropil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> '(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)butanamida (Compuesto 13)	421	18
4-amino-( <i>S</i> )-2- <i>N</i> -(4-bromo-2-etilbencenosulfonyl)-amino- <i>N</i> '(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)butanamida (Compuesto 14)	511, 513	18
<i>N</i> -1-carbamoil-2-feniletil-( <i>S</i> )-2- <i>N</i> '(4-cloro-3-nitrobencenosulfonyl)amino-5-guanidinopentanamida	540	17
<i>N</i> -(1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidino-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> '(2,4,6-triisopropilbencenosulfonyl)amino)pentanamida	587	17
<i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidino-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> '(2-naftalenosulfonyl)amino)pentanamida (Compuesto 15)	511	17
<i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidino-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> '(3-fenilbencenosulfonyl)amino)pentanamida (Compuesto 16)	537	17
5- <i>N</i> -isopropilamino-( <i>S</i> )-2- <i>N</i> '(4-metil-1-naftalen-sulfonyl)amino- <i>N</i> '(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-pentanamida (Compuesto 17)	508	1, 14
<i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-6-guanidino-( <i>S</i> )-3-( <i>N</i> '(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)hexanamida	539	17

Nombre	MS-ESI+ (m/z)	Ejemplo
4-amino-( <i>S</i> )-2- <i>N</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)-amino- <i>N'</i> -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)butanamida (Compuesto 18)	452	1
<i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidino-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(4-fenilbencenosulfonil)amino)pentanamida	537	17
5-amino- <i>N</i> -(2-(2-carbamoil)indanil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida (Compuesto 19)	495	18
5-amino- <i>N</i> -(2-(1H-indol-3-il)etil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida (Compuesto 20)	479	1
5-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(2-fenilbencenosulfonil)amino)pentanamida	495	18
5-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-(3-clorofenil)etil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-pentanamida (Compuesto 21)	517	18
5-amino- <i>N</i> -(2-(2-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-pentanamida (Compuesto 22)	509	18
<i>N</i> -(2-(3-clorofenil)etil)-4- <i>N'</i> -metilamino-( <i>S</i> )-2-( <i>N''</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-butanamida (Compuesto 23)	474	1, 14
<i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidino-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(8-quinolinasulfonil)amino)pentanamida	512	17
( <i>S</i> )-2- <i>N</i> -(4-acetilbencenosulfonil)amino- <i>N'</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-5-guanidinopentanamida	503	17
<i>N</i> -bencil-5- <i>N',N'</i> -dimetilamino-( <i>S</i> )-2-( <i>N''</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida	454	1, 14
5-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(3-tiofenosulfonil)amino)pentanamida	425	18
5-amino-( <i>S</i> )-2- <i>N</i> -(3-benzo[b]tiofenosulfonil)amino- <i>N'</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)pentanamida	475	18
5-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenonosulfonil)amino)-pentanamida	492	18
5-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(5-cloro-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida	503	18
<i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-(4-bifenil)etil)-5-guanidino-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida	587	17

Nombre	MS-ESI+ (m/z)	Ejemplo
5-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-(3-piridinil)etil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentanamida	484	18
5-amino- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-carbamoil-2-feniletil)- <i>N</i> -metil-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)-pentanamida	497	18
5-amino- <i>N</i> -(2-benciloxi-( <i>S</i> )-1-carbamoiletil)-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)pentamida	513	18
4-amino-( <i>S</i> )-2- <i>N</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)-amino- <i>N'</i> -1-naftilbutanamida	448	1
4-amino- <i>N</i> -ciclohexil-( <i>S</i> )-2-( <i>N'</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida	404	1
4-amino-( <i>S</i> )-2-( <i>N</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)-amino)butanamida	322	18
5-amino-( <i>S</i> )-2- <i>N</i> -(4-metil-1-naftalenosulfonil)-amino- <i>N'</i> -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)pentanamida	466	1
5- <i>N</i> -metilamino-( <i>S</i> )-2- <i>N'</i> -(4-metil-1-naftalen-sulfonil)amino- <i>N''</i> -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-pentanamida	480	1, 14

### Ejemplo 29

#### Afinidad de unión en los subtipos de receptores de somatostatina humanos

Se determinó la afinidad de los compuestos de la invención hacia los cinco subtipos de receptores de somatostatina humanos (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, y SSTR5) en ensayos de unión competitiva con (<sup>125</sup>I-Tyr)-[Leu<sup>8</sup>,DTrp<sup>22</sup>]-somatostatina-28 (<sup>125</sup>I-LTT-sst-28). El material biológico para estos experimentos consistió en membranas de células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de forma estable con uno de los cinco subtipos de receptores de somatostatina humanos. Se incubaron las membranas (3-20 µg de proteína total por muestra) y una cantidad mínima de <sup>125</sup>I-LTT-sst-28 en Hepes 10 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, 5 mg/ml de BSA y 30 µg/ml de bacitracina, pH 7,6 con seis concentraciones de los compuestos. Cada concentración se analizó por duplicado. La unión inespecífica se definió mediante somatostatina-14 (sst-14) 1 µM, y correspondió a un 5-25% de la unión total. Después de 60 min a temperatura ambiente, las incubaciones se terminaron mediante una filtración rápida al vacío a través de filtros de fibra de vidrio GF/B (empapados previamente a 4 °C en 200 ml de Hepes 10 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, pH 7,6) y tres lavados de 5 ml con tampón de lavado helado (TRIS 20 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, pH 7,4). Después

se secaron los filtros, se impregnaron con líquido de centelleo y se midió su radiactividad mediante un recuento de centelleo. El análisis de los experimentos se llevó a cabo mediante ajuste de curvas no lineal por mínimos cuadrados. Se calcularon las constantes de afinidad ( $K_i$ ) a partir de los valores de  $CI_{50}$  según la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973). Los experimentos se repitieron un mínimo de tres veces.

Mediante el uso del protocolo anteriormente mencionado, se obtuvieron los siguientes resultados en los ensayos.

Compuesto	$K_i$ (SSTR1) / nM	$K_i$ (SSTR2) / nM	$K_i$ (SSTR3) / nM	$K_i$ (SSTR4) / nM	$K_i$ (SSTR5) / nM
Compuesto 17	$1,0 \pm 0,4$	> 10000	> 2000	$84 \pm 23$	> 10000
Compuesto 2	$500 \pm 150$	> 5000	$1400 \pm 100$	$1,2 \pm 0,4$	$540 \pm 80$

10

Además de éstos, un gran grupo de compuestos tuvieron una  $K_i$  menor de 300 nM para SSTR1. En este grupo estuvieron, por ejemplo:

Compuesto 3

Compuesto 5

15

Compuesto 6

Compuesto 7

Compuesto 11

Compuesto 12

Compuesto 15

20

Compuesto 18

Compuesto 21

Compuesto 22

Compuesto 23

25

Además, otro subgrupo de los compuestos de la invención tuvo una  $K_i$  menor de 300 nM para SSTR4. En este grupo estuvieron, por ejemplo:

Compuesto 1

Compuesto 3

30

Compuesto 4

Compuesto 5

- Compuesto 6
- Compuesto 7
- Compuesto 8
- Compuesto 9
- 5 Compuesto 10
- Compuesto 13
- Compuesto 14
- Compuesto 16
- Compuesto 19
- 10 Compuesto 20

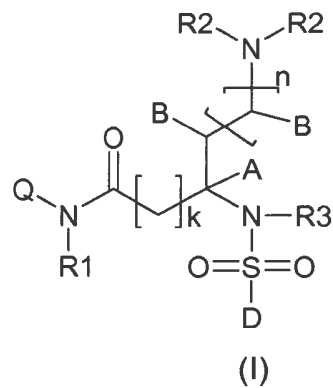
### Referencias

- Aavik et al. (2002), Elimination of vascular fibrointimal hyperplasia by somatostatin receptor 1,4-selective agonist. *FASEB J* 16:724-6
- 15 ■ Bito et al. (1994), Functional coupling of SSTR4, a major hippocampal somatostatin receptor, to adenylate cyclase inhibition, arachidonate release and activation of the mitogen-activated protein kinase cascade. *J Biol Chem* 269: 12722-12730
- Bonini et al. (2000), Identification and characterization of two G protein-coupled receptors for NPFF. *J Biol Chem.* 275: 39324-39331
- 20 ■ Bourguignon et al. (1997), Analogs of NPFF, a neuropeptide which modulates morphine analgesia. *Proceedings of the XIVth International Symposium on Medicinal Chemistry*, Awouters F (ed.), Elsevier Science B.V., págs. 35-44.
- Brussaard et al. (1989), Peripheral injection of DNS-RFa, a FMRFa agonist, suppresses morphine-induced analgesia in rats. *Peptides* 10:735-739
- 25 ■ Cheng y Prusoff (1973), Relationship between the inhibition constant (KI) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (150) of an enzymatic reaction, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099-3108
- Curtis et al. (2000), Somatostatin receptor subtype expression and function in human vascular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278:H1815-1822
- 30 ■ Eriksen et al. (1995), Randomized double-blind Scandinavian trial of angiopeptin versus placebo for the prevention of clinical events and restenosis after coronary balloon angioplasty. *Am Heart J* 130:1-8
- Gicquel et al. (1994), Structure-activity study of neuropeptide FF: contribution of N-terminal regions to affinity and activity. *J Med Chem.* 37:3477-3481

- Hoyer et al. (1995), Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *TIPS* 16:86-88
- Mazarguil et al. (2001), Structure-activity relationships of neuropeptide FF: role of C-terminal regions. *Peptides* 22:1471-1478
- 5 ■ Mori et al. (1997), Differential expression of somatostatin receptors in the rat eye: SSTR4 is intensely expressed in the iris/ciliary body. *Neurosci Lett* 223:185-188
- Patel (1999), Somatostatin and its receptor family. *Front Neuro-endocrinol* 20:157-198
- Payza et al. (1993), Neuropeptide FF receptors: structure-activity relationship and effect of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 267:88-94
- 10 ■ Reisine y Bell (1995), Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocrinological Reviews* 16:427-442
- Reubi et al (1997), A selective analog for the somatostatin sst1-receptor subtype expressed by human tumors. *Eur J Pharmacol* 345:103-110
- 15 ■ Reubi et al. (2001), Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 28:836-846
- Rivier et al. (2001), Potent somatostatin undecapeptide agonists selective for somatostatin receptor 1 (sst1). *J Med Chem* 44:2238-2246
- 20 ■ Rohrer et al. (1998), Rapid identification of subtype-selective agonists of the somatostatin receptor through combinatorial chemistry. *Science* 282:737-740
- Sinisi et al. (1997), Different expression patterns of somatostatin receptor subtypes in cultured epithelial cells from human normal prostate and prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2566-2569
- 25 ■ van Essen et al. (1997), Effects of octreotide treatment on restenosis after coronary angioplasty: results of the VERAS study. *Circulation* 96:1482-1487
- Yang et al. (1985), Isolation, sequencing, synthesis and pharmacological characterisation of two brain neuropeptides that modulate the action of morphine. *Proc Natl Acad Sci* 82:7757-7781

## REIVINDICACIONES

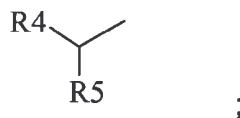
1. El uso de un compuesto de Fórmula I,



5 en la que

Q es

- 1) H,
- 2) arilo,
- 3) heteroarilo o
- 10 4) un grupo de fórmula



en los que el arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de R<sup>a</sup>;

A es

- 15 1) H,
- 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o
- 3) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>);

B se selecciona independientemente de

- 20 1) H,
- 2) halógeno o
- 3) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o los símbolos B juntos pueden formar un enlace doble o triple entre los átomos a los que están unidos;

25

D es arilo o heteroarilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de R<sup>d</sup>;

R1 es

- 1) H,
- 5 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o
- 3) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

cada R2 se selecciona independientemente de

- 1) H,
- 10 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 5) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),
- 6) cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 15 7) -NH<sub>2</sub> o
- 8) -C(=NR<sup>b</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>;

en los que los símbolos R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar también un anillo insaturado o saturado de 5 a 6 miembros; o R2 y R2, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo formado puede estar saturado o insaturado;

R3 es

- 1) H,
- 25 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o
- 5) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R4 es

- 1) H,
- 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 35 5) Cy,

- 6) Cy-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 7) Cy-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o
- 8) Cy-alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

5 en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo y Cy están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>;

R<sup>5</sup> es

- 1) H,
- 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 10 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 5) arilo,
- 6) aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 7) heteroarilo,
- 15 8) heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o
- 9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(O)NHR<sup>b</sup>;

en los que el arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>; o

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho anillo puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>; o dicho anillo puede estar fusionado al arilo o heteroarilo que puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>;

25 R<sup>a</sup> es independientemente

- 1) H,
- 2) halógeno,
- 3) -OR<sup>b</sup>,
- 4) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o
- 30 5) -CF<sub>3</sub>;

R<sup>b</sup> es independientemente

- 1) hidrógeno,
- 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 35 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

- 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 5) Cy o
- 6) Cy-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- 5 R<sup>d</sup> es independientemente
- 1) un grupo seleccionado de R<sup>c</sup>,
  - 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 3) alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 10 5) arilo,
- 6) aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 7) heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 8) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o
  - 9) heterociclilo;

15

en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>c</sup>;

R<sup>c</sup> es independientemente

- 20 1) un grupo seleccionado de R<sup>a</sup>,
- 2) -NO<sub>2</sub>,
  - 3) -SR<sup>b</sup>,
  - 4) -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>,
  - 5) -CN o
- 25 6) -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>;

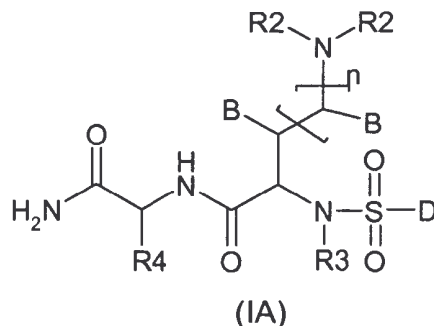
k es un número entero 0 ó 1;

n es un número entero de 0 a 3; y

Cy es cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

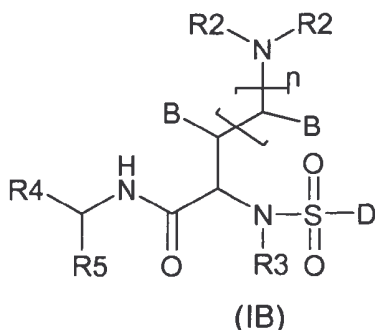
- 30 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en mamíferos en la que está indicada como útil la interacción con los subtipos de los receptores de somatostatina 1 y/o 4.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IA



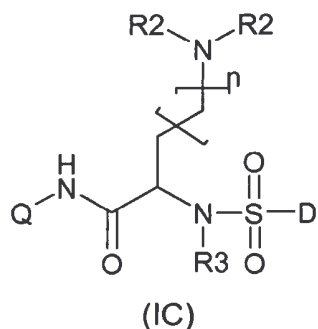
5 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 en la que R2, R3, B y D son como se definieron en la reivindicación 1; R4 es bencilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados de R<sup>a</sup> como se definió en la reivindicación 1; y  
 n es un número entero 1 ó 2.

10 3. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IB



15 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 en la que R2, R3, B y D son como se definieron en la reivindicación 1;  
 R4 es fenilo o bencilo, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R<sup>a</sup> como se definió en la reivindicación 1;  
 R5 es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y  
 n es un número entero 1 ó 2.

20 4. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IC

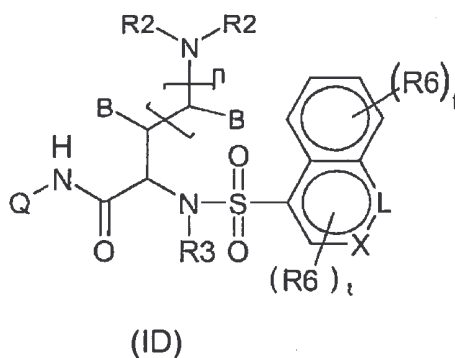


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R3, Q y D son como se definieron en la reivindicación 1; cada R2 se selecciona independientemente de

- 5
- 1) H,
  - 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),
  - 3) cicloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o
  - 4) -C(=NH)NH<sub>2</sub>; y

10 n es un número entero 1 ó 2.

5. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula ID



15 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que R2, R3, B y Q son como se definieron en la reivindicación 1; y R6 es independientemente

- 20
- 1) H,
  - 2) halógeno,
  - 3) -NO<sub>2</sub>,
  - 4) -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>,

- 5) -CN,  
 6) -OR<sup>b</sup>,  
 7) -SR<sup>b</sup>,  
 8) -C(O)R<sup>b</sup>,  
 5 9) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 10) alquenido(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
 11) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
 12) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o  
 13) -CF<sub>3</sub>;

10

R<sup>b</sup> es como se definió en la reivindicación 1;

L es C(R<sub>6</sub>), S o N;

n es un número entero 1 ó 2;

t es un número entero de 0 a 3; y

15

X es un enlace o C(R<sub>6</sub>), por lo que la combinación de L y X se elige de tal manera que se mantiene la naturaleza aromática del sistema de anillo bicíclico al que pertenecen L y X.

6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que  
 20 R<sub>3</sub> es H o metilo.

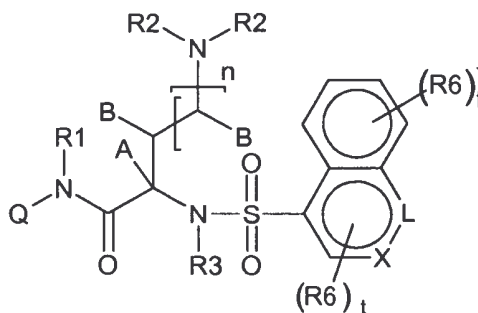
7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que  
 D es naftilo, 4-alkil-1-naftilo, benzotiofenilo o indolilo.

25 8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto es 4-amino-(S)-2-N-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino-N'-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftil)butanamida, 5-amino-(S)-2-N-(4-metil-1-naftalenosulfonil)-amino-N'-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)pentanamida, N-bencil-4-guanidino-(S)-2-(N'-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida, 4-amino-N-2-(3-clorofenil)etil-(S)-2-(N'-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida,  
 30 5-N-metilamino-(S)-2-N'-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino-N''-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)pentanamida o N-bencil-4-(N'-isopropil)amino-(S)-2-(N''-(4-metil-1-naftalenosulfonil)amino)butanamida.

9. El uso según la reivindicación 1 en el que la enfermedad o la afección  
 35 es depresión, ansiedad, trastornos bipolares, THDA, angiogénesis, reestenosis, for-

mación de brotes de vasos sanguíneos nuevos, arterioesclerosis, angiopatía diabética, retinopatía diabética, tumores cancerosos y metástasis tumoral, presión intraocular elevada o degeneración macular asociada a la edad.

5            **10.**    Un compuesto de Fórmula II



(II)

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que R1, R3, A, B y Q son como se definieron en la reivindicación 1; y

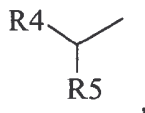
10            cada R2 se selecciona independientemente de

- 1) H,
- 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 3) alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 4) alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- 15            5) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o
- 6) cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o los símbolos R2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y

20            S;

y cuando Q es un grupo de fórmula



entonces R4 es como se definió en la reivindicación 1;

R5 es

- 25            1) H,
- 2) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

- 3) alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
 4) alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
 5) arilo,  
 6) aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 7) heteroarilo o  
 8) heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

en los que el arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup> como se definió en la reivindicación 1;  
 o

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho anillo puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>; o dicho anillo puede estar fusionado al arilo o heteroarilo que puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R<sup>d</sup>;

R<sub>6</sub> es independientemente

- 1) H,  
 2) halógeno,  
 3) -NO<sub>2</sub>,  
 4) -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>,  
 5) -CN,  
 6) -OR<sup>b</sup>,  
 7) -SR<sup>b</sup>,  
 8) -C(O)R<sup>b</sup>,  
 9) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 10) alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
 11) alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
 12) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o  
 13) -CF<sub>3</sub>;

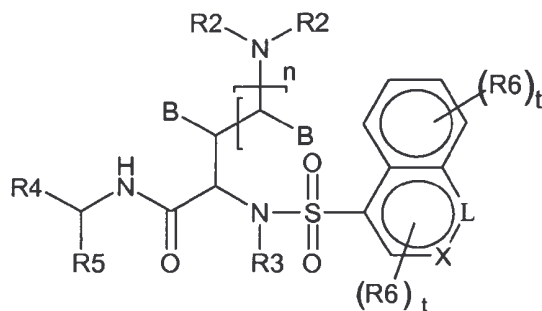
t es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero 1 ó 2;

X es un enlace o C(R<sub>6</sub>);

L es C(R6), S o N, por lo que la combinación de L y X se elige de tal manera que se mantiene la naturaleza aromática del sistema de anillo bicíclico al que pertenecen L y X.

- 5           **11.**    Un compuesto según la reivindicación 10, que es un compuesto de Fórmula IIA,



(IIA)

en la que R2, R3, B, L, X, n y t son como se definieron en la reivindicación 10;

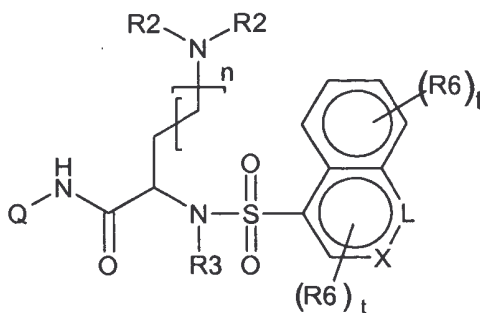
R4 es fenilo o bencilo;

- 10           que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R<sup>a</sup> como se definió en la reivindicación 1;

R5 es H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R6 se selecciona independientemente de H, halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 15           **12.**    Un compuesto según la reivindicación 10, que es un compuesto de Fórmula IIB,



(IIB)

en la que R3, L, X, R6, Q, n y t son como se definieron en la reivindicación 10; y

R2 se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclohexilo.

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que R3 es H o metilo.

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que L es C(R6), X es un enlace o C(R6) y R6 es H.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que L y X es C(R6) y R6 se selecciona independientemente de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halógeno.

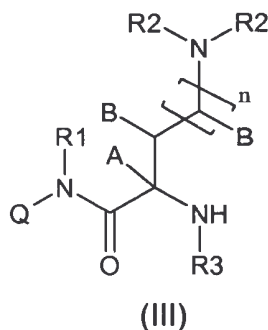
10

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que L es N o S y X es un enlace.

17. Un compuesto de Fórmula II según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 y 15, en el que el compuesto es 4-amino-(*S*)-2-*N*-(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino-*N'*-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)butanamida, 5-amino-(*S*)-2-*N*-(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino-*N'*-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)pentanamida, 4-amino-*N*-2-(3-clorofenil)etil-(*S*)-2-(*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)butanamida, 5-*N*-metilamino-(*S*)-2-*N'*-(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino-*N''*-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-pentanamida o *N*-bencil-4-(*N'*-isopropil)amino-(*S*)-2-(*N''*-(4-metil-1-naftalenosulfonyl)amino)butanamida.

20

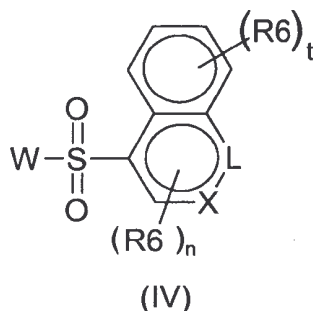
18. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, que comprende hacer reaccionar un aminoácido amidado de Fórmula III,



25

en la que R1, A, B, Q y n son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17; R2 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, al-

quenilo, alquinilo, cicloalquilo o un grupo protector; R3 es H, alquilo, cicloalquilo o un grupo protector, con un derivado de sulfonil-ácido de Fórmula IV,



5 en la que R6, L, X, n y t son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17; W es OH o un halógeno, en especial Cl o Br, y en la que los compuestos de Fórmula III y IV están opcionalmente protegidos.

10 **19.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II según la reivindicación 10 como ingrediente activo junto con un diluyente, vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 **20.** Un compuesto de Fórmula II según la reivindicación 10 para el uso en la formación de imágenes de tejidos y/u órganos sanos o enfermos, tales como cerebro, vasos sanguíneos o tumores, que poseen receptores SSTR1 y/o SSTR4.

20 **21.** El uso de un compuesto de Fórmula II según la reivindicación 10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en mamíferos en la que está indicada como útil la interacción con los subtipos de receptores de somatostatina 1 y/o 4.

25 **22.** El uso según la reivindicación 21, en el que la enfermedad o la afección es depresión, ansiedad, trastornos bipolares, THDA, angiogénesis, reestenosis, formación de brotes de vasos sanguíneos nuevos, arterioesclerosis, angiopatía diabética, retinopatía diabética, tumores cancerosos y metástasis tumoral, presión intraocular elevada o degeneración macular asociada a la edad.