

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 964**

51 Int. Cl.:

C07D 243/08 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 17/08 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09716109 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2257533**

54 Título: **Antagonistas del receptor 5 de melanocortina, de 1,4-diazepan-2-onas 3-sustituidas**

30 Prioridad:

29.02.2008 US 32898 P

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

27.01.2014

73 Titular/es:

**MIMETICA PTY LIMITED (100.0%)
Level 2 143 Coronation Drive
Milton, QLD 4064, AU**

72 Inventor/es:

**BLASKOVICH, MARK ARNOLD THOMAS y
CASSIDY, PETER JOSEPH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 964 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

Antagonistas del receptor 5 de melanocortina, de 1,4-diazepan-2-onas 3-sustituidas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los antagonistas del receptor 5 de melanocortina. En particular, la presente invención se refiere a una familia de 1,4-diazepan-2-onas y derivados de las mismas que son antagonistas del receptor 5 de melanocortina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 El receptor 5 de melanocortina (MC5R; del inglés, melanocortin-5 receptor) es un receptor acoplado a proteínas G (GPCR; del inglés, G-protein coupled receptor) que pertenece a la familia de los receptores de melanocortina. Hasta la fecha hay cinco receptores de melanocortina que han sido aislados y clonados: MC1R, MC2R, MC3R, MC4R y MC5R. Los receptores de melanocortina participan en una diversidad de funciones fisiológicas, proporcionando un número de oportunidades para una intervención terapéutica en procesos fisiológicos a través de la alteración (es decir, un aumento o una disminución estadísticamente significativos) o modulación (por ejemplo, suprarregulación o infrarregulación) de la actividad de señalización de los receptores de melanocortina.

15 Se han publicado revisiones sobre los receptores de melanocortina y su potencial como dianas para terapia (Wikberg, 2001; Bohm, 2006). Los miembros de la familia de los receptores de melanocortina son regulados por agonistas peptídicos naturales tales como la hormona ACTH y las hormonas estimulantes de melanocitos (α -, β -, γ -MSH; del inglés, α -, β -, γ -melanocyte-stimulating hormones) derivadas de pro-opiomelanocortina (POMC), y por antagonistas peptídicos tales como la proteína de señalización Agouti (ASP; del inglés, Agouti signal protein) y el péptido relacionado con Agouti (AGRP; del inglés, Agouti-related peptide). El MC1R se expresa ampliamente y está asociado con la pigmentación en melanocitos y con respuestas de inflamación en muchas células implicadas en el sistema inmune. El MC2R difiere de los otros receptores de melanocortina en que sólo se une a ACTH, pero no a ligandos de MSH. Se expresa mucho en la glándula suprarrenal y controla la síntesis de corticosteroides. El MC3R se encuentra en el cerebro, aunque también en otras partes del organismo, y parece que desempeña un papel en la regulación de la homeostasis de la energía y, posiblemente, en la disfunción sexual. El MC4R se encuentra casi exclusivamente en el cerebro, con algunos comunicados sobre su presencia en otras partes. Ha sido acusadamente asociado con el control de la alimentación y ha sido también implicado en el deseo sexual. El MC5R se expresa ampliamente en tejidos periféricos, particularmente en las glándulas exocrinas, expresándose también algún receptor en el cerebro. Dada la amplitud de la actividad asociada con los receptores de melanocortina, cuando se busca dirigirse a uno de estos receptores, es deseable hacerlo selectivamente con objeto de evitar efectos secundarios asociados con el antagonismo o agonismo de otro receptor de esta familia.

20 El MC5R ha sido clonado y expresado en múltiples especies, incluyendo seres humanos en 1993 (aunque llamado MC2 en este documento) (Chhajlani, 1993), rata en 1994 (Griffon, 1994), ratones en 1994 (Gantz, 1994; Labbé, 1994) y en 1995 (Fathi, 1995), cánido (Houseknecht, 2003), macaco rhesus (Huang, 2000), oveja (Barrett, 1994), pez cebra (Ringholm, 2002), carpín (Cerdá-Reverter, 2003), mielga (Klovins, 2004), trucha arcoiris (Haitina, 2004) y gallina (Ling, 2004), identificándose también el gen MC5R en el cerdo (Kim, 2000). Se han publicado patentes que abarcan la secuencia de MC5R en seres humanos (Wikberg, 2002), ratones (Yamada, 1997), macaco rhesus (Fong, 2003) y perros (Houseknecht, 2003).

25 En el Documento WO 2003/013571 A1 se describen compuestos miméticos de péptidos específicos de receptor de melanocortina que tienen una diversidad de estructuras y que incluyen derivados de diazepan-2-ona que no están sustituidos en la posición 5 del componente diazepan-2-ona.

30 En el Documento US 2003/232807 se describen compuestos heteroaromáticos que pueden actuar como agonistas de receptor de melanocortina. Específicamente, en el documento se describen compuestos que son derivados de piperazina y homopiperazina y se enseña que los compuestos descritos actúan como agonistas de receptor de melanocortina.

35 En el Documento WO 2003/068738 A1 también se describen compuestos heteroaromáticos que presentan actividad contra receptores de melanocortina. Específicamente, en este documento se describen derivados de pirrol de los que se afirma que son agonistas y antagonistas de receptores de melanocortina.

40 En el Documento WO 2008/017852 A1 se describe que derivados de piperazina pueden actuar como agonistas de receptor de melanocortina.

45 El MC5R ha sido implicado en la regulación de la secreción de sebo por diversos estudios, como se resumió en 2006 (Zhang, 2006). Los ratones que carecen de MC5R presentan una reducida producción de sebo, como es

evidenciado por una acusada incapacidad de su pelaje para repeler el agua y por una reducida cantidad de sebo aislada de su pelo. Resulta significativo que, en general, estos ratones estaban por lo demás sanos, sin anomalías claramente visibles (aspecto, comportamiento, crecimiento, masa muscular, masa adiposa, reproducción, y niveles de corticosterona, glucosa e insulina basales e inducidos por estrés) (Chen, 1997). En otros estudios se han identificado reducciones en feromonas, lo que causaba alteraciones en los comportamientos agresivos entre ratones (Caldwell, 2002; Morgan, 2004a; Morgan, 2004b; Morgan, 2006). Los ratones en que se han suprimido los ligandos nativos peptídicos de MC5R derivados de POMC muestran un fenotipo similar (Yaswen, 1999). Ratas a las que se había inyectado α -MSH tenían índices de producción de sebo aumentados un 30-37%, mientras que la extirpación del lóbulo neurointermedio (la fuente de MSH) causaba una disminución del 35% en la producción de sebo, la cual se restablecía tras la administración de α -MSH (Thody, 1973). Se observó un efecto sinérgico entre α -MSH y testosterona en ratas, aumentando la testosterona los volúmenes de glándulas y células sebáceas (probablemente a través de una proliferación aumentada), aumentando la α -MSH la lipogénesis dérmica, y aumentando la combinación la secreción de sebo (Thody, 1975a; Thody, 1975b).

A nivel celular se ha mostrado que los sebocitos humanos expresan MC5R, por medio de la detección de transcritos de MC5R en glándulas sebáceas microdisecadas (Thiboutot, 2000), la detección de MC5R en glándulas sebáceas faciales humanas por inmunotinción (Hatta, 2001), la detección de MC5R y mRNA de MC5R en glándulas sebáceas humanas, sebocitos humanos en cultivo y células de prepucio de rata (Thiboutot, 2000), y la detección de MC5R como partículas punteadas dentro de glándulas sebáceas por tinción con anticuerpos policlonales, que se ven en sebocitos diferenciados pero no en sebocitos no diferenciados (Zhang, 2006). También se detectó mRNA de MC5R en glándulas sebáceas de la piel de ratones de tipo silvestre, pero no en cortes de piel de los ratones con MC5R suprimido (Chen, 1997). El tratamiento de sebocitos humanos con toxina colérica (ChT; del inglés, *cholera toxin*), extracto pituitario bovino (BPE; del inglés, *bovine pituitary extract*), α -MSH o NDP-MSH aumenta la formación de gotitas lipídicas, la síntesis de escualeno y la expresión de MC5R (Zhang, 2003; Zhang, 2006). Aunque se han detectado tanto MC1R como MC5R en células sebáceas, el tratamiento de un cultivo celular de sebocitos humanos primarios con NDP-MSH o BPE causó un aumento sustancial de la expresión de MC5R humano con respecto a las condiciones con exención de suero, lo que se correlacionaba con una diferenciación de sebocitos. Líneas inmortalizadas de células sebáceas (SZ-95, TSS-1 y SEB-1) también presentan expresión de MC5R (Jeong, 2007; Smith, 2007a; Phan, 2007). Estos estudios sugieren que los antagonistas de MC5R podrían ser útiles en cuanto a reducir la secreción de sebo en mamíferos y, por lo tanto, a tratar estados asociados con una excesiva secreción de sebo.

Se halló que una familia de derivados de 1,2,4-tiadiazol con actividad antagonista de MC5R (138-320 nM) reducía la formación de sebo tanto en cultivos celulares de sebocitos humanos como cuando se aplicaban tópicamente a piel humana injertada a ratones inmunodeficientes (Eisinger, 2003a-d, 2006a,b).

La excesiva secreción de sebo, o seborrea, es un mal común. Las glándulas sebáceas se encuentran por la mayor parte del cuerpo, con densas concentraciones de glándulas grandes en la cara, el cuero cabelludo y el tronco superior (Simpson y Cunliffe, página 43.1). La secreción sebácea depende, en parte, de hormonas androgénicas, posiblemente mediada parcialmente por el procesamiento de testosterona hasta 5 α -DHT (dihidrotestosterona) por la 5 α -reductasa. El sebo consiste en una mezcla de lípidos específica de la especie. En los seres humanos, consiste en aproximadamente 58% de glicéridos, 26% de ésteres de cera, 12% de escualeno y 4% de colesterol/ésteres de colesterol (Simpson y Cunliffe, página 43.5). La presencia de escualeno es una característica casi exclusiva del sebo humano. La función del sebo no está bien definida, pero se cree que tiene propiedades fungistáticas y desempeña un papel en la pérdida de humedad y la repulsión de agua de la epidermis (Simpson y Cunliffe, página 43.6; Danby, 2005; Porter 2001; Shuster, 1976; Kligman, 1963).

La excesiva secreción de sebo ha sido asociada con el desarrollo del acné vulgar. El acné vulgar es una enfermedad común que afecta de forma estimada al 80% de la población del mundo en alguna fase de sus vidas. Es más probable que una persona desarrolle acné que cualquier otra enfermedad, aunque la gravedad varía mucho (Simpson y Cunliffe, página 43.16). El acné alcanza los máximos de prevalencia y gravedad en los adolescentes con 14-19 años de edad, con aproximadamente el 35-40% de ellos afectados, pero en un número significativo de pacientes (7-24%) persiste más allá de los 25 años de edad (Simpson y Cunliffe, página 43.15). En un estudio se halló que, de los pacientes tratados por acné, el 80% aún presentaba síntomas a los 30-40 años de edad (Simpson y Cunliffe, página 43.16). Aunque el acné no es una enfermedad que constituye una amenaza para la vida, puede tener un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes (Follador, 2006), mostrando un estudio de pacientes con acné grave que ejerce un impacto similar al de estados médicos crónicos mucho más graves tales como el asma, la epilepsia, la diabetes, el dolor de espalda y la artritis (Mallon, 1999).

Se cree que cuatro factores esenciales están implicados en la patogénesis del acné: (i) la producción aumentada de sebo (seborrea), (ii) la hipercornificación/bloqueo del conducto pilosebáceo (comedogénesis), (iii) la infección del conducto por *P. acnes*, y (iv) la inflamación del conducto pilosebáceo (Simpson y Cunliffe, página 43.15; Williams, 2006). Diversos estudios han demostrado un claro vínculo entre la producción aumentada de sebo y la presencia y gravedad del acné (Simpson y Cunliffe, página 43.17; Youn, 2005; Piérard, 1987; Harris, 1983; Cotterill, 1981;

Thody, 1975c; Pochi, 1964). En un estudio en 2007 se halló una correlación entre excreción de sebo y desarrollo de acné en niños preadolescentes (Mourelatos, 2007). El sebo es el principal nutriente de *P. acnes*, por lo que la reducción de sebo reducirá la infección bacteriana y la respuesta inflamatoria subsiguientes.

5 Parece que las hormonas sexuales androgénicas desempeñan un papel en el desarrollo del acné, con marcadas correlaciones con la producción de sebo (Makrantonaki, 2007). La FDA ha aprobado dos píldoras anticonceptivas orales para el tratamiento del acné vulgar (Harper, 2005), y parece que estos compuestos actúan reduciendo la formación de sebo mediada por andrógenos. La dieta (Cordain, 2005; Smith, 2007b), el estrés (Zouboulis, 2004) y factores genéticos (Goulden, 1999; Bataille, 2006) también pueden desempeñar un papel en el acné, de nuevo potencialmente a través de una producción aumentada de sebo.

10 Los tratamientos actuales para el acné vulgar se centran predominantemente en tratar las fases de infección e inflamación de la enfermedad, utilizándose un gran número de diferentes formulaciones de antibióticos (por ejemplo, peróxido de benzoilo, tetraciclina, eritromicina y clindamicina) y retinoides (por ejemplo, ácido retinoico, isotretinoína, adapaleno y tazaroteno) tópicos, solos o en combinación; algunos de estos también poseen acción antiinflamatoria (Simpson y Cunliffe, páginas 43.36-43.38). Muchos de estos tratamientos tienen una eficacia limitada, particularmente para los casos graves de acné. Un problema creciente es el desarrollo de cepas de *P. acnes* resistentes a antibióticos (Simpson y Cunliffe, páginas 43.37, 43.46; Williams, 2006). Tanto los retinoides como el peróxido de benzoilo tópicos causan irritación en la piel, y los retinoides pueden causar fotosensibilidad (Williams, 2006). Las terapias orales incluyen isotretinoína, antibióticos, hormonas y esteroides. Se ha mostrado que, en hembras, los antiandrógenos reducen la producción de sebo (en aproximadamente un 40-80%, aunque sin grupo testigo de placebo) y mejoran el acné (Simpson y Cunliffe, página 43.44; Burke, 1984; Goodfellow, 1984). Las terapias basadas en láser y radiación UV están ganando aceptación, y se cree que actúan por medio del calentamiento de la glándula sebácea, lo que va seguido de reducción de la formación de sebo, habiéndose medido reducciones tanto en la formación de sebo como en las lesiones por acné (Jih, 2006; Bhardwaj, 2005). De las muchas terapias disponibles para el acné, sólo las terapias orales con isotretinoína y hormonas actúan regulando la glándula sebácea para reducir la secreción de sebo (Clarke, 2007).

El tratamiento más eficaz para el acné, la isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico, Roaccutane, Accutane) oral, se introdujo en 1983 y aún sigue siendo la terapia anti-acné más clínicamente eficaz. Es el único tratamiento conocido con una potente actividad supresora de sebo, reduciendo la excreción de sebo en hasta un 90% después de 8-12 semanas de terapia (60-70% en 2 semanas) (Simpson y Cunliffe, página 43.47; Jones, 1983; Goldstein, 1982; King, 1982). Por contraste, los retinoides tópicos no tienen efecto alguno sobre la producción de sebo. La isotretinoína oral es también antiinflamatoria, reduce la comedogénesis y reduce la infección por *P. acnes*. Aún no está claro el mecanismo de acción, y parece que los metabolitos de la isotretinoína desempeñan un papel significativo. La isotretinoína induce apoptosis y detención del ciclo celular en un cultivo celular de sebocitos SEB-1 inmortalizados humanos (Nelson, 2006). Desafortunadamente, la isotretinoína oral tiene importantes efectos secundarios; lo más significativo es que es un teratógeno y requiere un programa de registro para uso en EE.UU. La FDA ha emitido un aviso contra adquisiciones de isotretinoína por internet. Durante el tratamiento también se recomienda un ensayo sanguíneo sobre función hepática y lípidos en ayunas (Williams, 2006). La isotretinoína ha sido implicada (aunque no sustantivamente) en efectos psicológicos negativos, incluyendo el suicidio y la depresión (Marqueling, 2005).

40 Otras formas de acné, tales como el acné conglobata y el acné fulminans, pueden también responder a un agente reductor del sebo. A menudo se asocia la seborrea, o excesiva producción de aceite cutáneo, con el acné grave. La dermatitis seborreica (SD; del inglés, seborrheic dermatitis) es una enfermedad cutánea asociada con zonas ricas en sebo del cuero cabelludo la cara y el tronco, con una piel enrojecida y escamosa con prurito, que afecta al 3-5% de la población; la caspa representa una forma benigna de esta dermatitis, que afecta al 15-20% de la población. La seborrea y la SD parecen más comunes en pacientes con enfermedad de Parkinson o trastornos del estado de ánimo (parálisis facial, lesión supraorbital, poliomiélitis, siringomielia, cuadriplejía, lesión unilateral en el ganglio de Gasser, y pacientes con VIH/sida) (Plewig, 1999). Ciertos estudios han mostrado que la dermatitis seborreica está también asociada con la pancreatitis alcohólica crónica, el virus de la hepatitis C y diversos cánceres. Es también común en pacientes con trastornos genéticos, tales como el síndrome de Down, la enfermedad de Hailey-Hailey y el síndrome cardio-facio-cutáneo (Gupta, 2004). Los antagonistas de MC5R pueden ser útiles para tratar estos estados.

Aunque raros, se han descrito una diversidad de tumores que afectan a glándulas sebáceas o células sebáceas (por ejemplo, Ide, 1999; Mariappan, 2004; Kruse, 2003). El síndrome de Muir-Torre consiste en adenomas de glándulas sebáceas asociados con un adenocarcinoma interno (normalmente de colon, mama, ovario o próstata). La prevención de la diferenciación de células sebáceas puede proporcionar un tratamiento eficaz para detener el crecimiento tumoral. Se ha empleado isotretinoína oral con esta finalidad (Graefe, 2000). La hiperplasia sebácea es una hiperplasia benigna de las glándulas sebáceas, que genera pequeñas pápulas amarillentas en la superficie de la piel, normalmente en la cara. La enfermedad está asociada con una excesiva proliferación de sebocitos indiferenciados, pero sin excesiva formación de sebo. Las glándulas sebáceas ectópicas (granos de Fordyce) son pápulas amarillas similares halladas en la boca o en el tronco peniano. Ambas responden a la isotretinoína oral. Un

compuesto que redujera la proliferación de sebocitos podría ser un tratamiento eficaz.

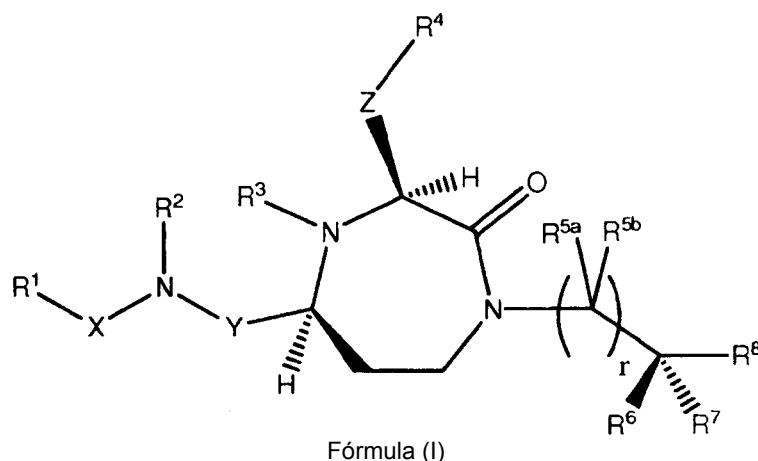
La α -MSH presenta efectos inmunosupresores en seres humanos, suprimiendo una diversidad de respuestas inflamatorias, y el MC5R ha sido implicado en estas actividades inmunomoduladoras. Se ha hallado que se expresa mRNA de MC5R con niveles elevados en células T cooperadoras (Th) CD4+ humanas y con niveles moderados en otros leucocitos humanos de sangre periférica (Andersen, 2005). En ratones, se detectó MC5R en los órganos linfoides (Labbé, 1994) y se halló MC5R en la superficie de prolifocitos B de ratón, donde parece mediar en la activación de la ruta de señalización de JAK2 por α -MSH, potenciando la proliferación celular (Buggy, 1998). También parece que la inducción de células T reguladoras CD4+ CD25+ por α -MSH es a través de MC5R (Taylor, 2001).

- 5 Por las razones anteriormente descritas, sería deseable proporcionar antagonistas de MC5R que pudieran ser utilizados en una diversidad de áreas terapéuticas. La regulación terapéutica de la transducción de señales biológicas incluye la modulación de procesos celulares mediados por MC5R, incluyendo, *inter alia*, la inhibición o potenciación de interacciones entre moléculas ligantes y activantes o desactivantes de MC5R, o de otros agentes que regulan actividades de MC5R. Una capacidad aumentada para regular así MC5R puede facilitar el desarrollo de métodos para modular la secreción de sebo u otros procesos biológicos, y para tratar estados asociados con dichas rutas, tal como el acné, como se describió anteriormente.

Los solicitantes presentes han identificado ahora una familia de 1,4-diazepan-2-onas que presentan actividad antagonista de MC5R, que deberían ser útiles en el tratamiento de estados relacionados con MC5R.

Sumario de la invención

- 20 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en donde:

Y es un grupo de fórmula $-(CR^9R^{10})_n-$;

- 25 X es seleccionado del grupo que consiste en $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-(CR^{11}R^{12})_s-$ y $-S(=O)_2-$;

Z es un grupo de fórmula $-(CR^{13}R^{14})_q-$;

- 30 R¹ es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;

cada uno de R² y R³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;

- 35 R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁-C₁₈ C-enlazado opcionalmente sustituido, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -C(=NR¹⁶)NR¹⁷R¹⁸, SR²⁰, SC(=O)R²⁰, SO₂R²⁰, OR²⁰, ONR¹⁶R¹⁷, OCR¹⁷R¹⁸R²⁰, OC(=O)R²⁰, OC(=O)OR²⁰, OC(=O)NR¹⁶R¹⁷ y ONR¹⁶C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹.

- cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂ y haloalquilo C₁-C₁₂, o
- 5 uno o más de R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con uno o más de R⁶, R⁷ y R⁸ y los átomos a los que están unidos, forman un componente seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;
- 10 cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalqueno C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, alquiloxilo C₁-C₁₂, y tio opcionalmente sustituido, o
- 15 (a) cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos, dos o más de R⁶, R⁷ y R⁸ forman un componente seleccionado del grupo que consiste en alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, o
- 20 (b) uno o más de R⁶, R⁷ y R⁸, cuando se toman junto con uno o más de R^{5a} y R^{5b} y los átomos a los que están unidos, forman un componente seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;
- cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido;
- cada uno de R¹¹ y R¹² es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido;
- 25 cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OH, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₈, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alquiloxilo C₁-C₁₂, y haloalquiloxilo C₁-C₁₂, o
- cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, R¹³ y R¹⁴ forman un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂, o
- 30 uno de R¹³ y R¹⁴, cuando se toma junto con uno de R¹⁵ y R²⁰ y los átomos a los que están unidos, forman un grupo cíclico;
- R¹⁵ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;
- 35 cada uno de R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, o
- dos cualesquiera de R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido, o
- 40 R¹⁵ o R²⁰, cuando se toma junto con uno de R¹³ y R¹⁴ y los átomos a los que están unidos, forman un grupo cíclico;
- n es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;
- q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
- r es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4; y
- s es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

En esta memoria descriptiva se utilizan diversos términos que son bien conocidos por un destinatario experto. Sin embargo, con fines de claridad, se definirán diversos términos.

Como se emplea en esta memoria, el término "no sustituido" significa que no hay sustituyente alguno o que los únicos sustituyentes son hidrógenos.

- 5 La expresión "opcionalmente sustituido", como se emplea a lo largo de la memoria descriptiva, significa que el grupo puede estar adicionalmente sustituido o fusionado (para formar un sistema policíclico condensado), o no, con uno o más grupos sustituyentes que no son hidrógeno. En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes son uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxilo, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, heterocicloalqueniloxilo, ariloxilo, fenoxilo, benciloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C(=O)NR^aR^b, C(=NOH)R^a, C(=NR^a)NR^bR^c, NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, NR^aC(=O)OR^b, NR^aC(=O)NR^bR^c, NR^aC(=NR^b)NR^cR^d, NR^aSO₂R^b, -SR^a, SO₂NR^aR^b, -OR^a, OC(=O)NR^aR^b, OC(=O)R^a y acilo,
- 10 heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxilo, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, heterocicloalqueniloxilo, ariloxilo, fenoxilo, benciloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C(=O)NR^aR^b, C(=NOH)R^a, C(=NR^a)NR^bR^c, NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, NR^aC(=O)OR^b, NR^aC(=O)NR^bR^c, NR^aC(=NR^b)NR^cR^d, NR^aSO₂R^b, -SR^a, SO₂NR^aR^b, -OR^a, OC(=O)NR^aR^b, OC(=O)R^a y acilo,
- 15 en donde cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, heteroalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, heterocicloalquilo C₁-C₁₂, heterocicloalquenilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₁₈, heteroarilo C₁-C₁₈ y acilo, o dos o más cualesquiera de R^a, R^b, R^c y R^d, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos, forman un sistema anular heterocíclico con de 3 a 12 átomos anulares.
- 20 En una realización, cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxilo, alquiloxialquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, heterocicloalqueniloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, -COOH, -SH y acilo.
- 25 Los ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂ y CN.
- 30 En las definiciones de un número de sustituyentes se afirma más adelante que "el grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente". Con esto se pretende significar que con el uso de la expresión se pretende abarcar la situación en que el grupo es un conector entre otras dos porciones de la molécula, así como en que es un componente terminal. Utilizando el término "alquilo" como un ejemplo, en ciertas publicaciones se utilizaría el término "alquileo" para un grupo puente y, por lo tanto, en estas otras publicaciones hay una distinción entre los términos "alquilo" (grupo terminal) y "alquileo" (grupo puente). En la presente solicitud no se hace tal distinción y la mayoría de los grupos pueden ser un grupo puente o un grupo terminal.
- 35 Varios términos van seguidos del modificador que indica el número de átomos de carbono presentes en el componente. Por ejemplo, el modificador "C₁-C₆" detrás del término "alquilo" indica que el componente alquílico tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Además, el modificador "C₁-C₁₈" detrás del término "heteroarilo" indica que el anillo heteroaromático puede tener de 1 a 18 átomos de carbono como parte del número total de átomos en el sistema anular.
- 40 "Acilo" significa un grupo R-C(=O)- en que el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, como se definen en esta memoria. Los ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzoilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del carbono carbonílico.
- 45 "Acilamino" significa un grupo R-C(=O)-NH- en que el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

- 5 "Alqueno", como un grupo o parte de un grupo, significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, teniendo preferiblemente 2-14 átomos de carbono, más preferiblemente 2-12 átomos de carbono, lo más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal, y la orientación alrededor de cada uno es independientemente E o Z. Los grupos alqueno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y nonenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 10 "Alquenoiloxilo" se refiere a un grupo alquenoil-O- en que el alquenoil es como se define en esta memoria. Los grupos alquenoiloxilo preferidos son grupos alquenoiloxilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.
- 15 "Alquilo", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo C₁-C₁₄, más preferiblemente un alquilo C₁-C₁₀, lo más preferiblemente un alquilo C₁-C₆ a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de sustituyentes alquílicos C₁-C₆ lineales y ramificados adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 20 "Alquilamino" incluye tanto monoalquilamino como dialquilamino, a menos que se especifique. "Monoalquilamino" significa un grupo alquil-NH- en que el alquilo es como se define en esta memoria. "Dialquilamino" significa un grupo (alquil)₂N- en que cada alquilo puede ser igual o diferente y cada uno es como se define en esta memoria para alquilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.
- "Alquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula (alquil)_x(H)_yNC(=O)- en que x es 1 o 2, y la suma de x+y = 2. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del carbono carbonílico.
- 25 "Alquiloiloxilo" se refiere a un grupo alquiloil-O- en que el alquiloil es como se define en esta memoria. Preferiblemente, el alquiloiloxilo es un alquiloiloxilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxilo y etoxilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Alquiloilalquilo" se refiere a un grupo alquiloil-alquilo- en que los componentes alquiloiloxilo y alquiloil son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquiloil.
- 30 "Alquiloilarilo" se refiere a un grupo alquiloil-aril- en que los componentes alquiloiloxilo y arilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo arilo.
- 35 "Alquiloilcarbonilo" se refiere a un grupo alquiloil-O-C(=O)- en que el alquiloil es como se define en esta memoria. El grupo alquiloil es preferiblemente un grupo alquiloil C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del carbono carbonílico.
- "Alquiloilcicloalquilo" se refiere a un grupo alquiloil-cicloalquilo- en que los componentes alquiloiloxilo y cicloalquilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo cicloalquilo.
- 40 "Alquiloilheteroarilo" se refiere a un grupo alquiloil-heteroaril- en que los componentes alquiloiloxilo y heteroarilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroarilo.
- 45 "Alquiloilheterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquiloil-heterocicloalquilo- en que los componentes alquiloiloxilo y heterocicloalquilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo heterocicloalquilo.
- "Alquilsulfino" significa un grupo alquil-S(=O)- en que el alquiloil es como se define en esta memoria. El grupo alquiloil es preferiblemente un grupo alquiloil C₁-C₆. Los grupos alquilsulfino ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilsulfino y etilsulfino. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de azufre.
- 50 "Alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquil-S(=O)₂- en que el alquiloil es como se define en esta memoria. El grupo alquiloil es preferiblemente un grupo alquiloil C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado

al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

- 5 "Alquinilo", como un grupo o parte de un grupo, significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, teniendo preferiblemente 2-14 átomos de carbono, más preferiblemente 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. Las estructuras ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Alquiniloxilo" se refiere a un grupo alquinil-O- en que el alquinilo es como se define en esta memoria. Los grupos alquiniloxilo preferidos son grupos alquiniloxilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.
- 10 "Aminoalquilo" significa un grupo NH₂-alquil- en que el grupo alquilo es como se define en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.
- "Aminosulfonilo" significa un grupo NH₂-S(=O)₂- en que el grupo sulfonilo es como se define en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de azufre.
- 15 "Ariilo", como un grupo o parte de un grupo, significa (i) un carbociclo (estructura anular cuyos átomos anulares son todos carbonos) aromático, monocíclico o policíclico fusionado, y opcionalmente sustituido, que tiene preferiblemente de 5 a 12 átomos por anillo. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen fenilo, naftilo y similares; y (ii) un componente carbocíclico aromático, bicíclico, parcialmente saturado y opcionalmente sustituido en que un fenilo y un grupo cicloalquilo C₅₋₇ o cicloalquenilo C₅₋₇ están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Típicamente, un grupo ariilo es un grupo ariilo C₆-C₁₈.
- 20 "Ariilalquenilo" significa un grupo aril-alquenil- en que el ariilo y el alquenilo son como se definen en esta memoria. Los grupos ariilalquenilo ejemplares incluyen fenilalilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.
- 25 "Ariilalquilo" significa un grupo aril-alquil- en que los componentes ariilo y alquilo son como se definen en esta memoria. Los grupos ariilalquilo preferidos contienen un componente alquilico C₁₋₅. Los grupos ariilalquilo ejemplares incluyen bencilo, fenetilo, 1-naftalenometilo y 2-naftalenometilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.
- 30 "Ariilalquioxilo" se refiere a un grupo aril-alquil-O- en que el alquilo y el ariilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.
- "Ariilamino" incluye tanto monoariilamino como diariilamino, a menos que se especifique. Monoariilamino significa un grupo de fórmula arilNH- en que el ariilo es como se define en esta memoria. Diariilamino significa un grupo de fórmula (aril)₂N- en que cada ariilo puede ser igual o diferente y cada uno es como se define en esta memoria para ariilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.
- 35 "Ariilheteroalquilo" significa un grupo aril-heteroalquil- en que los componentes ariilo y heteroalquilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.
- 40 "Ariiloxilo" se refiere a un grupo aril-O- en que el ariilo es como se define en esta memoria. Preferiblemente, el ariiloxilo es un ariiloxilo C₆-C₁₈, más preferiblemente un ariiloxilo C₆-C₁₀. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.
- 45 "Ariilsulfonilo" significa un grupo aril-S(=O)₂- en que el grupo ariilo es como se define en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de azufre.
- Un "enlace" es una unión entre átomos en un compuesto o una molécula. El enlace puede ser un enlace sencillo, un doble enlace o un triple enlace.
- "Grupo cíclico" se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Los ejemplos de grupos cíclicos incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo y ariilo.
- 50 "Cicloalquenilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene preferiblemente 5-10 átomos de carbono por anillo. Los anillos cicloalquénicos

monocíclicos ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. El grupo cicloalquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

5 "Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado monocíclico o policíclico fusionado o espiro que contiene preferiblemente de 3 a 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique otra cosa. Incluye sistemas monocíclicos tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina, y sistemas policíclicos tales como adamantano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

10 "Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquil- en que los componentes cicloalquilo y alquilo son como se definen en esta memoria. Los grupos monocicloalquilalquilo ejemplares incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Cicloalquilalquenilo" significa un grupo cicloalquil-alquenil- en que los componentes cicloalquilo y alquenilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

15 "Cicloalquilheteroalquilo" significa un grupo cicloalquil-heteroalquil- en que los componentes cicloalquilo y heteroalquilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

20 "Cicloalquiloxilo" se refiere a un grupo cicloalquil-O- en que el cicloalquilo es como se define en esta memoria. Preferiblemente, el cicloalquiloxilo es un cicloalquiloxilo C_1-C_6 . Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropanoxilo y ciclobutanoxilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

25 "Cicloalqueniloxilo" se refiere a un grupo cicloalquenil-O- en que el cicloalquenilo es como se define en esta memoria. Preferiblemente, el cicloalqueniloxilo es un cicloalqueniloxilo C_1-C_6 . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

30 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como el definido en esta memoria en que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. Un grupo haloalquilo tiene típicamente la fórmula $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$, en donde cada X es independientemente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br e I. En grupos de este tipo, n es típicamente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6, lo más preferiblemente de 1 a 3. m es típicamente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 3. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

"Haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo como el definido en esta memoria en que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br e I.

35 "Haloalquínilo" se refiere a un grupo alquínilo como el definido en esta memoria en que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br e I.

"Halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

40 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene preferiblemente de 2 a 14 carbonos, más preferiblemente de 2 a 10 carbonos, en la cadena, uno o más de los cuales ha sido sustituido por un heteroátomo seleccionado de entre S, O, P y N. Los heteroalquilos ejemplares incluyen éteres alquílicos, alquilaminas secundarias y terciarias, amidas, sulfuros de alquilo, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

45 "Heteroarilo", sea solo o sea como parte de un grupo, se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferiblemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros) que tiene uno o más heteroátomos como átomos anulares en el anillo aromático, siendo átomos de carbono el resto de los átomos anulares. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinoleína, isoquinoleína, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinnolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isoxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinoleilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinoleinilo, 1-, 2- o 3-indolilo, y 2- o 3-tienilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

50

- "Heteroarilalquilo" significa un grupo heteroaril-alquil- en que los componentes heteroarilo y alquilo son como se definen en esta memoria. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un componente alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquilo ejemplares incluyen piridilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.
- 5 "Heteroarilalquenilo" significa un grupo heteroaril-alquenil- en que los componentes heteroarilo y alquenilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.
- "Heteroarilheteroalquilo" significa un grupo heteroaril-heteroalquil- en que los componentes heteroarilo y heteroalquilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.
- 10 "Heteroariloxilo" se refiere a un grupo heteroaril-O- en que el heteroarilo es como se define en esta memoria. Preferiblemente, el heteroariloxilo es un heteroariloxilo C_1-C_{12} . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.
- "Heterocíclico" se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno como un átomo anular. Los ejemplos de componentes heterocíclicos incluyen heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo.
- 15 "Heterocicloalquenilo" se refiere a un heterocicloalquilo como el definido en esta memoria pero que contiene al menos un doble enlace. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo saturado monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos en al menos un anillo. Cada anillo tiene preferiblemente de 3 a 10 miembros, más preferiblemente de 4 a 7 miembros. Los ejemplos de sustituyentes heterocicloalquilo adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropirano, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano y 1,4-oxatiapano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 20 "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquil- en que los componentes heterocicloalquilo y alquilo son como se definen en esta memoria. Los grupos heterocicloalquilalquilo ejemplares incluyen (2-tetrahidrofuril)metilo y (2-tetrahidrotiofuranil)metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.
- 25 "Heterocicloalquilalquenilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquenil- en que los componentes heterocicloalquilo y alquenilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.
- "Heterocicloalquilheteroalquilo" significa un grupo heterocicloalquil-heteroalquil- en que los componentes heterocicloalquilo y heteroalquilo son como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.
- 30 "Heterocicloalquioxilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-O- en que el heterocicloalquilo es como se define en esta memoria. Preferiblemente, el heterocicloalquioxilo es un heterocicloalquioxilo C_1-C_6 . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.
- 35 "Heterocicloalquenioxilo" se refiere a un grupo heterocicloalquenil-O- en que el heterocicloalquenilo es como se define en esta memoria. Preferiblemente, el heterocicloalquenioxilo es un heterocicloalquenioxilo C_1-C_6 . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.
- 40 "Hidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como el definido en esta memoria en que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un grupo OH. Un grupo hidroalquilo tiene típicamente la fórmula $C_nH_{(2n+1-m)}(OH)_m$. En grupos de este tipo, n es típicamente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6, lo más preferiblemente de 1 a 3. m es típicamente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 3.
- 45 "Alquilo inferior", como un grupo, significa, a menos que se especifique otra cosa, un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, más preferiblemente de 1 a 4 carbonos, tal como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo o terc-butilo). El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 50

"Sulfinilo" significa un grupo R-S(=O)- en que el grupo R puede ser OH o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

5 "Sulfinilamino" significa un grupo R-S(=O)-NH- en que el grupo R puede ser OH o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

10 "Sulfonilo" significa un grupo R-S(=O)₂- en que el grupo R puede ser OH o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, como se definen en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

"Sulfonilamino" significa un grupo R-S(=O)₂-NH-. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

15 También se describen formas isómeras que incluyen diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros, e isómeros geométricos en isómero de configuración "E" o "Z" o en una mezcla de isómeros E y Z. También se entiende que algunas formas isómeras, tales como diastereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos, pueden ser separadas por métodos físicos y/o químicos y por los expertos en la técnica.

Algunos de los compuestos de las realizaciones descritas pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos los citados estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos estén dentro del alcance del contenido descrito y reivindicado.

20 La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula (I) farmacéuticamente aceptables e isotópicamente marcados en que uno o más átomos tienen el mismo número atómico normalmente hallado en la naturaleza pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente hallado en la naturaleza.

25 Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H y ³H, carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro, tal como ³⁶Cl, flúor, tal como ¹⁸F, yodo, tales como ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, fósforo, tal como ³²P, y azufre, tal como ³⁵S.

30 Ciertos compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, aquellos que llevan incorporado un isótopo radiactivo, son útiles en estudios sobre distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para este fin a la vista de su facilidad de incorporación y los rápidos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tal como el deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos, y, por lo tanto, se puede preferir en ciertas circunstancias.

35 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede ser útil en estudios mediante topografía por emisión de positrones (PET; del inglés, positron emission topography) para examinar la ocupación de receptores de sustratos.

40 Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados pueden ser generalmente preparados mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y las Preparaciones adjuntas usando apropiados reactivos isotópicamente marcados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, se pretende que la fórmula (I) abarque, cuando sea aplicable, formas solvatadas así como no solvatadas de los compuestos. De esta manera, cada fórmula incluye compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo las formas hidratadas así como las no hidratadas.

45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la deseada actividad biológica de los compuestos anteriormente identificados, e incluye sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido y por adición de base. Se pueden preparar adecuadas sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) por adición de ácido a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ácidos clorhídrico, sulfúrico y fosfórico son ejemplos de dichos ácidos inorgánicos. Se pueden seleccionar ácidos orgánicos apropiados a partir de las clases carboxílica y sulfónica alifática, cicloalifática, aromática y heterocíclica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico y arilsulfónico. En Remington's Pharmaceutical Sciences,

50

19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, EE.UU., 1995, se puede hallar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables. En el caso de agentes que sean sólidos, los expertos en la técnica entienden que los compuestos, agentes y sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, pretendiéndose que todas ellas estén dentro del alcance de la presente invención y las fórmulas especificadas.

5 "Profármaco" significa un compuesto que experimenta la conversión en un compuesto de fórmula (I) dentro de un sistema biológico, normalmente por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación). Por ejemplo, un profármaco éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. Son ésteres adecuados de compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, por ejemplo, los acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, gestisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Como otro ejemplo, un profármaco éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental (son ejemplos de profármacos éster los descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res. 18: 379, 1987). Similarmente, un profármaco acílico de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo amino puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental [en "Prodrugs: Challenges and Rewards" (Partes 1 y 2), redactado por V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag y J. Tilley, Springer, 2007, se describen muchos ejemplos de profármacos para estos y otros grupos funcionales, incluyendo aminas].

Como con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados que poseen una utilidad particular, ciertas realizaciones de variables de los compuestos de Fórmula (I) son particularmente útiles en su aplicación de uso final.

En los compuestos de la invención, Y es un grupo de fórmula $-(CR^9R^{10})_n-$. En una realización de la invención, n es 1 e Y es $-CR^9R^{10}-$. En otra realización de la invención, n es 2 e Y es $-CR^9R^{10}CR^9R^{10}-$.

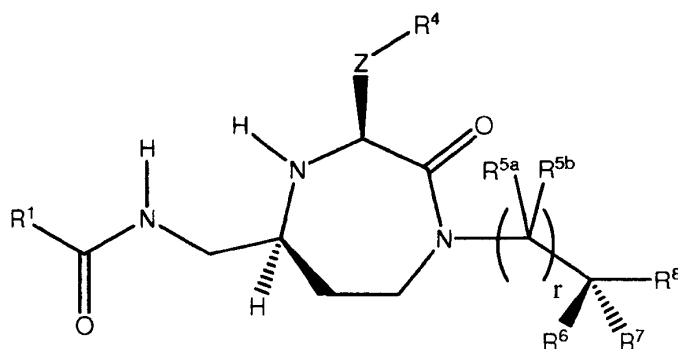
En una realización de los compuestos de la invención, cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente seleccionado de entre H y CH_3 . En una realización específica, tanto R^9 como R^{10} son H. En consecuencia, en una realización de la invención, Y es $-CH_2-$. En otra realización de la invención, Y es $-CH_2CH_2-$. En aún una realización más de la invención, Y es $-C(CH_3)_2-$.

En una realización de los compuestos de la invención, R^2 es H o alquilo C_1-C_6 . En una realización específica, R^2 es H.

En una realización de los compuestos de la invención, R^3 es H o alquilo C_1-C_6 . En una realización específica, R^3 es H.

En una realización de los compuestos de la invención, X es seleccionado del grupo que consiste en $-C(=O)-$ y $-(CR^{11}R^{12})_s-$. En una realización específica, X es $-C(=O)-$. En una realización de la invención en que X es $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s es 1. En otra realización de la invención en que X es $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s es 2. En una forma de cada una de estas realizaciones, cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 . En una realización específica, tanto R^{11} como R^{12} son H y s es 1, de modo que X es $-CH_2-$.

En una realización de los compuestos de la invención, Y es CH_2 , R^2 es H, R^3 es H, y X es $-C(=O)-$. Esto proporciona compuestos de fórmula (II)



Fórmula (II)

40 en donde R^1 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^8 , Z y r son como se definieron para la fórmula (I).

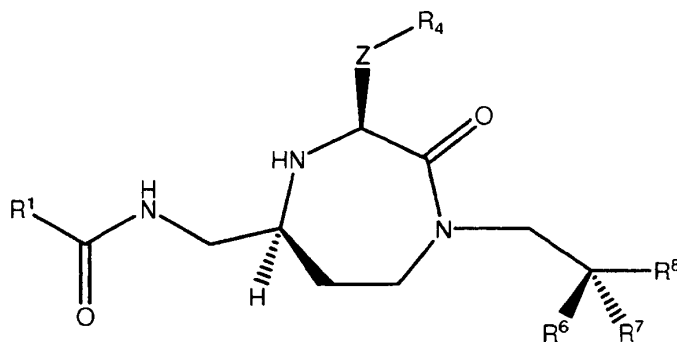
En una realización de los compuestos de la invención y, en particular, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), r es seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4. En una realización específica, r es 1. En otra realización

específica, r es 2. En aún otra realización específica, r es 3. En aún una realización específica más, r es 4.

En una realización de los compuestos de la invención y, en particular, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), R^{5a} y R^{5b} son independientemente seleccionados de entre H y alquilo C₁-C₆. En una realización, cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente seleccionado de entre H y CH₃. En una realización específica, tanto R^{5a} como R^{5b} son H.

5 En aún otra realización, al menos uno de R^{5a} y R^{5b} , cuando se toman junto con al menos uno de R^6 , R^7 y R^8 y los átomos a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización específica, al menos uno de R^{5a} y R^{5b} , cuando se toma junto con al menos uno de R^6 , R^7 y R^8 y los átomos a los que están unidos, forma un grupo ciclohexilo.

10 En una realización de los compuestos de la invención, Y es CH₂, R^2 es H, R^3 es H, R^{5a} y R^{5b} son H, X es -C(=O)-, y r es 1. Esto proporciona compuestos de fórmula (III)



Fórmula (III)

en donde R^1 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 y Z son como se definieron para la fórmula (I).

15 En una realización de los compuestos de la invención y, en particular, los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R^{13} y R^{14} son H, de modo que Z es un grupo de fórmula -(CH₂)_q- donde q es como se definió anteriormente.

En una realización de los compuestos de la invención, q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4. En una realización específica, q es 1. En otra realización específica, q es 2; y en aún una realización específica más, q es 3. En aún una realización específica más, q es 4. Esto proporciona compuestos en que Z es -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄-, respectivamente.

20 En una realización de los compuestos de la invención y, en particular, los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R^4 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁-C₁₈ C-enlazado opcionalmente sustituido, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, OR¹⁶ y ONR¹⁶C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹.

En una realización, R^4 es alquilo C₁-C₁₂.

En otra realización, R^4 es C(=O)NR¹⁶R¹⁷.

25 En una forma de esta realización específica en que R^4 es C(=O)NR¹⁶R¹⁷, R^{16} y R^{17} , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. En realizaciones específicas, R^{16} y R^{17} , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, azetidín-1-ilo, ciclohexano, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo y azepan-1-ilo.

30 En otra realización específica, R^4 es heteroarilo C₁-C₁₈ C-enlazado opcionalmente sustituido. En otra realización específica, R^4 es cicloalquilo C₃-C₁₂.

35 En una realización de los compuestos de la invención, R^{16} es seleccionado del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo y fenilo, o un derivado halogenado de los mismos.

En una realización de los compuestos de la invención, R^{17} es seleccionado del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo y fenilo, o un derivado halogenado de los mismos.

40 En una realización de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R^7 es H.

En una realización de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), cada uno de R⁶ y R⁸ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueniilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido.

- 5 En una realización de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), cada uno de R⁶ y R⁸ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueniilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido.

- 10 En una realización de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), cada uno de R⁶ y R⁸ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueniilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido.

En una realización específica de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en H, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isopropenilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, 2-metil-butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, fenilo opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido.

- 15 En una realización específica de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido.

- 20 En una realización de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R⁸ es seleccionado del grupo que consiste en H, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isopropenilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, 2-metil-butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, fenilo opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido.

En una realización específica de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R⁸ es metilo, etilo, fenilo o heteroarilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido.

- 25 En una realización específica de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R⁶, R⁷ y R⁸, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un componente seleccionado del grupo que consiste en alqueniilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido.

- 30 En una realización específica de los compuestos de la invención y, específicamente de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R⁶, R⁷ y R⁸, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido.

- 35 En una realización específica de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R⁶, R⁷ y R⁸, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo fenilo disustituido. En una realización, el grupo fenilo disustituido es un grupo fen-1-ilo 2,4-disustituido o un grupo fen-1-ilo 3,5-disustituido. Una gran variedad de sustituyentes puede estar presente en el grupo fenilo disustituido, como se definió anteriormente. Los ejemplos de sustituyentes particularmente adecuados incluyen, pero no se limitan a, F, Br, Cl, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH₂, ciano, fenoxilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilenedioxilo, pirrol-1-ilo y 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo. En una realización específica, el grupo fenilo disustituido es un grupo diclorofen-1-ilo.

- 40 En una realización de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R¹ es seleccionado del grupo que consiste en alqueniilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido.

- 45 En una realización de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R¹ es arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido. El arilo C₆-C₁₈ puede ser un componente monocíclico, bicíclico o policíclico. En ciertas realizaciones, el arilo C₆-C₁₈ es un componente monocíclico. En ciertas realizaciones, el arilo C₆-C₁₈ es un componente bicíclico.

- 50 En una realización específica, R¹ es un arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, bifenilo y naftilo opcionalmente sustituido. Los componentes pueden estar no sustituidos o pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes opcionales. Como se definió antes, se puede utilizar una gran variedad de sustituyentes opcionales. Los ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen, pero no se limitan a, F, Br, Cl, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH₂, ciano, fenoxilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, pirrol-1-ilo y 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo.

Los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición sustituible alrededor del anillo de arilo disponible para sustitución, como resultará evidente a un destinatario experto. Los ejemplos de compuestos fenílicos opcionalmente sustituidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-fenil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-cloro-fenilo, 3-metil-4-cloro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 4-t-butil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo y 3,4-metilenodioxo-fenilo.

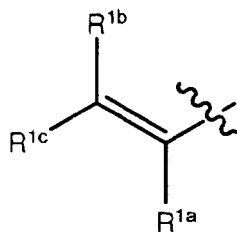
10 Cuando R^1 es bifenilo opcionalmente sustituido, el punto de fijación de R^1 al resto de la molécula puede ser en la posición 2-, 3- o 4- con respecto al punto de fijación del segundo anillo fenílico. Como tal, el bifenilo puede ser un bifen-2-ilo opcionalmente sustituido, o un bifen-3-ilo opcionalmente sustituido o un bifen-4-ilo opcionalmente sustituido. En general, el bifenilo opcionalmente sustituido es un bifen-4-ilo opcionalmente sustituido. El bifenilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido en cualquier posición adecuada.

15 Cuando R^1 es naftilo opcionalmente sustituido, el punto de fijación de R^1 al resto de la molécula puede ser en la posición 1 o 2. Como tal, el naftilo puede ser un naft-1-ilo opcionalmente sustituido o un naft-2-ilo opcionalmente sustituido. En general, el naftilo opcionalmente sustituido es un naft-2-ilo opcionalmente sustituido. El naftilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido en cualquier posición adecuada. Los ejemplos de naft-2-ilos opcionalmente sustituidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 6-fluoro-naft-2-ilo, 6-bromo-naft-2-ilo, 6-cloro-naft-2-ilo, 1-metoxi-naft-2-ilo, 3-metoxi-naft-2-ilo, 6-metoxi-naft-2-ilo, 1-hidroxi-naft-2-ilo y 6-amino-naft-2-ilo.

25 En una realización de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R^1 es heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido. El heteroarilo C_1-C_{18} puede ser un componente monocíclico, bicíclico o policíclico. En ciertas realizaciones, el heteroarilo C_1-C_{18} es un componente monocíclico. En ciertas realizaciones, el heteroarilo C_1-C_{18} es un componente bicíclico. Los ejemplos de componentes heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, indol-2-ilo, indol-3-ilo, quinolein-2-ilo, quinolein-3-ilo, isoquinolein-3-ilo, quinoxalin-2-ilo, benzo[b]furan-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-5-ilo, tiazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, furan-2-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo y tiofen-2-ilo. También estos pueden estar opcionalmente sustituidos, como se discutió anteriormente.

30 En una realización de los compuestos de la invención y, específicamente, de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), R^1 es un alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido. El alqueno opcionalmente sustituido puede contener uno o más dobles enlaces, estando independientemente cada uno de los dobles enlaces en la configuración E o Z. En una realización de la invención, el alqueno contiene un único doble enlace que está en la configuración E.

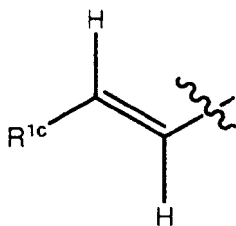
En una forma específica de esta realización, R^1 es un alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido de fórmula:



35 R^{1a} es seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido; y

cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido.

40 En una forma de esta realización, R^{1a} es H. En una forma de esta realización, R^{1b} es H. Esto proporciona compuestos en que R^1 tiene la fórmula:

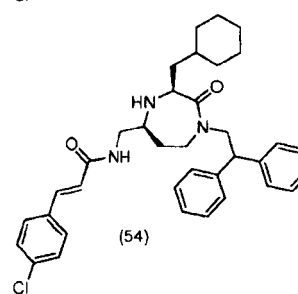
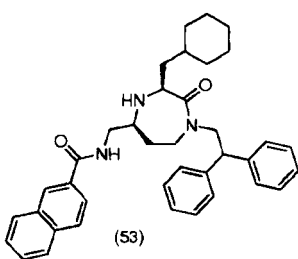
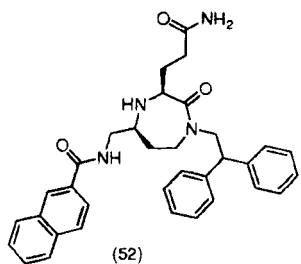
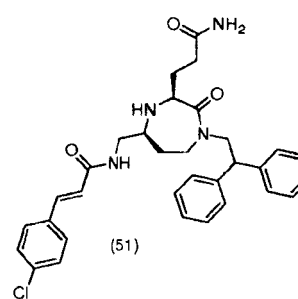
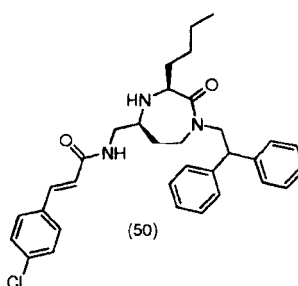
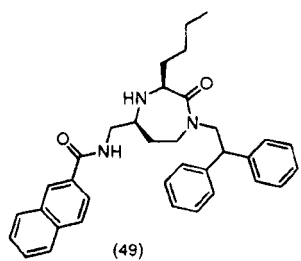
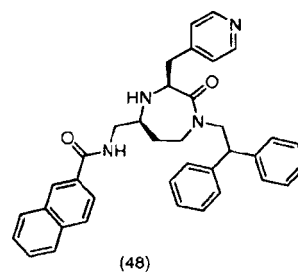
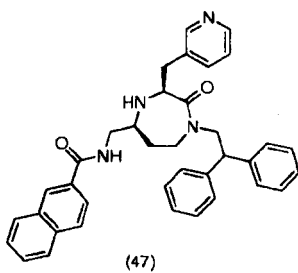
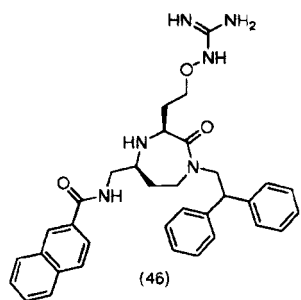


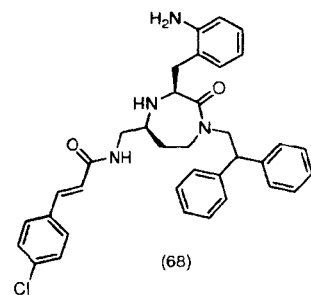
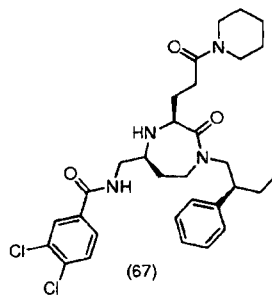
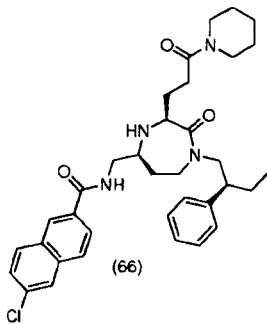
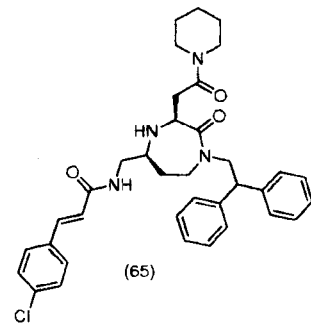
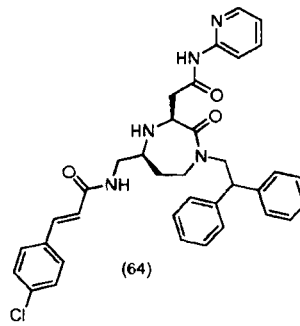
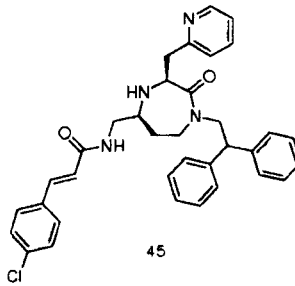
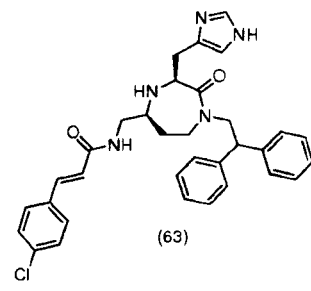
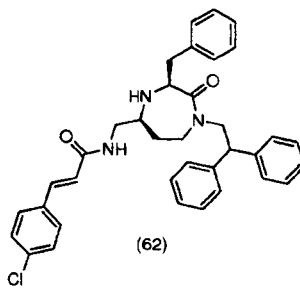
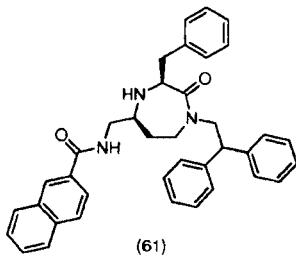
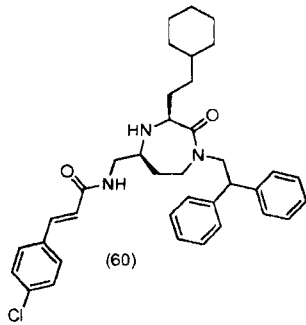
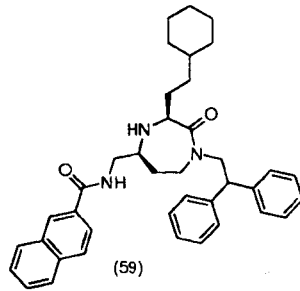
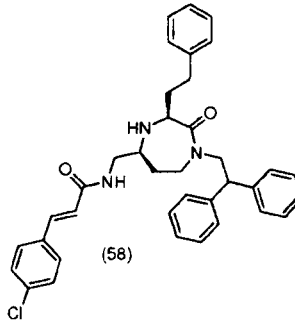
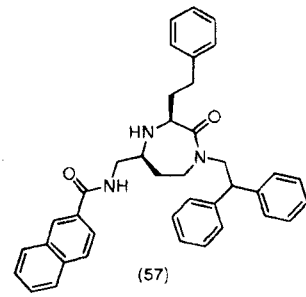
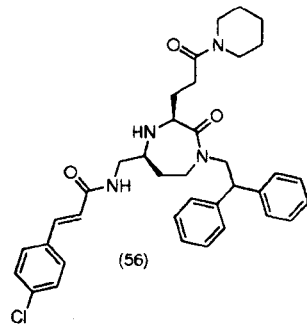
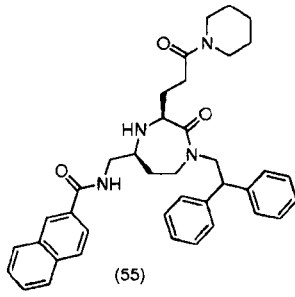
En una realización de los compuestos de la invención, R^{1c} es arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido. El arilo C_6-C_{18} puede ser un componente monocíclico, bicíclico o policíclico. En ciertas realizaciones, el arilo C_6-C_{18} es un componente monocíclico. En ciertas realizaciones, el arilo C_6-C_{18} es un componente bicíclico.

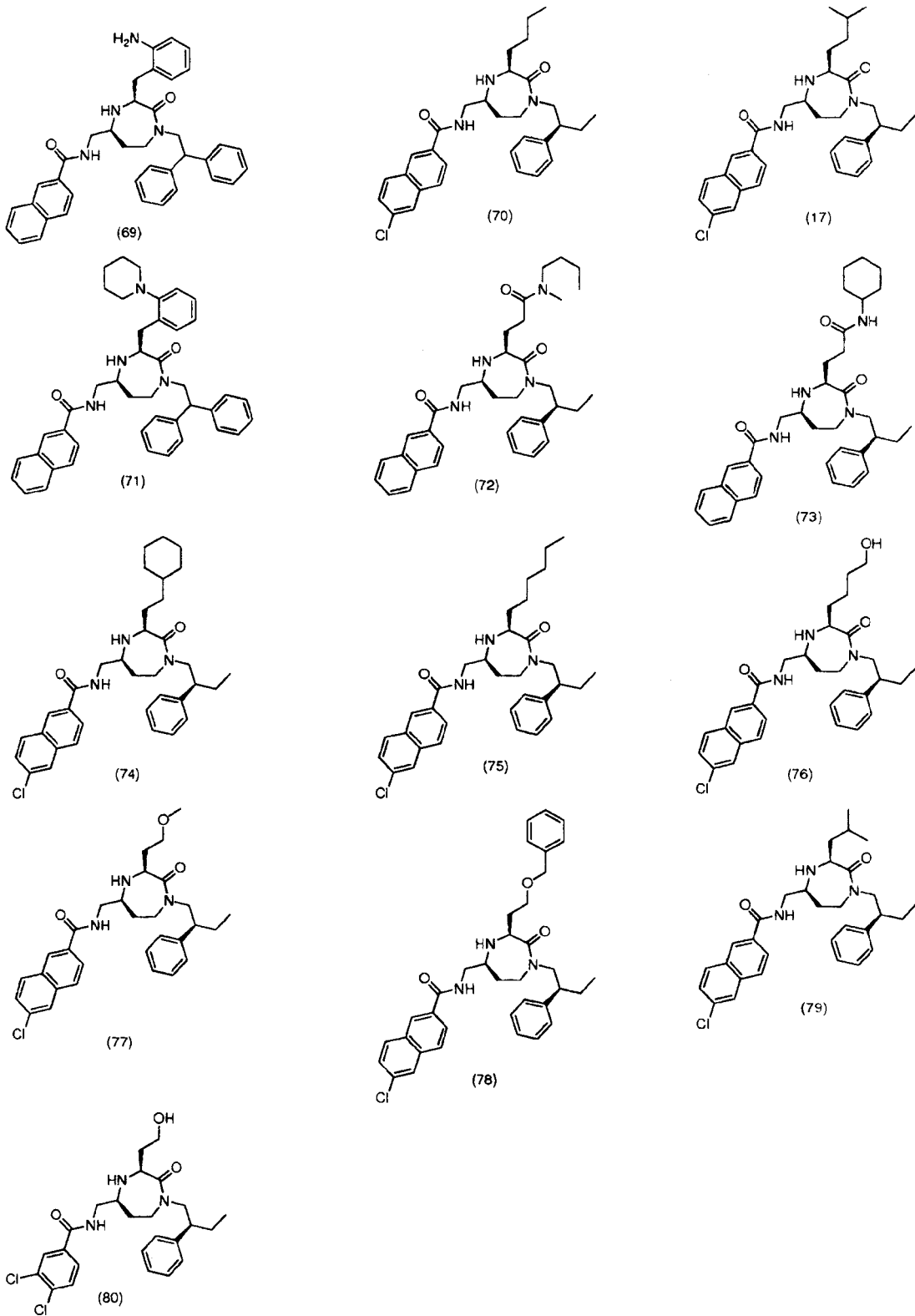
- 5 En una realización específica, R^{1c} es un arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Los componentes pueden estar no sustituidos o pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes opcionales. Como se definió anteriormente, se puede emplear una gran variedad de sustituyentes opcionales. Los ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente
 10 adecuados incluyen, pero no se limitan a, F, Br, Cl, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH_2 , ciano, fenoxilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilendioxi, pirrol-1-ilo y 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo.

- Los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición sustituible alrededor del anillo de arilo disponible para
 15 sustitución, como resultará evidente a un destinatario experto. Los ejemplos de compuestos fenílicos opcionalmente sustituidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-fenil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-cloro-fenilo, 3-metil-4-cloro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 4-t-butil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo y 3,4-metilendioxi-fenilo.

Los compuestos específicos de la invención incluyen los siguientes:







o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Con objeto de ayudar al lector, los nombres de los compuestos de la invención que se discutieron anteriormente son los siguientes:

- (17) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;
- (45) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
- (46) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-3-(2-(guanidinooxi)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- 5 (47) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (48) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (49) N-(((3S,5S)-3-butil-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (50) (E)-N-(((3S,5S)-3-butil-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;
- 10 (51) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-3-oxopropil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;
- (52) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-3-oxopropil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (53) N-(((3S,5S)-3-(ciclohexilmetil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (54) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (55) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- 15 (56) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
- (57) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-fenetil-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (58) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-fenetil-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
- (59) N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- 20 (60) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
- (61) N-(((3S,5S)-3-bencil-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (62) (E)-N-(((3S,5S)-3-bencil-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;
- (63) (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-imidazol-4-il)metil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-
- 25 (64) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
- (65) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
- (66) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- 30 (67) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida;
- (68) (5S,9aS)-5-(2-aminobencil)-2-((E)-3-(4-clorofenil)acriloil)-7-(2,2-difeniletiletil)hexahidro-1H-imidazo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-ona;
- (69) N-(((3S,5S)-3-(2-aminobencil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- 35 (70) N-(((3S,5S)-3-butil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida;
- (71) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)bencil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (72) N-(((3S,5S)-3-(3-(butil(metil)amino)-3-oxopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (73) N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclohexilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (74) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

- (75) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-hexil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (76) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(4-hidroxibutil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (77) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-metoxietil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (78) N-(((3S,5S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida;
- 5 (79) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isobutil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- (80) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Utilidad industrial

10 Como se afirmó previamente, los compuestos de la invención son antagonistas del MC5R y, por lo tanto, se pueden utilizar para modular la actividad de MC5R o de un fragmento o compuesto análogo o equivalente funcional del mismo al exponer el MC5R o un fragmento o compuesto análogo o equivalente funcional del mismo a un compuesto de la invención.

15 En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden ser empleados en el tratamiento de cualquier estado en que la modulación de la actividad de MC5R o de un fragmento o compuesto análogo o equivalente funcional del mismo conduzca a un efecto beneficioso sobre ese estado. Como tales, los compuestos de la invención pueden ser empleados en métodos para tratar, prevenir o controlar un estado directa o indirectamente asociado con la actividad de MC5R o de un fragmento o compuesto análogo o equivalente funcional del mismo en un mamífero, en donde se administra al mamífero una cantidad moduladora de MC5R del compuesto de la invención. Un estado asociado con la actividad de MC5R es la excesiva secreción de sebo y los estados relacionados con la misma. En una realización del método, el estado es seleccionado del grupo que consiste en acné, seborrea y dermatitis seborreica. En una realización, el acné es seleccionado del grupo que consiste en acné vulgar, acné, acné conglobata y acné fulminans. En una realización específica, el estado es acné vulgar.

20 Por ejemplo, la infrarregulación de MC5R conduce a una reducción de la secreción de sebo y, por lo tanto, se puede utilizar en el tratamiento o la profilaxis de un número de estados en que se observa una excesiva secreción de sebo, tales como el acné, la seborrea y la dermatitis seborreica.

25 Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en el tratamiento, la prevención o el control de un número de estados que están relacionados con procesos biológicos controlados por el MC5R, tales como enfermedades relacionadas con la inflamación. Los compuestos pueden ser también útiles para el tratamiento o la prevención de cánceres, tales como el síndrome de Muir-Torre u otros cánceres de la glándula sebácea.

30 Debido a su impacto sobre la secreción de sebo, los compuestos de la presente invención pueden tener también aplicación en tratamientos en que es deseable una reducida secreción de sebo, tal como en tratamientos cosméticos. De este modo, los compuestos se pueden utilizar en métodos para reducir la secreción de sebo por un mamífero, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

35 La administración de compuestos de Fórmula (I) a un paciente tal como un ser humano puede ser mediante administración tópica, mediante cualquiera de los modos aceptados para administración entérica, tales como los modos oral y rectal, o mediante administración parenteral, tal como por las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser mediante un bolo o a través de infusión constante o intermitente. El compuesto activo está típicamente incluido en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz al paciente.

40 Al utilizarse los compuestos de la invención, se pueden administrar en cualquier forma o modo que haga biodisponible al compuesto. Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar enseguida la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el estado que se va a tratar, la fase del estado que se va a tratar y otras circunstancias pertinentes. Para más información, remitimos al lector a Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co. (1995).

45 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, aunque eficaces en sí mismos, son típicamente formulados y administrados en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables ya que estas formas son típicamente más estables y más fácilmente cristalizadas y tienen una solubilidad aumentada.

Sin embargo, los compuestos se usan típicamente en forma de composiciones farmacéuticas que son formuladas dependiendo del modo de administración deseado. De por sí, en otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan de maneras bien conocidas en la técnica.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar o administrar en combinación con uno o más fármacos adicionales. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos distintos, tales como otros tratamientos anti-acné. En una realización, el otro agente farmacéuticamente activo es seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, retinoides, antiandrógenos y esteroides. Los ejemplos de otros compuestos farmacéuticamente activos que se pueden combinar con un compuesto de fórmula (I) y administrar en combinación concurrente o sucesiva con el mismo pueden incluir, a modo de ejemplo no restrictivo, otros agentes anti-acné tales como retinoides orales (por ejemplo, isotretinoína), retinoides tópicos (por ejemplo, isotretinoína, adapaleno y tazaroteno), antibióticos orales o tópicos (por ejemplo, clindamicina, eritromicina, minociclina, tetraciclina y peróxido de benzoilo) y terapias hormonales (por ejemplo, drospirenona, norgestimato - etinil-estradiol, y acetato de ciproterona). Como se afirmó, estos componentes se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administran en formulaciones separadas, los compuestos de la invención se pueden administrar sucesiva o simultáneamente con el (los) otro(s) fármaco(s).

Un compuesto de la invención se combina típicamente con el vehículo para producir una forma de dosificación adecuada para el paciente concreto que se trata y para el modo concreto de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g del compuesto de la invención, dispuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material vehicular que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 99,95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación representativas contendrán generalmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un compuesto de la invención, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg. Los compuestos de la presente invención pueden ser también formulados para distribución tópica en formulaciones tales como disoluciones, ungüentos, lociones, geles, cremas, microemulsiones y parches transdérmicos. Por ejemplo, estas formulaciones tópicas pueden contener de 0,005 a 5% (peso/peso o peso/volumen) de un compuesto de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas, y farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes o disolventes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Se puede mantener la apropiada fluidez, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partícula en el caso de dispersiones, y mediante el uso de agentes tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también agentes adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsivos y agentes dispersivos. Se puede garantizar la prevención de la acción de microorganismos mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico, y similares. Se puede ocasionar una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar a sistemas de suministro dirigido o de liberación lenta, tales como matrices de polímero, liposomas y microsferas.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo está mezclado con al menos un excipiente o vehículo inerte y farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o con a) cargas o aditivos tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) agentes humectantes, tal como glicerol, d) agentes disgregantes tales como carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardadores de la disolución, tal como parafina, f) agentes aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i)

lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes de tamponamiento.

5 También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatinas blanda y dura rellenas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

10 Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica de formulación. Pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y pueden tener también una composición que permita liberar el (los) ingrediente(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Los ejemplos de composiciones embebedoras que se pueden utilizar incluyen sustancias polímeras y ceras.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar a sistemas de suministro dirigido o de liberación lenta, tales como matrices de polímero, liposomas y microesferas.

15 Los compuestos activos pueden estar también en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados.

20 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y agentes emulsivos tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles, y ésteres de ácidos grasos con sorbitán, y mezclas de los mismos.

25 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir agentes adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsivos y suspendedores, edulcorantes, agentes saboreadores y perfumes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspendedores tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno-sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto, y mezclas de los mismos.

30 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol y una cera para supositorio, que son sólidos a temperatura ambiental pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

35 Para administración tópica, el agente activo puede estar en forma de un ungüento, crema, suspensión, loción, polvo, disolución, pasta, gel, composición pulverizable, aerosol o aceite. Alternativamente, la composición puede ser suministrada por medio de un liposoma, nanosoma, rivosoma, o vehículo nutri-difusor. Alternativamente, una formulación puede comprender un parche o apósito transdérmico tal como un vendaje impregnado con un ingrediente activo y, opcionalmente, con uno o más vehículos o diluyentes. Para ser administrada en forma de un sistema de distribución transdérmica, la administración de la dosis será por supuesto continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de administración. Los métodos para producir formulaciones para administración tópica son conocidos en la técnica.

45 Las composiciones utilizadas para administración tópica contienen típicamente un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede ser cualquier vehículo que sea toxicológica y farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables típicos que se pueden utilizar en composiciones de la presente invención incluyen agua, etanol, acetona, alcohol isopropílico, alcohol estearílico, freones, polivinilpirrolidona, propilenglicol, polietilenglicol, fragancias, materiales productores de geles, aceite mineral, ácido esteárico, espermaceti, monooleato de sorbitán, polisorbatos, "Tweens", sorbitol, metilcelulosa, vaselina, un aceite mineral (aceite de vaselina), que puede ser cualquier producto basado en petróleo; aceites vegetales modificados o no modificados tales como aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de linaza, aceite de jojoba, aceite de semilla de albaricoque, aceite de nuez, aceite de palma, aceite de pistacho, aceite de sésamo, aceite de colza, aceite de cada, aceite de germen de maíz, aceite de semilla de melocotón, aceite de semilla de amapola, aceite de pino, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de avellana, aceite de semilla de uva, aceite de aguacate, aceite de soja, aceite de almendra dulce, aceite de *Calophyllum*, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de girasol, y aceites animales tales como aceite de ballena, aceite de foca, aceite de sábal, aceite de hígado de fletán, aceite de hígado de bacalao, sebos de bacalao, atún y tortuga, pezuña de caballo, pata de cordero, aceites de visón,

nutria y marmota, y similares; aceites sintéticos tales como aceite de silicio tal como dimetilpolisiloxano; ésteres alquílicos y alquénílicos de ácidos grasos, tales como ésteres isopropílicos de los ácidos mirístico, palmítico y esteárico, y ésteres grasos que son sólidos a temperatura ambiental; ceras tales como cera lanolina, cera de candelilla, espermaceti, manteca de cacao, manteca de karité, ceras de silicio, aceites hidrogenados que son sólidos a temperatura ambiental, sucroglicéridos, oleatos, miristatos, linoleatos, estearatos, parafina, cera de abejas, cera de carnauba, ozoquerita, cera de candelilla y cera microcristalina; alcoholes grasos tales como los alcoholes laurílico, cetílico, miristílico, estearílico, palmítico y oleílico; alcoholes grasos polioxietilados; y ésteres de ceras, lanolina y sus derivados, perhidroescualeno y ésteres saturados, palmitato de etilo, palmitato de isopropilo, miristatos de alquilo tales como miristato de isopropilo, miristato de butilo y miristato de decilo, estearato de hexilo, ésteres triglicéridos, triglicéridos de los ácidos octanoico y decanoico, ricinoleato de cetilo, octanoato de estearilo (aceite Purcellin), ácidos grasos, alcoholes polihidroxilados, derivados de poliéteres, monoglicéridos de ácidos grasos, polietilenglicol, propilenglicol, alquil-etoxi-éter-sulfonatos, alquilsulfatos de amonio, jabones de ácidos grasos, y poliisobuteno hidrogenado, y mezclas de ceras y aceites.

Las composiciones para administración tópica se pueden formular de diversas formas. Sin embargo, la composición puede tomar a menudo la forma de una disolución o dispersión o emulsión acuosa u oleosa o de un gel o una crema. Una emulsión puede ser una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.

La fase oleosa de las emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua puede comprender, por ejemplo: a) aceites hidrocarbonados tales como parafina y aceites minerales; b) ceras tales como cera de abejas y cera de parafina; c) aceites naturales tales como aceite de girasol, aceite de semilla de albaricoque, manteca de karité y aceite de jojoba; d) aceites de silicona tales como dimeticona, ciclometicona y cetildimeticona; e) ésteres de ácidos grasos, tales como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, maleato de dioctilo, oleato de glicerilo e isononanoato de cetosteárico; f) alcoholes grasos tales como alcohol cetílico y alcohol estearílico y mezclas de los mismos (por ejemplo, alcohol cetearílico); g) éteres de polipropilenglicol o polietilenglicol, por ejemplo, PPG-14-butyl-éter; o h) mezclas de los mismos.

Los agentes emulsivos utilizados pueden ser cualesquier agentes emulsivos conocidos en la técnica para uso en emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua. Los agentes emulsivos cosméticamente aceptables conocidos incluyen: a) sesquioleatos tales como sesquioleato de sorbitán, comercialmente asequible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Arlacel 83 (ICI), y poligliceril-2-sesquioleato; b) ésteres etoxilados de derivados de aceites naturales, tal como el éster polietoxilado de aceite hidrogenado de ricino, comercialmente asequible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Arlacel 989 (ICI); c) agentes emulsivos de silicona tales como polioles de silicona comercialmente asequibles, por ejemplo, bajo el nombre comercial ABIL WS08 (Th. Goldschmidt AG); d) agentes emulsivos aniónicos tales como jabones de ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato potásico y sulfatos de ácidos grasos, tal como, por ejemplo, cetosteáril sulfato sódico comercialmente asequible bajo el nombre comercial Dehydag (Henkel); e) alcoholes grasos etoxilados, tales como, por ejemplo, los agentes emulsivos comercialmente asequibles bajo el nombre comercial Brij (ICI); f) ésteres de sorbitán, tales como, por ejemplo, los agentes emulsivos comercialmente asequibles bajo el nombre comercial Span (ICI); g) ésteres de sorbitán etoxilados, tales como, por ejemplo, los agentes emulsivos comercialmente asequibles bajo el nombre comercial Tween (ICI); h) ésteres de ácidos grasos etoxilados tales como estearatos etoxilados tales como, por ejemplo, los agentes emulsivos comercialmente asequibles bajo el nombre comercial Myrj (ICI); i) mono-, di- y tri-glicéridos etoxilados, tales como, por ejemplo, los agentes emulsivos comercialmente asequibles bajo el nombre comercial Labrafil (Alfa Chem.); j) ceras autoemulsivas no iónicas, tal como, por ejemplo, la cera comercialmente asequible bajo el nombre comercial Polawax (Croda); k) ácidos grasos etoxilados, tales como, por ejemplo, los agentes emulsivos comercialmente asequibles bajo el nombre comercial Tefose (Alfa Chem.); l) ésteres de metilglucosa, tal como diestearato de poliglicerol-3-metilglucosa, comercialmente asequible bajo el nombre Tegocare 450 (Degussa Goldschmidt); y m) mezclas de los mismos.

Los geles para administración tópica pueden ser acuosos o no acuosos. Se prefieren los geles acuosos. El gel contendrá un agente espesativo o agente gelificante para proporcionar la suficiente viscosidad al gel. Se puede utilizar una diversidad de agentes espesativos de acuerdo con la naturaleza del vehículo líquido y la viscosidad requerida, y éstas se citan más adelante. Un agente espesativo particularmente adecuado es un copolímero del ácido acrilóil-dimetil-táurico (o una sal del mismo), preferiblemente un copolímero de ese monómero con otro monómero vinílico. Por ejemplo, el agente espesativo es un copolímero de una sal del ácido acrilóil-dimetil-táurico con otro monómero vinílico. La sal puede ser una sal de un metal alcalino del Grupo I, pero es más preferiblemente una sal de amonio. Los ejemplos de agentes espesativos de copolímero adecuados son: i) un copolímero de acrilóil-dimetil-taurato amónico/vinilpirrolidona, es decir, un copolímero de acrilóil-dimetil-taurato amónico y vinilpirrolidona (1-vinil-2-pirrolidona).

La composición puede comprender además otros agentes activos para el cuidado de la piel que son bien conocidos en la técnica y que pueden ser eficaces para facilitar el funcionamiento normal de la piel. Un grupo de composiciones preferidas comprende proteína láctea hidrolizada para regular la producción de sebo.

La composición puede comprender además otros componentes que serán bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como emolientes, agentes humectantes, sales estabilizadoras de emulsiones, conservantes, agentes quelantes o agentes secuestradores (secuestrantes), abrasivos, antioxidantes, estabilizantes, agentes ajustadores del pH, agentes tensioactivos, agentes espesativos, diluyentes, perfumes y colorantes.

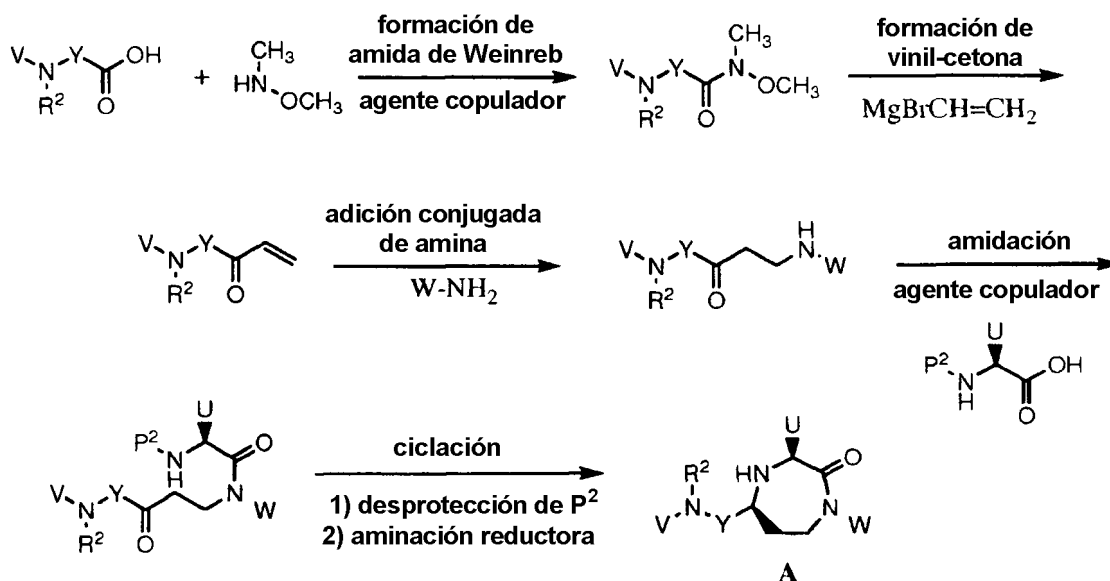
- 5 Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o penetración del agente activo a través de la piel o de otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y compuestos análogos relacionados.

Síntesis de compuestos de la invención

10 La ruta sintética general hacia los productos reivindicados se desarrolla a través del producto intermedio esencial A, producido como se esboza en los Esquemas 1 y 2.

En el Esquema 1, un derivado de aminoácido $V-N(R^2)-Y-CO_2H$ ($V = R^1X$ o un grupo P^1 protector de aminas) es convertido en una amida de Weinreb por medio de activación del grupo carboxilo y amidación con N-metil-metoxiamina. La adición de un reactivo vinílico de Grignard produce la aminoalquil-vinil-cetona, que experimenta la adición conjugada por el componente amínico $R^6R^7R^8C-(CR^{5a}R^{5b})_rNH_2$ (mostrado como WNH_2 por sencillez). La amina secundaria resultante es acilada bajo condiciones estándares de copulación peptídica con el aminoácido protegido $P^2-NHCH(U)-CO_2H$, donde U representa la cadena lateral ZR^4 final, una cadena lateral final protegida ZR^4-P^3 o un precursor que requiere modificación química para formar la cadena lateral ZR^4 final. La desprotección del grupo protector P^2 va seguida de una aminación reductora intramolecular de la cetona usando condiciones de reducción estándares, tales como H_2 /catalizador de Pd, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$, formándose el producto intermedio esencial **A**. Si $Y = CH_2$ o CH_2CH_2 , **A** se forma como el diastereómero predominante. Si $V = R^1X$ y $U = ZR^4$, **A** es el producto final.

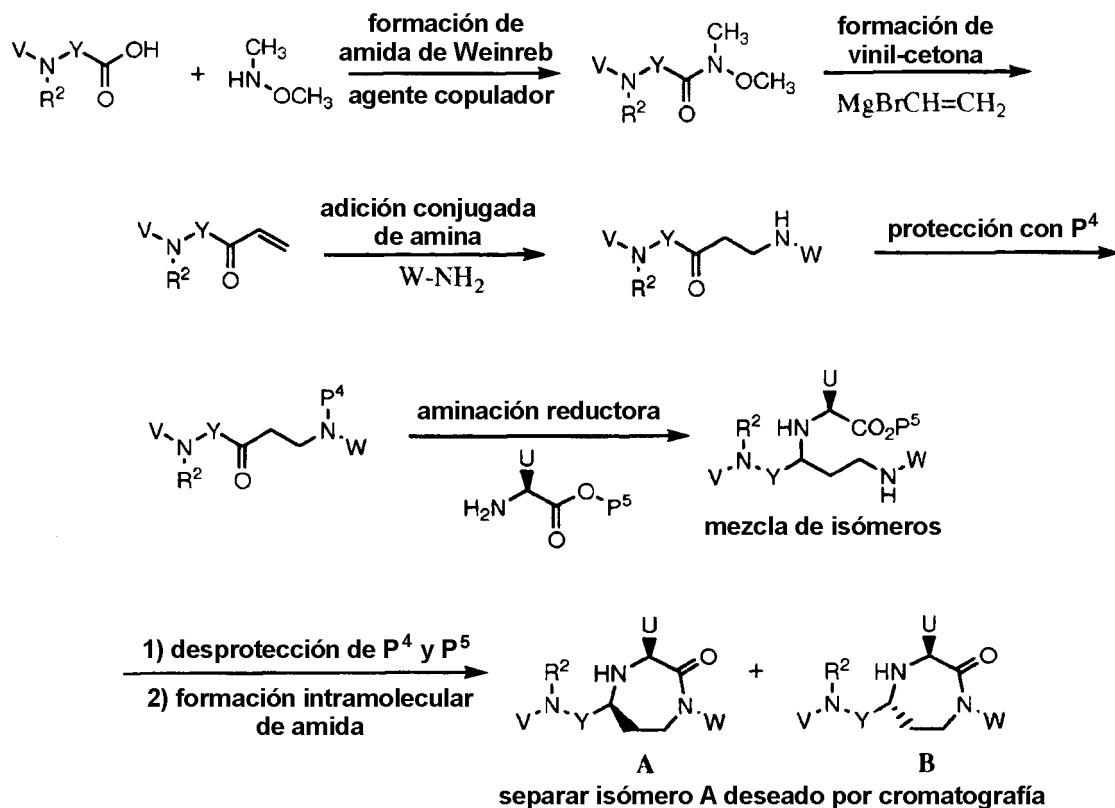
Esquema 1: Síntesis del producto intermedio A por medio de aminación reductora intramolecular



25 donde $U = ZR^4$, una forma protegida del mismo o un precursor del mismo,
 $V = P^1$ o R^1X , y $W = R^6R^7R^8C-(CR^{5a}R^{5b})_r$.
 Producto final si $V = R^1X$, y $U = ZR^4$

En el Esquema 2, una ruta alterna al deseado producto intermedio **A** comienza con la misma formación de la amida de Weinreb, la adición de reactivo vinílico de Grignard y la adición conjugada de amina. En este momento, la amina secundaria es protegida con un grupo P^4 protector de aminas. La cetona es luego reductoramente aminada con un aminoéster protegido, $H_2NCH(U)-CO_2P^5$, produciéndose una mezcla de diastereómeros que son llevados a través de las siguientes operaciones de reacción. El sistema anular se genera por desprotección de los grupos protectores P^4 y P^5 , seguida de la formación del enlace amídico usando reactivos estándares para copulación peptídica. Alternativamente, se separa el grupo protector P^4 y se lleva la ciclación a cabo mediante ciclación térmica o inducida por bases con el éster protegido con P^5 . La ciclación produce una mezcla de dos diastereómeros, A y B, de los cuales se puede separar el diastereómero preferido **A** por cromatografía.

Esquema 2: Síntesis del producto intermedio A por medio de aminación reductora intermolecular



donde $U = ZR^4$, una forma protegida del mismo o un precursor del mismo,
 $V = P^1$ o R^1X , y $W = R^6R^7R^8C(CR^{5a}R^{5b})_r$.
 Producto final si $V = R^1X$, y $U = ZR^4$

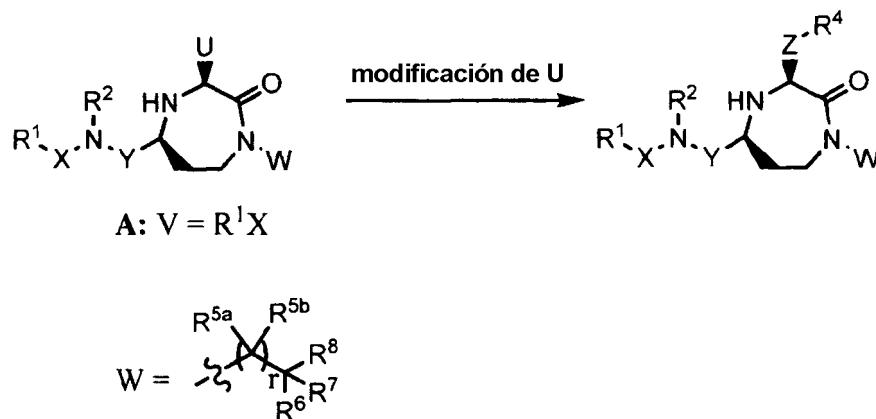
5

El producto intermedio esencial A puede ser el producto final si $U = ZR^4$ y $V = R^1X$ pero, de lo contrario, se convierte en el producto final del modo ilustrado en los Esquemas 3, 4 y 5.

En el Esquema 3, donde $V = R^1X$, el producto final se obtiene por modificación de la cadena lateral U, tal como por separación de un grupo protector P³ o por separación de un grupo protector P³ seguida de otra modificación química.

10

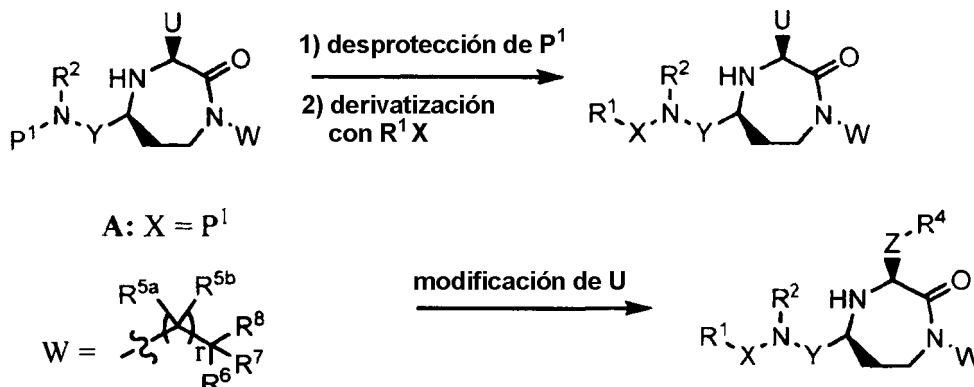
Esquema 3: $V = R^1X$



15

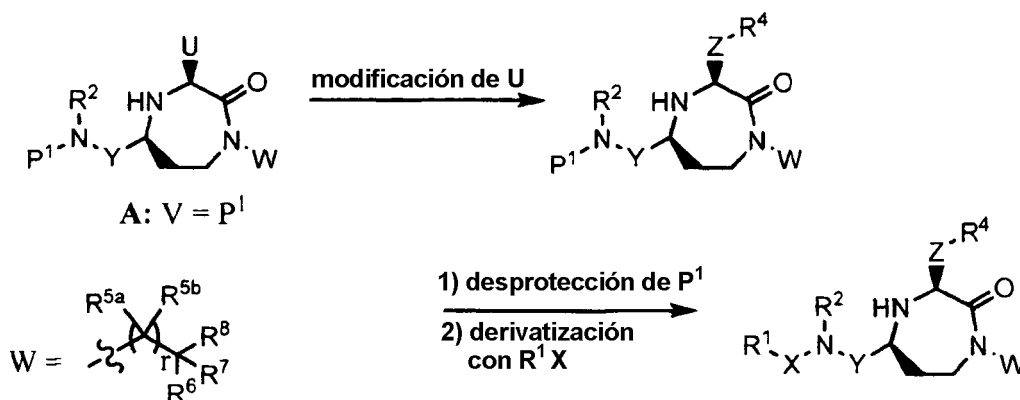
En el Esquema 4, donde $V = P^1$, el producto final se obtiene por separación del grupo protector P¹ seguida de la introducción del sustituyente R^1X . Si $U = ZR^4$, esto produce el producto final. Alternativamente, la cadena lateral U es luego modificada para producir el grupo ZR^4 final, como en el Esquema 3.

Esquema 4: V = P¹



5 En el Esquema 5, donde V = P¹, el producto final se obtiene modificando primero la cadena lateral U para producir el grupo ZR⁴ final, como en el Esquema 3. Esto va seguido de la separación del grupo protector P¹ seguida de la introducción del sustituyente R¹X.

Esquema 5: V = P¹



También es posible modificar el sustituyente W, si se desea, durante estas secuencias de reacción.

Ejemplos

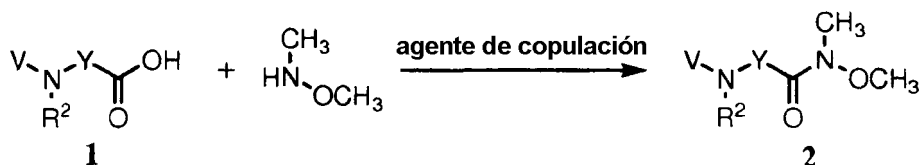
10 Los ejemplos siguientes se destinan a ilustrar las realizaciones descritas y no han de ser considerados como limitaciones a las mismas. Se pueden preparar compuestos adicionales, distintos de los descritos más adelante, usando del modo anteriormente discutido los siguientes esquemas de reacción descritos o usando apropiadas variaciones o modificaciones de los mismos. Todos los materiales de partida descritos más adelante en los Ejemplos son comercialmente asequibles o son fácilmente sintetizados por los expertos en la técnica.

15 Instrumentación

Los análisis por HPLC se llevaron a cabo en un sistema de purificación Agilent 1100 Series con una columna analítica Phenomenex Synergi 4μ Max-RP 80A para HPLC, de 50 x 2,00 mm, con detección de picos por radiación UV. En el análisis estándar se empleó un caudal de 1 ml/min de ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05% en agua (Disolvente A) y TFA al 0,05% en acetonitrilo:agua 90:10 (Disolvente B), usando un gradiente de B al 5% (inicial) a B al 95% a lo largo de 9 minutos. Los espectros de masas se desarrollaron en un espectrómetro de masas Applied Biosystems MDS Sciex API 2000 LC/MS/MS de triple cuadrupolo y se analizaron mediante espectrometría de masas con pulverización iónica (ISMS; del inglés, *ion spray mass spectrometry*). La HPLC a escala preparativa se llevó a cabo en un sistema Waters Delta Prep 3000 para HPLC con detección de picos por radiación UV (detector ajustable de absorbancias Waters, modelo 486), usando las columnas Phenomenex Luna 10μ C5 100A, de 250 x 21,20 mm (escala de 20 mg), Phenomenex Luna 15μ C8(2) 100A, de 250 x 30,00 mm (escala de 50 mg), y Phenomenex Luna 15μ C8(2) 100A, de 250 x 50,00 mm (escala de 100 mg), para HPLC. En el sistema de disolventes se emplearon diversos gradientes de TFA al 0,05% en agua (Disolvente A) y TFA al 0,05% en acetonitrilo:agua 90:10 (Disolvente B).

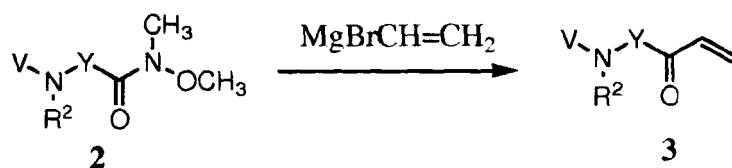
Los ejemplos 1 a 6 siguientes proporcionan procedimientos sintéticos generales que pueden ser seguidos con objeto de llevar a cabo las transformaciones descritas en los esquemas 1 a 5. Con objeto de preparar diferentes productos finales usando estos procedimientos, es necesario variar un grupo variable en el material de partida o variar un grupo variable en uno de los reactivos, dependiendo de la naturaleza de la reacción. Resultará evidente a un destinatario experto, a partir de la lectura de los procedimientos generales, cómo variar el material de partida o los reactivos usados en el procedimiento para producir diferentes productos finales. Además, dependiendo de los materiales de partida y de los reactivos, puede ser necesario y/o deseable hacer ligeras modificaciones en los procedimientos generales descritos con objeto de proporcionar la síntesis más fácil del deseado producto final.

Ejemplo 1 – Procedimiento general – Formación de la amida de Weinreb



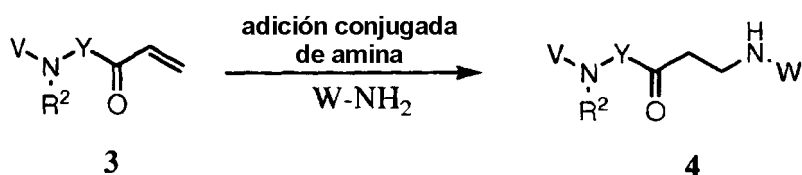
Se añaden reactivo BOP (100 milimoles) y diisopropiletilamina (DIPEA) (100 milimoles) a una disolución agitada del aminoácido (**1**) (100 milimoles) en diclorometano (DCM) (100 ml). La disolución es luego agitada a temperatura ambiental durante 10 minutos, antes de la adición de una disolución premezclada de hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (100 milimoles) y DIPEA (100 milimoles), lo que va seguido de agitación a temperatura ambiental durante la noche. Luego se separa el DCM por evaporación rotatoria y se recoge el residuo en acetato de etilo (EtOAc) (200 ml). La fase orgánica es luego lavada con HCl 1 N (3 x 100 ml), H₂O (3 x 100 ml), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 10 ml). Luego se seca (MgSO₄) la fase orgánica y se separa el EtOAc para obtener la amida de Weinreb (**2**) en forma de un sólido blanco o un aceite.

Ejemplo 2 – Procedimiento general – Adición de reactivo vinílico de Grignard a la amida de Weinreb para formar cetonas α,β-insaturadas de fórmula (**3**)



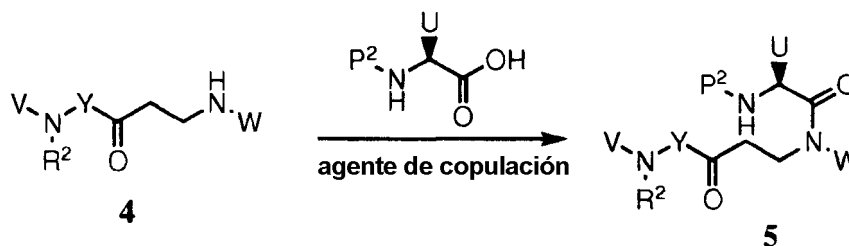
A la amida de Weinreb (**2**) (15 milimoles) en DCM (10 ml), a 0 °C, se añade bromuro de vinilmagnesio (45 milimoles) en THF (45 ml). La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas y es controlada mediante HPLC. La mezcla de reacción es luego sofocada añadiéndola a una mezcla de hielo y HCl 1 M (200 ml). La mezcla acuosa es sometida a extracción con DCM (3 x 100 ml), y las capas orgánicas son combinadas y son lavadas con HCl 1 M (2 x 200 ml) y H₂O (3 x 100 ml). La fase orgánica es secada (MgSO₄) para obtener una disolución de la cetona α,β-insaturada (**3**). La cetona α,β-insaturada (**3**) puede ser aislada mediante evaporación rotatoria o puede ser utilizada en disolución sin más purificación. Si la intención es utilizar la cetona α,β-insaturada (**3**) en disolución, se reduce el volumen a 100 ml mediante evaporación rotatoria y se guarda la disolución para un uso posterior.

Ejemplo 3 – Procedimiento general – Adición conjugada de amina a cetonas α,β-insaturadas de fórmula (**3**) para producir compuestos de fórmula (**4**)



A la amina W-NH₂ (7,4 milimoles) en DCM (10 ml) se añade una disolución de la cetona α,β-insaturada (**3**) (5,7 milimoles) en DCM (50 ml). La disolución es agitada a temperatura ambiental durante 15 minutos o hasta que un análisis indica que se ha consumido todo el (**3**). La disolución de compuesto (**4**) es usada inmediatamente sin purificación en la reacción subsiguiente.

Ejemplo 4 – Procedimiento general – Acilación de la aminocetona (**4**)



5 Se añaden el aminoácido $P^2\text{-NHCH(U)-CO}_2\text{H}$ (15 milimoles) y DIC (15 milimoles) a una disolución en DCM que contiene 10 milimoles del aducto **4** de adición conjugada. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se separa el DCM por evaporación rotatoria y luego se somete el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc para obtener **5**.

10 Como una alternativa, se puede sustituir el DIC por HATU (15 milimoles) y DIPEA (15 milimoles). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se separa el DCM por evaporación rotatoria y se recoge el residuo en EtOAc (100 ml). La capa orgánica es lavada con disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), disolución saturada de cloruro amónico (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica y se separa el disolvente bajo presión reducida. Se somete el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc para obtener **5**.

Ejemplo 5 – Procedimiento general – Desprotección de P^2 y ciclación



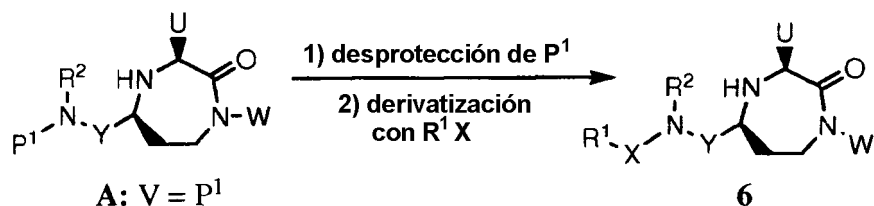
15 El procedimiento adoptado para la separación del grupo protector P^2 variará dependiendo de la naturaleza exacta del grupo protector. Como apreciará el destinatario experto, se puede utilizar un gran número de posibles grupos protectores, y un trabajador experto en la técnica será capaz de determinar en seguida un procedimiento apropiado para la separación de cualquier grupo protector particular de procedimientos conocidos en la técnica. No obstante, con objeto de ayudar al lector, se proporcionan procedimientos generales para la separación de los grupos protectores más comunes.

20 P^2 = Fmoc. Se añade dietilamina (20 milimoles) al compuesto **5** (2 milimoles) en DCM (3 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 1 hora. Luego se separan el DCM y la dietilamina por evaporación rotatoria. Luego se añaden DCM (5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (3 milimoles) y se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiental. La fase orgánica es lavada con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y es secada (MgSO_4), y el DCM es eliminado para obtener el producto ciclado **A**. Éste puede ser purificado por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice o ser usado sin purificación.

30 P^2 = Boc. Se añade TFA (3 ml) al compuesto **5** (2 milimoles) en DCM (3 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 2 horas. Luego se separan el DCM y el TFA por evaporación rotatoria. Luego se añaden DCM (5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (3 milimoles) y se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiental. La fase orgánica es lavada con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y es secada (MgSO_4), y el DCM es eliminado para obtener el producto ciclado **A**. Este puede ser purificado por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice o ser usado sin purificación.

35 P^2 = Cbz. Se sacude a temperatura ambiental, bajo hidrógeno (207 kPa), durante 24 horas, una mezcla del compuesto **5** crudo (1 milimol) y Pd al 5%/C (200 mg) en 2-propanol (15 ml). Luego se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentra el filtrado bajo presión reducida para obtener un producto crudo. Se puede utilizar una purificación por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (EtOAc al 100%) para obtener **A**.

Ejemplo 6 – Procedimiento general – Desprotección de P¹ y derivatización con R¹X



El procedimiento adoptado para la separación del grupo protector P¹ variará dependiendo de la naturaleza exacta del grupo protector. Como apreciará el destinatario experto, se puede utilizar un gran número de posibles grupos protectores, y un trabajador experto en la técnica será capaz de determinar en seguida un procedimiento apropiado para la separación de cualquier grupo protector particular de procedimientos conocidos en la técnica. No obstante, con objeto de ayudar al lector, se proporcionan procedimientos generales para la separación de los grupos protectores más comunes.

Desprotección, P¹ = Cbz:

Se añade Pd catalítico/C al producto ciclado **A** (1 milimol) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción es agitada durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción es filtrada a través de Celite y el metanol es eliminado por evaporación rotatoria para obtener la amina libre. La amina puede ser empleada sin purificación en la reacción siguiente.

Desprotección, P¹ = Boc:

Se añade TFA (1 ml) al producto ciclado **A** (1 milimol) en DCM (1 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 2 horas. Se elimina el disolvente mediante evaporación rotatoria para obtener la sal TFA de la amina, que se puede utilizar sin purificación en la reacción siguiente.

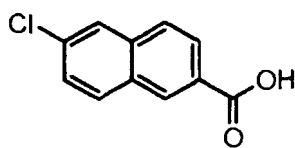
Desprotección, P¹ = Alloc:

Se añaden ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,2 milimoles) y tetrakis-trifenilfosfina de paladio (10 mg) al producto ciclado **A** (1 milimol) en DCM (6 ml). Se hace el vacío en la mezcla de reacción y se agita la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora. Se elimina el DCM bajo presión reducida para obtener la amina libre cruda, que se puede utilizar sin purificación en la reacción siguiente.

Derivatización con R¹X cuando X = C(=O):

Se añaden DIPEA (1 milimol), reactivo BOP (1,5 milimoles) y componente ácido R¹CO₂H (1,5 milimoles) a la amina libre (1 milimol) en DCM (5 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 2 horas. Una evaporación rotatoria y una HPLC preparativa proporcionan el aducto purificado.

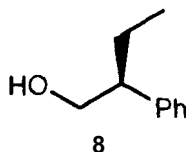
Ejemplo 7 – Síntesis del Compuesto 7, ácido 6-cloro-2-naftoico



7
ácido 6-cloro-2-naftoico

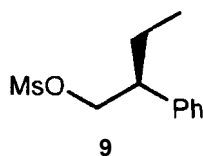
Se calentó a reflujo bajo argón, en la oscuridad, durante 4 horas, una suspensión de ácido 6-bromo-2-naftoico (3,0 g, 11,47 milimoles), CuCl (11,7 g, 114,64 milimoles) y CuI (2,19 g, 11,50 milimoles) en DMF desgasificada (45 ml). Después de enfriamiento a la temperatura ambiental, se separó la disolución por decantación en H₂O (200 ml) y se sometió la mezcla resultante a extracción con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron luego lavadas con H₂O (4 x 500 ml) y después con salmuera (1 x 500 ml), secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo fue triturado con CH₃CN, y el sólido obtenido fue luego recristalizado en EtOAc para obtener el producto **7** puro (2,2 g, 93%) en forma de sólido blancuzco. t_R por HPLC de 6,47 minutos.

Ejemplo 8 – Síntesis del Compuesto 8, (S)-2-fenilbutanol



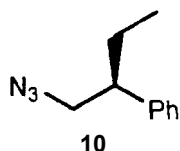
Se añadió lentamente una disolución de ácido (S)-2-fenilbutírico (4,27 g, 26,0 milimoles) en THF (40 ml), a 0 °C, a una suspensión de borohidruro sódico (2,36 g, 62,4 milimoles) en THF (50 ml). Se agitó la mezcla hasta que cesó el desprendimiento de gas. Luego se añadió lentamente, a 0 °C, una disolución de yodo (6,60 g, 26,0 milimoles) en THF (40 ml). Después de la adición, se dejó que la mezcla resultante se calentara a la temperatura ambiental y se agitó la mezcla durante 1 hora. Luego se vertió lentamente la disolución de reacción en una disolución 1 N de HCl (280 ml) y se diluyó la mezcla resultante con EtOAc (250 ml). La capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (150 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas fueron luego lavadas con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, disolución acuosa 0,5 M de Na₂S₂O₃ y salmuera. Esta disolución orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener el producto crudo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc, 4:1) proporcionó el producto **8** deseado en forma de aceite incoloro con rendimiento cuantitativo. *t_R* por HPLC de 5,24 minutos.

Ejemplo 9 – Síntesis del Compuesto 9, (S)-1-mesiloxi-2-fenilbutano



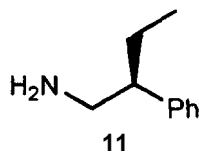
Se añadió lentamente una disolución de cloruro de metanosulfonilo (4,47 g, 39,0 milimoles) en DCM (30 ml), a 0 °C, a una mezcla del alcohol **8** (3,9 g, 26,0 milimoles) y trietilamina (5,5 ml, 39,5 milimoles) en DCM (90 ml). Después de la adición, se dejó que la mezcla resultante se calentara a la temperatura ambiental y se agitó la mezcla durante 2 horas. Luego se añadió HCl 1 N (70 ml) a la mezcla anterior y se sometió la capa acuosa a extracción con DCM (1 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (150 ml), secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto **9** crudo en forma de aceite incoloro. Este producto crudo se utilizó en la siguiente operación sin más purificación. *t_R* por HPLC de 6,48 minutos.

Ejemplo 10 – Síntesis del Compuesto 10, (S)-1-azido-2-fenilbutano



Se calentó a 85 °C, durante 3 horas, una suspensión del mesilato **9** (5,93 g, 26,0 milimoles) y azida sódica (5,7 g, 78,0 milimoles) en DMF (60 ml). Una vez enfriada a la temperatura ambiental, la mezcla fue diluida con H₂O (200 ml) y fue sometida a extracción con EtOAc (250 ml). La capa orgánica fue luego lavada con H₂O (4 x 150 ml) y después con salmuera (150 ml), secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener el producto crudo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (éter de petróleo al 100% como eluyente) proporcionó el producto de azida **10** puro (4,03 g, 88%) en forma de aceite incoloro. *t_R* por HPLC de 7,67 minutos.

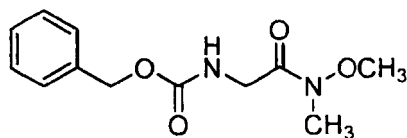
Ejemplo 11 – Síntesis del Compuesto 11, (S)-2-fenilbutilamina



Se sacudió a temperatura ambiental durante la noche, bajo H₂ (276 kPa), una mezcla de la azida **10** (4,0 g, 22,8 milimoles) y catalizador de Lindlar (1,5 g) en EtOAc (50 ml). Luego se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y

se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener el producto amínico **11** crudo (3,4 g, 100%) en forma de aceite amarillento claro. Este producto crudo se utilizó sin más purificación en las reacciones de adición conjugada. MS (ESI): 150 (M+1); t_R por HPLC de 1,84 minutos.

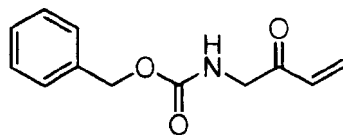
Ejemplo 12 – Síntesis del Compuesto 12, 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de bencilo

**12**

2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de bencilo

Se añadieron reactivo BOP (21,5 g, 48,6 milimoles) y DIPEA (6,5 ml, 46,0 milimoles) a Cbz-glicocola (10 g, 47,8 milimoles, Aldrich) en DCM (100 ml). Después de una agitación a temperatura ambiental durante 10 minutos, se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,9 g, 50,2 milimoles) y DIPEA (6,5 ml, 46,0 milimoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se eliminó el DCM mediante evaporación rotatoria y se recogió el residuo en EtOAc (100 ml). La fase orgánica fue lavada con agua (3 x 100 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 100 ml), agua (3 x 100 ml), ácido clorhídrico 1 M (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio) y se eliminó el EtOAc para obtener la amida **12** de Weinreb en forma de sólido blanco (7,78 g, 64%).

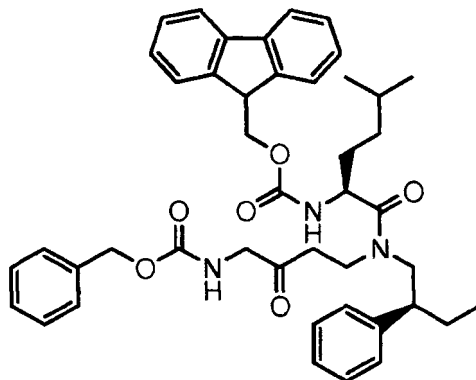
Ejemplo 13 – Síntesis del Compuesto 13, 2-oxobut-3-enilcarbamato de bencilo

**13**

2-oxobut-3-enilcarbamato de bencilo

Se añadió bromuro de vinilmagnesio (45 milimoles) en THF (45 ml) a la amida **12** de Weinreb (3,89 g, 15,42 milimoles) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas y fue controlada por HPLC. Se añadió la mezcla de reacción a una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 1 M (200 ml). La mezcla acuosa fue sometida a extracción con DCM (3 x 100 ml) y fue lavada con ácido clorhídrico 1 M (2 x 200 ml) y agua (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio) y se redujo el volumen a 100 ml mediante evaporación rotatoria. La cetona α,β -insaturada **13** se guardó y utilizó en disolución sin purificación.

Ejemplo 14 – Síntesis del Compuesto 14, 7-((S)-2-fenilbutil)-2-metil-15-fenil-6,10,13-trioxo-14-oxa-7,12-diazaoctadecan-5-ilcarbamato de (S)-9-fluorenilmetilo

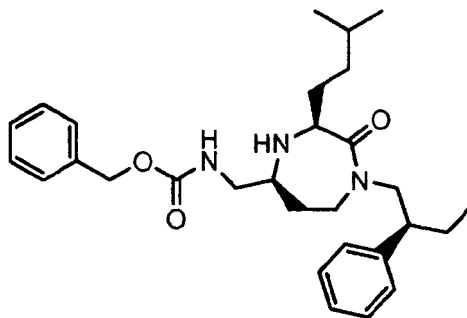
**14**

7-((S)-2-fenilbutil)-2-metil-15-fenil-6,10,13-trioxo-14-oxa-7,12-diazaoctadecan-5-ilcarbamato de (S)-9-fluorenilmetilo

Se añadió la cetona α,β -insaturada **13** (0,9 milimoles) en DCM (7,5 ml) a (S)-fenilbutilamina (0,14 g, 0,9 milimoles) en DCM (3 ml). Después de una agitación a temperatura ambiental durante 15 minutos, se añadieron Fmoc-L-

homoleucina (0,4 g, 1,09 milimoles) y DIC (0,18 ml, 1,16 milimoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se eliminó el DCM mediante evaporación rotatoria y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc 1:1 a 0:1) para obtener **14** (0,54 g, 84%).

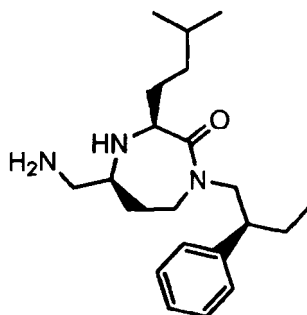
5 Ejemplo 15 – Síntesis del Compuesto 15, ((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de bencilo

**15**

((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de bencilo

10 Se añadió dietilamina (1,5 ml, 14,5 milimoles) al Compuesto **14** (0,54 g, 0,75 milimoles) en DCM (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 1 hora. Se eliminaron el DCM y la dietilamina mediante evaporación rotatoria. Se añadieron DCM (5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (0,2 g, 0,94 milimoles) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiental. La fase orgánica fue lavada con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y fue secada (sulfato de magnesio) y el DCM fue eliminado para obtener el producto ciclado, el cual fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc) para obtener 0,32 g (89%) de **15**.

Ejemplo 16 – Síntesis del Compuesto 16, (3S,5S)-5-(aminometil)-3-isopentil-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

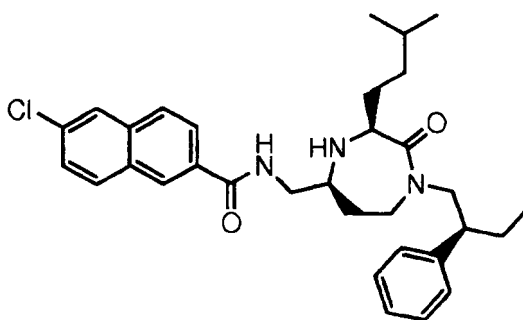
**16**

(3S,5S)-5-(aminometil)-3-isopentil-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

20 Se añadió Pd catalítico/C al producto ciclado **15** (0,32 g, 0,67 milimoles) en metanol (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se eliminó el metanol por evaporación rotatoria para obtener la amina **16** (0,23 g, 100%), que se utilizó sin purificación en la operación siguiente.

25

Ejemplo 17 – Síntesis del Compuesto 17, 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

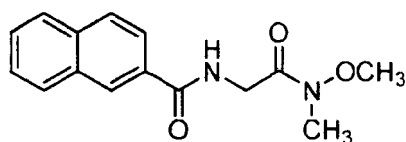


17

6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- 5 Se añadieron DIPEA (0,1 ml, 0,57 milimoles), reactivo BOP (0,16 g, 0,36 milimoles) y ácido 6-cloro-2-naftoico (0,07 g, 0,34 milimoles) a la amina **16** (0,12 mg, 0,34 milimoles) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 2 horas. Se eliminó el disolvente bajo un vacío elevado y se purificó el residuo por HPLC preparativa para obtener 32,0 mg (18%) de **17** en forma de sal TFA. La sal TFA (30 mg) en DCM (15 ml) fue lavada con disolución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). Se eliminó el DCM y se añadieron HCl 1 M (2 ml) y acetonitrilo (2 ml). La eliminación del disolvente por liofilización proporcionó 24 mg de **17** en forma de sal HCl. MS (ESI): 534,4 (M+1); t_R por HPLC de 7,64 minutos. NMR: 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,08-7,75 (m, 5H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,13 (m, 5H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 3H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,51-1,47 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 3H), 0,81-0,76 (m, 9H). NMR: ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 167,6, 142,4, 135,5, 133,7, 130,8 (2C), 130,6, 128,7 (2C), 128,3, 128,0 (2C), 127,8, 127,6, 127,4, 126,9, 126,4, 125,1, 56,6, 46,7, 46,5, 35,3, 32,2, 29,6, 28,9, 28,0, 26,6, 22,9, 22,6, 22,3, 14,3, 12,1. UV: λ_{max} = 235 nm, ϵ = 34.100; λ_2 = 287 nm, ϵ = 5750.
- 10
- 15

Ejemplo 18 – Síntesis del Compuesto 18, N-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-naftamida

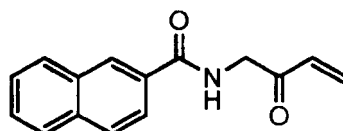


18

N-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-naftamida

- 20 Se añadió BOP (14,9 g, 33,7 milimoles) en una porción, a temperatura ambiental, a una mezcla de ácido 2-naftoico (5,8 g, 33,7 milimoles), 2-amino-N-metoxi-N-metilacetamida (amida de Weinreb de Gly; preparada a partir de la amida **27** de Weinreb de Boc-Gly como en el procedimiento alterno del Ejemplo 22) (3,8 g, 32,1 milimoles) y DIPEA (12,0 ml, 68,9 milimoles) en DCM (70 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica fue lavada con salmuera (5 x 60 ml) y HCl 1 N (2 x 30 ml), secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener el producto **18** crudo, que fue usado sin más purificación en la reacción siguiente.
- 25

Ejemplo 19 – Síntesis del Compuesto 19, N-(2-oxobut-3-enil)-2-naftamida



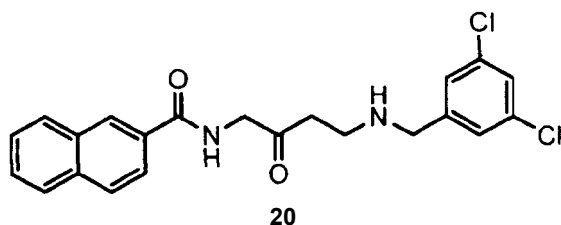
19

N-(2-oxobut-3 enil)-2-naftamida

- 30 Se añadió lentamente, a 0 °C, una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (1 M, 31 ml) a una disolución de **18** (3,5 g, 12,85 milimoles) en THF seco (10 ml). Después de la adición, la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiental durante 1 hora y fue luego vertida en una disolución helada 1 N de HCl (50 ml). La capa

acuosa fue sometida a extracción con DCM (3 x 80 ml), y las capas orgánicas combinadas fueron secada sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener la cetona α,β -insaturada **19** cruda. MS (ESI): 240 (M+1); t_R por HPLC de 5,46 minutos.

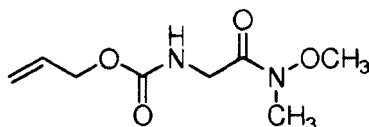
Ejemplo 20 – Síntesis del Compuesto 20, N-(4-(3,5-diclorobencilamino)-2-oxobutil)-2-naftamida



N-(4-(3,5-diclorobencilamino)-2-oxobutil)-2-naftamida

Se añadió una disolución de la cetona α,β -insaturada **19** (13 mg, 0,054 milimoles) en DCM (0,5 ml), a temperatura ambiental, a una disolución de 3,5-diclorobencilamina (12 mg, 0,068 milimoles) en DCM (0,2 ml). La mezcla resultante fue agitada hasta que se hubo consumido toda la cetona α,β -insaturada (en 1 hora) y fue luego utilizada sin purificación para reacciones de acilación/ciclación. MS (ESI): 415 (M+1); t_R por HPLC de 6,00 minutos.

Ejemplo 21 – Síntesis del Compuesto 21, 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de alilo

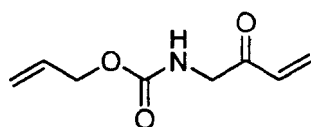


2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de alilo

Se añadieron reactivo BOP (3,3 g, 7,46 milimoles) y DIPEA (1,5 ml, 10,7 milimoles) a Alloc-glicocola (1,45 g, 9,1 milimoles) en DCM (20 ml). Después de una agitación a temperatura ambiental durante 10 minutos, se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,8 g, 8,2 milimoles) y DIPEA (1,5 ml, 10,7 milimoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se eliminó el DCM por evaporación rotatoria y se recogió el residuo en EtOAc (100 ml). La fase orgánica fue lavada con agua (3 x 100 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 ml), agua (3 x 50 ml), ácido clorhídrico 1 M (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). Se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio) y se eliminó el EtOAc para obtener la amida **21** de Weinreb en forma de sólido blanco (0,43 g, 23%).

Alternativamente, se agitaron a temperatura ambiental, durante 1 hora, el 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo **27** (amida de Weinreb de Boc-Gly, 1,4 g, 6,4 milimoles) en DCM (5 ml) y TFA (3 ml). Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, lo que fue seguido de la adición de DCM (20 ml) y luego DIPEA hasta alcalinidad. Se enfrió la disolución a 0 °C y se añadió cloroformiato de alilo (1,4 ml, 13,2 milimoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla de reacción fue neutralizada con ácido clorhídrico 1 M y fue sometida a extracción con EtOAc. Se eliminó el EtOAc por evaporación rotatoria y se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), obteniéndose la amida **21** de Weinreb (0,86 g, 66%).

Ejemplo 22 – Síntesis del Compuesto 22, 2-oxobut-3-enilcarbamato de alilo

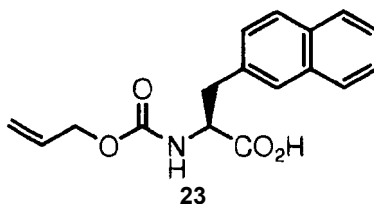


2-oxobut-3-enilcarbamato de alilo

Se añadió bromuro de vinilmagnesio (10 milimoles) en THF (10 ml) a la amida **21** de Weinreb (0,43 g, 2,1 milimoles) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas y fue controlada por HPLC. Se añadió la mezcla de reacción a una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 1 M (100 ml). La mezcla acuosa fue sometida a extracción con DCM (3 x 50 ml) y fue lavada con ácido clorhídrico 1 M (2 x 100 ml) y agua (3 x 50 ml). Se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio) y se redujo el volumen a 50 ml mediante evaporación rotatoria. La cetona α,β -

insaturada **22** se guardó y utilizó en disolución sin más purificación.

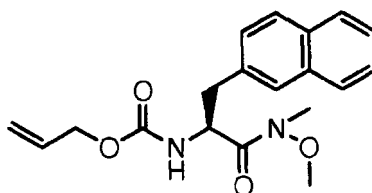
Ejemplo 23 – Síntesis del Compuesto 23, ácido (S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-(naftalen-2-il)propanoico



5 ácido (S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-(naftalen-2-il)propanoico

Se añadió cloroformiato de alilo (2,1 ml, 19,8 milimoles), a 0 °C, a una mezcla agitada de hidrocloreto de L-3-(2-naftil)alanina (5,0 g, 19,8 milimoles), Na₂CO₃ (7,3 g, 69,3 milimoles) y 1,4-dioxano (30 ml) en H₂O (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue diluido con acetato de etilo (50 ml) y, a 0 °C, fue acidificado hasta un pH de 2. La fase acuosa fue sometida a extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml), y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (50 ml) y salmuera (20 ml), secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener Aloc-2NaI-OH **23** en forma de aceite incoloro (5,8 g, 97%), que fue usado sin más purificación en la operación siguiente. *t_R* por HPLC de 6,60 minutos.

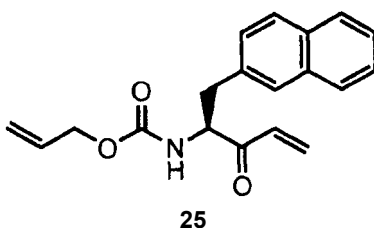
Ejemplo 24 – Síntesis del Compuesto 24, (S)-1-(metoxi(metil)amino)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de alilo



15 (S)-1-(metoxi(metil)amino)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de alilo

Se añadió una disolución premezclada de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,9 g, 19,5 milimoles) y DIPEA (7,3 ml, 41,6 milimoles) en DCM (10 ml), a temperatura ambiental, a una mezcla agitada del ácido **23** (5,84 g, 19,5 milimoles), DIPEA (3,7 ml, 2,09 milimoles) y BOP (8,63 g, 19,5 milimoles) en DCM (10 ml). La agitación fue continuada durante 16 horas y la mezcla de reacción fue lavada con HCl 1 N (3 x 60 ml), H₂O (3 x 60 ml), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 60 ml) y salmuera (60 ml) y fue secada sobre MgSO₄. Una purificación por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20% en éter de petróleo como eluyente proporcionó la amida **24** de Weinreb (4,83 g, 71%) en forma de aceite incoloro. MS (ESI): 343 (M+1); *t_R* por HPLC de 7,07 minutos.

Ejemplo 25 – Síntesis del Compuesto 25, (S)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de alilo

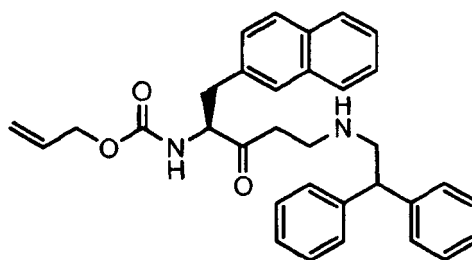


(S)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de alilo

30 Se añadió una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (11,5 ml, 1 M), a 0 °C, en una porción, a la amida **24** de Weinreb (1,58 g, 4,62 milimoles) bajo nitrógeno y con agitación. La mezcla resultante fue dejada en agitación durante 2 horas y fue vertida en una mezcla de HCl 1 N/hielo (50 ml). La mezcla acuosa fue sometida a extracción con DCM (3 x 20 ml), y los extractos en DCM combinados fueron lavados con HCl 1 N (50 ml), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (20 ml) y fueron secados sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida para producir la cetona α,β-insaturada **25** (1,14 g, 80%), que fue utilizada sin más purificación en la operación siguiente. MS (ESI): 310 (M+1); *t_R* por HPLC de 7,51 minutos.

35

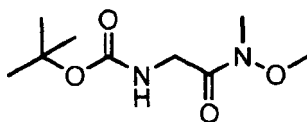
Ejemplo 26 – Síntesis del Compuesto 26, (S)-5-(2,2-difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato de alilo

**26**

5 (S)-5-(2,2-difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato de alilo

Se añadió la vinilcetona **25** (0,71 g, 2,3 milimoles), en una porción, a una disolución agitada de 2,2-difeniletilamina (0,45 g, 2,3 milimoles) en DCM (55 ml). Se continuó la agitación durante 2 horas, usándose la mezcla de reacción sin purificación para reacciones de acilación/ciclación. MS (ESI): 507 (M+1); t_R por HPLC de 7,22 minutos.

10 Ejemplo 27 – Síntesis del Compuesto 27, 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (amida de Weinreb de Boc-Gly)

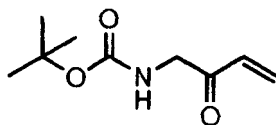
**27**

2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo

15 Se añadió una disolución premezclada de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (11,2 g, 114,1 milimoles) y DIPEA (19,8 ml, 114,1 milimoles) en DCM (20 ml), a temperatura ambiental, a una mezcla agitada de Boc-Gly-OH (20 g, 114,1 milimoles), DIPEA (19,8 ml, 114,1 milimoles) y BOP (50,5 g, 114,1 milimoles) en DCM (20 ml). La mezcla resultante fue agitada durante 16 horas y fue luego lavada con HCl 1 N (3 x 120 ml), H₂O (3 x 120 ml), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 120 ml) y salmuera (40 ml), secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener **27** en forma de sólido blanco (20 g, 80%), que se utilizó sin más purificación en la operación siguiente. MS (ESI): 219 (M+1); t_R por HPLC de 4,12 minutos.

20

Ejemplo 28 – Síntesis del Compuesto 28, 2-oxobut-3-enilcarbamato de terc-butilo

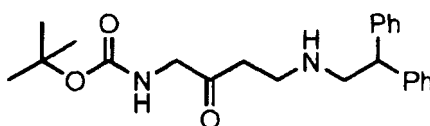
**28**

2-oxobut-3-enilcarbamato de terc-butilo

25 Se añadió una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (184 ml, 1 M) en una porción, a 0 °C, a la amida **27** de Weinreb (20 g, 91,6 milimoles) bajo nitrógeno y con agitación. La mezcla resultante fue dejada en agitación durante 2 horas y fue vertida en una mezcla de HCl 1 N/hielo (400 ml). La mezcla acuosa fue sometida a extracción con DCM (5 x 100 ml), y los extractos en DCM combinados fueron lavados con HCl 1 N (2 x 100 ml), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml) y fueron luego secados sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida para obtener la cetona **28** (12,9 g, 76%) en forma de aceite de color amarillo pálido, que se utilizó sin más purificación en la operación siguiente. MS (ESI): 186 (M+1); t_R por HPLC de 4,19 minutos.

30

Ejemplo 29 – Síntesis del Compuesto 29, 4-(2,2-difeniletilamino)-2-oxobutilcarbamato de terc-butilo

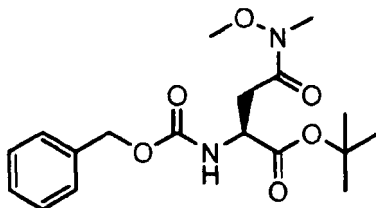
**38**

29

4-(2,2-difeniletilamino)-2-oxobutilcarbamato de terc-butilo

Se añadió la cetona α,β - insaturada **28** (0,31 g, 1,66 milimoles), a temperatura ambiental, a una disolución agitada de 2,2-difeniletilamina (0,33 g, 1,66 milimoles) en DCM (10 ml). Se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda de **29** se utilizó sin purificación para reacciones de acilación/ciclación. MS (ESI): 383 (M+1); t_R por HPLC de 5,98 minutos.

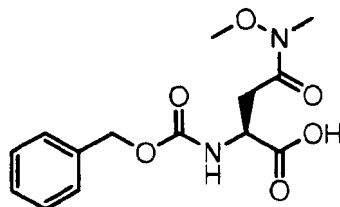
Ejemplo 30 – Síntesis del Compuesto 30, (S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxilato de terc-butilo

**30**

(S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxilato de terc-butilo

Se añadió BOP (10,6 g, 24,0 milimoles) en una porción, a temperatura ambiental, a una suspensión de la sal DCHA de Cbz-L-Asp-OtBu (10,1 g, 20,0 milimoles), N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (5,9 g, 60,5 milimoles) y DIPEA (12,0 ml, 68,9 milimoles) en DCM (150 ml). Se agitó la suspensión resultante durante 3 horas y luego se añadió H₂O (100 ml). La capa orgánica fue lavada con HCl 1 N (2 x 100 ml), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml) y fue luego secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener el producto crudo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc, 1:2) proporcionó **30** (6,4 g, 87%) en forma de aceite incoloro. MS (ESI): 367 (M+1); t_R por HPLC de 6,87 minutos.

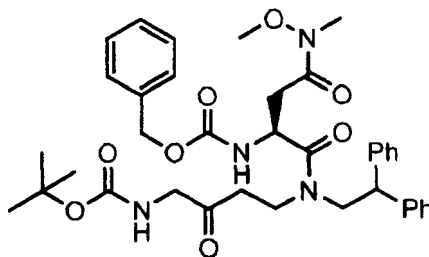
Ejemplo 31 – Síntesis del Compuesto 31, ácido (S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxílico

**31**

ácido (S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxílico

Se disolvió el Compuesto **30** (300 mg, 0,82 milimoles) en una disolución (2 ml) de TFA/DCM (1:1) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 2 horas. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se redisolvió el residuo en DCM (10 ml). Esta disolución fue lavada con HCl 1 N (1 x 10 ml), y la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener el producto **31** crudo (235 mg, 92%), que se usó sin más purificación en la reacción siguiente. MS (ESI): 311 (M+1); t_R por HPLC de 4,96 minutos.

Ejemplo 32 – Síntesis del Compuesto 32, (S)-8-(2,2-difeniletil)-3,16,16-trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-triazaheptadecan-6-ilcarbamato de bencilo

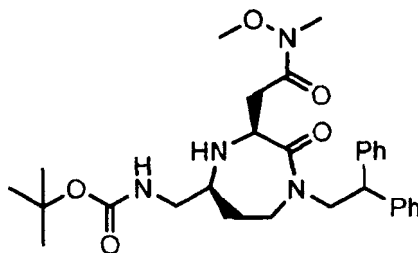
**39**

32

(S)-8-(2,2-difeniletíl)-3,16,16-trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-triazaheptadecan-6-ilcarbamato de bencilo

5 El Compuesto **32** se preparó a partir de los Compuestos **29** y **31** siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14. MS (ESI): 675 (M+1); t_R por HPLC de 8,31 minutos.

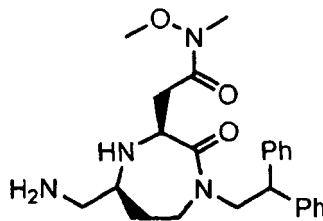
Ejemplo 33 – Síntesis del Compuesto 33, ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de terc-butilo

**33**

10 ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de terc-butilo

15 Se sacudió a temperatura ambiental y bajo hidrógeno (207 kPa), durante 24 horas, una mezcla de **32** crudo (350 mg) y Pd al 5%/C (200 mg) en 2-propanol (15 ml). Luego se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener el producto crudo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (100% de EtOAc) proporcionó **33** (175 mg, 65% a lo largo de 3 operaciones) en forma de sólido blanco. MS (ESI): 525 (M+1); t_R por HPLC de 6,24 minutos.

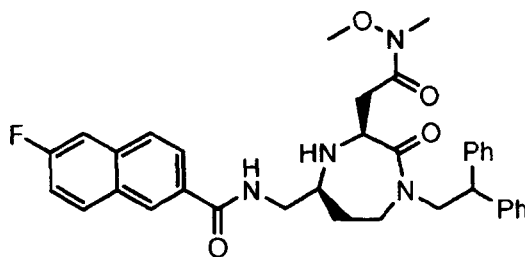
Ejemplo 34 – Síntesis del Compuesto 34, 2-((2S,7S)-7-(aminometil)-4-(2,2-difeniletíl)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-N-metoxi-N-metilacetamida

**34**

20 2-((2S,7S)-7-(aminometil)-4-(2,2-difeniletíl)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-N-metoxi-N-metilacetamida

25 Se disolvió el Compuesto **33** (175 mg, 0,333 milimoles) en una disolución (1 ml) de TFA/DCM (1:1) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 2 horas. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se redisolvió el residuo en EtOAc (20 ml). Se añadieron disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml) a la disolución anterior y se sometió la capa acuosa a extracción con EtOAc (9 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto **34** crudo (120 mg, 85%) en forma de sólido amarillo, que se usó sin más purificación en la reacción siguiente. MS (ESI): 425 (M+1); t_R por HPLC de 5,20 minutos.

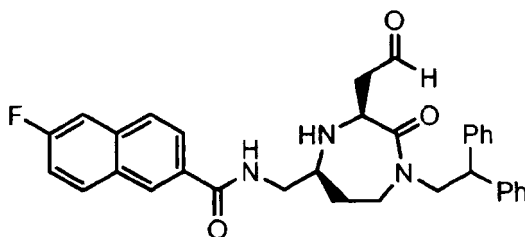
Ejemplo 35 – Síntesis del Compuesto 35, N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida



35

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

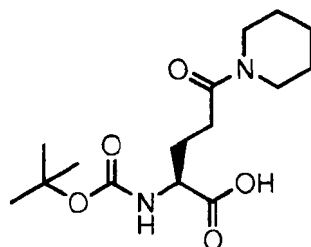
- 5 Se añadió DIC (22 μ l, 0,142 milimoles), a temperatura ambiental, a una disolución de **34** (50 mg, 0,118 milimoles) y ácido 6-fluoro-2-naftoico (27 mg, 0,142 milimoles) en DCM (4 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas y luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida para obtener el producto crudo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice [elución con éter de petróleo:EtOAc (1:1) y luego EtOAc] proporcionó **35** (29 mg, 41%) en forma de sólido blanco. MS (ESI): 597 (M+1); t_R por HPLC de 6,75 minutos.
- 10 Ejemplo 36 – Síntesis del Compuesto 36, N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxoetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida



36

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxoetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

- 15 Se añadió $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ (38 mg, 0,145 milimoles) en una porción, a temperatura ambiental, a una disolución de **35** (29 mg, 0,049 milimoles) en THF seco (1 ml) y se agitó la suspensión resultante durante la noche. Luego se vertió lentamente esta suspensión en una disolución acuosa fría (0 °C) 0,4 M de KHSO_4 (2 ml, 0,8 milimoles) y se diluyó la mezcla resultante con EtOAc (3 ml). La capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (3 x 3 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl 1 N (3 x 6 ml), disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 6 ml) y salmuera (1 x 6 ml). La disolución orgánica fue luego secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener **36** (24 mg, 91%). MS (ESI): 538 (M+1); t_R por HPLC de 6,41 minutos.
- 20 Ejemplo 37 – Síntesis del Boc-L-Glu(piperidina)-OH **37**, ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico



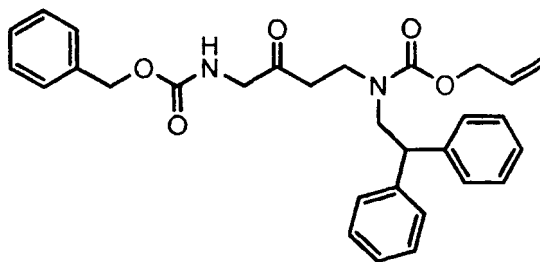
37

ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico

- 25 Se añadieron HATU (2,5 g) y DIPEA (1,5 ml) a Boc-L-Glu(OH)-OBn (2,0 g) en DCM (50 ml), se agitó la mezcla

5 durante 10 minutos, y luego se añadió piperidina (0,7 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue lavada con disolución de bicarbonato sódico (2x), disolución saturada de NH₄Cl (2x) y salmuera (2x), secada sobre MgSO₄, filtrada y sometida a evaporación para obtener 2,9 g de Boc-L-Glu(piperidina)-OBn. Se disolvió el éster bencílico (0,6 g) en EtOH (15 ml) con Pd catalítico/C, se hidrogenó la disolución durante 1 hora y se filtró sobre Celite, y se evaporó el EtOH mediante evaporación rotatoria para obtener 0,51 g de **37**.

Ejemplo 38 – Síntesis del Compuesto 38, 1-fenil-9-(2,2-difeniletíl)-3,6,10-trioxo-2,11-dioxa-4,9-diazatetradec-13-eno



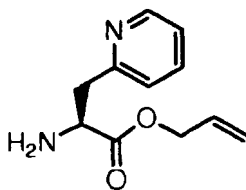
10

38
1-fenil-9-(2,2-difeniletíl)-3,6,10-trioxo-2,11-dioxa-4,9-diazatetradec-13-eno

15

Se añadió 2,2-difeniletilamina (412 mg, 2,09 milimoles) a una disolución de la Cbz-vinilcetona **13** (1,9 milimoles) en DCM (40 ml). Después de 5 minutos, se añadieron Alloc-Cl (0,41 ml, 3,80 milimoles) y DIPEA (0,99 ml, 5,70 milimoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora más. La disolución fue lavada con disolución saturada de NaHCO₃ y fue sometida a evaporación hasta sequedad para obtener un aceite marrón. Una purificación mediante cromatografía en columna (gel de SiO₂, éter de petróleo/EtOAc) proporcionó 815 mg de **38**.

Ejemplo 39 – Síntesis del Compuesto 39, (S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de alilo



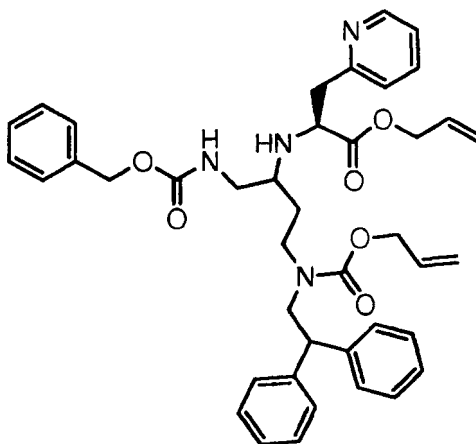
20

39
(S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de alilo

25

Se añadieron alcohol alílico (0,31 ml, 4,56 milimoles) seguido de HATU (1736 mg, 4,57 milimoles) y DIPEA (0,79 ml, 4,57 milimoles) a una disolución de Boc-L-3-(2-piridil)-Ala-OH (810 mg, 3,04 milimoles) en DCM (12 ml). Después de una agitación durante 2 horas, se concentró la disolución y se purificó la mitad de la mezcla por cromatografía en columna (gel de SiO₂, éter de petróleo/EtOAc) para obtener 670 mg de Boc-L-3-(2-piridil)-Ala-Oalilo. Se disolvió una porción de este producto (290 mg, 0,95 milimoles) en DCM (3 ml) y TFA (3 ml) y se agitó la disolución durante 5 minutos. Se concentró la disolución y luego se añadió DCM, y la mezcla fue lavada con disolución saturada de NaHCO₃ y fue sometida a evaporación a sequedad para obtener **39** en forma de un aceite incoloro (280 mg) que se utilizó sin purificación en la operación siguiente.

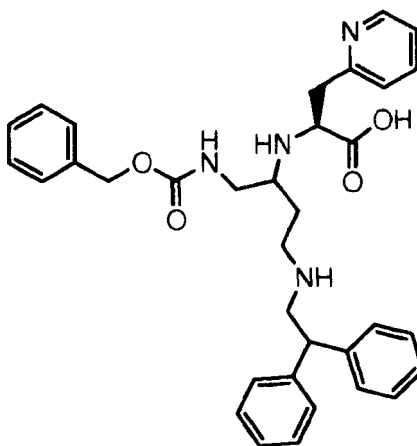
Ejemplo 40 – Síntesis del Compuesto 40, (2S)-2-(9-(2,2-difeniletíl)-3,10-dioxo-1-fenil-2,11-dioxa-4,9-diazatetradec-13-en-6-ilamino)-3-(piridin-2-il)propanoato de alilo

**40**

(2S)-2-(9-(2,2-difeniletíl)-3,10-dioxo-1-fenil-2,11-dioxa-4,9-diazatetradec-13-en-6-ilamino)-3-(piridin-2-il)propanoato de alilo

- 5 Se agitaron durante 17 horas la aminocetona protegida **38** (474 mg, 0,95 milimoles), el L-3-(2-piridil)-Ala-Oalilo **39** (0,95 milimoles) y NaBH(OAc)₃ (403 mg, 1,90 milimoles) en DCM (6,7 ml). Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y se sometió la mezcla a extracción con DCM (3x), y los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con disolución saturada de NaHCO₃ y con agua, secados sobre MgSO₄ y sometidos a evaporación hasta sequedad para obtener **40** (810 mg) en forma de aceite de color amarillo pálido (como una mezcla de diastereoisómeros), que se usó sin purificación en la reacción siguiente.
- 10

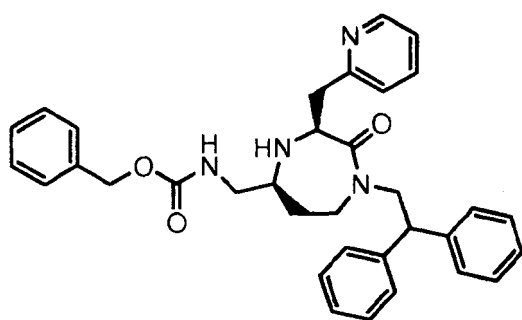
Ejemplo 41 – Síntesis del Compuesto 41, ácido (2S)-2-(1-(benciloxicarbonilamino)-4-(2,2-difeniletilamino)butan-2-ilamino)-3-(piridin-2-il)propanoico

**41**

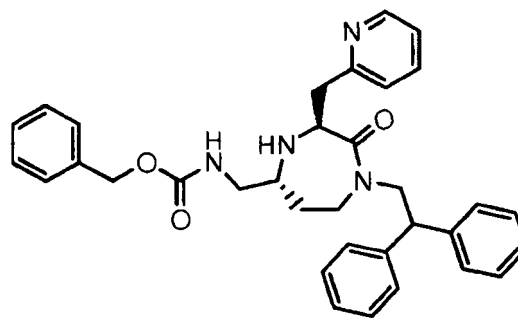
ácido (2S)-2-(1-(benciloxicarbonilamino)-4-(2,2-difeniletilamino)butan-2-ilamino)-3-(piridin-2-il)propanoico

- 15 Se disolvió el derivado **40** protegido con Alloc/alilo (656 mg, 0,95 milimoles) en DCM (10 ml) y se desgasificó la disolución bajo vacío. Se añadieron ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (296 mg, 1,90 milimoles) y Pd(PPh₃)₄ catalítico (220 mg, 0,19 milimoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora para obtener una disolución de **41** desprotegido, que se usó sin purificación en la operación siguiente.
- 20

Ejemplo 42 – Síntesis de los Compuestos 42 y 43: ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de bencilo y ((3S,5R)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de bencilo

**42**

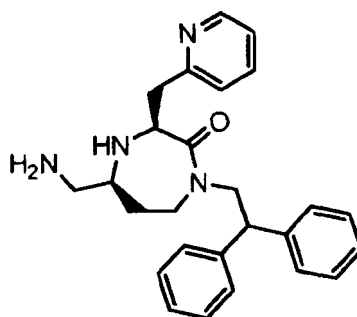
((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de bencilo

**43**

((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de bencilo

- 5 Se añadieron HATU (541 mg, 1,43 milimoles) seguido de DIPEA (0,50 ml, 2,85 milimoles) al compuesto **41** desprotegido crudo (0,95 milimoles) en DCM (10 ml). Después de 30 minutos, la disolución fue lavada (disolución saturada de NaHCO₃, y salmuera), secada (MgSO₄) y sometida a evaporación. Se separaron los dos productos diastereómeros por cromatografía en columna (gel de SiO₂, éter de petróleo/EtOAc) para obtener 260 mg del isómero (3S,5S) **42**, que era eluido primero, y 175 mg del isómero (3S,5R) **43**, que era eluido después.

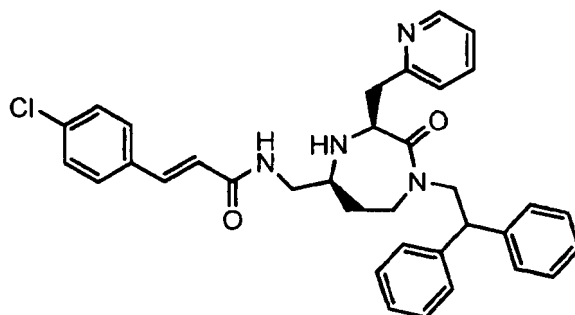
- 10 Ejemplo 43 – Síntesis del Compuesto 44, (3S,5S)-5-(aminometil)-1-(2,2-difeniletil)-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-2-ona

**44**

(3S,5S)-5-(aminometil)-1-(2,2-difeniletil)-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-2-ona

- 15 Se eliminó el grupo Cbz del diastereómero preferido **42** por hidrogenación (H₂, 101,3 kPa) de una suspensión de **42** (35 mg) y Pd/C (50 mg) en EtOAc/metanol durante la noche. La disolución fue filtrada a través de Celite y fue sometida a evaporación para obtener **44** en forma de aceite incoloro (25 mg).

- 20 Ejemplo 44 – Síntesis del Compuesto 45, (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

**45**

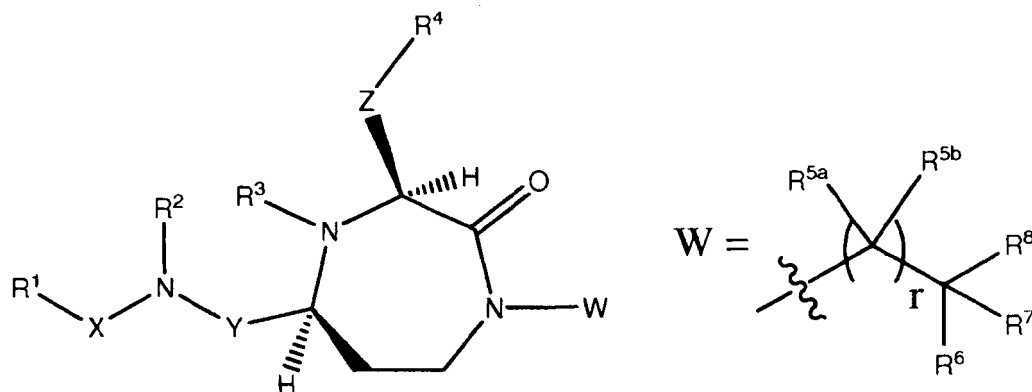
(E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

44

Se añadieron ácido 4-clorocinámico (13 mg, 0,07 milimoles), DIPEA (25 μ l, 0,14 milimoles) y BOP (31 mg, 0,07 milimoles) a la amina libre **44** cruda (25 mg, 0,06 milimoles) en DCM. Después de una agitación durante la noche, la disolución fue lavada (disolución saturada de NaHCO_3 , y salmuera), secada (MgSO_4) y sometida a evaporación bajo alto vacío, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para obtener 30 mg de **45**. MS (ESI): 579,3 ($M+1$); t_R por HPLC de 6,60 minutos.

5

Ejemplo 45 – Síntesis de los Compuestos 46-80



Los Compuestos **17** y **45-80**, con sustituyentes como los identificados en la Tabla 1, se prepararon como en los ejemplos previos de acuerdo con las rutas identificadas en los Esquemas 1-5, como se resume en la Tabla 2, con las propiedades experimentales resumidas en la Tabla 3.

10

Tabla 1: Identidad de compuestos

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZR ⁴	W
17	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ iPr	(S)-2-fenilbutil
45	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-piridinil)	2,2-difeniletíl
46	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂	2,2-difeniletíl
47	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (3-piridinil)	2,2-difeniletíl
48	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (4-piridinil)	2,2-difeniletíl
49	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-difeniletíl
50	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-difeniletíl
51	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-difeniletíl
52	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-difeniletíl
53	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ ciclohexil	2,2-difeniletíl
54	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ ciclohexil	2,2-difeniletíl
55	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-piperidinil)	2,2-difeniletíl
56	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-piperidinil)	2,2-difeniletíl
57	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ Ph	2,2-difeniletíl
58	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ Ph	2,2-difeniletíl
59	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ ciclohexil	2,2-difeniletíl
60	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ ciclohexil	2,2-difeniletíl
61	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-difeniletíl
62	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-difeniletíl
63	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (imidazol-3-il)	2,2-difeniletíl
64	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ CONH(2-piridil)	2,2-difeniletíl
65	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ CO(1-piperidinil)	2,2-difeniletíl
66	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-piperidinil)	(S)-2-fenilbutil
67	3,4-diclorobenzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-piperidinil)	(S)-2-fenilbutil
68	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-difeniletíl

69	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-difeniletíl
70	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	(S)-2-fenilbutíl
71	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-(piperidin-1-il)fenil)-	2,2-difeniletíl
72	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CON(Me)nBu	(S)-2-fenilbutíl
73	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONHcHex	(S)-2-fenilbutíl
74	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ cHex	(S)-2-fenilbutíl
75	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	nHex	(S)-2-fenilbutíl
76	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ OH	(S)-2-fenilbutíl
77	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OMe	(S)-2-fenilbutíl
78	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OBn	(S)-2-fenilbutíl
79	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	iBu	(S)-2-fenilbutíl
80	3,4-diclorobenzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OH	(S)-2-fenilbutíl

Tabla 2: Síntesis de compuestos

Comp.	Ruta a A	Esquema 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Conversión de A en producto	Modificación de U
17	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoLeu-OH	Esquema 4	ninguna
45	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	H-β-(2-piridil)-L-Ala-Oalilo	Esquema 4	ninguna
46	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-canavanina (Fmoc)-OH	Esquema 4	desprotección de P ³
47	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-3-piridilAla-OH	Esquema 3	ninguna
48	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-4-piridilAla-OH	Esquema 3	ninguna
49	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	Esquema 4	ninguna
50	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	Esquema 4	ninguna
51	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	Esquema 4	ninguna
52	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	Esquema 4	ninguna
53	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	Esquema 4	ninguna
54	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	Esquema 4	ninguna
55	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1-piperidinil)-OH	Esquema 4	ninguna
56	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1-piperidinil)-OH	Esquema 4	ninguna
57	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	Esquema 4	ninguna
58	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	Esquema 4	ninguna
59	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	Esquema 4	ninguna
60	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	Esquema 4	ninguna
61	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	Esquema 4	ninguna
62	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	Esquema 4	ninguna
63	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-His(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P ³
64	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	Esquema 4	desprotección de P ³ , amidación
65	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	Esquema 4	desprotección de P ³ , amidación
66	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(piperidil)-OH	Esquema 4	ninguna
67	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(piperidil)-OH	Esquema 4	ninguna
68	Esquema 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	Esquema 5	hidrogenación de nitro

69	Esquema 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	Esquema 4	hidrogenación de nitro
70	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	Esquema 4	ninguna
71	Esquema 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	Esquema 5	hidrogenación de nitro y luego dialquilación con dibromuro de alquilo
72	Esquema 1	2-naftoico-Gly	Boc-L-Gln(Me,nBu)-OH	Esquema 4	ninguna
73	Esquema 1	2-naftoico-Gly	Boc-L-Gln(chex)-OH	Esquema 4	ninguna
74	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-HoCha-OH	Esquema 4	ninguna
75	Esquema 1	Cbz-Gly	ácido Fmoc-L-2-aminooctanoico	Esquema 4	ninguna
76	Esquema 1	Cbz-Gly	Boc-L-5-HO-Nle-OH	Esquema 4	ninguna
77	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-HoSer(Me)-OH	Esquema 4	ninguna
78	Esquema 1	Alloc-Gly	Boc-L-HoSer(Bzl)-OH	Esquema 4	ninguna
Comp.	Ruta a A	Esquema 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P²NH-CH(U)-CO₂H	Conversión de A en producto	Modificación de U
79	Esquema 1	Cbz-Gly	Boc-L-Leu-OH	Esquema 4	ninguna
80	Esquema 1	Boc-Gly	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	Esquema 4	conversión de P ³ en aldehído y luego reducción

Ejemplo 46 – Ensayo de unión de radioligandos de MC5R humano

Se llevaron a cabo evaluaciones de la unión de compuestos a MC5R humano (hMC5R) por desplazamiento de un péptido ligando del receptor de MSH-NDP marcado con ¹²⁵I, esencialmente del modo descrito en las hojas de datos producidas por Perkin Elmer para acompañar a sus membranas de hMC5R congeladas (Perkin Elmer, número de catálogo: RBXMC5M400UA).

[¹²⁵I] NDP-MSH: radiomarcado en el laboratorio y purificado por HPLC

Se añadió Na¹²⁵I (1,85 x 10⁷ Bq, 6,44 x 10¹¹ Bq/mg) a 50 µl de fosfato sódico (50 mM, pH de 7,4) en un tubo Eppendorf previamente revestido con IODOGEN. Después de una incubación durante 10 minutos, se añadió el tampón de fosfato que contenía el yodo al NDP-MSH (10 µl de una concentración de 1 mg/ml) en un tubo Eppendorf distinto. Se incubó la mezcla durante 10 minutos más. El MSH-NDP yodado fue purificado por HPLC en una columna Zorbax SB 300 usando el disolvente A: TFA al 0,05%, y el disolvente B: acetonitrilo al 90% y TFA al 0,045%, con un gradiente lineal de 0-67% de B a lo largo de 60 minutos. El ¹²⁵I NDP-MSH resultó eluido a los 52 minutos después del material de partida no marcado (48 minutos) y fue contado y guardado en la nevera. Se utilizó en un plazo de 48 horas, ya que la desintegración radiactiva y la descomposición del ligando daban lugar a una unión específica muy reducida observada después de 72 horas.

Reactivos

Tampón de incubación: HEPES 25 mM-KOH (pH de 7,0), CaCl₂ 1,5 mM, MgSO₄ 1 mM, NaCl 0,1 M, 1,10-fenantrolina 1 mM, y 1 tableta Complete™ de inhibidores de proteasas/100 ml (Roche, número de catálogo: 1873580).

Membranas de hMC5 congeladas de Perkin Elmer: número RBXMC5M400UA del catálogo, 0,4 ml/vial; 400 microensayos/vial, concentración proteica de 0,78 mg/ml.

Los viales de membranas congeladas fueron rápidamente descongelados inmediatamente antes de su uso, diluidos con tampón de unión y removidos con formación de remolinos. Las membranas resuspendidas se mantuvieron en hielo hasta que fueron añadidas a los pocillos de la placa.

Protocolo de unión para 400 microensayos por vial

Se llevaron a cabo los ensayos en placas de polipropileno de 96 pocillos. Se añadieron las membranas (0,78 µg, 40 µl de una dilución 1:40 en tampón de incubación) al [¹²⁵I] NDP-MSH (0,84 nM; 8,14 x 10¹³ Bq/milimol) y los compuestos de ensayo en un volumen total de 140 µl. La mezcla se incubó durante 1 hora a 37 °C. La unión

- inespecífica se determinó con NDP-MSH 3 mM. Las placas fueron filtradas utilizando un recolector celular TomTec con filtros GF/A (Wallac) (previamente empapados en polietilenimina al 0,6%) y fueron lavadas tres veces con 1,0 ml de tampón de lavado (el anterior tampón de incubación sin 1,10-fenantrolina ni tableta Complete™ de inhibidores de proteasas) enfriado con hielo. Se secaron los filtros en una estufa a 37 °C y se colocaron en una bolsa de muestras, y se añadieron 5 ml de Betaplatescint (Wallac). Los filtros preparados fueron contados en cartuchos en un aparato Microbeta Trilus (Wallac) durante 1 minuto. Unión inespecífica justo por debajo del 5%. El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el programa GraphPad Prism 4, empleando unión competitiva con un modelo de sitio único y un coeficiente de Hill fijo. Se utilizó la ecuación siguiente: $Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{(X - \log EC_{50})})$, donde X = log (concentración) e Y = unión para ajustar los datos.
- 5
- 10 Ejemplo 47 – Actividad de compuestos seleccionados: unión a hMC5R

Se examinaron compuestos representativos de la presente invención, como se enumeran en la Tabla 3, en cuanto a la unión en el ensayo de hMC5R como en el Ejemplo 46. Los compuestos se examinaron como sus sales trifluoroacetato o hidrocloreuro o como sus bases libres.

Tabla 3: Propiedades de compuestos

x = < 10 μ M; xx = < 1 μ M; xxx = < 100 nM

Comp.	MS (M+1)	t _R (min)	IC ₅₀ del radioligando de MC5R
17	534,3	7,66	xxx
45	579,3	6,60	x
46	579,3	5,83	xx
47	569	5,87	xx
48	569	5,83	x
49	534	7,27	xx
50	544,5	7,42	xx
51	559,4	6,59	xx
52	549,4	6,42	xx
53	574,5	7,69	xx
54	584,5	7,83	xx
55	617,7	7,04	xx
56	627,5	7,11	xxx
57	582	7,44	xx
58	592,4	7,55	xx
59	588,4	8,00	xx
60	598,4	8,15	xx
61	568,1	7,28	xx
62	578,3	7,45	xx
63	568,1	5,91	x
64	622,3	6,49	xx
65	613,4	7,03	xx
66	603,2	7,23	xxx
67	587,2	7,01	x
68	593,3	6,56	xx
69	583,3	6,38	xx
70	520,2	7,40	xx
71	651,3	6,85	x
72	571,1	7,11	xx
73	583,3	6,98	xx
74	574,2	8,16	x
75	548,3	7,86	xxx
76	536,2	6,57	xxx
77	522,4	6,72	xxx
78	598,2	7,49	x
79	520,1	7,36	x
80	492,2	6,16	x

Ejemplo 48 – Ensayo de unión de radioligandos de MC5R usando receptores de MC5 de otras especies

- 5 También se llevaron a cabo ensayos de cAMP y de unión de radioligandos usando membranas y células que expresan MC5R clonadas de otras especies (membranas de MC5R de ratón procedentes de Euroscreen, cánido, macaco rhesus, macaco cangrejero y cobayo, clonadas y expresadas a partir de bancos de cDNA como en los Ejemplos 50 y 52. Las membranas plasmáticas de las células fueron examinadas en el ensayo de radioligandos como en el Ejemplo 46).

Ejemplo 49 – Actividad de compuestos seleccionados: MC5R de otras especies

Se examinaron compuestos representativos de la presente invención en cuanto a la unión a MC5R de otras especies, como se describe en el Ejemplo 48; los resultados se enumeran en la Tabla 4.

- 10 Tabla 4: Unión de compuestos seleccionados a MC5R de especies diferentes

Comp.	IC ₅₀ (nM) de MC5R humano (membrana)	IC ₅₀ (nM) de MC5R de ratón (membrana)	IC ₅₀ (nM) de MC5R de macaco rhesus (membranas)
17	30 nM	2300 nM	3760 nM

- 15 Estos resultados muestran la selectividad de los compuestos de la invención para el MC5R humano en comparación con el MC5R de otras especies. Aunque hay actividad en otras especies, está significativamente reducida en comparación con aquélla en el MC5R humano, lo que no era de esperar dada la elevada homología de receptores entre especies.

Ejemplo 50 – Ensayo de unión de radioligandos de MC1R, MC3R y MC4R humanos

Se llevaron a cabo ensayos de unión de radioligandos usando membranas de hMC1R, hMC3R y hMC4R comerciales o preparadas en el laboratorio y [¹²⁵I] NDP-MSH, como en el procedimiento del Ejemplo 46 para hMC5R.

- 20 Se prepararon en el laboratorio membranas plasmáticas a partir de células de mamífero transfectadas (preparadas como en el Ejemplo 52, usando DNA plasmídico que contenía el gen MC1R, MC3R o MC4R humano en un vector plasmídico con un origen de replicación de mamífero).

- 25 Se lavaron células adherentes con disolución salina tamponada de Hank (HBSS; del inglés, Hank's buffered saline solution) tibia. Se añadió 1 ml de HBSS frío a cada matraz y se separaron las células raspando con una espátula de goma. Las células separadas por raspado se añadieron a un tubo de 50 ml de capacidad dispuesto en hielo. Luego se enjuagaron dos veces las placas con 5 ml de HBSS frío y se añadió también esta disolución al tubo. Se centrifugaron las células a 1000 x g durante 5 minutos en una centrífuga de mesa de laboratorio y se separó el sobrenadante por decantación. Se resuspendió el sedimento celular restante de la centrifugación en sacarosa 0,25 M. Se centrifugó de nuevo la suspensión celular del modo previo y se resuspendió el sedimento de centrifugación en 5 ml de sacarosa 0,25 M que contenía inhibidores de proteasas. Se homogeneizaron las células mediante un pulso de 10 segundos con un aparato dispersivo IKA, lo que fue seguido de 30 segundos en hielo. Se repitieron tres veces la homogeneización y la incubación en hielo. Luego se centrifugó la mezcla a 1260 x g durante 5 minutos. Se separó el sobrenadante por decantación en otro tubo de centrifuga, al que se añadió un tampón que contenía Tris 50 mM, pH de 7,4, MgCl₂ 12,5 mM, EGTA 5 mM e inhibidores de proteasas hasta completar un volumen de 30 ml. Se centrifugó la mezcla a 30.000 x g durante 90 minutos a 4 °C. Se resuspendió el sedimento de centrifugación resultante en 1 ml del tampón anterior que contenía además glicerol al 10%. Se distribuyeron partes alícuotas de las membranas en crioviales que fueron instantáneamente congelados en un baño de nieve carbónica/etanol antes de ser guardados a -80 °C hasta que se necesitó usarlos.

Ejemplo 51 – Selectividad de compuestos seleccionados: unión a hMCR

- 40 Se examinaron compuestos representativos de la presente invención en cuanto a la unión en los ensayos de hMC1R, hMC3R, hMC4R y hMC5R, como se describió en los Ejemplos 46 y 50; los resultados se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5: Selectividad de compuestos seleccionados en cuanto a unión a hMCR

Comp.	IC ₅₀ (nM) de MC5R humano	IC ₅₀ (nM) de MC1R humano	IC ₅₀ (nM) de MC3R humano	IC ₅₀ (nM) de MC4R humano
17	30 nM	> 10.000 nM	3050 nM	> 10.000 nM
66	50 nM	> 10.000 nM	4960 nM	> 10.000 nM

Estos resultados demuestran la selectividad de los compuestos de la invención para el MC5R humano en comparación con la selectividad para los otros miembros de la familia de receptores humanos de melanocortina.

Ejemplo 52 – Inhibición o estimulación de la señal de cAMP en células que expresan MC5R humano

5 Transfección transitoria de líneas celulares de mamífero

Se mantuvo la línea celular de mamífero, células renales embrionarias humanas (HEK 293), en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; del inglés, Dulbecco's modified Eagle medium) con suero bovino fetal al 5%, L-glutamina, alto contenido de glucosa y antibióticos/antimicóticos. El día antes de la transfección, se subcultivaron las células usando tripsina/EDTA y se sembraron en matraces de 75 cm² para que al día siguiente tuvieran una confluencia de aproximadamente 90%. El día siguiente, se sustituyó el medio celular por DMEM fresco que contenía antibióticos/antimicóticos. Se diluyeron aproximadamente 100 µl del lípido de transfección Turbofectin 8.0 (Origene Technologies, Maryland, EE.UU.) en 1,0 ml de OptiMEM exento de suero y de antibióticos/antimicóticos en un tubo estéril de 15 ml de capacidad y se incubó la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiental. Después de la incubación, se diluyeron aproximadamente 10-20 µg de DNA plasmídico que expresaba el gen de interés [por ejemplo, pCMV6-XL4:receptor 5 de melanocortina de *Homo sapiens* (Origene Technologies, Maryland, EE.UU.)] en la mezcla de transfección y se incubó la mezcla durante otros 30 minutos a temperatura ambiental. Luego se añadió gota a gota la disolución de DNA/lípido al medio que cubría las células mientras se hacía oscilar suavemente el matraz. 24 horas después de la transfección, las células fueron subcultivadas y sembradas directamente en dos matraces de 75 cm² y fueron dejadas recuperar. 48 horas después de la transfección, se recolectaron las células para uso en ensayos con disolución de disociación celular.

Ensayo de estimulación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP)

Se suspendieron células HEK 293 que expresaban transitoriamente el receptor de melanocortina MC5, en una cantidad de 4×10^6 células/ml, en tampón de estimulación [disolución salina tamponada de Hank (HBSS), albúmina sérica bovina al 0,1%, inhibidores de proteasas, y 3-isobutil-1-metilxantina 0,5 mM]. Se añadieron 5 µl de células, más los compuestos/péptidos, como se describe más adelante, a pocillos de una placa de 384 pocillos lo más pronto posible después de la resuspensión.

Para detectar actividad antagonista, se diluyeron los compuestos de ensayo, en concentraciones variables, en tampón de estimulación cuatro veces concentrado y se añadieron 2,5 µl a los pocillos que contenían células. Se añadieron 2,5 µl de una concentración cuatro veces requerida de NDP-MSH o alfa-MSH a todos los pocillos que contenían compuestos. Los pocillos testigos negativos contenían NDP-MSH o alfa-MSH solos dos veces concentrados, sin compuesto.

Para detectar actividad agonista, se diluyeron los compuestos de ensayo, en concentraciones variables, en tampón de estimulación dos veces concentrado y se añadieron 5 µl a los pocillos que contenían células. Los pocillos testigos positivos contenían NDP-MSH o alfa-MSH solos (sin compuesto) dos veces concentrados.

Los pocillos testigo de nivel basal (de cAMP) sólo contenían tampón de estimulación (sin agonista ni compuestos). Se incluyeron en la placa concentraciones conocidas de cAMP (patrones) en tampón de estimulación, pero no se añadieron células a estos pocillos. Luego se incubó la placa durante 30 minutos a 37 °C con un suave sacudimiento. Después de la incubación, se añadieron 10 µl de tampón de lisis (Tween 20 al 10%, HEPES 1 M, BSA al 0,1%, inhibidores de proteasas, ddH₂O) a todos los pocillos en que se iban a hacer mediciones. Luego se llevó a cabo la detección de cAMP usando el kit Alphascreen para cAMP (Perkin Elmer, EE.UU.), brevemente descrita del modo siguiente. Se preparó una dilución de 10 µl de glóbulos aceptores/ml de tampón de lisis en condiciones de poca luz. Se añadieron 5 µl de glóbulos aceptores diluidos a cada pocillo en que se iban a hacer mediciones y luego se incubó la placa durante 30 minutos a temperatura ambiental, en la oscuridad, con un suave sacudimiento. En condiciones de poca luz, se diluyeron los glóbulos dadores a 10 µl/ml de tampón de lisis, a los que se añadieron 0,75 µl de cAMP biotinilado/ml de tampón de lisis. Se dejó esta mezcla en incubación durante 30 minutos a temperatura ambiental (en la oscuridad) antes de proceder con el ensayo. Después de la incubación, se añadieron 5 µl/ml de mezcla de cAMP biotinilado/glóbulos dadores por pocillo en condiciones de poca luz y se incubó la placa en la oscuridad, a temperatura ambiental, durante una hora más. Las placas se leyeron en un dispositivo Envision lector de placas (Perkin Elmer) después de 1 hora y ~ 16 horas de incubación. Se determinó la concentración de cAMP en las células

mediante el uso de una "curva patrón" generada a partir de los resultados de concentraciones conocidas de cAMP, como se describe a continuación.

5 Cada placa de ensayo contenía una "curva patrón" de concentraciones conocidas de cAMP, en 10 diluciones al doble. Ésta es una parte esencial del ensayo ya que hay una elevada variabilidad entre placas. Las placas se leyeron en un dispositivo Envision lector de placas de etiquetas múltiples, provisto de tecnología Alphascreen, y los datos brutos se exportaron al software GraphPad Prism 4 (GraphPad, EE.UU.) para su análisis. Se ajustó una curva a las concentraciones conocidas usando regresión no lineal, usando específicamente una ecuación sigmoidea de dosis-respuesta ($Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{\log_{10} EC_{50} - X})$), ecuación que muestra la respuesta en función del logaritmo de la concentración. X es el logaritmo de la concentración de péptido/compuesto e Y es la respuesta. En esta ecuación también se consideran la meseta inferior, la meseta superior de la curva y la EC_{50} (concentración eficaz, 50%).

Ejemplo 53 – Actividad de compuestos seleccionados: hMC5R

Se examinaron compuestos representativos de la presente invención en cuanto a agonismo o antagonismo del hMC5R, como se describió en el Ejemplo 52; los resultados se enumeran en la Tabla 6.

15 Tabla 6: Agonismo y antagonismo de hMC5 por compuestos seleccionados

Comp.	EC_{50} (nM) de MC5R humano (cAMP, agonismo)	IC_{50} (nM) de MC5R humano (cAMP, antagonismo de alfa-MSH 10^{-6} M)
17	> 10.000	6000
66	> 10.000	600

Referencias

- Andersen, G. N.; Häggglund, M.; Nagaeva, O.; Frängsmyr, L.; Petrovska, R.; Mincheva-Nilsson, L.; Wikberg, J. E. S. *Scand. J. Immunol.* 2005, *61*, 279-284, "Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1, 2, 3 and 5 and pro-opio-melanocortin peptide gene expression in substes of human peripheral blood leukocytes".
- Barrett, P.; MacDonald, A.; Helliwell, R.; Davidson, G.; Morgan, P. *J. Molec. Endocrin.* 1994, *12*, 203-213, "Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family".
- Bataille, V.; Snieder, H.; MacGregor, A. J.; Sasieni, P.; Spector, T. D. *J. Invest. Dermatol.* 2002, *119*, 1317-1322, "The Influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne: A Twin Study of Acne in Women".
- Bhardwaj, S. S.; Rohrer, T. E.; Arndt, K. A. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2005, *24*, 107-112, "Lasers and light therapy for acne vulgaris".
- Bohm, M.; Luger, T. A.; Tobin, D. J.; Garcia-Borrón, J. C. *J. Invest. Dermatol.* 2006, *126*, 1966-1975, "Melanocortin Receptor Ligands: New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology".
- Buggy, J. J. *Biochem J.* 1998, *331*, 211-216, "Binding of α -melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway".
- Burke, B. M.; Cunliffe, W. J. *Br. J. Dermatol.* 1984, *112*, 124-126, " Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia".
- Caldwell, H. K.; Lepri, J. J. *Chem. Senses* 2002, *27*, 91-94, "Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice".
- Cerdá-Reverter, J. M.; Ling, M. K.; Schiöth, H. B.; Peter, R. E. *J. Neurochem.* 2003, 1354-1367, "Molecular cloning, characterization and brain mapping of the melanocortin 5 receptor in goldfish".
- Chen, W.; Kelly, M. A.; Opitz-Araya, X.; Thomas, R. E.; Low, M. J.; Cone, R. D. *Cell*, 1997, *91*, 789-798, "Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides".
- Chhajlani, V.; Muceniece, R.; Wikberg, J. E. S. *BBRC* 1993, *195*, 866-873, "Molecular Cloning of a Novel Human Melanocortin Receptor".
- Clarke, S. B.; Nelson, A. M.; George, R. E.; Thiboutot, D. M. *Dermatol. Clin.* 2007, *25*, 137-146, "Pharmacologic Modulation of Sebaceous Gland Activity: Mechanisms and Clinical Applications".
- Cordain, L. *Sem. Cut. Med. Surg.* 2005, *24*, 84-91, "Implications for the Role of Diet in Acne".
- Cotterill, J. A.; Cunliffe, W. J.; Williamson, B. *Brit. J. Dermatol.* 1971, *85*, 93-94, "Severity of Acne and Sebum Excretion Rate".
- Danby, F. W. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, *52*, 1071-1072, "Why we have sebaceous glands".
- Eisinger, M.; Fitzpatrick, L. J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A. B.; Smith-Swintosky, V. L.; Zhao, B. WO03/040117, 15 May 2003a, "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators".
- Eisinger, M.; Fitzpatrick, L. J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A. B.; Smith-Swintosky, V. L.; Zhao, B. WO03040118A1, 15 May 2003b, "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators".
- Eisinger, M.; Fitzpatrick, L. J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A. B.; Smith-Swintosky, V. L.; Zhao, B. US2003/0162819A1, Aug 28 2003c, "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators".
- Eisinger, M.; Fitzpatrick, L. J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A. B.; Smith-Swintosky, V. L.; Zhao, B. US2003/0176425A1, Sep 18 2003d, "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators".
- Eisinger, M.; Fitzpatrick, L. J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A. B.; Smith-Swintosky, V. L.; Zhao, B. US2006/0030604A1, Feb 9 2006a, "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators".
- Eisinger, M.; Fitzpatrick, L. J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A. B.; Smith-Swintosky, V. L.; Zhao, B. US2006/0128772A1, Jun 15 2006b, "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators".

- Fathi, Z.; Iben, L. G.; Parker, E. M. *Neurochemical Res.* 1995, 20, 107-113, "Cloning, Expression, and Tissue Distribution of a Fifth Melanocortin Receptor Subtype".
- Follador, I.; Campelo, L. *Expert Rev. Dermatol.* 2006, 1, 181-184, "Impact of acne on quality of life".
- 5 Fong, T. M.; Van der Ploeg, L. H. T.; Huang, R.-R. C. US6645738B1, Nov 11 2003, "DNA molecules encoding the melanocortin 5 receptor protein from rhesus monkey".
- Gantz, I.; Shimoto, Y.; Konda, Y.; Miwa, H.; Dickinson, C. J.; Yamada, T. *BBRC* 1994, 200, 1214-1220, "Molecular cloning, expression and characterization of a fifth melanocortin receptor".
- Goldstein, J. A.; Socha-Szott, A.; Thomsen, R. J.; Pochi, P. E.; Shalita, A. R.; Strauss, J. S. *Am. J. Dermatol.* 1982, 6, 760-765, "Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion".
- 10 Goodfellow, A.; Alaghband-Zadeh, J.; Carter, G.; Cream, J. J.; Holland, S.; Scully, J.; Wise, P. *Brit. J. Dermatol.* 1984, 111, 209-214, "Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion".
- Goulden, V.; Mcgeown, C. H.; Cunliffe, W. J. *Brit. J. Dermatol.* 1999, 141, 297-300, "Familial Risk of Adult Acne: A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals".
- 15 Graefe, T.; Wollina, U.; Schulz, H.-J.; Burgdorf, W. *Dermatology* 2000, 200, 331-333, "Muir-Torre Syndrome - Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha-2a Can Prevent Tumour Development".
- Griffon, N.; Mignon, V.; Facchinetti, P.; Diaz, J.; Schwartz, J.-C.; Sokoloff, P. *BBRC* 1994, 200, 1007-1014, "Molecular cloning and characterization of the rat fifth melanocortin receptor".
- Gupta, A. K.; Bluhm, R. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2004, 18:1, 13, "Seborrheic dermatitis".
- 20 Haitina, T.; Klovinis, J.; Andersson, J.; Fredriksson, R.; Lagerström, M. C.; Larhammar, D.; Larson, E. T.; Schiöth, H. B. *Biochem. J.* 2004, 380, 475-486, "Cloning, tissue distribution, pharmacology and three-dimensional modelling of melanocortin receptors 4 and 5 in rainbow trout suggest close evolutionary relationships of these subtypes".
- Harper, J. C. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2005, 24, 103-106, "Hormonal Therapy for Acne using oral contraceptive pills".
- 25 Harris, H. H.; Downing, D. T.; Stewart, M. E.; Strauss, J. S. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983, 8, 200-203, "Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal controls".
- Hatta, N.; Dixon, C.; Ray, A. J.; Phillips, S. R.; Cunliffe, W. J.; Dale, M.; Todd, C.; Meggit, S.; Birch-Machin, M. A.; Rees, J. L. *J. Invest. Dermatol.* 2001, 116, 564-570, "Expression, candidate gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor".
- 30 Houseknecht, K. L.; Robertson, A. S.; Xiao, X. US2003/0110518A1, Jun 12 2003, "Melanocortin-5 receptor sequences and uses thereof".
- Huang, R.-R. C.; Singh, G.; Van der Ploeg, L. H. T.; Fong, T. M. *J. Receptor & Signal Transduction Res.* 2000, 20, 47-59, "Species-dependent pharmacological properties of the melanocortin-5 receptor".
- 35 Ide, F.; Shimoyama, T.; Horie, N.; Kaneko, T.; Matsumoto, M. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1999, 87, 721-724, "Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland with sebaceous differentiation".
- Jeong, S. K.; Hwang, S. W.; Choi, S. Y.; An, J. M.; Seo, J. T.; Zouboulis, C. C.; Lee, S. H. *J. Investigative Dermatol.* 2007, 127, pS72, "Intracellular calcium mobilization is mediated by the melanocortin receptors in SZ95 sebocytes" (Abstract 431, Society for investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA).
- 40 Jih, M. H.; Friedman, P. M.; Goldberg, L. H.; Robles, M.; Glaich, A. S.; Kimyai-Asadi, A. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 55, 80-87, "The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: Dose-response and 12-month follow-up study".
- Jones, D. H.; King, K.; Miller, A. J.; Cunliffe, W. J. *Brit. J. Dermatol.* 1983, 108, 333-343, "A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris".
- 45 Kim, K. S.; Marklund, S.; Rothschild, M. F. *Animal Genetics* 2000, 31, 230-231, "The porcine melanocortin-5-receptor (MC5R) gene: polymorphisms, linkage and physical mapping".
- King, K.; Jones, D. H.; Daltrey, D. C.; Cunliffe, W. J. *Brit. J. Dermatol.* 1982, 107, 583-590, "A double-blind study of

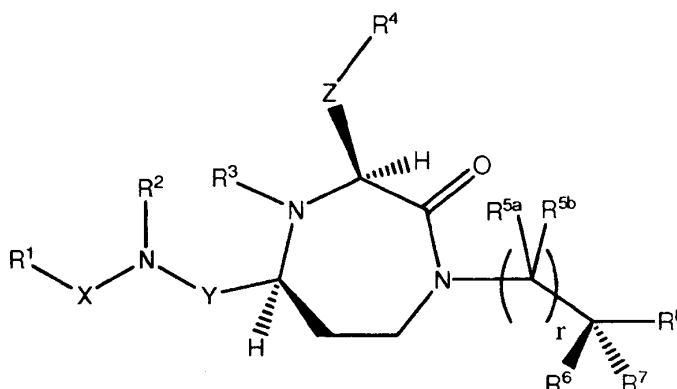
the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population".

- Kligman, A. M. *Brit. J. Dermatol.* 1963, 75, 307-319, "The uses of sebum".
- Klovins, J.; Haitina, T.; Ringholm, A.; Löwgren, M.; Fridmanis, D.; Slaidina, M.; Stier, S.; Schiöth, H. B. *Eur. J. Biochem.* 2004, 271, 4320-4331, "Cloning of two melanocortin (MC) receptors in spiny dogfish".
- 5 Kruse, R.; Rütten, A.; Schweiger, N.; Jakob, E.; Mathiak, M.; Propping, P.; Mangold, E.; Bisceglia, M.; Ruzicka, T. *J. Invest. Dermatol.* 2003, 120, 858-864, "Frequency of Microsatellite Instability in Unselected Sebaceous Gland Neoplasias and Hyperplasias".
- Labbé, O.; Desarnaud, F.; Eggerickx, D.; Vassart, G.; Parmentier, M. *Biochem.* 1994, 33, 4543-4549, "Molecular cloning of a mouse melanocortin 5 receptor gene widely expressed in peripheral tissues".
- 10 Ling, M. K.; Hotta, E.; Kilianova, Z.; Haitina, T.; Ringholm, A.; Johansson, L.; Gallo-Payet, N.; Takeuchi, S.; Schiöth, H. B. *Brit. J. Pharmacol.* 2004, 143, 626-637 "The melanocortin receptor subtypes in chicken have high preference to ACTH-derived peptides".
- Makrantonaki, E.; Zouboulis, C. C. *Brit. J. Dermatol.* 2007, 156, 428-432, "Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes".
- 15 Mariappan, M. R.; Fadare, O.; Jain, D. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004, 128, 245-246, "Sebaceous Differentiation in Salivary Glands".
- Mallon, E.; Newton, J. N.; Klassen, A.; Stewart-Brown, S. L.; Ryan, T. J.; Finlay, A. Y. *Brit. J. Dermatol.* 1999, 140, 672-676, "The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires".
- 20 Marqueling A. L.; Zane, L. T. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2005, 24, 92-102, "Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated with Isotretinoin: A Systematic Review".
- Morgan, C; Thomas, R. E.; Ma, W.; Novotny, M. V.; Cone, R. D. *Chem. Senses* 2004a, 29, 111-115, "Melanocortin-5 receptor deficiency reduces a pheromonal signal for aggression in male mice".
- 25 Morgan, C; Thomas, R. E.; Cone, R. D. *Horm. Behav.* 2004b, 45, 58-63, "Melanocortin-5 receptor deficiency promotes defensive behaviour in male mice".
- Morgan, C; Cone, R. D. *Behaviour Genetics* 2006, 36, 291-300, "Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression".
- 30 Mourelatos, K.; Eady, E. A.; Cunliffe, W. J.; Clark, S. M.; Cove, J. H. *Brit. J. Dermatol.* 2007, 156, 22-31, "Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne".
- Nelson, A. M.; Gilliland, K. L.; Cong, Z.; Thiboutot, D. M. *J. Investigative Dermatol.* 2006, 126, 2178-2189, "13-cis-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes".
- Phan, J.; Kanchanapoomi, M.; Liu, P.; Jalian, H.; Gilliland, K.; Nelson, A.; Thiboutot, D.; Kim, J. *J. Investigative Dermatol.* 2007, 127, pS126, "P. acnes induces inflammation via TLR2 and upregulates antimicrobial activity in sebocytes" (Abstract 754, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA).
- 35 Piérard, G. E.; Piérard-Franchimont, T. L. *Dermatologica* 1987, 175, 5-9, "Seborrhoea in Acne-Prone and Acne-Free Patients".
- Plewig G, Jansen T. "Seborrheic dermatitis" en: Freedberg I. M., Eisen A. Z., Wolff K., Austen K. F., Goldsmith L. A., Katz S. I, Fitzpatrick T. B. (redactores), "Dermatology in General Medicine", 5^a ed., New York: McGraw Hill, 1999: 1482-1489.
- 40 Pochi, P. E.; Strauss, J. S. *J. Invest. Dermatol.* 1964, 43, 383-388, "Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne".
- Porter, A. M. W. *J. Royal Soc. Med.* 2001, 94, 236-237, "Why do we have apocrine and sebaceous glands".
- 45 Ringholm, A.; Fredriksson, R.; Poliakova, N.; Yan, Y.-L.; Postlethwait, J. H.; Larhammar, D.; Schiöth, H. B. *J. Neurochem.* 2002, 82, 6-18, "One melanocortin 4 and two melanocortin 5 receptors from zebrafish show remarkable conservation in structure and pharmacology".

- Smith, K. R.; Nelson, A.; Cong, Z.; Thiboutot, D. J. *Investigative Dermatol.* 2007a, 127, pS68, "Iron status affects human sebocyte survival" (Abstract 408, Society for investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA).
- 5 Smith, R. N.; Mann, N. J.; Braue, A.; Makelainen, H.; Varigos, G. A. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007b, 57, 247-256, "The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized investigator-masked, controlled trial".
- Shuster, S. *Lancet* 1976, 7973, 1328-1329 "Biological purpose of acne".
- Simpson, N. B. y Cunliffe, W. J. en Rooks' Textbook of Dermatology, 7^a Ed., 2004, Blackwell Science, Malden Mass, páginas 43.1-43.75, Capítulo 43, "Disorders of the Sebaceous Glands".
- 10 Taylor, A.; Namba, K. *Immunology Cell Biol.* 2001, 79, 358-367, "In vitro induction of CD25+ CD4+ regulatory T cells by the neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone (α -MSH)".
- Thiboutot, D.; Sivarajah, A.; Gilliland, K.; Cong, Z.; Clawson, G. *J. Invest. Dermatol.* 2000, 115, 614-619, "The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells".
- Thody, A. J.; Shuster, S. *Nature* 1973, 245, 207-209, "Possible role of MSH in the mammal".
- 15 Thody, A. J.; Cooper, M. F.; Bowden, P. E.; Shuster, S. *J. Endocrinol.* 1975a, 67, 18P-19P, "The sebaceous gland response to α -melanocyte-stimulating hormone and testosterone".
- Thody, A. J.; Shuster, S. *J. Endocrinol.* 1975b, 64, 503-510, "Control of sebaceous gland function in the rat by α -melanocyte-stimulating hormone".
- Thody, A. J.; Goolamali, S. K.; Burton, J. L.; Plummer, N. A.; Shuster, S. *Brit. J. Dermatol.* 1975c, 92, 43-47, "Plasma β -MSH levels in acne vulgaris".
- 20 Wikberg, J. E. S. *Exp. Opin. Ther. Patents* 2001, 11, 61-76, "Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery".
- Wikberg, J.; Chhajlani, V. US6448032B1, Sep 10 2002, "Human melanocyte stimulating hormone receptor polypeptide and DNA".
- Williams, C; Layton, A. M. *Exp. Rev. Dermatol.* 2006, 1, 429-438, "Treatment of Acne: an update".
- 25 Yamada, T.; Gantz, I. US5622860, Apr. 22 1997, "Genes Encoding Melanocortin Receptors".
- Yaswen, L; Diehl, N.; Brennan, M. B.; Hochgeschwender, U. *Nature Med.* 1999, 5, 1066-1070, "Obesity on the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin".
- Youn, S.-W.; Park, E.-S.; Lee, D.-H.; Huh, C.-H.; Park, K.-C. *Brit. J. Dermatol.* 2005, 153, 919-924, "Does facial sebum secretion really affect the development of acne?"
- 30 Zhang, L; Anthonavage, M.; Huang, Q.; Li, W.-H.; Eisinger, M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003, 994, 154-161, "Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis".
- Zhang, L; Li, W.-H.; Anthonavage, M.; Eisinger, M. *Peptides* 2006, 27, 413-420, "Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation".
- 35 Zouboulis, C. C.; Böhm, M. *Exp. Dermatol.* 2004, 13, 31-35, "Neurocrine regulation of sebocytes - a pathogenetic link between stress and acne".

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

5 en donde:

Y es un grupo de fórmula $-(CR^9R^{10})_n-$;

X es seleccionado del grupo que consiste en $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-(CR^{11}R^{12})_s-$ y $-S(=O)_2-$;

Z es un grupo de fórmula $-(CR^{13}R^{14})_q-$;

10 R^1 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

15 cada uno de R^2 y R^3 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

20 R^4 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} C-enlazado opcionalmente sustituido, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-C(=NR^{16})NR^{17}R^{18}$, SR^{20} , $SC(=O)R^{20}$, SO_2R^{20} , OR^{20} , $ONR^{16}R^{17}$, $OCR^{17}R^{18}R^{20}$, $OC(=O)R^{20}$, $OC(=O)OR^{20}$, $OC(=O)NR^{16}R^{17}$ y $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$;

cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} , hidroxialquilo C_1-C_{12} y haloalquilo C_1-C_{12} , o

25 uno o más de R^{5a} y R^{5b} , cuando se toman junto con uno o más de R^6 , R^7 y R^8 y los átomos a los que están unidos, forman un componente seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

30 cada uno de R^6 , R^7 y R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, alquioxilo C_1-C_{12} , y tio opcionalmente sustituido, o

35 (a) cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos, dos o más de R^6 , R^7 y R^8 forman un componente seleccionado del grupo que consiste en alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, o

(b) uno o más de R^6 , R^7 y R^8 , cuando se toman junto con uno o más de R^{5a} y R^{5b} y los átomos a los que están unidos, forman un componente seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente

sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;

cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido;

- 5 cada uno de R¹¹ y R¹² es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido;

cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OH, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₈, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alquioxilo C₁-C₁₂, y haloalquioxilo C₁-C₁₂, o

- 10 cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, R¹³ y R¹⁴ forman un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂, o

uno de R¹³ y R¹⁴, cuando se toma junto con R¹⁵ o R²⁰ y los átomos a los que están unidos, forman un componente cíclico;

R¹⁵ es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, o

- 15 cada uno de R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, o

dos cualesquiera de R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido, o

- 20 R¹⁵ o R²⁰, cuando se toma junto con uno de R¹³ y R¹⁴ y los átomos a los que están unidos, forman un grupo cíclico;

n es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

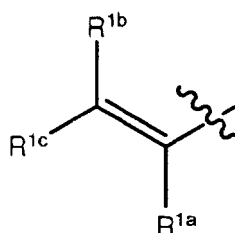
r es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4; y

s es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde R¹ es seleccionado del grupo que consiste en (a) arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, en donde el arilo C₆-C₁₈ es fenilo, bifenilo o naftilo; (b) heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, en donde el heteroarilo C₁-C₁₈ es indol-2-ilo, indol-3-ilo, quinolein-2-ilo, quinolein-3-ilo, isoquinolein-3-ilo, quinoxalin-2-ilo, benzo[b]furan-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-5-ilo, tiazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, furan-2-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo o tiofen-2-ilo; y (c) alquenoilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido de fórmula:

- 30



en donde R^{1a} es seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; y

- 35 cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenoilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinoilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido; y

cada uno de R² y R³ es H o alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la Reivindicación 1 o 2, en donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente H o alquilo

C_1-C_6 ; R^7 es H; cada uno de R^6 y R^8 es independientemente H, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isopropenilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, 2-metil-butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido; y cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente H o alquilo C_1-C_{12} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 4. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , NH_2 y CN; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde X es $-C(=O)-$; Y es CH_2 ; Z es $-(CH_2)_q-$; R^{5a} es H, R^{5b} es H; r es 1; y q es 1, 2, 3 o 4; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 6. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde R^4 es seleccionado del grupo que consiste en H, cicloalquilo C_3-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} , arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} C-enlazado opcionalmente sustituido, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, OR^{16} y $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

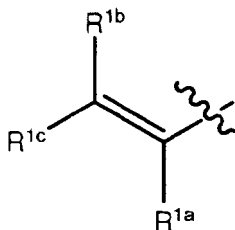
15 7. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 es $C(=O)NR^{16}R^{17}$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según la Reivindicación 7, en donde R^{16} y R^{17} , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, azetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y azepan-1-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. Un compuesto según la Reivindicación 7, en donde cada uno de R^{16} y R^{17} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo y fenilo, o un derivado halogenado de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 10. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es un arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde R^1 es un alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido de fórmula:



30 R^{1a} es seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido; y

35 cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto según la Reivindicación 11, en donde R^{1a} es H; R^{1b} es H; y R^{1c} es arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto según la Reivindicación 12, en donde R^{1c} es fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 14. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde q es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto según la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-3-(2-(guanidinooxi)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 N-(((3S,5S)-3-butil-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- 5 (E)-N-(((3S,5S)-3-butil-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;
 (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-3-oxopropil)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;
 N-(((3S,5S)-3-(3-amino-3-oxopropil)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 (N-(((3S,5S)-3-(ciclohexilmetil)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 (N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- 10 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-fenil-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-fenil-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
- 15 N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletel)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletel)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
 (N-(((3S,5S)-3-bencil-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 (E)-N-(((3S,5S)-3-bencil-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;
 (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-imidazol-4-il)metil)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;
- 20 (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
 (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-(2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
 (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;
- 25 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida;
 (5S,9aS)-5-(2-aminobencil)-2-((E)-3-(4-clorofenil)acriloil)-7-(2,2-difeniletel)hexahidro-1H-imidazo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-ona;
 N-(((3S,5S)-3-(2-aminobencil)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- 30 N-(((3S,5S)-3-butil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida;
 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)bencil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 (N-(((3S,5S)-3-(3-(butil(metil)amino)-3-oxopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 (N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclohexilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
- 35 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletel)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 (6-cloro-N-(((3S,5S)-3-hexil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(4-hidroxi)butil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-metoxietil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
N-(((3S,5S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida; y
6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isobutil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 16. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.