



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

**Delegatura de propiedad Industrial**

**División de Nuevas Creaciones**

**SOLICITUD**

## **PATENTE DE INVENCION**

**21 EXPEDIENTE No**

**03094854**

**54 TÍTULO**

Ligandos para el receptor de  
Melanocortina

**51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

C 07

**71 SOLICITANTE**

The procter y Gamble company

**DOMICILIO**

Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de America

**74 APODERADO**

Jimena Escobar Uribe

**22 BOGOTÁ, D C,**

Octubre 23, 2003



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: **The Procter & Gamble Company**

Dirección: One Procter & Gamble Plaza

Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Ohio  
45202, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Ohio, Estados  
Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO  
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/13340

Fecha Abril 24, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/085925 A2

Fecha Octubre 31, 2002

6 TÍTULO (54)

LIGANDOS PARA EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA.

7

Clasificación Internacional (51)

C 07

A61K 31/33

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

de América

(32) Fecha

Abril 25, 2001

(31) Número de Solicitud

60/286,610

9

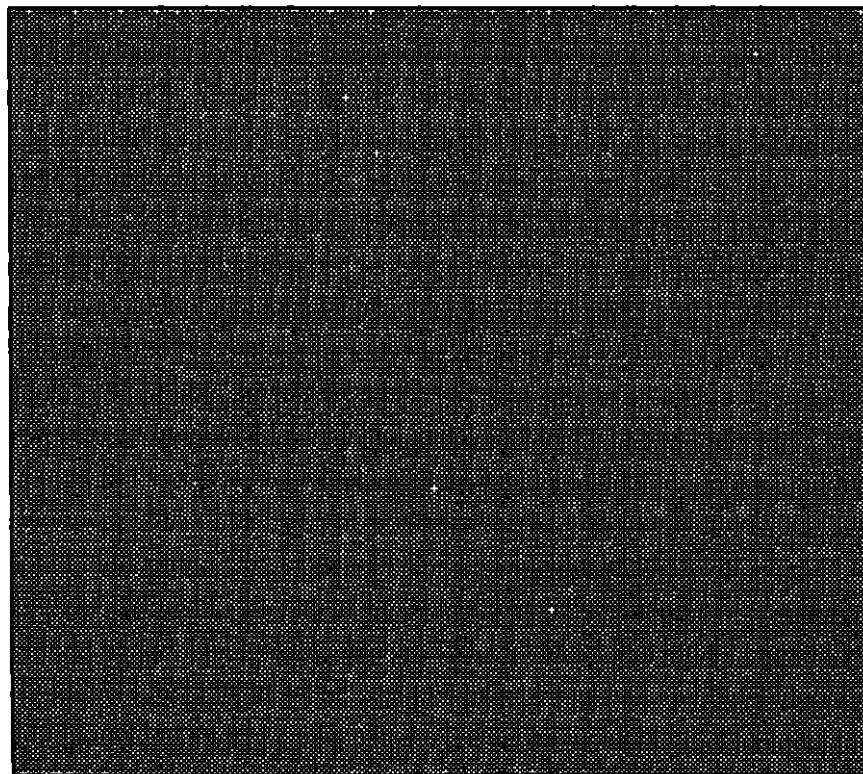
Comprobante de pago No. 03 - 74.644

Fecha

Octubre 14, 2003

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 15.698
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 15.698
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

## 11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12. Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

*Jimena Escobar Uribe*

C.C. 99.779.452 DE USQUÉN T.P. 68.220

As. 2508/PCT

2598

Superintendencia de Comercio  
Radicacion: 03094854 00000000  
Fecha (AMP): 2003-10-24 14:15:46  
Folios: 239  
Tramite: 011 PAT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 74,644  
FECHA : OCTUBRE 14 DE 2003

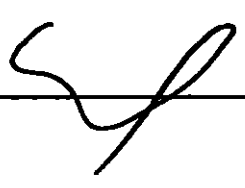
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 8809847  | 10/10/2003 | 8,639,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. HISTORICO           | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 400,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

## **ANEXOS**

### **INVENTORES**

1. ) **MAZUR, Adam Wieslaw**  
( Mason, Ohio, 45040 Estados Unidos de América );
  2. ) **TIAN, Xinrong**  
( Mason, Ohio, 45040 Estados Unidos de América );
  3. ) **HU, Xiufeng Eric**  
( Cincinnati, Ohio, 45242 Estados Unidos de América );
  4. ) **EBETINO, Frank Hallock**  
( Cincinnati, Ohio, 45249 Estados Unidos de América ).
-

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**LIGANDOS PARA EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA**".

Clase: C 07



**JIMENA ESCOBAR URIBE**

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

---

# APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

## CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. September 26, 2003

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 143635

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



*J. Kenneth Blackwell*  
J. Kenneth Blackwell  
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.

# P&G

I, Judith Bozile, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies of the original documents they purport to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA )

STATE OF OHIO )

COUNTY OF HAMILTON )

The 28<sup>th</sup> day of August 2003.

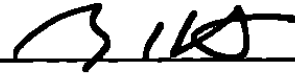
  
JUDITH BOZILE  
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO  
MY COMMISSION EXPIRES  
APRIL 28, 2004



STATE of OHIO }  
COUNTY OF HAMILTON } ss.

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,  
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that  
JUDITH BOZILE Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at  
the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,  
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by  
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement  
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and  
ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and  
verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the  
filing of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my  
official seal this 15TH day of SEPTEMBER, 2003

 **GREGORY HARTMANN**  
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio

87

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we; the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled Melanocortin Receptor Ligands, Attorney's Docket No. 8529P and filed in the United States Patent Office as Number 60/ 286,160 on April 25, 2001 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Frank Hallock Ebetino of Cincinnati, County of Hamilton, State of Ohio;  
Xiufeng Eric Hu of Cincinnati, County of Hamilton, State of Ohio;  
Adam Wieslaw Mazur of Cincinnati, County of Hamilton, State of Ohio;  
Xinrong (NMN) Tian of Loveland, County of Hamilton, State of Ohio;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; Procter & Gamble de Mexico; and Procter & Gamble de Venezuela) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number \_\_\_\_\_ (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Frank Hallock Ebetino

5/16/01  
Date

State of Ohio

County of Hamilton

88

On this 16<sup>th</sup> day of May, 2001, before me personally appeared Frank Hallock Ebetino, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer  
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER  
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO  
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

Xiufeng Eric Hu  
Xiufeng Eric Hu

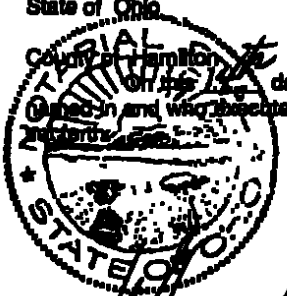
5-14-2001  
Date

State of Ohio

County of Hamilton

SS

On this 14th day of May, 2001, before me personally appeared Xiufeng Eric Hu, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER  
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO  
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

Linda Ruth Schroer  
Notary Public/Witness

Adam Wieslaw Mazur  
Adam Wieslaw Mazur

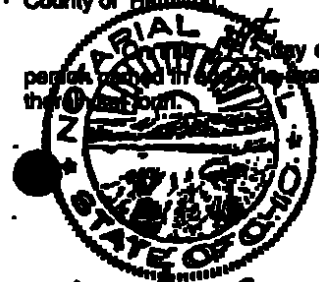
5-14-2001  
Date

State of Ohio

County of Hamilton

SS

On this 14th day of May, 2001, before me personally appeared Adam Wieslaw Mazur, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER  
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO  
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

Linda Ruth Schroer  
Notary Public/Witness

Xinrong Tian  
Xinrong Tian

5-14-2001  
Date

State of Ohio

County of Hamilton

SS

On this 14th day of May, 2001, before me personally appeared Xinrong Tian, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer  
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER  
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO  
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

## GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled Melanocortin Receptor Ligands, Attorney's Docket No. 8529M and filed in the United States Patent Office as Number 10/121,874, on April 12, 2002 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Wieslaw Adam Mazur of 3680 Emery Lake Lane, Mason, Ohio 45040;  
 Xinrong (NMN) Tian of 4392 North Mallard Cove, Mason, OH 45040;  
 Xiubeng Eric Hu of 4007 Hillside Drive, Cincinnati, OH 45242;  
 Frank Hallock Ebelino of 11240 Acreewood Drive, Cincinnati, OH 45249;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Clairol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 10/121,874 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Wieslaw Adam Mazur  
 Wieslaw Adam Mazur

5-3-02

Date

State of Ohio

County of Warren

} ss

On this 3rd day of May, 2002, before me personally appeared Wieslaw Adam Mazur, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer  
 Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER  
 NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO  
 MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

10  
11

Xinrong (NMN) Tian  
Xinrong (NMN) Tian

5/3/2002  
Date

State of Ohio

County of Warren

} SS

On this 3rd day of May, 2002, before me personally appeared Xinrong (NMN) Tian, to me known to be the person named above who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer  
Notary Public/Witness  
LINDA RUTH SCHROER  
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO  
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

Xiufeng Eric Hu  
Xiufeng Eric Hu

05/03/2002  
Date

State of Ohio

County of Warren

} SS

On this 3rd day of May, 2002, before me personally appeared Xiufeng Eric Hu, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer  
Notary Public/Witness  
LINDA RUTH SCHROER  
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO  
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

Frank Hallock Ebetino  
Frank Hallock Ebetino

5/8/02  
Date

State of Ohio

County of Warren

} SS

On this 8th day of May, 2002, before me personally appeared Frank Hallock Ebetino, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer  
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER  
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO  
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

REVISED: April 3, 2002

TOTAL P.03

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/085925 A2

(51) International Patent Classification<sup>2</sup>: C07K

MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/US02/13340

(22) International Filing Date: 24 April 2002 (24.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(30) Priority Data:  
60/286,610 25 April 2001 (25.04.2001) US

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY  
[US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventors: MAZUR, Adam, Wieslaw; 3680 Emory Lake Lane, Mason, OH 45040 (US). TIAN, Xiarong; 4393 North Mallard Cove, Mason, OH 45040 (US). HU, Xinfeng, Eric; 10678 Indianwood Drive, Cincinnati, OH 45242 (US). EBETINO, Frank, Hallock; 11349 Acrowood Drive, Cincinnati, OH 45249 (US).

(74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217-1087 (US).

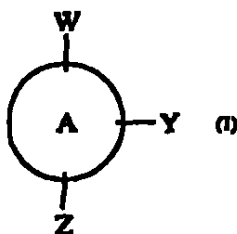
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MELANOCORTIN RECEPTOR LIGANDS



(57) Abstract: Disclosed are MC-3/MC-4 receptor ligands, the ligands having the formula (1) wherein A is a conformationally restricted ring system selected from the group consisting of: a) non-aromatic carbocyclic rings; b) aromatic carbocyclic rings; c) non-aromatic heterocyclic rings; d) aromatic heterocyclic rings; wherein said rings comprises from 5 to 8 atoms; and W is a unit which preferably comprises D-1-fluorophenylalanine, Y comprises a heteroatom, and Z comprises an aromatic carbocyclic ring. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the ligands of the invention as well as methods of treating diseases mediated through MC-3/MC-4 receptors.

## **LIGANDOS PARA EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA**

### **REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional con el número de serie 60/286.610, presentada el 25 de abril de 2001, de conformidad con el Título 35, 119(e) del Código de Estados Unidos.

### **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a ligandos para el receptor de melanocortina (MC) que tienen un elemento de anillo restringido por conformación que brinda una actividad mejorada. Estos ligandos preferentemente muestran selectividad por los receptores de MC-3 o MC-4, o ambos, con respecto a otros receptores de melanocortina (en particular con respecto al receptor de MC-1) y son adecuados para usarlos en composiciones farmacéuticas y en métodos de tratamiento.

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los péptidos melanocortina (melanocortinas) son hormonas peptídicas naturales en animales y seres humanos que se ligan a los receptores de MC y los estimulan. La  $\alpha$ -MSH (siglas en inglés de "Melanocyte Stimulating Hormone", es decir, hormona estimuladora de melanocitos),  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH, ACTH (siglas en inglés de "Adrenocorticotropic Hormone", es decir, hormona adrenocorticotropa) y sus fragmentos

peptídicos son ejemplos de melanocortinas. A la MSH se le conoce principalmente por su capacidad para regular la pigmentación periférica, mientras que a la ACTH se le conoce por inducir la esteroidoneogénesis. Los péptidos melanocortina también efectúan la mediación en otros efectos fisiológicos diversos. Se ha informado que afectan la motivación, el aprendizaje, la memoria, la conducta, la inflamación, la temperatura corporal, la percepción del dolor, la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, el tono vascular, la natriuresis, la irrigación sanguínea del cerebro, el crecimiento y reparación de nervios, el desarrollo de la placenta, la síntesis y liberación de aldosterona, la liberación de tiroxina, la espermatogénesis, el peso ovárico, la secreción de prolactina y de FSH, el sangrado uterino en mujeres, la secreción de sebo y feromonas, la actividad sexual, la erección del pene, los niveles de glucosa en la sangre, el crecimiento intrauterino del feto, el efecto de la alimentación en la conducta, así como otros procesos relacionados con el parto.

Los dos receptores de MC-4 y MC-3 se han localizado en el hipotálamo, una región del cerebro que se piensa que cumple un papel en la modulación de la conducta alimentaria. Se ha demostrado que los compuestos que muestran selectividad por los receptores de MC-3/MC-4 alteran la ingesta de alimentos después de la inyección intracerebroventricular y periférica en roedores. De manera específica, se ha mostrado que los agonistas reducen la alimentación, en tanto que se ha demostrado que los antagonistas la hacen aumentar. Se ha definido el papel de los receptores de MC-4 y MC-3 en el control de la regulación del peso corporal en los mamíferos. Se cree que el receptor de MC-3 incide en la eficiencia alimenticia y la distribución o reparto de los depósitos energéticos en la grasa, en tanto que el receptor de MC-4 regula la ingesta de alimentos

y posiblemente el gasto energético. De este modo, parece que estos subtipos de receptores reducen el peso corporal por medio de rutas distintas y complementarias. Por ello, los compuestos que estimulan tanto al receptor de MC-3 como al de MC-4 quizá tengan un mayor efecto de pérdida de peso que los que son selectivos, ya sea para el receptor de MC-3 o el de MC-4.

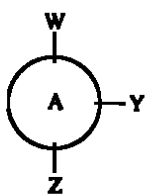
Se reconoce que los trastornos del peso corporal tales como la obesidad, la anorexia y la caquexia son cuestiones de salud pública de gran importancia en muchos lugares, de modo que se necesitan compuestos y composiciones farmacéuticas que puedan tratar estos trastornos.

Los solicitantes han descubierto una clase de compuestos que, de manera sorpresiva, tienen una gran afinidad con los subtipos de receptores de MC-4 o MC-3, o ambos, y que normalmente son selectivos de estos receptores de MC con respecto a otros subtipos de receptores de melanocortina, en particular para el subtipo MC-1.

### **SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una clase de compuestos que son ligandos para los receptores de MC-3 o MC-4, o ambos, y que contienen un anillo de 5 a 8 átomos, el cual, por conformación, restringe la orientación de las tres unidades colgantes.

Los compuestos de la presente invención incluyen todas las formas enantioméricas y diasterioméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, y dichos compuestos tienen la fórmula:

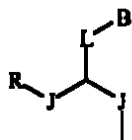


donde A es un sistema de anillos restringidos por conformación,  
seleccionados del grupo que consta de:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos,
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos y
- d) anillos heterocíclicos aromáticos,

caracterizado porque los anillos contienen de 5 a 8 átomos;

W es una unidad colgante que tiene la fórmula:



caracterizada además porque R se selecciona del grupo que consta de:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos,
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos y
- d) anillos heterocíclicos aromáticos,

los anillos contienen de 3 a 12 átomos;

J se selecciona del grupo que consta de:

- i)  $-\text{C}(\text{R}'')_d\text{--}$ ; caracterizado porque cada  $\text{R}''$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ ,  $-\text{SUB}$ , dos unidades  $\text{R}''$  pueden tomarse juntas con un átomo de oxígeno para formar una unidad carbonilo, dos unidades  $\text{R}''$  de cualquier unidad J o una unidad  $\text{R}''$  y una unidad  $\text{R}'$  de una unidad T pueden tomarse juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado, un anillo bicíclico o un anillo espiroanular que contiene de 3 a 7 átomos; el Índice d vale 1 ó 2 y el Índice k vale 1 ó 2;
- ii)  $-\text{N}^{\cdot\cdot}\text{--}$ ;
- iii)  $-\text{NR}'\text{--}$ ; caracterizada porque  $\text{R}'$  es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{--C}_8$  o una unidad SUB;
- iv)  $-\text{O}\text{--}$ ;
- v)  $-\text{S}\text{--}$ ;
- vi)  $-\text{P}(\text{O})\text{--}$  o  $-\text{P}(\text{O})_2\text{--}$ ;
- vii) y mezclas de los mismos.

L es una unidad de enlace adecuada, en lo sucesivo denominada también unidad enlazante;

B comprende una unidad seleccionada del grupo que está formado por:

- a) hidrógeno,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir,
- c) anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir y
- d) mezclas de los mismos,

Y es una unidad colgante que comprende al menos un heteroátomo,

Z es una unidad colgante que comprende una entidad de anillo aromático o una de anillo no aromático.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden los ligandos para receptor de MC-3 o receptor de MC-4, o ambos, descritos en la presente, los ligandos tienen una gran afinidad y selectividad con los subtipos de receptor de MC-3 o de MC-4, o ambos, con respecto al subtipo de receptor de MC-1.

Estos y otros objetos, particularidades y ventajas serán evidentes para las personas de habilidad ordinaria en la técnica, a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones anexas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones de la presente se indican en peso, a menos que se especifique otra cosa. Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C), a menos que se especifique otra cosa. Todos los documentos citados se consideran incorporados en este documento, en la parte relevante, como referencia.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a ligandos para receptor. La clase de péptidos melacortina (MC) efectúa la mediación en una amplia variedad de efectos fisiológicos. Los péptidos sintéticos y los miméticos de péptido, estos últimos también denominados péptidos miméticos, modulan la interacción de los ligandos para MC naturales y tienen grados variables de selectividad y ligamiento. La presente invención está dirigida a ligandos que son selectivos para el receptor de MC-4 o que son selectivos tanto para el receptor de MC-4 como para el de MC-3, al mismo tiempo que minimiza la interacción en los receptores de MC-1, MC-2 y MC-5.

Con sorpresa se ha descubierto que al restringir por conformación la rotación a lo largo de un enlace peptídico clave se obtienen ligandos para receptor que tienen una mejor selectividad y ligamiento. La clave de la presente invención es el descubrimiento de que una estructura restringida por conformación puede comprender isoósteres estructurales en varias modalidades, *entre otras*, anillos de 5 y 6 miembros así como enlaces químicos que simplemente restringen la rotación del enlace peptídico normal.

Aunque no se procura limitarse por la teoría, una vez que se fija la rotación del péptido o del péptido mimético, las entidades agregadas que resultan empiezan a diferenciarse entre sí conforme se relacionan con sus funciones biológicas y fisiológicas. Las unidades o entidades agregadas de la estructura de anillo principal se describen aquí como "unidades colgantes W" o "unidades", las "unidades colgantes Y" o "unidades que tienen una entidad básica, una entidad de nitrógeno cuaternario o mezclas de las mismas" y "unidades colgantes Z". A estas unidades se les llama así porque ello contribuye no sólo a diferenciar su funcionalidad potencial, sino también sirven de dispositivos mnemónicos que ayudan al encargado de la formulación a conceptualizar el alcance y las modalidades que se describen en la presente. Por lo tanto, las unidades convenientemente descritas como unidades (unidades colgantes W) pueden desempeñar una o más funciones para producir la respuesta biológica o fisiológica deseada. El alcance de la presente invención no está limitado por esta necesidad de diferenciar los apéndices en aras de definir claramente las fronteras y límites de cada grupo, unidad o entidad.

Por lo que se refiere al término "aminoácido", aquellos con habilidad ordinaria en la técnica reconocerán que este término se refiere a los elementos que son constituyentes naturales de péptidos, enzimas y

afines, así como a sus variantes no naturales. La siguiente es una lista no limitativa de aminoácidos comunes, junto con sus abreviaturas y códigos de una sola letra: alanina (Ala, A), arginina (Arg, R), asparagina (Asp, N), ácido aspártico (Asp, D), cisteína (Cys, C), ácido glutámico (Glu, Q), glutamina (Gln, E), glicina (Gly, G), histidina (His, H), isoleucina (Ile, I), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K), metionina (Met, M), fenilalanina (Phe, F), prolina (Pro, P), serina (Ser, S), treonina (Thr, T), triptofano (Trp, W), tirosina (Tyr, Y), valina (Val, V). Otros aminoácidos no naturales incluyen p-benzoil-fenilalanina (Bpa),  $\beta$ -(1-naftil)-alanina (1-Nal),  $\beta$ -(2-naftil)-alanina (2-Nal),  $\beta$ -ciclohexilalanina (Cha), 3,4-diclorofenilalanina (3,4-Dcp), 4-fluorofenil-alanina (4-Fpa), 4-nitrofenilalanina (4-Npa), 2-tienilalanina (Tha), ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico (Tic), 3-benzotienilalanina (3-Bal), 4-cianofenilalanina (4-Ypa), 4-yodofenilalanina (4-Ipa), 4-bromofenilalanina (4-Rpa), 4,4'-bifenilalanina (Bip), omitina (Om), sarcosina (Sar), pentafluorofenilalanina (Pfp) y  $\beta,\beta$ -difenilalanina (Dip). Para los fines de la presente invención, a menos que se indique otra cosa, los aminoácidos están en la forma L (levógira). Para los aminoácidos comunes, la forma D se indica mediante la abreviatura de una sola letra en minúscula, por ejemplo, la D-alanina es "a", la D-treonina es "t", etc.

Para los fines de la presente invención, cuando se describan modalidades o ejemplos particulares, una o más unidades podrán estar identificadas o resaltadas por medio de un asterisco, por ejemplo, R\*, J\*. Esto sirve sólo para delimitar una unidad de otra y hacer hincapié en que el ejemplo está enfocado en los cambios o iteraciones de esa unidad específica. Por ejemplo, cada unidad J, ya sea J o J\*, puede comprender los mismos elementos, aunque para un ejemplo particular, el enfoque está en el

valor de las unidades J.

#### Unidades sustituidas. -SUB

Las unidades SUB son unidades con capacidad para reemplazar átomos de hidrógeno. En esta especificación se usa el término "sustituido" y, para los fines de la presente invención, el término "sustituido" se define como "el reemplazo o sustitución de un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno o tres átomos de hidrógeno de un átomo de carbono para formar una entidad, o la sustitución o reemplazo de los átomos de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes para formar una entidad". Por ejemplo, una unidad sustituida que necesita reemplazar un solo átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y afines. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y afines. Un reemplazo de tres hidrógenos incluye ciano y afines. En la presente especificación, el término "sustituido" se usa para indicar que una entidad, *entre las que se incluyen*: un anillo aromático, una cadena alquímica, etc., puede tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un sustituyente. Por ejemplo, el 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido" y el 3-guanidinopropilo es una "unidad alquímica de C<sub>3</sub> sustituida". El término "-SUB", que se usa para indicar un sustituto de hidrógeno, es una unidad que tiene la capacidad de unirse al hidrógeno, *entre otros*, hidroxilo, carbonilo.

A continuación se proporcionan ejemplos no limitativos de entidades que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en el carbono para formar unidades -SUB:

- i) -NHCOR<sup>30</sup>,
- ii) -COR<sup>30</sup>,
- iii) -COOR<sup>30</sup>,

- iv)  $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ ,
- v)  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,
- vi)  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,
- vii)  $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ ,
- viii)  $-\text{NHC}_6\text{H}_5$ ,
- ix)  $=\text{CHC}_6\text{H}_5$ ,
- x)  $-\text{CON}(\text{R}^{30})_2$ ,
- xi)  $-\text{CONHNH}_2$ ,
- xii)  $-\text{NHCN}$ ,
- xiii)  $-\text{OCN}$ ,
- xiv)  $-\text{CN}$ ,
- xv) F, Cl, Br, I y las mezclas de los mismos,
- xvi)  $=\text{O}$ ,
- xvii)  $-\text{OR}^{30}$ ,
- xviii)  $-\text{NHCHO}$ ,
- xix)  $-\text{OH}$ ,
- xx)  $-\text{NHN}(\text{R}^{30})_2$ ,
- xxi)  $=\text{NR}^{30}$ ,
- xxii)  $=\text{NOR}^{30}$ ,
- xxiii)  $-\text{NHOR}^{30}$ ,
- xxiv)  $-\text{CNO}$ ,
- xxv)  $-\text{NCS}$ ,
- xxvi)  $=\text{C}(\text{R}^{30})_2$ ,
- xxvii)  $-\text{SO}_3\text{M}$ ,
- xxviii)  $-\text{OSO}_3\text{M}$ ,
- xxix)  $-\text{SCN}$ ,
- xxx)  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}^{30}$ ,

xxxi)  $-P(O)(R^{30})R^{30}$ ,

xxxii)  $-P(O)(OH)_2$ ,

xxxiii)  $-SO_2NH_2$ ,

xxxiv)  $-SO_2R^{30}$ ,

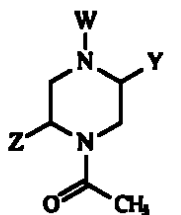
xxxv)  $-NO_2$ ,

xxxvi)  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,

xxxvii) y las mezclas de las mismas,

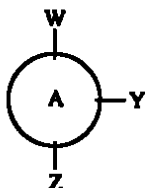
caracterizadas además porque  $R^{30}$  es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $C_1$ - $C_{20}$ , arilo de  $C_6$ - $C_{20}$ , alquilenarilo de  $C_7$ - $C_{20}$  y mezclas de los mismos; M es hidrógeno o un catión formador de sales. Los cationes formadores de sales incluyen: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio y afines. Los ejemplos no limitativos de una unidad alquilenarilo incluyen bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-fenilpropilo. Como se describirá más adelante en este documento, las unidades definidas en la presente como "unidades sustituidas con capacidad para formar una unión de hidrógeno" son las unidades -SUB', los ejemplos de éstas incluyen hidroxilo y carbonilo.

Con fines ilustrativos, el siguiente es un anillo restringido por conformación que tiene unidades W, Y y Z unidas al mismo, así como una unidad SUB sustituida. En este ejemplo, -SUB es un acetato (grupo (ii) donde  $R^{30}$  es metilo):



Para los propósitos de la presente invención, la sustitución de un átomo de hidrógeno puede realizarse en la cadena de hidrocarbilo principal o en una cadena lateral.

Los ligandos restringidos por conformación de la presente invención incluyen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, como se describe más adelante en la presente; dichos ligandos tienen la fórmula:



donde A es un sistema de anillos restringidos por conformación seleccionados del grupo que consta de:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos,
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos,
- d) anillos heterocíclicos aromáticos,

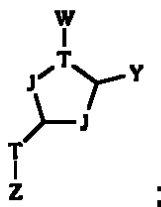
caracterizada además porque los anillos contienen de 5 a 8 átomos. El encargado de las formulaciones puede seleccionar cualquiera de estos cuatro tipos de sistemas de anillos. Para los propósitos de la presente invención, el término "anillo carbocíclico" se define como "cualquier anillo que sólo comprenda átomos de carbono". Los átomos de carbono pueden estar unidos a los átomos de hidrógeno, por ejemplo, como en el caso de los

24  
25

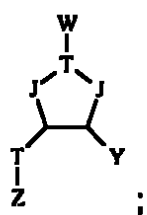
anillos de ciclohexanilo, o dos o más uniones pueden tomarse junto con un heteroátomo, por ejemplo, y un átomo de oxígeno para formar una entidad carbonilo. También pueden estar ausentes dos átomos de hidrógeno adyacentes, formando de ese modo un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes, por ejemplo, un anillo de ciclohexenilo. Los anillos pueden estar sustituidos por cualquier número de otros átomos además de las 3 unidades W, X e Y descritas más adelante en este documento. Para los propósitos de la presente invención, el término "anillo heterocíclico" se define en la presente "como un anillo que comprende al menos un átomo, nitrógeno, *entre otros*, diferente del carbono". Los ejemplos no limitativos de anillos heterocíclicos incluyen, piperidina, cetopiperazina, cetodiazepina, prolina, piperazina, pirrolina y pirrolidona.

Las modalidades no limitativas de anillos no aromáticos, carbocíclicos y heterocíclicos incluyen:

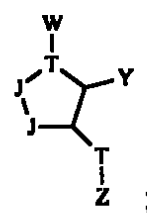
a)



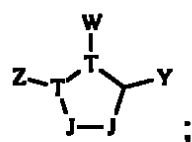
b)



c)

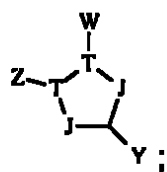


d)

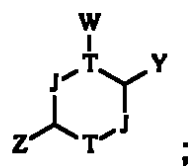


e)

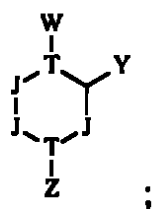
22  
22



f)

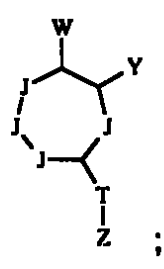


g)

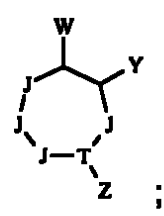


h)

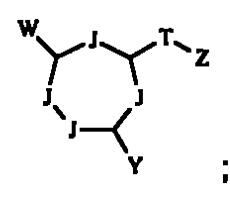
27  
26



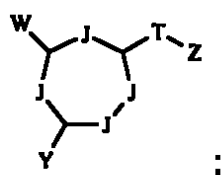
i)



j)



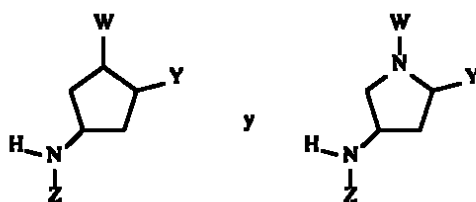
k)



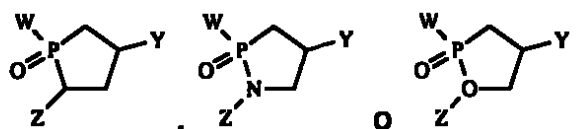
donde las unidades W, Y y Z se describen más adelante en este documento;

T se selecciona del grupo que consta de:

- i)  $-C(R')_d-$ ; donde cada R' es, independientemente hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $C_1-C_6$ , -SUB y mezclas de los mismos, d es un índice que tiene el valor de 1 ó 2;
- ii)  $-\overset{!}{N}-$ ,
- iii)  $-NR'-$ ; caracterizada porque R' es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $C_1-C_6$ , -SUB o una unidad W, Y o Z; en varias modalidades R' es hidrógeno, entre los ejemplos no limitativos de éstos se incluyen los análogos restringidos por conformación con anillos que tienen la fórmula:

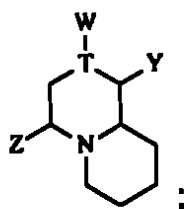


- iv) -O-,
- v) -S-,
- vi) -P(O)-; por ejemplo, en conjunción con los análogos restringidos por conformación con anillos que tienen la fórmula:

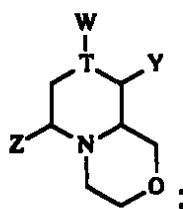


J se selecciona del grupo que consta de:

- i)  $-\text{C}(\text{R}'')_d\text{--}$ ; donde cada  $\text{R}''$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ , -SUB, se pueden tomar juntas dos unidades  $\text{R}''$  junto con un átomo de oxígeno para formar una unidad carbonilo, dos unidades  $\text{R}''$  de cualquier unidad J o una unidad  $\text{R}''$  y una unidad  $\text{R}'$  de una unidad T pueden tomarse juntas para formar un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico fusionado, un anillo biciclo o un anillo espiroanular que comprende de 3 a 7 átomos; el índice d tiene el valor de 1 ó 2, el índice k tiene el valor de 1 ó 2; en una modalidad, al menos una unidad J comprende la entidad  $-\text{CF}_2-$ ; en otras modalidades, J tiene la fórmula  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$  y mezclas de los mismos, las modalidades de anillo fusionado de J incluyen anillos restringidos por conformación que tienen la fórmula:



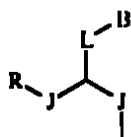
no obstante, R<sup>n</sup> puede formar anillos heterocíclicos, por ejemplo, un éter cíclico que tiene la fórmula:



- ii)  $\text{-}\overset{\text{I}}{\text{N}}\text{-}$ ,
- iii)  $\text{-NR}'\text{-}$ ; caracterizada además porque R' es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o una unidad SUB,
- iv)  $\text{-O-}$ ,
- v)  $\text{-S-}$ ,
- vi)  $\text{-P(O)-}$  o  $\text{-P(O)}_2\text{-}$ ; por ejemplo, junto con otras unidades J o T pueden formar entidades que tienen la fórmula  $\text{-OP(O)-}$ ,  $\text{-OP(O)R}^{30}\text{-}$ ,  $\text{-OP(O)O-}$ , o  $\text{-OP(O)R}^{30}\text{O-}$ ,
- vii) y mezclas de los mismos.

### Unidades colgantes W

Las unidades W de la presente invención proporcionan una primera unidad colgante unida al anillo restringido por conformación. En general, la unidad W tiene la fórmula:



caracterizada porque J es la misma que se definió anteriormente. Las unidades W de la presente invención tienen varios aspectos que, *entre otros*, se refieren a la elección de la unidad B, a la selección de las unidades que comprenden la cadena principal de la unidad W y la elección de la unidad R.

### Unidades R

R se selecciona del grupo que consta de:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos sustituidos o sin sustituir,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir,
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos sustituidos o sin sustituir,
- d) anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir,

donde los anillos contienen de 3 a 12 átomos. Los ejemplos no limitativos de anillos carbocíclicos aromáticos y no aromáticos incluyen: ciclopropilo,

ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexano, ciclohexenilo, cicloheptanilo, biciclo-[0.1.1]-butanilo, biciclo-[0.1.2]-pentanilo, biciclo-[0.1.3]-hexanilo (thujanilo), biciclo-[0.2.2]-hexanilo, biciclo-[0.1.4]-heptanilo (caranilo), biciclo-[2.2.1]-heptanilo (norboranilo), biciclo-[0.2.4]-octanilo (cariofilenilo), espiropentanilo, dicitlopentanespiranilo, decalinilo, fenilo, bencilo, naftilo, indenilo, 2H-indenilo, azulenilo, fenantrenilo, antracenilo, fluorenilo, acenaftilenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y afines. Los ejemplos no limitativos de anillos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos incluyen: pirrolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, 2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-piran-2-ona-ilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, 4H-1,2-diazepinilo, indenilo, 2H-indenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, 3H-indolilo, 1H-indolilo, benzoxazolilo, 2H-1-benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinoxalinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, benzimidazolilo y afines. Cada uno de estos anillos se puede sustituir en forma adecuada por una o más unidades -SUB.

En una modalidad de la presente invención, las unidades R son fenilo y anillos de fenilo sustituido, *entre otros se incluyen*, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-clorofenilo y 4-hidroxifenilo.

En otra modalidad de la presente invención, las unidades R incluyen anillos que se seleccionan del grupo que consta de fenilo,  $\alpha$ -naftilo,  $\beta$ -naftilo, 1-quinolinilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo, 8-quinolinilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1-piridinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo, sustituidos o sin

sustituir.

Otra modalidad comprende unidades R que son fenilo,  $\alpha$ -naftilo o  $\beta$ -naftilo.

### Unidades L

L es un grupo enlazante que sirve para unir dos o más unidades de los ligandos para receptor restringidos por conformación. La siguiente definición de las unidades L se aplica a los grupos enlazantes en toda la presente invención. Los grupos enlazantes de la presente invención pueden incluir cualesquiera átomos o grupos de átomos que unen en forma adecuada dos o más unidades. Un ejemplo de una clase de unidad L adecuada se refiere a la clase de unidades enlazantes de "unión péptida, de unidad carbonilo y de carbonilo modificado". En una o más modalidades de la presente invención, las unidades L pueden no estar presentes.

Algunos ejemplos no limitativos de unidades L de esta clase de unión péptida, de unidad carbonilo y de carbonilo modificado son unidades que se seleccionan del grupo que consta de:

- i)  $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{]}_p-$ , donde p va desde 0 hasta 12,
- ii)  $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{]}_p(\text{CH}=\text{CH})_q-$ , donde p va desde 0 hasta 12 y q va desde 1 hasta 6,
- ii)  $-(\text{R}^{12})_x\text{C}(\text{X})(\text{R}^{12})_x-$ ,
- iii)  $-\text{C}(\text{X})\text{NR}^{11}-$ ,
- iv)  $-\text{C}(\text{X})\text{R}^{12}\text{C}(\text{X})-$ ,
- v)  $-\text{C}(\text{X})\text{NR}^{11}\text{C}(\text{X})-$ ,
- vi)  $-\text{C}(\text{X})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}\text{NR}^{11}\text{C}(\text{X})-$ ,
- vii)  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{X})-$ ,

- viii)  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{X})\text{NR}^{11}-$ ,
- ix)  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{X})\text{R}^{12}\text{NR}^{11}-$ ,
- x)  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}\text{C}(\text{X})\text{NR}^{11}-$ ,
- xi)  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{X})\text{R}^{12}\text{C}(\text{X})\text{O}-$ ,
- xii)  $-\text{OC}(\text{X})\text{R}^{12}\text{C}(\text{X})\text{NR}^{11}-$ ,
- xiii)  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{X})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}-$ ,
- xiv)  $-\text{R}^{12}\text{NR}^{11}\text{C}(\text{X})\text{NR}^{11}-$ ,
- xv)  $-\text{R}^{12}\text{NR}^{11}\text{C}(\text{X})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}-$ ,
- xvi)  $-\text{NR}^{11}-$ ,
- xvii)  $-\text{R}^{12}\text{NR}^{11}-$ ,
- xix)  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}-$ ,
- xx)  $-\text{NR}^{11}\text{N}=\text{N}-$ ,
- xxi)  $-\text{NR}^{11}\text{NR}^{11}-$
- xxii)  $-\text{OR}^{12}-$ ,
- xxiii)  $-\text{R}^{12}\text{O}-$ ,
- xxii)  $-(\text{R}^{12})_t\text{OC}(\text{O})(\text{R}^{12})_t-$ ,
- xxiii)  $-(\text{R}^{12})_t\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{12})_t-$ ,
- xxiv)  $-(\text{R}^{12})_t\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{12})_t-$ ,
- xxv)  $-\text{S}-$ ,
- xxvi)  $-(\text{R}^{12})_t\text{S}(\text{R}^{12})_t-$ ,
- xxvii)  $-(\text{R}^{12})_t\text{S}(\text{X})(\text{R}^{12})_t-$ ,
- xxviii)  $-(\text{R}^{12})_t\text{S}(\text{X})_2(\text{R}^{12})_t-$ ,
- xxix)  $-(\text{R}^{12})_t\text{NR}^{11}\text{S}(\text{X})(\text{R}^{12})_t-$ ,
- xxx)  $-(\text{R}^{12})_t\text{S}(\text{X})\text{NR}^{11}(\text{R}^{12})_t-$ ,
- xxxi)  $-(\text{R}^{12})_t\text{NR}^{11}\text{S}(\text{X})_2(\text{R}^{12})_t-$ ,
- xxxii)  $-(\text{R}^{12})_t\text{S}(\text{X})_2\text{NR}^{11}(\text{R}^{12})_t-$ ,

donde  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ , hidroxilo, -SUB

o mezclas de los mismos;  $R^{12}$  es alquileo lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, de  $C_1$ - $C_{16}$ , fenileno sustituido o sin sustituir, o mezclas de los mismos, o se pueden tomar juntas una unidad  $R^{11}$  y una  $R^{12}$  para formar un anillo; X es oxígeno, azufre,  $=NR^{11}$  y mezclas de los mismos; t es 0 ó 1.

Lo que sigue se refiere a una modalidad de unidades L:

- i)  $-C(O)NH-$ ,
- ii)  $-C(O)NHC(O)-$ ,
- iii)  $-NHC(O)-$ ,
- iv)  $-NH-$ ,
- v)  $-(CH_2)_bNH-$ ; donde b va desde 1 hasta 3,
- vi)  $-NH(CH_2)_b-$ ; donde b va desde 1 hasta 3.

Lo que sigue se refiere a otra modalidad de unidades L:

- i)  $-(CH_2)_p-$ , donde p va desde 0 hasta 12,
- ii)  $-C(O)-$ ,
- iii)  $-(CH_2)_bNH-$ ; donde b va desde 1 hasta 3.

Otras modalidades de la presente invención pueden usar sólo a la entidad  $-NH-$  como unidad enlazante, en tanto que modalidades adicionales utilizan tanto  $-C(O)NH-$  como  $-NHC(O)-$ . Otras modalidades adicionales se seleccionan igualmente de las siguientes unidades L:

- i)  $-C(O)NH-$ ,
- ii)  $-NHC(O)-$ ,
- iii)  $-NH-$ .

Otras modalidades pueden comprender una combinación de unidades L carbonilo y carbonilo modificado, por ejemplo, unidades que tienen la fórmula:

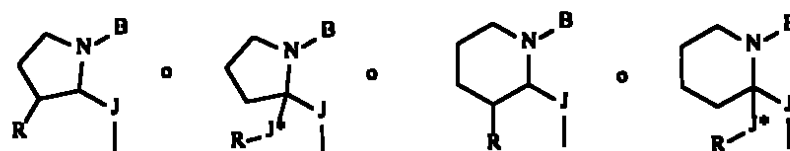
- i)  $-C(O)-$ ,
- ii)  $-C(=NH)-$ ,

- iii)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,
- iv)  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}-$ ,
- v)  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ,
- vi)  $-\text{NHC}(=\text{NH})-$ ,
- vii)  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}-$ ,

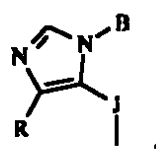
o solamente unidades carbonilo modificadas que tienen la fórmula:

- i)  $-\text{C}(=\text{NH})-$ ,
- ii)  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}-$ ,
- iii)  $-\text{NHC}(=\text{NH})-$ ,
- iv)  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}-$ .

Algunos ejemplos de unidades L, en donde se toman juntas una unidad  $\text{R}^{11}$  y una  $\text{R}^{12}$ , dos unidades  $\text{R}^{11}$  o dos unidades  $\text{R}^{12}$ , para formar un anillo, incluyen las unidades L restringidas por conformación:



no obstante, los anillos formados por  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  también pueden comprender uno o más heteroátomos, por ejemplo, una unidad enlazante que tiene la fórmula:

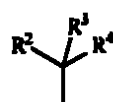


### Unidades B

Las unidades B de la presente invención incluyen varios aspectos distintos, cada aspecto tiene múltiples modalidades, dependiendo de los requisitos que el encargado de la formulación estipule para el ligando para receptor.

Las unidades B no necesitan un centro quiral, aunque muchas modalidades de B descritas en la presente contienen un centro quiral. A continuación se enumeran algunas modalidades no limitativas de B que tienen centros quirales y centros no quirales.

Los encargados de la formulación de ligandos para receptores de MC-4, de MC-3 y de MC-4 y MC-3, reconocerán que cuando dos cualesquiera de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> sean iguales, B no tendrá un centro quiral, a menos que una de las unidades R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> comprenda un centro quiral o se tomen juntas dos de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> para formar un anillo que tenga un centro quiral. Las unidades B están representadas por la fórmula:



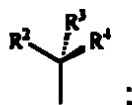
caracterizada porque R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se describen más adelante en la presente descripción.

Un primer aspecto de B se refiere a unidades en donde las unidades  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo de:

- A) anillos que comprenden:
  - a) anillos carbocíclicos aromáticos, sustituidos o sin sustituir;
  - b) anillos heterocíclicos aromáticos, sustituidos o sin sustituir,
  - c) y mezclas de los mismos,
- B) hidrógeno,
- C) unidades SUB y
- D) mezclas de los mismos.

Algunos ejemplos no limitativos de anillos sustituidos o sin sustituir, de conformidad con el anterior inciso (A) incluyen: bencilo, 4-hidroxibencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 3,5-diclorobencilo, 4-fluorobencilo, (imidazol-2-il)metilo, (imidazol-4-il)metilo, 2-feniletilo, 2-(4-hidroxifenil)etilo, 3-(4-hidroxifenil)propilo y afines.

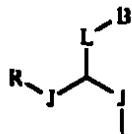
En una modalidad particular de este primer aspecto de las unidades B, las unidades B comprenden una unidad quiral que tiene la fórmula:



caracterizada además porque cada uno  $R^2$  y  $R^3$  son, independientemente, hidrógeno,  $-C(X)N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N^+(R^{13})_3 D^-$ ,  $-C(X)N^+(R^{13})_3 D^-$ ,  $-NR^{13}C(X)R^{14}$  y mezclas de los mismos, siempre que  $R^2$  y  $R^3$  no sean iguales;  $R^{13}$  es

hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o mezclas de los mismos; R<sup>14</sup> es un alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, sustituido o sin sustituir, alquilenarilo lineal o ramificado de C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, sustituido o sin sustituir; X es oxígeno, azufre, =NR<sup>13</sup> y mezclas de los mismos; D es un anión formador de sales; R<sup>4</sup> es alquilarileno de C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, sustituido o sin sustituir, *entre otros*, bencilo y bencilo sustituido. Los ejemplos específicos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> incluyen -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Un aspecto de W comprende unidades que tienen la fórmula:



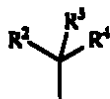
caracterizada porque J tiene la fórmula -(CH<sub>2</sub>)-, -C(O)- y mezclas de los mismos;

Las unidades L se seleccionan del grupo que consta de:

- i) -C(O)NH-,
- ii) -C(O)NHC(O)-,
- iii) -NHC(O)-,
- iv) -NH-,
- v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>NH-; donde b va desde 1 hasta 3 y
- vi) -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-; donde b va desde 1 hasta 3.

R es arilo sustituido o sin sustituir,

B es hidrógeno o una unidad que tiene la fórmula:



donde las unidades  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo de:

- a) anillos que comprenden:
  - i) anillos carbocíclicos aromáticos, sustituidos o sin sustituir,
  - ii) anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir,
  - iii) y mezclas de los mismos,
- b) hidrógeno,
- c) una unidad seleccionada del grupo que consta de:
  - CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y
  - NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- d) se pueden tomar juntas al menos dos de  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  para formar un anillo, y
- e) mezclas de los mismos.

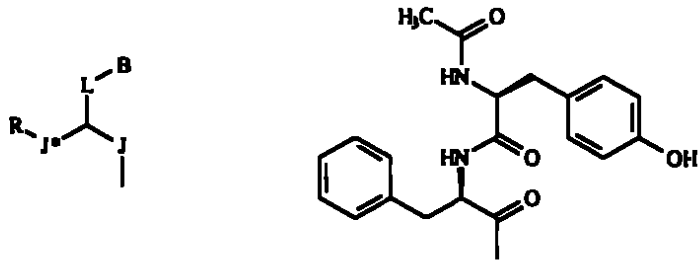
Una modalidad particular de este aspecto de B comprende unidades  $R^3$  que son hidrógeno y unidades  $R^2$  que tienen la fórmula -NR<sup>13</sup>C(X)R<sup>14</sup>, caracterizada porque R<sup>14</sup> es un alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una serie particular de modalidades  $R^2$  es -NHC(O)CH<sub>3</sub> y  $R^3$  es hidrógeno, mientras que  $R^4$  es una o más unidades seleccionadas del grupo que consta de bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo, 3-nitrobencilo y mezclas de los mismos. Otra modalidad combina  $R^2$  y  $R^3$ , ambas como

41  
22

hidrógeno con unidades R<sup>4</sup> seleccionadas del grupo que consta de fenilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo y 4-acetoxifenilo. Las modalidades de este aspecto se ejemplifican en forma adicional más adelante en los cuadros de análogos de la presente descripción.

Otras iteraciones de este aspecto utilizan L-aminoácidos y derivados de los mismos como fuente de unidades B, por ejemplo, N-acetil-L-tirosina como en los siguientes ejemplos de la presente.

Una modalidad de esta iteración que incluye el uso de aminoácidos quirales para elementos de las unidades W, se refiere al acoplamiento de una unidad B que se deriva de un L-aminoácido con una unidad R que se deriva de un D-aminoácido. Por ejemplo, una unidad W comprende el residuo diaminoácido N-acetiltirosinil-D-fenilalanina (N-acetil-Yf), que tiene la fórmula:

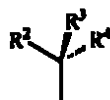


donde J es -C(O)-, J\* es -CH<sub>2</sub>-, R es fenilo, L es -NHC(O)-, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se derivan de la tirosina.

Otra modalidad de este aspecto de la presente invención se refiere a las unidades B, las cuales pueden obtenerse convenientemente de

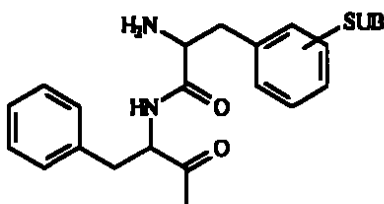
42  
43

D-aminoácidos como fuente de un átomo de carbono quiral, por ejemplo, las unidades B tienen la fórmula:



caracterizada porque R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es una o más unidades seleccionadas del grupo que consta de bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo, 3-nitrobencilo y mezclas de los mismos; R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada de -C(O)N(H)<sub>2</sub>, -N(H)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(H)<sub>3</sub>D<sup>-</sup>, -C(O)N<sup>+</sup>(R<sup>14</sup>)<sub>3</sub>D<sup>-</sup>, -NHC(O)R<sup>14</sup> y mezclas de los mismos; R<sup>14</sup> es una unidad alquilarileno de C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, sustituida o sin sustituir, ejemplos no limitativos de éstas son bencilo, 4-hidroxibencilo, 2-feniletilo, 3-feniletilo, 2-(4-hidroxifenil)etilo y afines; D es un anión formador de sales.

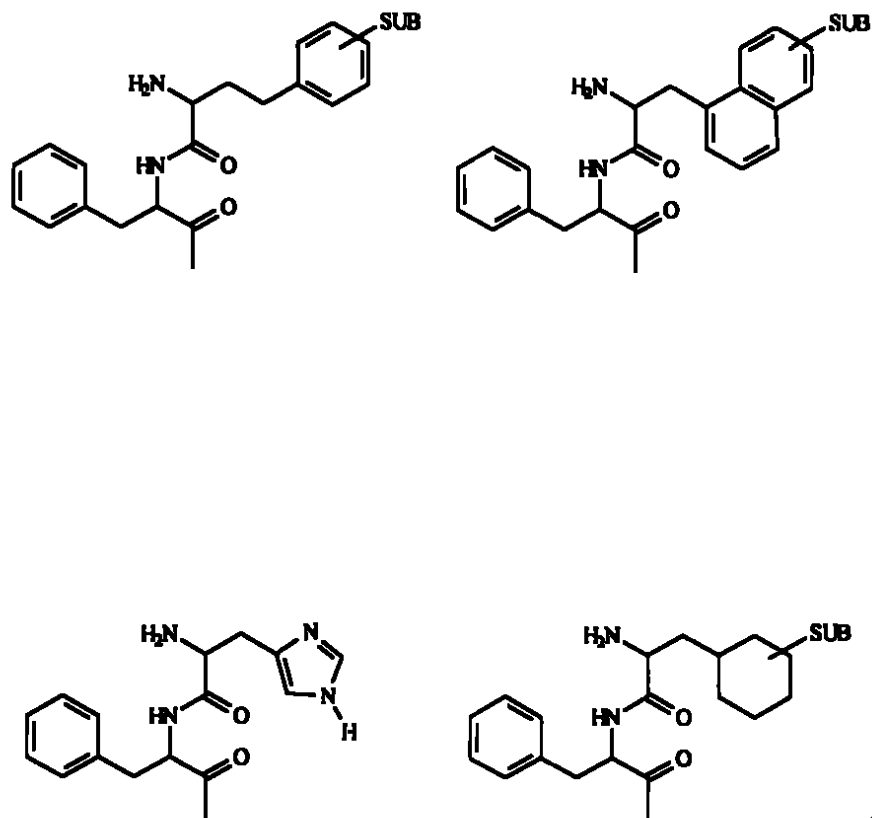
Una modalidad de las unidades W se refiere a compuestos que comprenden una unidad amino primaria, por ejemplo, una unidad W que tiene la fórmula:



donde la unidad SUB representa uno o más reemplazos de los átomos de hidrógeno como se definió anteriormente. Otros ejemplos no limitativos de

43  
44

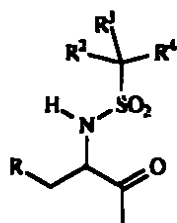
esta modalidad incluyen:



Otro aspecto de la presente invención se refiere a las unidades B tomadas junto con una unidad enlazante de sulfonamida, para proporcionar ligandos para receptor que tienen unidades W de fórmula:

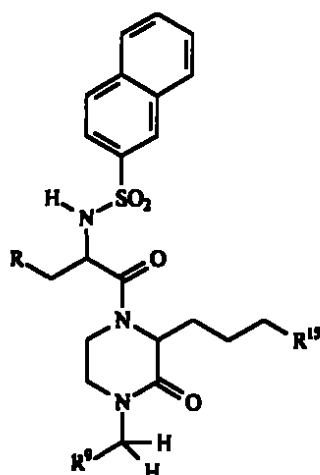
-

44  
25



caracterizada porque R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se definieron anteriormente. Una modalidad de este aspecto se refiere a los ligandos para receptor, donde dos de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> se toman juntas para formar un anillo o, donde, R<sup>4</sup> comprende un grupo ariilo o heteroarilo, las unidades se seleccionan del grupo que consta de fenilo, bencilo, 2-fenetilo, naftilo, naftalen-2-ilmetilo, naftalen-2-iletilo y 6-hidroxi-naftalen-2ilmetilo; de éstos, un ejemplo no limitativo comprende un andamio que tiene la fórmula:

45  
46



caracterizada porque R, R<sup>9</sup> y R<sup>15</sup> representan cualquier entidad descrita en la presente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a unidades B, donde al menos una, de preferencia dos de las unidades R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> comprenden una unidad de unión con hidrógeno seleccionada del grupo de:

- A) unidades alquílicas lineales o ramificadas de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituidas por una o más unidades SUB' de unión con hidrógeno,
- B) unidades alquénlicas lineales o ramificadas de C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituidas por una o más unidades SUB' de unión con hidrógeno,

46  
47

- C) hidrógeno,
- D) unidades SUB' y
- E) mezclas de los mismos,

donde las unidades SUB' son "sustituciones del hidrógeno que comprenden unidades que son unidades de unión con hidrógeno".

Los ejemplos no limitativos de unidades -SUB' se seleccionan del grupo que consta de:

- i)  $\text{-NHCOR}^{30}$ ,
- ii)  $\text{-OH}$ ,
- iii)  $\text{-COOH}$ ,
- iv)  $\text{-C(=NH)NH}_2$ ,
- v)  $\text{-NH}_2$ ,
- vi)  $\text{-NHC}_6\text{H}_5$ ,
- vii)  $\text{-CONH}_2$ ,
- viii)  $\text{-CONHNH}_2$ ,
- ix)  $\text{-NHCN}$ ,
- x)  $\text{-=O}$ ,
- xi)  $\text{-NHCHO}$ ,
- xii)  $\text{-NHNH}_2$ ,
- xiii)  $\text{=NH}$ ,
- xiv)  $\text{=NOH}$ ,
- xv)  $\text{-NHOH}$ ,
- xvi)  $\text{-CNO}$ ,
- xvii)  $\text{-SO}_3\text{M}$ ,
- xviii)  $\text{-OSO}_3\text{M}$ ,
- xix)  $\text{-P(O)(OH)R}^{30}$ ,
- xx)  $\text{-P(O)(R}^{30})\text{R}^{30}$ ,

47  
48

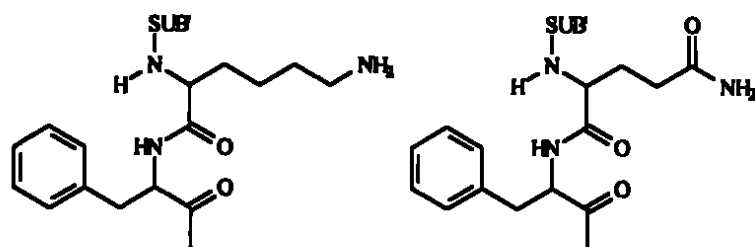
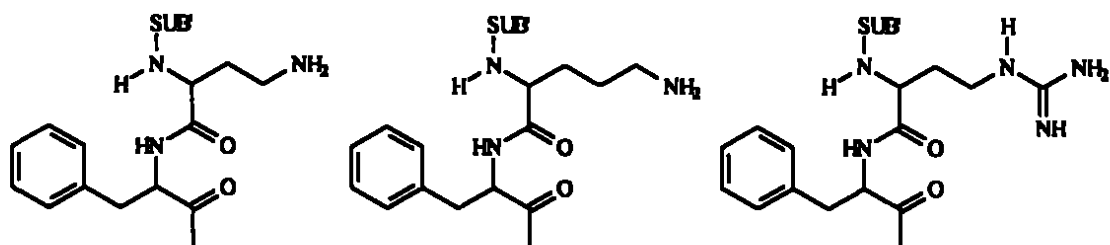
xxi)  $-P(O)(OH)_2$ ,

xxii)  $-SO_2NH_2$ ,

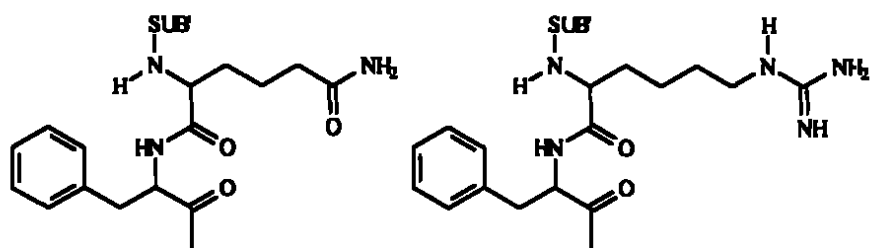
xxiii)  $-NO_2$ ,

xxiv) y mezclas de los mismos.

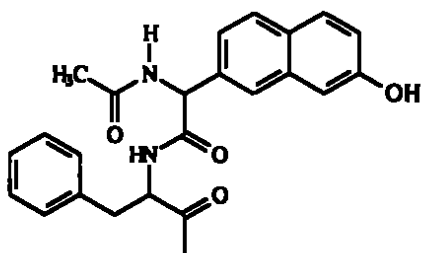
Los ejemplos no limitativos de las unidades W que comprenden una unidad B que tiene al menos dos unidades de unión con hidrógeno tienen la fórmula:



48  
29

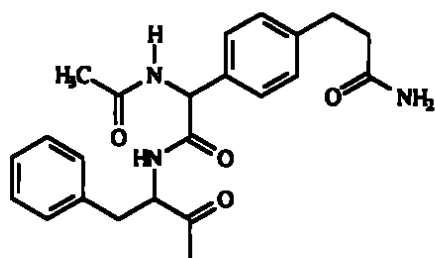
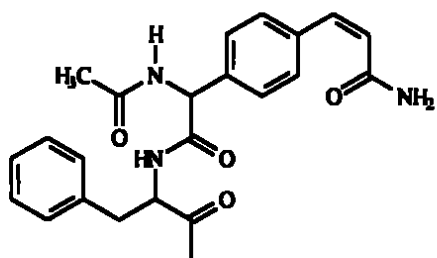
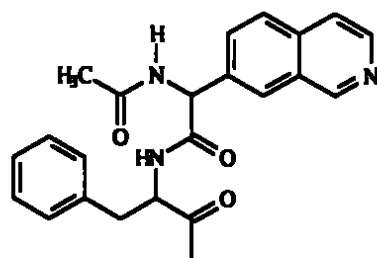
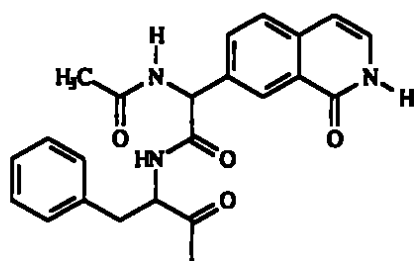
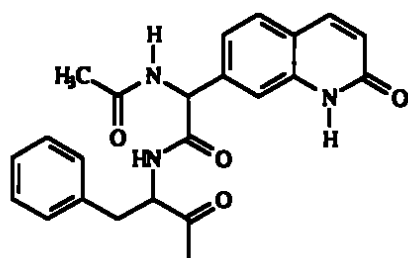
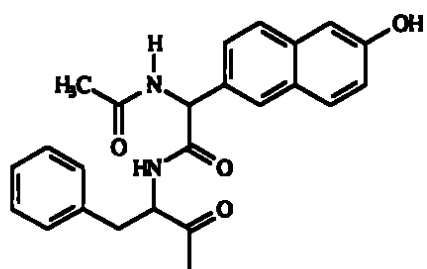


Otro aspecto de las unidades B se refiere a las unidades R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, una de las cuales comprende una unidad de unión con hidrógeno unida a un anillo, o dos o tres de las unidades R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman juntas para formar un anillo, un ejemplo del cual tiene la fórmula:

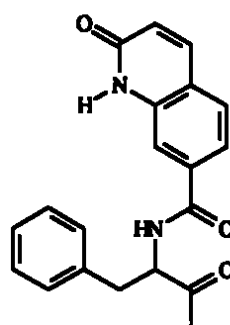
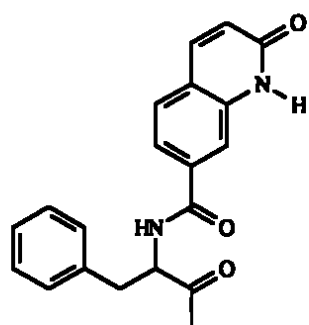
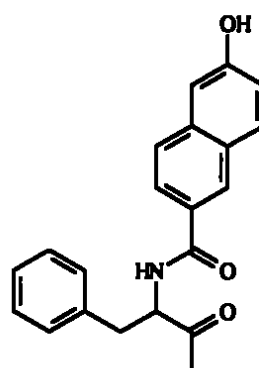
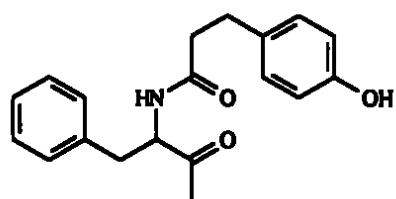


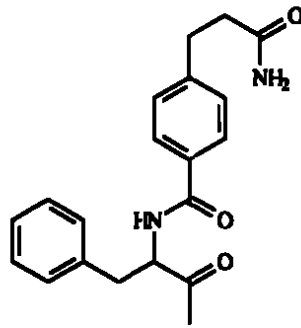
Los ejemplos adicionales de este aspecto de las unidades W tienen la fórmula:

49  
50

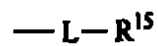


50  
51





las unidades Y tienen la fórmula:



caracterizada porque  $\text{R}^{15}$  es un grupo que contiene un heteroátomo.

El primer aspecto de las unidades Y se refiere a alquil o alquenilésteres de cadena corta (hidrocarbilo inferior) que tienen la fórmula:



caracterizada porque el índice b va desde 1 hasta 4,  $\text{R}^{15}$  es un éster lineal o amida, del cual algunos ejemplos no limitativos incluyen:  $\text{---C(O)OCH}_3$ ,  $\text{---C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{---C(O)OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{---C(O)OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{---C(O)OCH(CH}_3\text{)}_2$ ,  $\text{---C(O)OCH}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2$ ,  $\text{---C(O)OCH}_2\text{CH=CHCH}_3$ ,  $\text{---C(O)OCH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2$ ,  $\text{---C(O)OCH}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3$ ,  $\text{---OC(O)CH}_3$ ,  $\text{---OC(O)CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{---OC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{---OC(O)CH(CH}_3\text{)}_2$ ,  $\text{---OC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{---OC(O)CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2$ ,  $\text{---OC(O)}$

CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y afines, y amidas de cadena corta sustituidas o sin sustituir, de las cuales algunos ejemplos no limitativos son: -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y afines.

El segundo aspecto de las unidades Y se refiere a entidades que comprenden guanidina y miméticos de guanidina que tienen la fórmula:

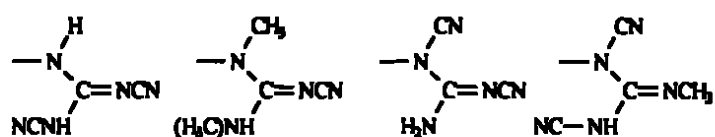
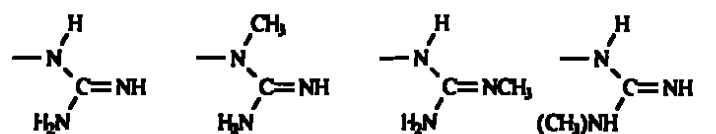
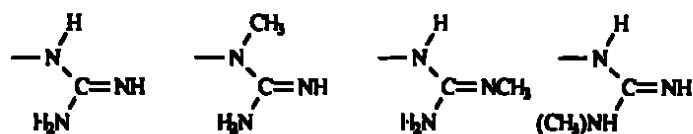


caracterizada porque R<sup>15</sup> es una unidad seleccionada del grupo que consta de:

- a) -C(X)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>,
- b) -C(X)NR<sup>16</sup>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>,
- c) -NR<sup>16</sup>C(X)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> y
- d) -NHN(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>,

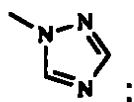
donde X es =O, =S, NR<sup>16</sup> y mezclas de los mismos, R<sup>16</sup> es hidrógeno, metilo, ciano, hidroxilo, nitro y mezclas de los mismos; el índice z va desde 0 hasta 5.

Los ejemplos no limitativos de unidades R<sup>15</sup> que comprenden este segundo aspecto de las unidades Y incluyen:



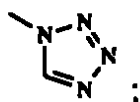
El tercer aspecto de la presente invención, como se relaciona con las unidades Y, comprende anillos heterocíclicos de 5 miembros, donde R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consta de:

- i) triazolilo que tiene la fórmula:

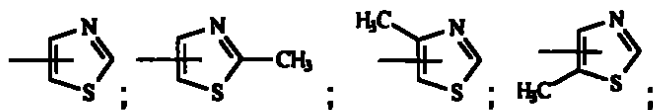


- ii) tetrazolilo que tiene la fórmula:

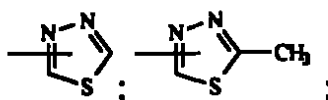
54  
SS



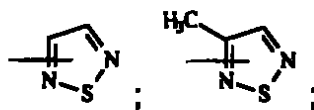
- iii) tiazolilo, 2-metiltiazolilo, 4-metiltiazolilo, 5-metiltiazolilo  
que tienen la fórmula:



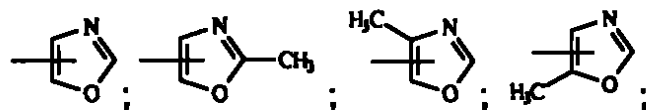
- iv) 1,3,4-tiadiazolilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazolilo que tienen la  
fórmula:



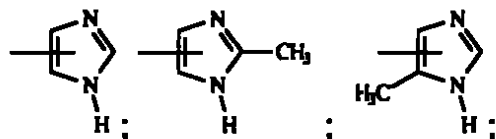
- v) 1,2,5-tiadiazolilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazolilo que tienen la  
fórmula:



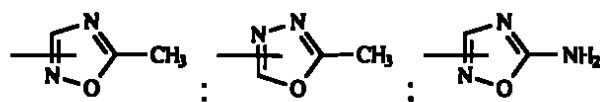
- vi) oxazolilo, 2-metiloxazolilo, 4-metiloxazolilo, 5-  
metiloxazolilo que tienen la fórmula:



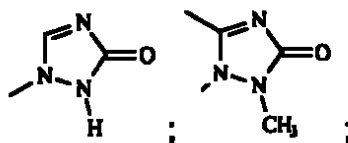
vii) Imidazolilo, 2-metilimidazolilo, 5-metilimidazolilo que tienen la fórmula:



viii) 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazolilo, que tienen la fórmula:

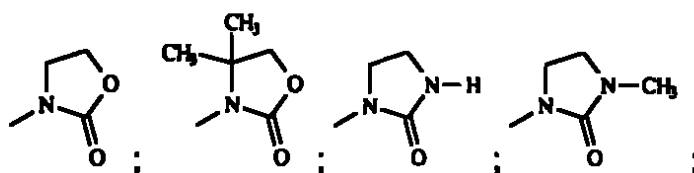


ix) 1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-1-ilo, 2-metil-1,2-dihidro [1,2,4]triazol-3-ona-5-ilo, que tienen la fórmula:

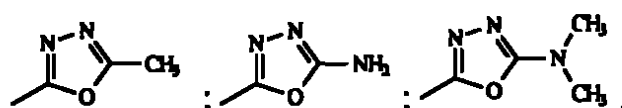


x) oxazolidin-2-ona-3-ilo, 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona-3-ilo, imidazolidin-2-ona-1-ilo, 1-metilimidazolidin-2-ona-1-ilo, que

tienen la fórmula:



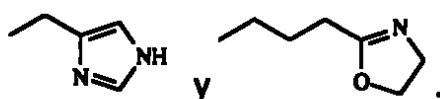
xi) 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 2-amino-1,3,4-oxadiazolilo, 2-(N,N-dimetilamino) -1,3,4-oxadiazolilo, que tienen la fórmula:



Estas unidades  $R^{15}$  cuando se toman junto con las unidades L seleccionadas del grupo que consta de:

- i)  $-[C(R^{11})_2]_p-$ , donde p va desde 0 hasta 12, y
- ii)  $-R^{12}NR^{11}-$ ,

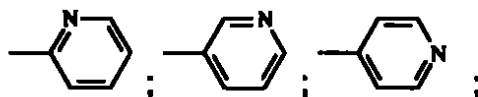
producen unidades Y heterocíclicas, de las cuales, algunos ejemplos no limitativos incluyen unidades que tienen la fórmula:



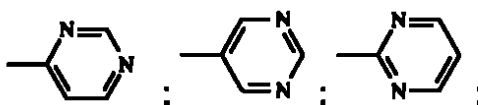
Un cuarto aspecto de las unidades Y se refiere a las entidades en donde  $R^{15}$  comprende un anillo heterocíclico de seis miembros, de los

cuales algunos ejemplos no limitativos incluyen:

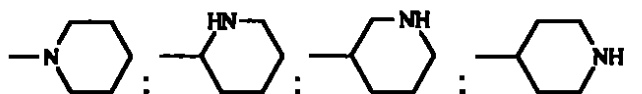
i) unidades piridinilo que tienen la fórmula:



ii) unidades pirimidinilo que tienen la fórmula:



ii) unidades piperidinilo que tienen la fórmula:



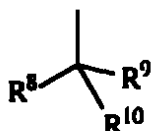
Otro aspecto de la presente invención se refiere a las unidades  $R^{15}$  que son  $-NH_2$  y  $-OH$ .

Sin embargo, en el sentido más amplio, cuando las unidades  $R^{15}$  se toman junto con un grupo enlazante que tiene  $-(CH_2)_p-$ , donde p va desde 0 hasta 12,  $R^{15}$  puede ser cualquiera de las unidades seleccionadas del grupo que consta de amino, guanidino, guanilo, amidino, pirrolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, 2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-piran-2-ona-ilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, 4H-1,2-diazepinilo, indenilo, 2H-indenilo,

benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, 3H-indolilo, 1H-indolilo, benzoxazolilo, 2H-1-benzopirranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirrolinilo, quinoxalinilo, pirrolilo, benzimidazolilo y mezclas de los mismos.

### Unidades Z

Las unidades Z tienen la fórmula:



donde cada una de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es, independientemente,

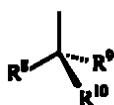
- i) hidrógeno,
- ii) fenilo sustituido o sin sustituir,
- iii) alquilarileno de C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, sustituido o sin sustituir,
- iv) naftilo,
- v) quinolinilo,
- vi) imidazolilo,
- vii) indolilo,
- viii) piridinilo,
- ix) un anillo carbocíclico no aromático de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, sustituido o sin sustituir,
- x) un anillo heterocíclico no aromático de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, sustituido o sin sustituir,
- xi) y mezclas de los mismos,

51  
(2)

$R^{10}$  es hidrógeno,  $-C(X)N(R^{16})_2$ ,  $-N(R^{16})_2$ ,  $-N^+(R^{16})_3D^-$ ,  $-C(X)N^+(R^{16})_3D^-$ ,  $-NR^{16}C(X)R^{17}$  y mezclas de los mismos;  $R^{16}$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_{10}$  o mezclas de los mismos;  $R^{17}$  es alquilo lineal o ramificado de  $C_1-C_{18}$ , sustituido o sin sustituir, alquilenarilo lineal o ramificado de  $C_7-C_{18}$ , sustituido o sin sustituir; X es oxígeno, azufre,  $=NR^{16}$  y mezclas de los mismos; D es un anión formador de sales.

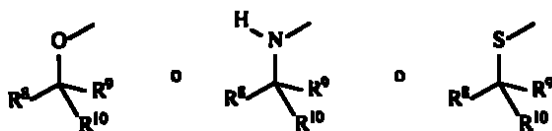
En una modalidad de la presente invención,  $R^8$  es hidrógeno,  $R^9$  es indolilo o naftilo y  $R^{10}$  es  $-NHC(O)CH_3$ .

No obstante, las unidades Z pueden comprender un centro quiral representado por la fórmula:



caracterizada porque  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son tal como se definió anteriormente.

Otra modalidad de la presente invención comprende unidades Z, las cuales están eslabonadas al componente de anillo restringido por conformación por medio de una unidad T que comprende  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$  y afines, que tiene la fórmula:



caracterizada porque cada una de  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  es, independientemente,

- i) hidrógeno,

- ii) fenilo sustituido o sin sustituir,
- iii) alquilarileno de C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, sustituido o sin sustituir,
- iv) naftilo,
- v) quinolinilo,
- vi) imidazolilo,
- vii) indolilo,
- viii) piridinilo,
- ix) y mezclas de los mismos.

En una modalidad de esta unidad T que comprende el eslabón, cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> se selecciona de:

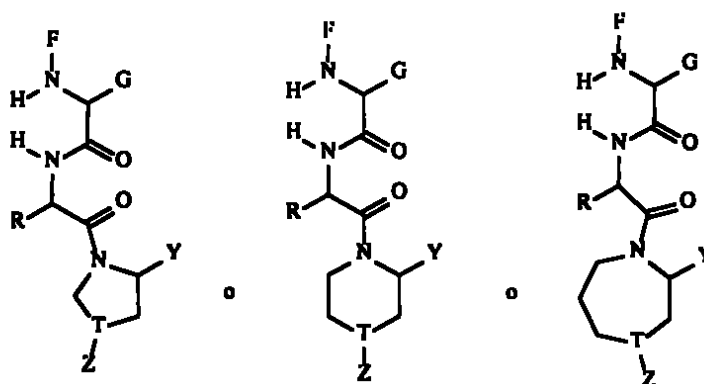
- i) fenilo sustituido o sin sustituir,
- ii) alquilarileno de C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, sustituido o sin sustituir,
- iii) naftilo, ya sea con enlace  $\alpha$  o  $\beta$  (1-naftilo, 2-naftilo),
- iv) quinolinilo,
- v) imidazolilo,
- vi) indolilo,
- vii) piridinilo,
- viii) y mezclas de los mismos.

#### Ligandos para receptor y modalidades

Un aspecto de la presente invención se refiere a una combinación de los diferentes aspectos de las unidades colgantes W con una variedad de anillos A restringidos por conformación y varias unidades colgantes Y y Z. Varios aspectos de unidades W comprenden una cadena principal dipeptídica, di-péptidos o di-péptidos miméticos. Estas variaciones de W pueden combinarse con cualquier tamaño de anillo restringido por

61  
62

conformación, por ejemplo, anillos de 5, 6 y 7 átomos que proporcionan andamios para el ligando del receptor, que tienen la fórmula:



caracterizada porque R es una unidad que comprende al menos un anillo aromático. Esta modalidad de la presente invención ilustra la amplia gama de sustituciones independientes que el encargado de la formulación puede realizar en las posiciones F y G con respecto al tamaño del anillo A y las unidades colgantes Y y Z. En los ejemplos anteriores, las unidades G pueden ser la cadena lateral de un aminoácido, en tanto que las unidades F pueden ser el hidrógeno de un grupo de remate adecuado.

En una primera modalidad de este aspecto, R es una unidad arilo, W es un di-péptido mimético que comprende unidades G y F, tal como se define más adelante en la presente descripción.

Las unidades F comprenden:

- a) hidrógeno,

b) unidades SUB; de las cuales algunos ejemplos no limitativos incluyen

- i)  $-\text{NHC}(\text{X})\text{R}^{30}$ ,
- ii)  $-\text{C}(\text{X})\text{R}^{30}$ ,
- iii)  $-\text{C}(\text{X})\text{N}(\text{R}^{30})_2$ ,
- iv)  $-\text{R}^{30}$ ,

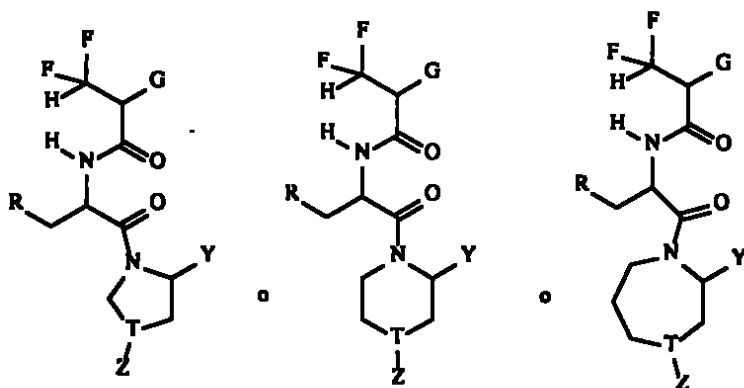
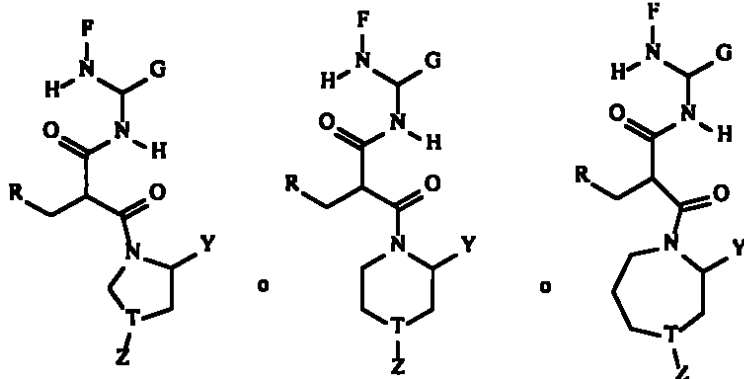
donde  $\text{R}^{30}$  es alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{-C}_{22}$ , sustituido o sin sustituir; cicloalquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_3\text{-C}_{22}$ , sustituido o sin sustituir; alquenilo lineal o ramificado de  $\text{C}_2\text{-C}_{22}$ , sustituido o sin sustituir; cicloalquenilo lineal o ramificado de  $\text{C}_3\text{-C}_{22}$ , sustituido o sin sustituir; heteroalquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{-C}_{22}$ , sustituido o sin sustituir; cicloheteroalquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{-C}_{22}$ , sustituido o sin sustituir; heteroalquenilo lineal o ramificado de  $\text{C}_2\text{-C}_{22}$ , sustituido o sin sustituir; cicloheteroalquenilo lineal o ramificado de  $\text{C}_2\text{-C}_{22}$ , sustituido o sin sustituir y mezclas de los mismos.

Las unidades G comprenden:

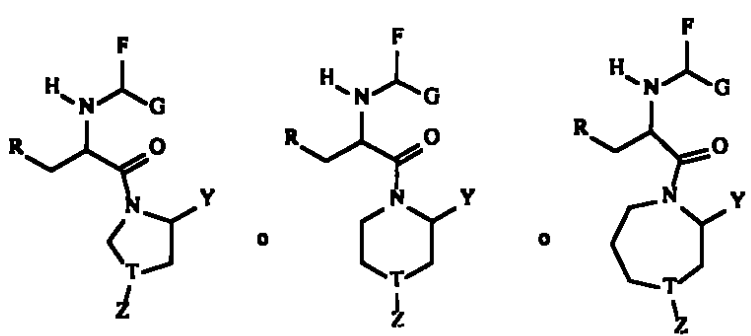
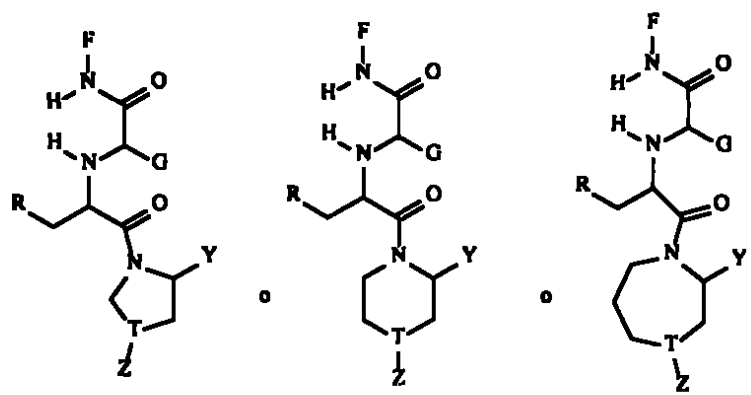
- a) arilo de  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ , sustituido o sin sustituir, por ejemplo, fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metilfenilo, naftilo;
- b) heteroarilo de  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ , sustituido o sin sustituir heteroarilo de  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  sustituido o sin sustituir, por ejemplo, indolilo;
- c) alquilenarilo de  $\text{C}_7\text{-C}_{17}$ , sustituido o sin sustituir, por ejemplo, bencilo, 4-hidroxibencilo;
- d) alquilenheteroarilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{17}$ , sustituido o sin sustituir, y
- e) mezclas de los mismos.

Sin embargo, un aspecto de la modalidad di-péptido mimética se refiere a cadenas principales no peptídicas, por ejemplo, andamios para el ligando de receptor, que tienen la fórmula:

63  
64



64  
65

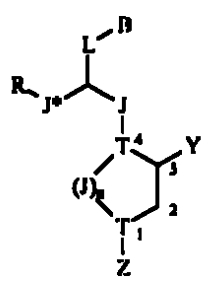


La presente invención también comprende varios aspectos que se relacionan con la presencia de un segmento restringido por conformación

65  
66

de 4 átomos de carbono que enlaza una unidad di-peptídica W o una unidad di-péptido mimética W y una unidad Z.

Una modalidad de la presente invención, que se relaciona con análogos que tienen un segmento de cuatro átomos que unen una unidad W y una unidad Z, tiene la fórmula general:

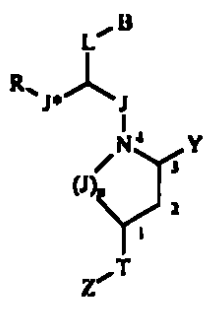


caracterizada porque T es -CH-, -N- y mezclas de los mismos; R, J, L, Y, B y Z son tales como se definieron anteriormente, el índice n va desde 1 hasta 4.

Para esta modalidad del segmento de 4 átomos de carbono, las unidades -J\*R se toman juntas para formar unidades seleccionadas del grupo que consta de alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o sin sustituir, heteroarilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o sin sustituir, alquilenarilo de C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub> sustituido o sin sustituir, alquilenheteroarilo de C<sub>3</sub>-C<sub>17</sub> sustituido o sin sustituir y mezclas de los mismos.

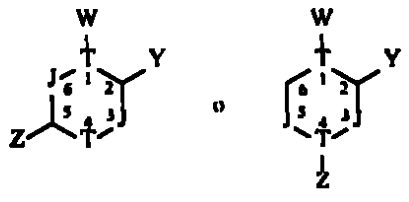
Otro ejemplo de este aspecto tiene la fórmula:

66  
62

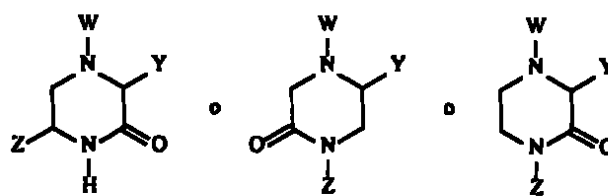


caracterizada porque R, J, L, J\*, T, Y, B y Z son tales como se definió anteriormente, el Índice n va desde 1 hasta 4.

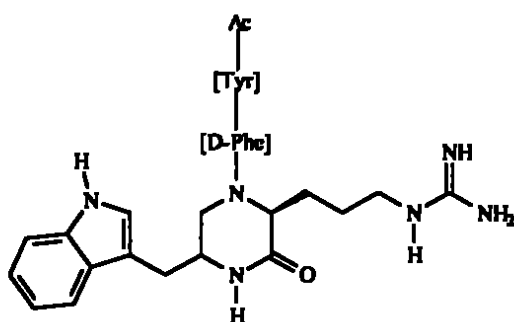
Un aspecto de los ligandos para receptor de la presente invención se refiere a péptidos o péptido miméticos que contienen 4 aminoácidos restringidos por conformación que, como constituyentes aminoácidos principales, tienen a Y-f-R-W [tirosinil-D-fenilalanilargininiltryptofanamida ((Tyr-D-Phe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>))], que tiene un molde primario con la siguiente fórmula general:



que proporciona anillos restringidos por conformación que tienen la fórmula:

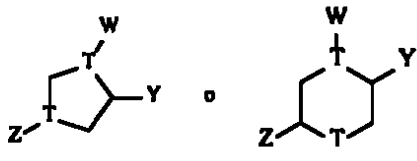


Otra modalidad de la entidad tirosinil-D-fenilalanilo que comprende entidades W se refiere a compuestos, de los cuales un ejemplo es el ligando para receptor que tiene la fórmula:



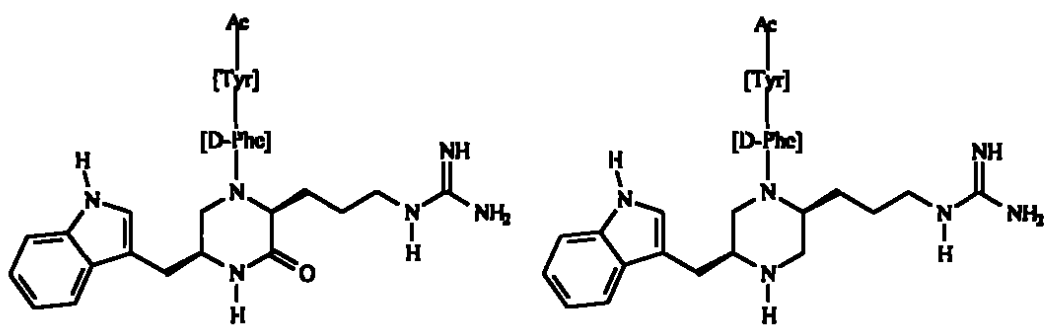
Otra variación a la restricción por conformación de un tetrapéptido se refiere al péptido de 4 residuos, que como constituyentes del aminoácido principal, tienen a H-f-R-W, histidinil-D-fenilalanilargininiltryptofanamida (His-D-Phe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>), está restringido por conformación y además está opcionalmente modificado para formar uno

o más moldes primarios que tienen la fórmula general:

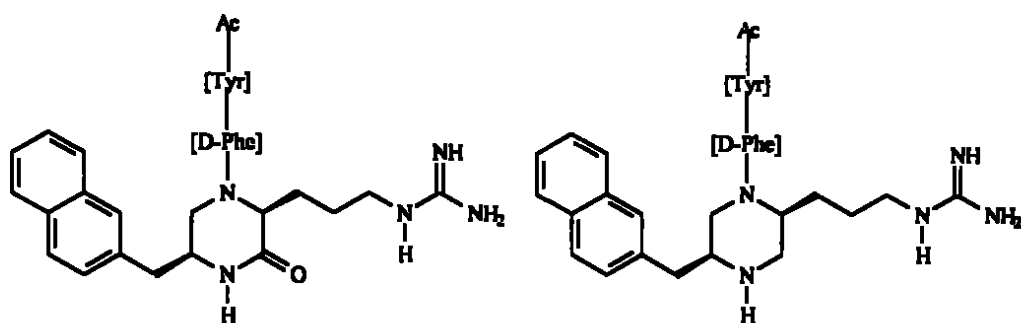
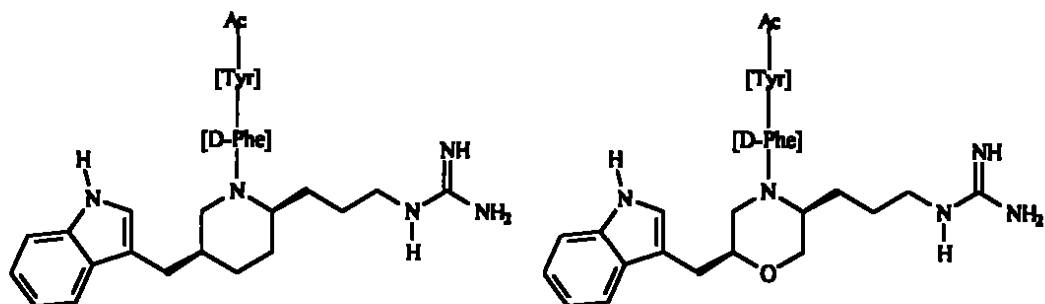


caracterizada porque W es una entidad His-D-Phe-. Debido a la presencia de la unidad aminoácida histidina como parte de la unidad W, esta modalidad comprende una unidad B que tiene una unidad heterocíclica R<sup>4</sup>, que incluye el aspecto de las unidades B que se refiere a unidades B de unión con hidrógeno restringidas por conformación. Las variaciones de esta estructura de anillo, donde las unidades Y y Z están modificadas así como las unidades J, comprenden una modalidad de la presente invención que se refleja en los ejemplos que se enuncian más adelante en la presente.

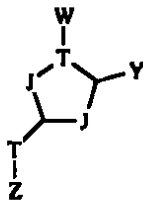
Los siguientes son ejemplos no limitativos de una modalidad de este molde restringido por conformación:



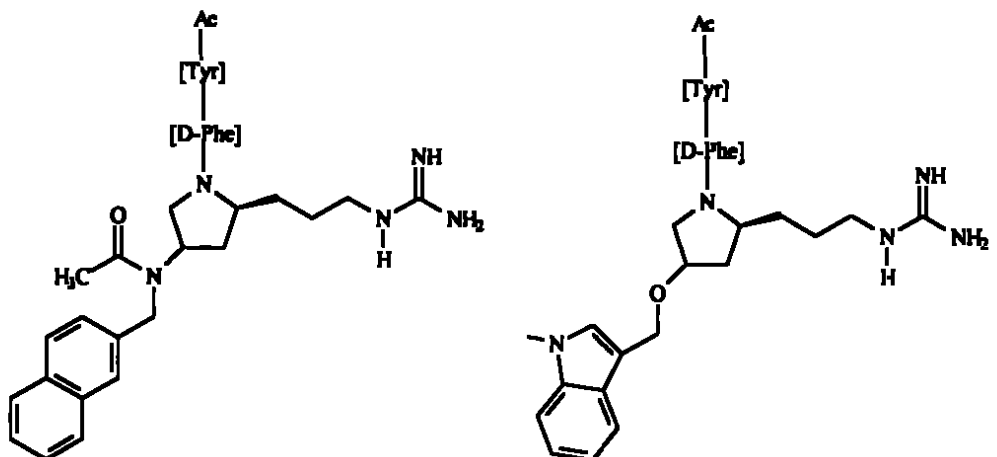
69  
20



Otra modalidad de la presente invención se refiere a ligandos de anillo de 5 miembros para receptor de MC-4 y MC-4 o MC-3, o ambos, por ejemplo, ligandos que tienen un molde restringido por conformación que tiene la fórmula:



a la que se han hecho modificaciones para proporcionar los siguientes ejemplos no limitativos de ligandos para receptor:

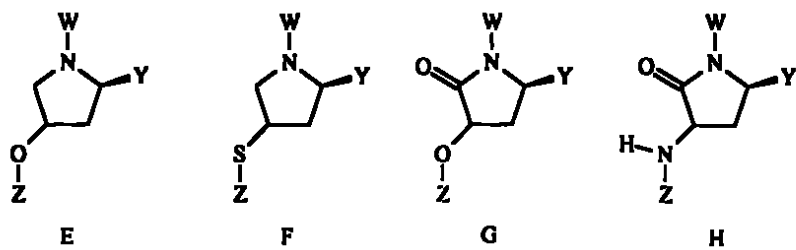
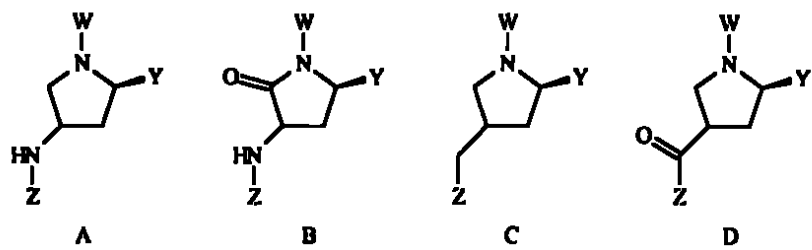


Lo que sigue es una descripción no limitativa de varias modalidades de la presente invención. Lo que sigue es la clave para los

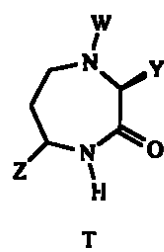
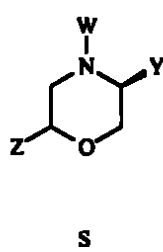
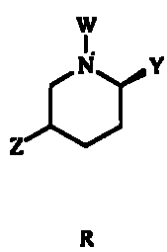
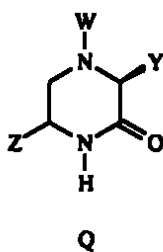
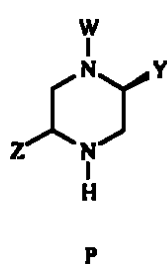
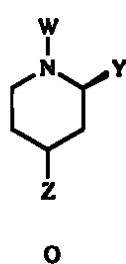
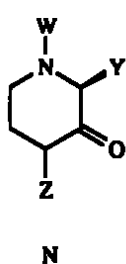
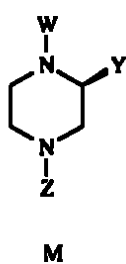
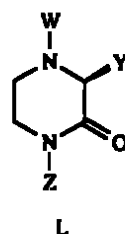
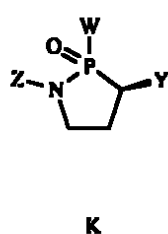
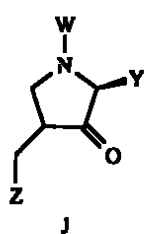
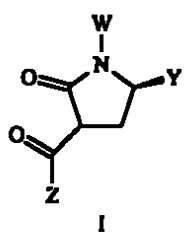
71  
72

siguientes cuadros de ligandos restringidos por conformación para receptores de MC-4, MC-3 y MC-4 y MC-3.

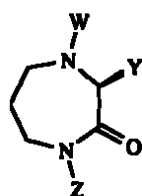
Los siguientes son ejemplos no limitativos de anillos restringidos por conformación que indican la posición de las unidades W, Y y Z.



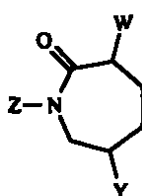
32  
33



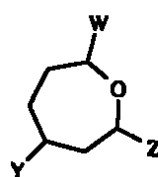
38  
70



U



V



W

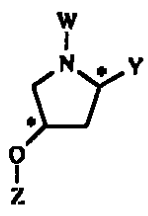
Una modalidad de la presente invención comprende unidades Y, 3-guanidinopropilo, unidas a los anillos A-W, sin embargo, otro aspecto de la presente invención sustituye las siguientes unidades Y por 3-guanidinopropilo. Las unidades Y se seleccionan del grupo que consta de:

- i)  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,
- ii)  $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$ ,
- iii)  $-(CH_2)_5NHC(=NH)NH_2$ ,
- iv)  $-(CH_2)_3C(=NH)NH_2$ ,
- v)  $-(CH_2)_4C(=NH)NH_2$ ,
- vi)  $-(CH_2)_5C(=NH)NH_2$ ,
- vii)  $-(CH_2)_3NH_2$ ,
- viii)  $-(CH_2)_4NH_2$ ,
- ix)  $-(CH_2)_5NH_2$ ,
- x)  $-(CH_2)_6NH_2$ .

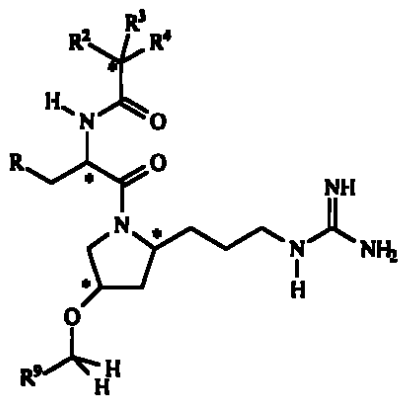
La primera categoría de los análogos de ligandos para receptor, de conformidad con la presente invención, se refiere a anillos restringidos por conformación que comprenden un andamio de pirrolidina que tiene la

34  
25

fórmula:



caracterizada porque cada carbono indicado con un asterisco puede tener cualquier configuración. El Cuadro I se refiere a ejemplos no limitativos de análogos que comprenden un primer aspecto de esta categoría, los análogos tienen la fórmula:



caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen en el Cuadro I,

sin embargo, los intermediarios de 3-aminopropilo, como se describe en el ejemplo 1, también son análogos de ligando adecuados para receptor y representan una iteración de este aspecto de la presente invención.

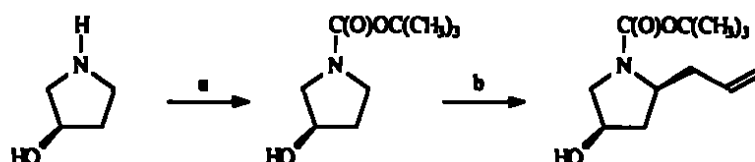
CUADRO I

| No. | R                  | R <sup>2</sup>         | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>    | R <sup>6</sup> |
|-----|--------------------|------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| 1   | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 2   | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 3   | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 4   | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 5   | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 6   | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 7   | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 8   | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 9   | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 10  | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 11  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 12  | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 13  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 14  | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 15  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 16  | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 17  | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 18  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 19  | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 20  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 21  | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 22  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 23  | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 24  | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 25  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 26  | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 27  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 28  | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 29  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 30  | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 31  | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 32  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 33  | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 34  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 35  | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 36  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 37  | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 38  | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 39  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 40  | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 41  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 42  | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 43  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 44  | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 45  | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 46  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 47  | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 48  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 49  | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 50  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 51  | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 52  | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 53  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 54  | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 55  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 56  | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |

26  
27

|    |                |                        |   |                  |           |
|----|----------------|------------------------|---|------------------|-----------|
| 57 | 4-fluorofenilo | H                      | H | bencilo          | 2-naftilo |
| 58 | fenilo         | H                      | H | bencilo          | 2-naftilo |
| 59 | 4-fluorofenilo | H                      | H | 4-hidroxibencilo | 2-naftilo |
| 60 | fenilo         | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 2-naftilmetilo   | 2-naftilo |

Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos del 1 al 60, no obstante, realizando modificaciones a este esquema general se pueden preparar otras modalidades del andamio de pirrolidona.

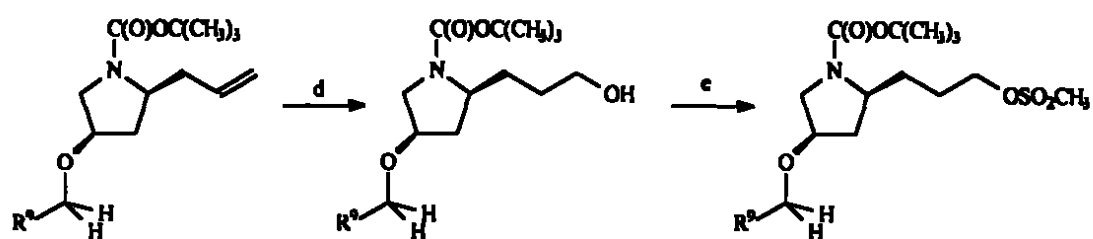


Reactivos y condiciones: (a) (Boc)<sub>2</sub>O, TEA, de 0°C hasta temp. amb.;

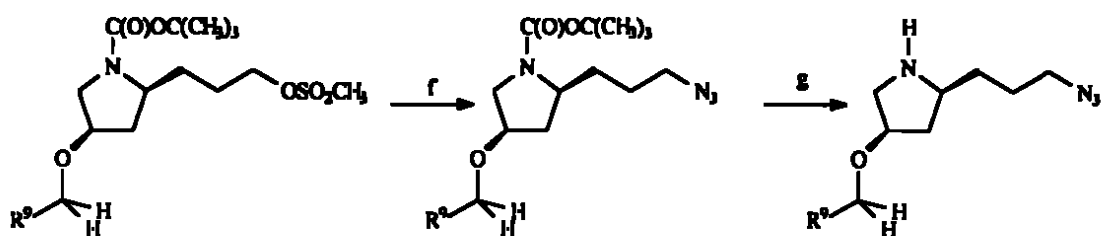
(b) TMEDA, *sec*-BuLi, de -78°C a -40°C, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, de -78°C hasta temp. amb.

Reactivos y condiciones: (c) NaH, PhCH<sub>2</sub>Br (análogos 60-88), NaphCH<sub>2</sub>Br (análogos 61-120), de 0°C hasta temp. amb.

37  
28

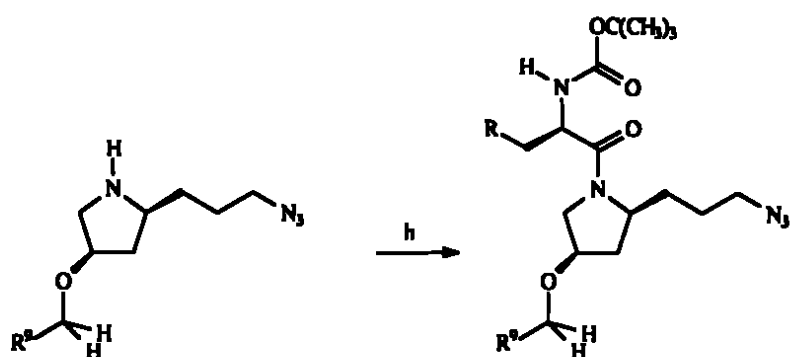


Reactivos y condiciones: (d) BH<sub>3</sub>-THF, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH, temp. amb.,  
(e) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, TEA, de 0°C hasta temp. amb.

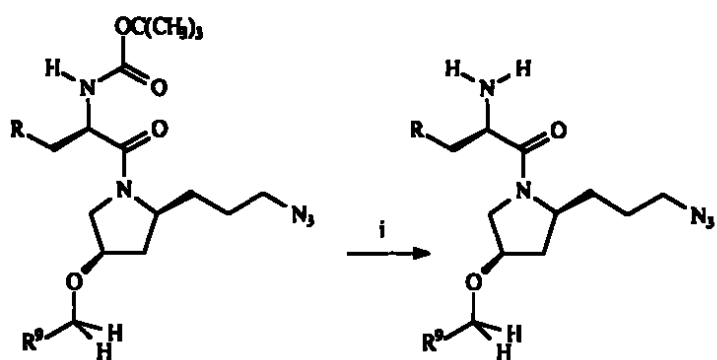


Reactivos y condiciones: (f) NaN<sub>3</sub>, 70°C, (g) TFA-H<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  
temp. amb.

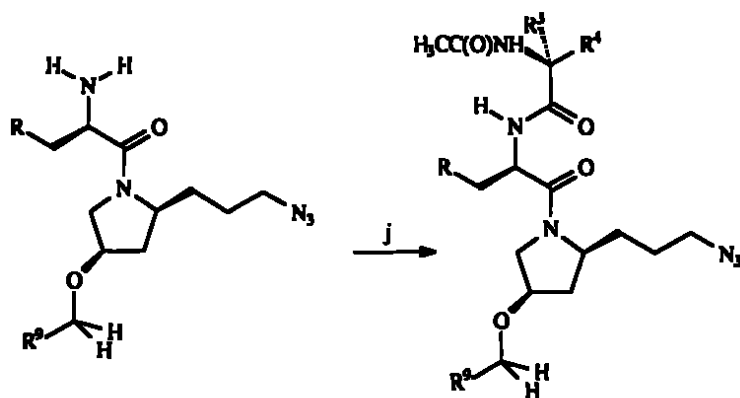
78  
74



**Reactivos y condiciones:** (h) Boc-D-Phe (análogos 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 58 y 60), Boc-homo-D-Phe (análogos 2, 9, 16, 23, 30, 37, 44 y 51), Boc-D-Phe(3-F) (análogos 3, 10, 17, 24, 31, 38, 45 y 52), Boc-D-Phe(4-F) (análogos 4, 11, 18, 25, 32, 39, 46, 53, 57 y 59), Boc-D-Phe(3,5-F) (análogos 5, 12, 19, 26, 33, 40, 47 y 54), Boc-D-Phe(4-Cl) (análogos 6, 13, 20, 27, 34, 41, 48 y 55), Boc-D-Phe(4-OH) (análogos 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 y 56), 1-hidroxibenzotriazol, *N*-metilmorfolina, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, temp. amb.



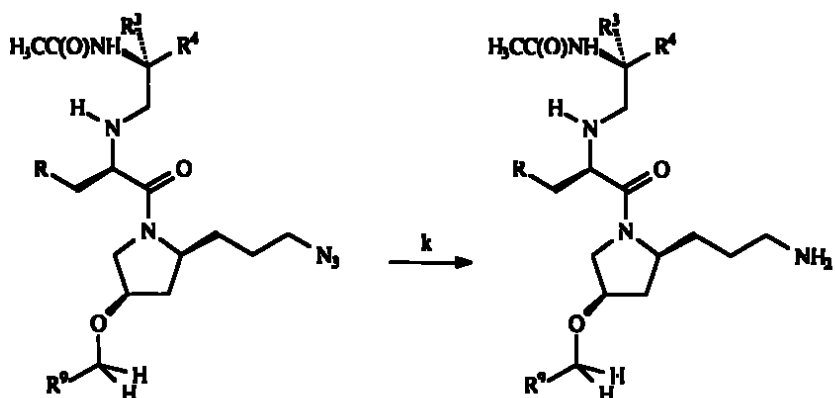
Reactivos y condiciones: (i) TFA- $H_2O$ - $CH_2Cl_2$ , temp. amb.



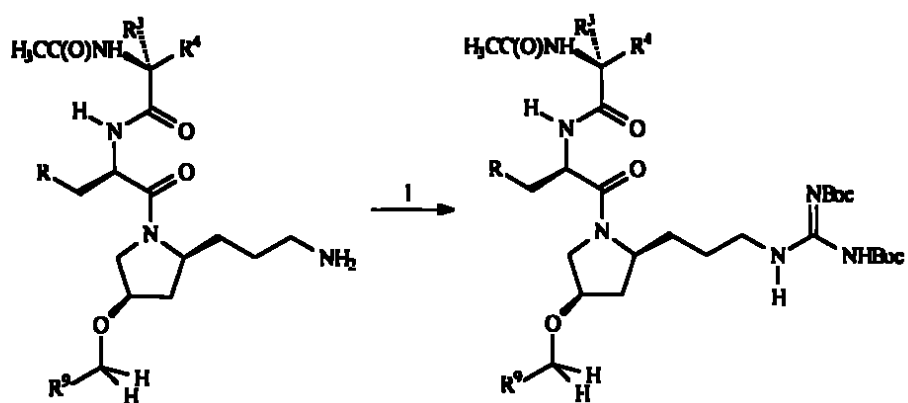
Reactivos y condiciones: (j)  $AcNHCH(CH_2Ph)CO_2H$  (análogos

80  
81

1-7, 29-35, 57 y 58), *N*-Ac-histidina (análogos 8-14 y 36-42, AcNHCH  
[CH<sub>2</sub>Phe(4-Cl)]CO<sub>2</sub>H (análogos 15-21, 43-49), *N*-Ac-tirosina (análogos 22-28,  
50-56 y 59), AcNHCH(CH<sub>2</sub>Naph)CO<sub>2</sub>H (análogo 60), 1-hidroxibenzotriazol,  
*N*-metilmorfolina, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, temp. amb.

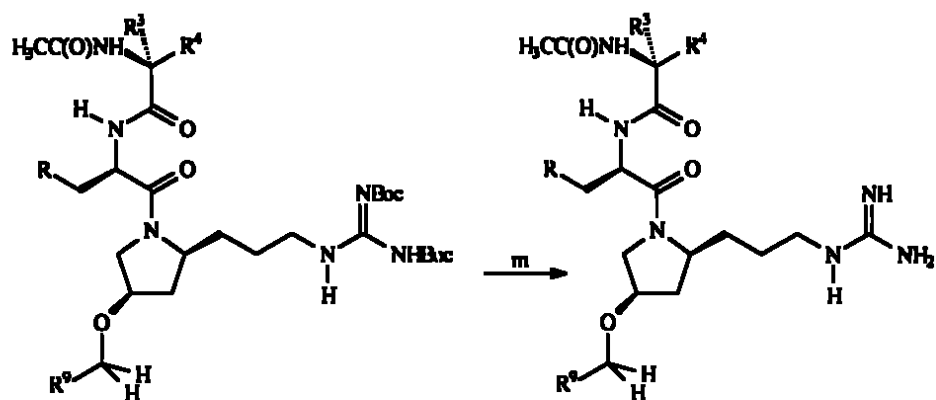


Reactivos y condiciones: (k) H<sub>2</sub>, Pd/C.



**Reactivos y condiciones:** (I) BocNHC(SCH<sub>3</sub>)=NBoc, HgCl<sub>2</sub>,  
temp. amb.

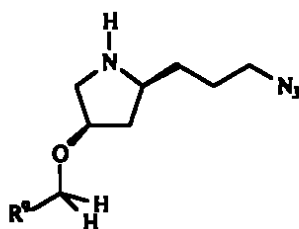
82  
83



Reactivos y condiciones: (m) TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:anisol, temp. amb.

### PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO SINTÉTICO DE PIRROLIDINA

El siguiente es un procedimiento para preparar el intermediario de andamio de pirrolidina que tiene la fórmula:



donde, para este ejemplo, R<sup>9</sup> es una entidad 2-naftilo.

**2-S-(3-Azidopropil)-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidina**

**Preparación de *N*-Boc-3-*R*-hidroxipirrolidina, (1):** A una solución en agitación de 3-*R*-hidroxipirrolidina (5,0 g, 57,4 mol) y trietilamina (16 mL, 114,8 mmol) disueltas en diclorometano (58 ml) a 0°C se le añadió bicarbonato de di-*ter*-butilo (14,0 g, 63,1 mmol). La solución resultante se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A continuación, la solución se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó dos veces con HCl 1 N y dos veces con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó después sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró *al vacío* para obtener el producto deseado (9,9 g, 92%), como un sólido blanco que es suficientemente puro para usarlo sin purificación adicional.

**Preparación de *N*-Boc-2-*S*-alil-4-*R*-hidroxipirrolidina, (2):** Una solución de *N*-Boc-3-*R*-hidroxipirrolidina, 1, (3,0 g, 16,0 mmol) y TMEDA (6,4 mL, 40,1 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y se enfrió hasta -78°C. A esta mezcla de reacción se le añadió, agitando, una solución de *sec*-butillitio 1,3 M (50 mL) en ciclohexanos. La mezcla de color naranja resultante se dejó calentar hasta -40°C y se agitó durante 2.75 horas. La mezcla se enfrió de nuevo hasta -78°C y se le añadió bromuro de alilo (3,1 mL, 35,3 mmol). Esta mezcla se dejó calentar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente con agitación durante 4.5 horas. La reacción se extinguió con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo aceitoso se purificó sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 3:1) para obtener el producto deseado (2,0 g, 56%) como un aceite transparente.

**Preparación de *N*-Boc-2-*S*-alil-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidina, (3):** A una solución en agitación de *N*-Boc-2-*S*-alil-4-*R*-

84  
85

hidroxipirrolidina, **2**, (2,0 g, 8,8 mmol) en DMF a 0°C se le añadió hidruro de sodio en porciones (408 mg, 11,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se le añadió 2-(bromometil)naftaleno (2,9 g, 13,2 mmol) en DMF(5 mL) y la solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron al vacío hasta obtener un aceite amarillo. El residuo del aceite se purificó sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 6:1) para obtener el producto deseado (2,7 g, 84%) como un aceite transparente.

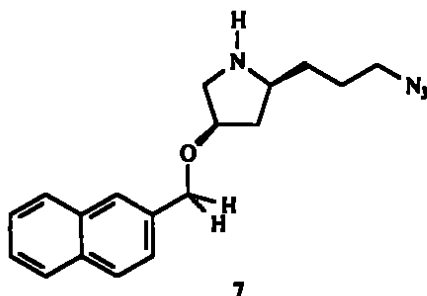
**Preparación de N-Boc-2-S-(3-hidroxiopropil)-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidina (4):** Una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano 1,0 M en THF (11 mL, 11 mmol) se le añadió lentamente a una solución de N-Boc-2-S-alil-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidina, **3**, (2,7 g, 7,3 mmol) en THF (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas, después de lo cual, con todo cuidado se le añadió H<sub>2</sub>O (4,1 ml), seguida por la adición de NaOH 3,0 M (7,3 mL) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 33% (5,0 mL). Esta mezcla se agitó durante 2 horas y después se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró al vacío hasta obtener un aceite amarillo. El residuo aceitoso se purificó sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 1:1) para obtener el producto deseado (712 g) como un aceite.

**Preparación de N-Boc-2-S-(3-metansulfoniloxipropil)-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidina (5):** A una solución en agitación de N-Boc-2-S-(3-hidroxiopropil)-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidina, **4**, (712 mg) y trietilamina (0,39 mL, 2,8 mmol) en diclorometano (6 mL) a 0°C se le añadió cloruro de sulfonilo metano (0,215 mL, 2,8 mmol) y la mezcla de reacción se

48  
86

agitó a continuación a temperatura ambiente durante 0.75 horas. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo dos veces con diclorometano (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron al vacío para obtener el producto deseado (856 mg, 100%) como un aceite que suficientemente puro para usarlo sin purificación adicional.

**Preparación de *N*-Boc-2-*S*-(3-azidopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidina (6):** A una solución de *N*-Boc-2-*S*-(3-metansulfoniloxipropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidina, **5**, (856 mg, 1,85 mmol) en DMSO (7 mL) se le añadió azida de sodio (361 mg, 5,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas. La reacción se extinguió con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (30 mL). El extracto se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró al vacío hasta obtener un aceite de color naranja. El residuo aceitoso se purificó sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:1) para obtener el producto deseado (584 mg, 78%) como un aceite incoloro.

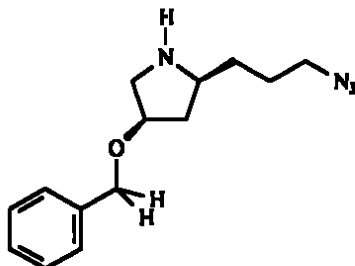


**Preparación de 2-*S*-(3-azidopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)**

86  
87

**pirrolidina (7):** A una solución preparada de TFA:H<sub>2</sub>O:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:0,1:1, 20 mL) se le añadió a un matraz de fondo redondo que contenía *N*-Boc-2-*S*-(3-azidopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidina, **6**, (2,85 g, 6,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto deseado (3,0 g, 100%) como una sal de TFA. El aceite crudo se usó más adelante como un intermediario en la síntesis de las modalidades de la presente invención sin purificación adicional.

El intermediario sintético de pirrolidina que tiene la fórmula:



puede prepararse sustituyendo con bromuro de bencilo el 2-(bromometil) naftaleno en las condiciones descritas anteriormente para la preparación del compuesto **3**.

### EJEMPLO 1

2-*S*-acetilamino-*N*-(2-[2-*S*-(3-aminopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-1-*R*-bencil-2-oxo-etil)-3-(4-hidroxifenil)propionamida (11)

**Preparación de 2-*S*-*N*-(*ter*-butoxycarbonil)amino-1-[2-(3-**

**azidopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona (8):** A una solución de 2-*S*-(3-azidopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidina (1,0 g, 2,36 mmol), *N*-(*ter*-butoxicarbonil)-*D*-fenilalanina (625 mg, 2,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (641 mg, 4,72 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,8 mL, 7,07 mmol) en DMF (9,4 mL) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (506 mg, 2,83 mmol) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.25 horas. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (75 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró al vacío hasta obtener un aceite de color café. El residuo oleoso crudo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:2), para obtener el producto deseado (986 mg, 75%) como un sólido blanco.

**Preparación de 2-*S*-amino-1-[2-(3-azidopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona (9):** A una solución de TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O (1:1:0,1, 10 ml) se le añadió a un matraz de fondo redondo que contenía 2-*S*-*N*-(*ter*-butoxicarbonil)-amino-1-[2-(3-azidopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona, 8, (986 mg, 1,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.0 hora. La solución se concentró para producir la sal del ácido trifluoroacético del compuesto deseado (1,0 g, 99%) como un aceite transparente, suficientemente puro para usarlo sin mayor purificación en la siguiente reacción.

**Preparación de la 2-*S*-acetilamino-*N*-(2-[2-*S*-(3-azidopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidin-1-il]-1-*R*-bencil-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)proplonamida (10):** A una solución de 2-*S*-amino-1-[2-(3-azidopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona, 9, (1,5 g, 2,63 mmol), *N*-acetil-*L*-tirosina (586 mg, 2,63 mmol), 1-

hidroxibenzotriazol (709 mg, 5,25 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,9 mL, 7,88 mmol) en DMF (8,8 mL) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (564 mg, 3,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo dos veces con EtOAc (75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (80 mL), salmuera (80 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron al vacío hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó sobre gel de sílice (acetona/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3:2) para obtener el compuesto deseado (1,03 mg, 60%) como un sólido blanco.

**Preparación de la 2-*S*-acetilamino-*N*-(2-[2-*S*-(3-aminopropil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-1-*R*-bencil-2-oxo-etil)-3-(4-hidroxifenil)propionamida (11):** Una solución de 2-*S*-acetilamino-*N*-(2-[2-*S*-(3-azido-propil)-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-1-*R*-bencil-2-oxo-etil)-3-(4-hidroxifenil)-propionamida, 10, (1,03 g, 1.56 mmol) y piridina (0,07 mL, 0,78 mmol) en metanol (5,0 mL) se purgó con argón y a continuación se le añadió 10% en peso de paladio sobre carbono (500 mg). Esta mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. La reacción se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite, para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para producir una modalidad de la presente invención (871 mg, 88%) como un sólido blanco.

Este procedimiento puede utilizarse para preparar los análogos de 3-aminopropilo que representan una iteración de los andamios de pirrolidinilo. Los materiales obtenidos en este punto son suficientemente puros para usarlos directamente en la preparación de los análogos de guanidino-pirrolidina de la presente invención.

## **EJEMPLO 2**

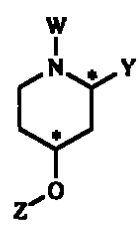
98  
90

**2-S-acetilamino-N-(2-[2-S-(3-guanidinopropil)-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-1-R-bencil-2-oxo-etil)-3-(4-hidroxifenil)propionamida (13)**

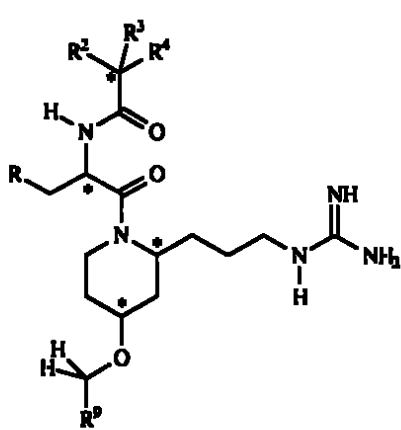
**Preparación de la 2-S-acetilamino-N-(1-R-bencil-2-[2-S-(3-N,N'-bis(ter-butoxicarbonil)guanidinopropil)-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-3-(4-hidroxifenil)-propionamida (12):** Se le añadió cloruro de mercurio (II) (113 mg, 0,24 mmol) a una solución de 2-S-acetilamino-N-(2-[2-S-(3-aminopropil)-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidin-1-il]-1-R-bencil-2-oxo-etil)-3-(4-hidroxifenil)propionamida, 11, (125 mg, 0,20 mmol), 1,3-bis(ter-butoxicarbonil)-2-metil-2-tioseudo urea (57 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (0,1 mL, 0,59 mmol) en DMF seco (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un aceite. El aislado crudo se purificó sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, 14:1) para obtener el producto deseado (170 mg, 98%) como un sólido blanco.

**Preparación de la 2-S-acetilamino-N-(1-R-bencil-2-[2-S-(3-guanidinopropil)-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-3-(4-hidroxifenil)propionamida (13):** Una solución de TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:anisol (40:55:5, 3,0 mL) se añadió a un matraz de fondo redondo que contenía 2-S-acetilamino-N-(1-R-bencil-2-[2-S-(3-N,N'-bis(ter-butoxicarbonil)-guanidinopropil)-4-R-(naftalen-2-ilmetoxi)pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-3-(4-hidroxifenil)propionamida, 12, (170 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3.25 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con dicloroetano y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC prep. en fase inversa para proporcionar la modalidad No. 50 del Cuadro I (57 mg, 44%) como un polvo blanco.

Otra categoría de los análogos de ligando para receptor, de conformidad con la presente invención, se refiere a anillos restringidos por conformación que comprenden un andamio de piperidina que tiene la fórmula:



donde cada carbono indicado con un asterisco puede tener cualquier configuración. El Cuadro II se refiere a ejemplos no limitativos de análogos que comprenden un primer aspecto de esta categoría, los análogos tienen la fórmula:



caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> se definen en el Cuadro II.

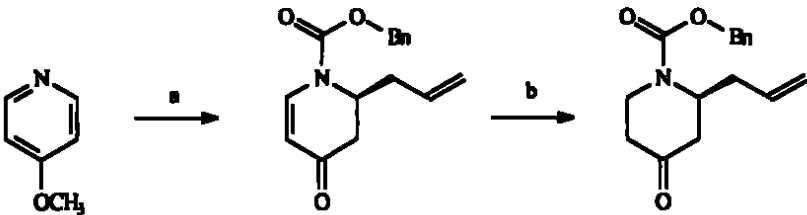
CUADRO II

| No. | R                  | R <sup>2</sup>         | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>    | R <sup>5</sup> |
|-----|--------------------|------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| 61  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 62  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 63  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 64  | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 65  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | fenilo         |
| 66  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | fenilo         |
| 67  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | fenilo         |
| 68  | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | fenilo         |
| 69  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 70  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 71  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 72  | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 73  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | fenilo         |
| 74  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | fenilo         |
| 75  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | fenilo         |
| 76  | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | fenilo         |
| 77  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 78  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 79  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 80  | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 81  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 82  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 83  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 84  | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 85  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | fenilo         |

92  
93

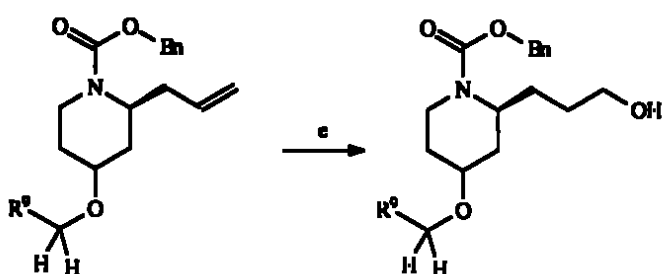
|     |                    |                        |   |                   |           |
|-----|--------------------|------------------------|---|-------------------|-----------|
| 86  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo  | fenilo    |
| 87  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo  | fenilo    |
| 88  | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo  | fenilo    |
| 89  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 90  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 91  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 92  | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 93  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 2-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 94  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 2-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 95  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 2-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 96  | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 2-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 97  | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 98  | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 99  | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 100 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 101 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo   | 2-naftilo |
| 102 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo   | 2-naftilo |
| 102 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo   | 2-naftilo |
| 104 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo   | 2-naftilo |
| 105 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 106 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 107 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 108 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 109 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 110 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 111 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 112 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 113 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilo |
| 114 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilo |
| 115 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilo |
| 116 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilo |
| 117 | fenilo             | H                      | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 118 | 4-clorofenilo      | H                      | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 119 | 4-fluorofenilo     | H                      | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 120 | 3,4-difluorofenilo | H                      | H | bencilo           | 2-naftilo |

Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos del 61 al 120, no obstante, realizando modificaciones a este esquema general se pueden preparar otras modalidades del andamio de piperidina.

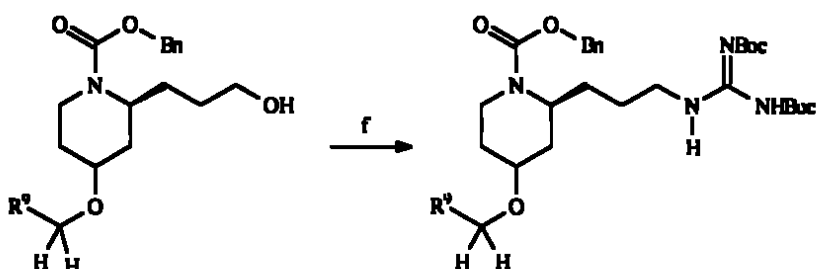


Reactivos y condiciones: (a) CbzCl, 0°C,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$ , de -78°C a 0°C, (b) Zn/HOAc.

Reactivos y condiciones: (c) K-selectride, 10°C,  
(d) NaH,  $\text{PhCH}_2\text{Br}$  (cpds 1-28),  $\text{NaphCH}_2\text{Br}$  (análogos 89 a 120), de 0°C hasta temp. amb.

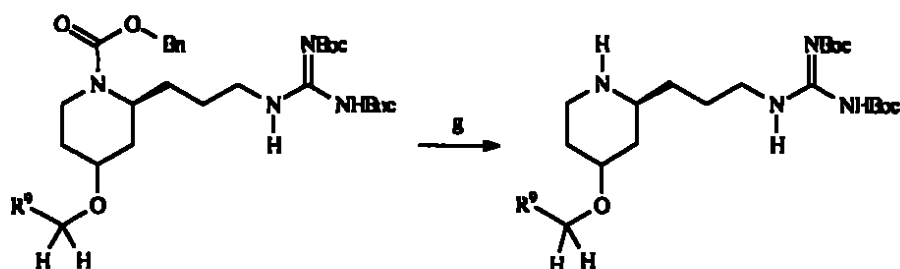


Reactivos y condiciones: (e)  $\text{BH}_3\text{-THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ , de 0°C hasta temp. amb.

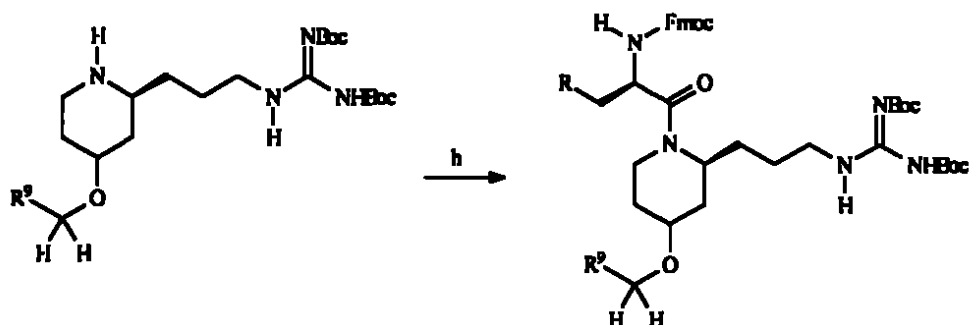


94  
95

Reactivos y condiciones: (f)  $(\text{BocNH})_2\text{C}=\text{NH}$ , azodicarboxilato de diisopropilo  $\text{Ph}_3\text{P}$ , de  $0^\circ\text{C}$  hasta temp. amb.



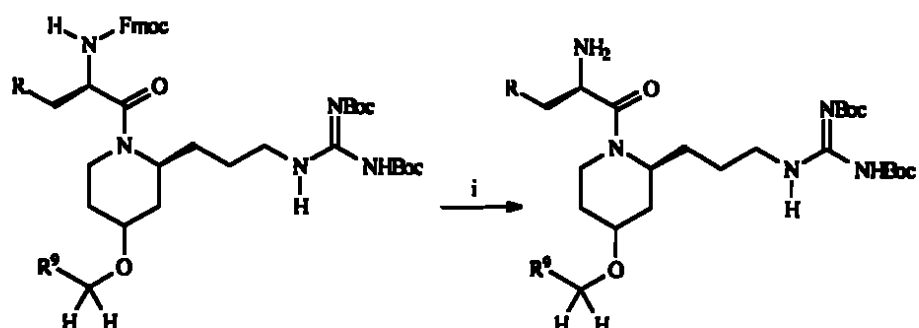
Reactivos y condiciones: (g)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ , piridina, temp. amb.



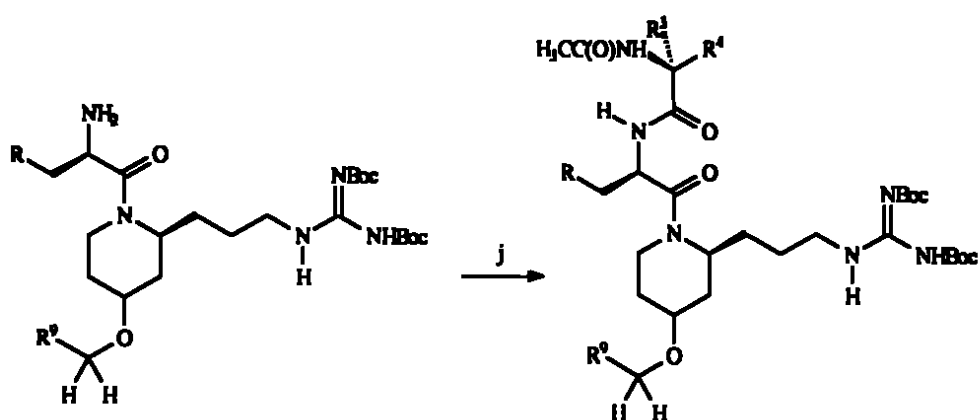
Reactivos y condiciones: (h) Fmoc-D-fenilalanina (análogos 61, 65, 69, 73, 77, 71, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113 y 57), Fmoc-D-(4-cloro)

95  
96

fenilalanina (análogos 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114 y 118), Fmoc-D-(4-fluoro)fenilalanina (análogos 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 91, 95, 99, 103, 107, 111, 115 y 119), Fmoc-D-(3,4-difluoro)fenilalanina (análogos 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116 y 120), (*i*-propil)<sub>2</sub>NEt, PyBroP, -20°C.



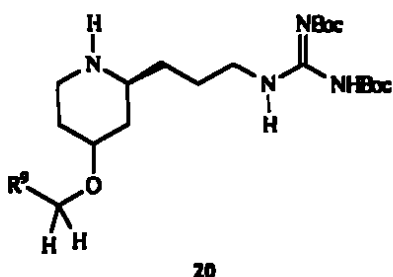
Reactivos y condiciones: (i) piperidina, temp. amb.



Reactivos y condiciones: (j) EDCI, HOBT, *N*-acetil-L-fenilalanina (análogos 61 a 64, 89 a 92 y 117 a 120), *N*-acetil-(2-imidazolinil)-L-histidina (análogos 65 a 68 y 93 a 96), *N*-acetil-L-histidina (análogos 69 a 72 y 97 a 100), *N*-acetil-L-(4-fluoro)fenilalanina (análogos 73 a 76 y 101 a 104), *N*-acetil-L-tirosina (análogos 77 a 80 y 105 a 108), *N*-acetil-L-(4-cloro)fenilalanina (cpds 81 a 84 y 109 a 112), *N*-acetil-L-(4-acetil)tirosina (análogos 85 a 88 y 113 a 116).

Chemical reaction scheme showing the conversion of a Boc-protected intermediate to a deprotected intermediate. The starting material on the left has a Boc group (NH-Boc) on a side chain. An arrow labeled 'k' points to the product on the right, where the Boc group has been removed, replaced by an NH<sub>2</sub> group.

**El siguiente es un procedimiento para preparar el intermediario de andamio de pirrolidina que tiene la fórmula:**



caracterizada además porque para este ejemplo R<sup>9</sup> es una entidad 2-naftilo.

*N,N'*-di-*ter*-butoxicarbonil-*N'*-[3-*S*-[4-*R*-(naftalen-2-il-metoxi)piperidin-2-il]propil]guanidina (20)

#### Preparación de *N*-Cbz-6-alil-2,3-dihidro-1*H*-piridin-4-ona

(14): A una solución de 4-metoxipiridina (50 mL, 0,492 mol) en tolueno (1 L) se le añadió cloroformiato de bencilo (70,3 mL, 0,492 mol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación se enfrió a -75°C y se le añadió cloruro de alilmagnesio (295,5 mL, 0,591 mol). La solución se mantuvo a -75°C durante 4 horas, después se le dejó calentar hasta 0°C y al llegar a esta temperatura se le añadió una solución de HCl al 20% para extinguir la reacción. La capa orgánica se aisló y purificó sobre gel de sílice para obtener el producto deseado.

**Preparación de *N*-Cbz-2-*S*-alilpiperidin-4-ona (15):** A una solución de *N*-Cbz-6-alil-2,3-dihidro-1*H*-piridin-4-ona, 14, (34,2 g, 0,126 moles) en HOAc (238 mL) a temperatura ambiente se le añadió zinc en

polvo. La solución se sometió a reflujo durante 30 minutos, después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración a través de Celite. El producto se aisló preparándolo para obtener un producto neutro.

**Preparación de *N*-Cbz-2-*S*-alil-4-*R*-hidroxipiperidina (16):** A una solución de *N*-Cbz-2-*S*-alilpiperidin-4-ona, 15, (34,2 g, 0,125 mol) en THF (700 mL) a 10°C, se le añadió K-selectride (135 mL, 0,150 mol). Después de 5 minutos, la reacción se extinguió con agua (60 mL). La preparación para obtener un producto neutro produjo el material deseado que se purificó sobre gel de sílice.

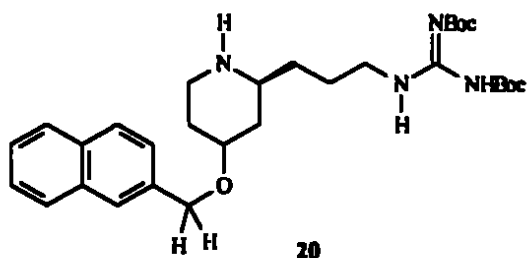
**Preparación de *N*-Cbz-2-*S*-alil-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)piperidina (17):** A una solución de *N*-Cbz-2-*S*-alil-4-*R*-hidroxipiperidina, 16, (22,11 g, 0,08 mol) en DMF (300 mL) a 0°C, se le añadió NaH al 60% (4,2 g, 0,103 mol). Después de agitar durante 30 minutos, se le añadió 2-(bromometil)-naftaleno (21,3 g, 0,096 mol) y la reacción se agitó 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se enfrió a 0°C y se extinguió mediante la adición de agua. La preparación para el neutro seguida por la purificación sobre gel de sílice produjo el producto deseado.

**Preparación de *N*-Cbz-2-*S*-(3-hidroxi)propil-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidina (18):** A una solución de *N*-Cbz-2-*S*-alil-4-*R*-(naftalen-2-ilmetoxi)piperidina, 17, (1,59 g, 3,83 mmol) en THF (39 mL) a 0°C se le añadió borano/THF (4,2 mL, 4,221 mmol) y se calentó la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente por 30 minutos aproximadamente. La reacción se extinguió con agua, después con NaOH 3M (2,4 mL) y peróxido de hidrógeno al 30% (2,4 mL). La preparación para el neutro seguida por la purificación sobre gel de sílice produjo el producto deseado.

**Preparación de *N,N'*-Di-ter-butoxicarbonil-*N'*-(3-*S*-(4-*R*-**

100  
p1

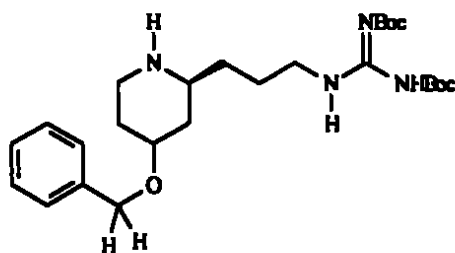
**(naftalen-2-il-metoxi)-*N*-Cbz-piperidin-2-il]propil]guanidina (19):** A una solución de *N*-Boc-2-*S*-(3-hidroxi)propil-4-*R*-(naftalen-2-il-metoxi)-piperidina (4,96 g, 11,89 mmol), trifenilfosfina (3,74 g, 14,26 mmol) y 1,3-bis(*ter*-butoxicarbonil)guanidina (3,7 g, 14,27 mmol) en THF se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,81 mL, 14,27 mmol) a una temperatura menor de 3°C. La solución se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se extinguió mediante la adición de agua, se preparó para obtener el producto neutro, después se purificó sobre gel de sílice para obtener el producto deseado.



**Preparación de *N,N'*-Di-*ter*-butoxicarbonil-*N'*-[3-*S*-(4-*R*-(naftalen-2-il-metoxi)piperidin-2-il]propil]guanidina (20):** Una suspensión de *N,N'*-di-*ter*-butoxicarbonil-*N'*-[3-*S*-(4-*R*-(naftalen-2-il-metoxi)-*N*-Cbz-piperidin-2-il]propil]guanidina, 19, (9,05 g, 13,43 mmol), piridina (1,06 gm, 13,42 mmol) y Pd/C al 10% (4,5 g) en metanol (120 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el residuo resultante, después de la concentración, se purificó sobre gel de sílice para obtener el producto deseado.

101  
102

El intermediario sintético de piperidina que tiene la fórmula:



puede prepararse sustituyendo con bromuro de bencilo el 2-(bromometil)naftileno en las condiciones descritas anteriormente para la preparación del compuesto 17.

### **EJEMPLO 3**

2-Acetilamino-*N*-(1-(4-fluorobencil)-2-[2-(3-guanidinopropil)-4-(naftalen-2-ilmetoxi)piperidin-1-il]-2-oxo-etil)-3-(4-hidroxifenil)propionamida (24)

**Preparación del 9*H*-fluoren-9-ilmetil éster del ácido [2-[2-[3-(*N*',*N*'-di-*ter*-butoxicarbonilguanidino)propil]-4-naftilén-2-ilmetoxi)piperidin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]carbámico (21):** A una solución de *N,N'*-di-*ter*-butoxicarbonil-*N*'-[3-*S*-[4-*R*-(naftalen-2-il-metoxi)piperidin-2-il]propil]guanidina, 20, (0,41 g, 0,759 mmol), *N*-Fmoc-(4-fluoro)fenilalanina (0,339 g, 0,836 mmol) y diisopropiletilamina (0,529 mL, 3,036 mmol) en diclorometano se le añadió PyBroP (0,707 g, 1,517 mmol) a -20°C. La solución se mantuvo a -20°C durante 24 horas, después, el solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice para obtener el producto deseado.

102  
KB

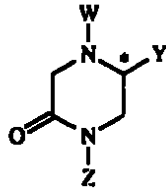
**Preparación de N,N'-di-*ter*-butoxicarbonil-N''-{3-[1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(naftilen-2-ilmetoxi)piperidin-2-il]propil}guanidina (22):** Una solución de 9*H*-fluoren-9-il-metil éster del ácido [2-[2-[3-(N',N''-di-*ter*-butoxicarbonilguanidino)propil]-4-naftilen-2-ilmetoxi)piperidin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]carbámico, 21, (0,122 g, 0,132 mmol) y piperidina (0,25 mL) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración al vacío proporcionó el producto crudo que se purificó sobre gel de sílice.

**Preparación de la 2-acetilamino-N-[2-[2-[3-N',N''-di-*ter*-butoxicarbonilguanidino)-propil]-4-(naftilen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-(4-hidroxifenil)propionamida (23):** A una solución de N,N'-di-*ter*-butoxicarbonil-N''-{3-[1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(naftilen-2-ilmetoxi)piperidin-2-il]propil}-guanidina, 22, (77 mg, 0,109 mmol), *N*-acetil tirosina (29,3 mg, 0,131 mmol) y 1-hidroxi-benzotriazol (31 mg, 0,162 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La solución se agitó a 0°C durante 2 horas, después se repartió o distribuyó entre éter y bicarbonato acuoso, la fase orgánica se secó, se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice para obtener el producto deseado.

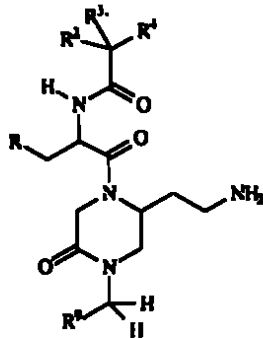
**Preparación de la 2-acetilamino-[1-(4-fluorobencil-2-[2-[3-guanidino)propil]-4-(naftilen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(4-hidroxifenil)propionamida (24):** A una solución de 2-acetilamino-N-[2-[2-[3-N',N''-di-*ter*-butoxicarbonilguanidino)-propil]-4-(naftilen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-(4-hidroxifenil)propionamida, 23, (55 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (2 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. La concentración y purificación sobre gel de sílice produjo el producto

**deseado, el análogo 107, del Cuadro II.**

Otra categoría de los análogos de ligando para receptor, de conformidad con la presente invención, se refiere a anillos restringidos por conformación que comprenden el andamio de 5-cetopiperazina que tiene la fórmula:



caracterizada además porque el carbono indicado con un asterisco puede tener cualquier configuración. El Cuadro III se refiere a ejemplos no limitativos de análogos que comprenden un primer aspecto de esta categoría, los análogos tienen la fórmula:



104  
105

caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen en el Cuadro III.

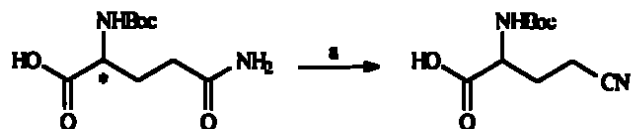
**CUADRO III**

| Nº. | R                  | R <sup>2</sup>       | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>    | R <sup>5</sup> |
|-----|--------------------|----------------------|----------------|-------------------|----------------|
| 121 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 122 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 123 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 124 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 125 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 126 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 127 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 128 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 129 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 130 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 131 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 132 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 133 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 134 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 135 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 136 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 137 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | bencilo        |
| 138 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | bencilo        |
| 139 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | bencilo        |
| 140 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | bencilo        |
| 141 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | bencilo        |
| 142 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | bencilo        |
| 143 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | bencilo        |
| 144 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | bencilo        |
| 145 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | bencilo        |
| 146 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | bencilo        |
| 147 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | bencilo        |
| 148 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | bencilo        |
| 149 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 150 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 151 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 152 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 153 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 154 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 155 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 156 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 157 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 158 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 159 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 160 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 161 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 162 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 163 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 164 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 165 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 166 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 167 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 168 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 169 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 170 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 171 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 172 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 173 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 174 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 175 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 176 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 177 | fenilo             | H                    | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 178 | 4-clorofenilo      | H                    | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |

Los  
106

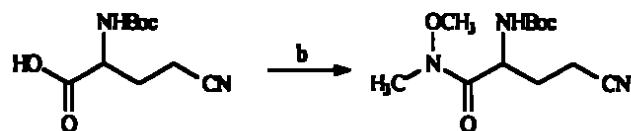
|     |                    |   |   |         |                |
|-----|--------------------|---|---|---------|----------------|
| 179 | 4-fluorofenilo     | H | H | bencilo | 2-naftilmetilo |
| 180 | 3,4-difluorofenilo | H | H | bencilo | 2-naftilmetilo |

Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos del 121 al 180, no obstante, realizando modificaciones a este esquema general se pueden preparar otras modalidades del andamio de 5-cetopiperazina.

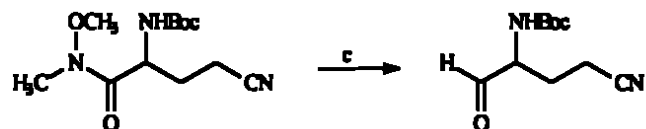


Reactivos y condiciones: (a) anhídrido acético/piridina, temp.

amb.

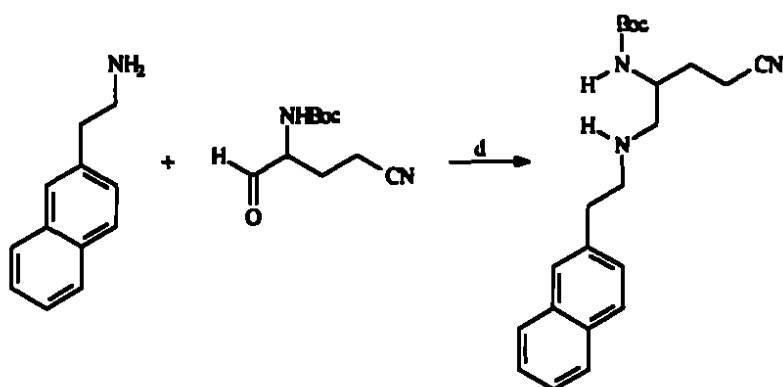


Reactivos y condiciones: (b) O,N-dimetilhidroxilamina, HOBt, EDCI, N-metilmorfolina, DMF, 0°C.

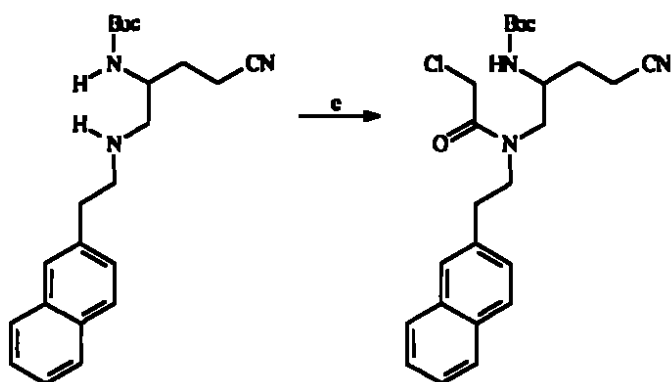


Reactivos y condiciones: (c) LAH, THF, -60°C.

106  
107

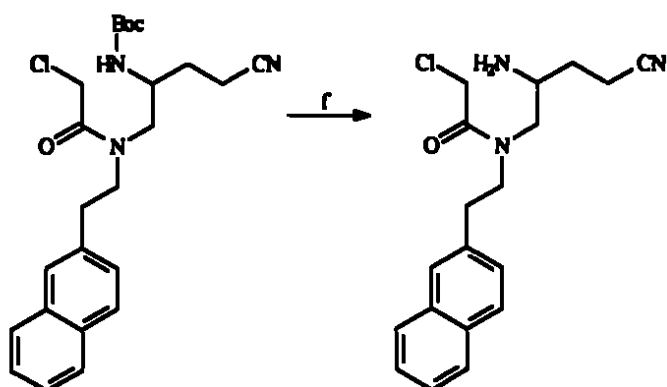


Reactivos y condiciones: (d)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , DMF, de  $0^\circ\text{C}$  hasta temp. amb.

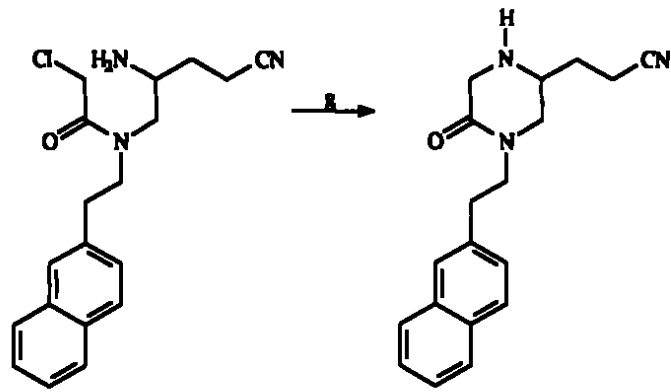


107  
108

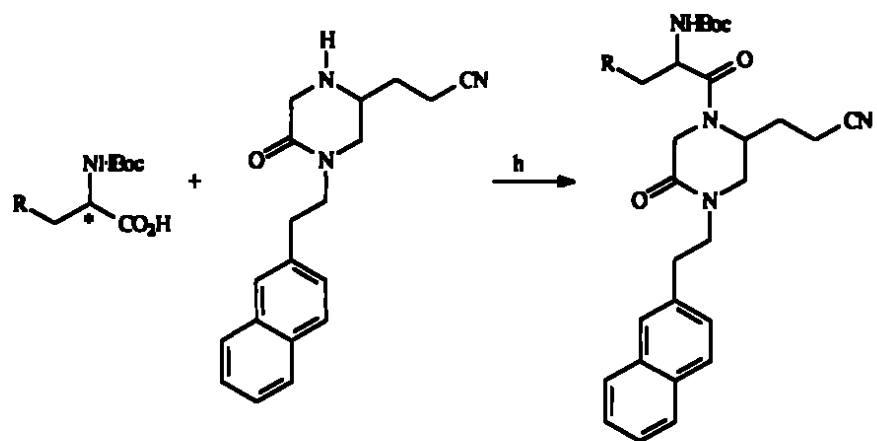
Reactivos y condiciones: (e)  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , de  $0^\circ\text{C}$  hasta temp. amb.



Reactivos y condiciones: (f)  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temp. amb.



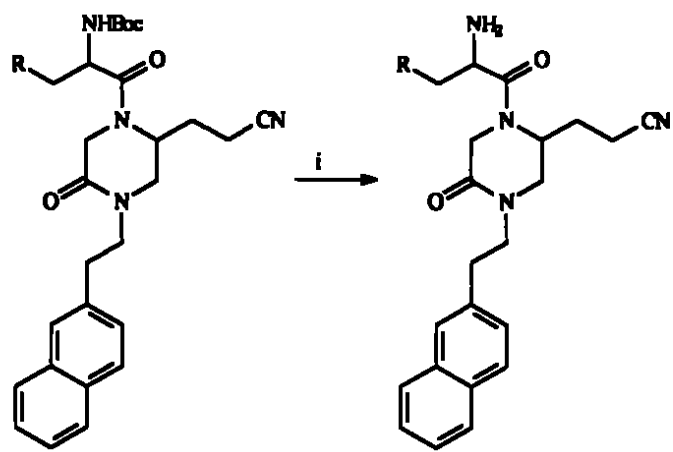
**Reactivos y condiciones:** (g) piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb.



**Reactivos y condiciones:** (h) *N*-Boc-aminoácido, EDCI, HOBT,

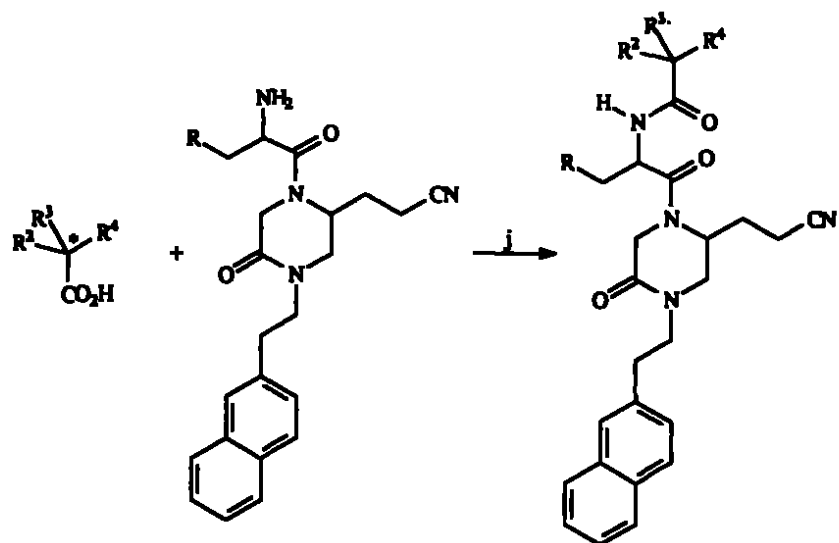
**DMF.**

109  
110



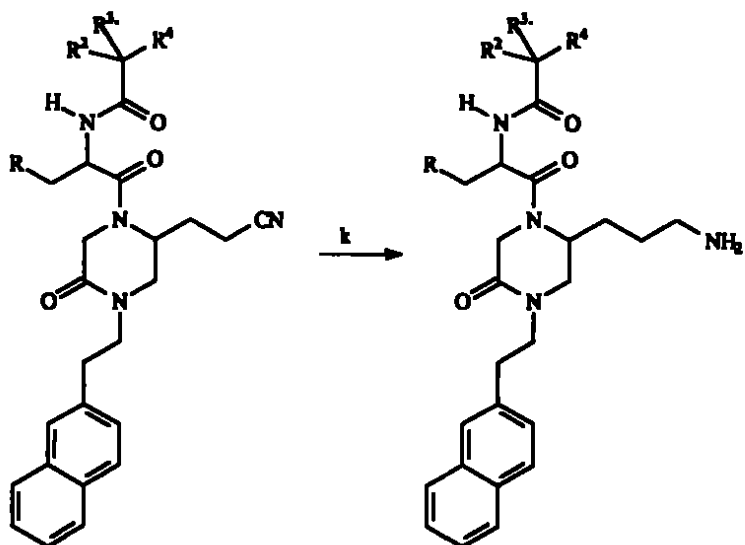
Reactivos y condiciones: (i) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb.

40  
111



Reactivos y condiciones: (j) *N*-acetil-aminoácido, EDCI, HOBt,

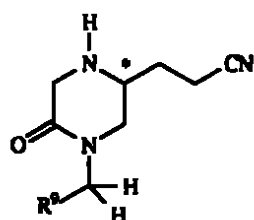
DMF.



Reactivos y condiciones: (k)  $\text{H}_2$ ,  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{MeOH}$ .

### PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO DE LA 5-CETOPIPERAZINA

El siguiente es un procedimiento para preparar el intermediario de 5-cetopiperazina que tiene la fórmula:



caracterizada además porque para este ejemplo, R<sup>9</sup> es una entidad 2-naftilmetilo.

### 3-S-[4-(2-naftalen-2-iletil)-5-oxo-piperazin-2-il]propionitrilo (31)

**Preparación del ácido 2-*N*-(*ter*-butoxicarbonil)amino-4-cianobutanoico (25):** En un matraz se puso *N-ter*-butoxicarbonil glutamina (24,6 g, 100 mmol), anhídrido acético (112 g, 110 mmol) y piridina (180 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas, después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó varias veces con solución de ácido cítrico y después con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado, el cual se usó sin purificación adicional.

**Preparación del *ter*-butil éster del ácido 3-ciano-1-(metoximetilcarbamoil)propil] carbámico (26):** Una solución de ácido 2-*N*-(*ter*-butoxicarbonil)amino-4-cianobutanoico, 25, (22,8 g, 100 mmol), clorhidrato de O,N-dimetoxi-hidroxilamina (10,6 g, 110 mmol), hidroxibenzotriazol (16,2 g, 120 mmol) y *N*-metilmorfolina (132 mL, 120 mmol) en DMF (150 mL) se enfrió hasta 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,9 g, 130 mmol). La mezcla

resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se dejó calentar y se agitó hasta alcanzar la temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se volvió a disolver en EtOAc, se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para producir un residuo que se trituró con éter dietílico/hexano para producir un sólido blanco que se recuperó mediante filtración. El producto es suficientemente puro para usarlo sin purificación adicional.

#### **Preparación de 2-S-N-Boc-amino-4-cianobutiraldehído (27):**

A una solución de *ter*-butil éster del ácido 3-ciano-1-(metoximetilcarbamoil) propil carbámico, **26**, (27,1 g, 100 mmol) en 500 mL de THF a una temperatura entre -30°C y -25°C, se le añadió LAH (100 mL de una solución 1M en THF), en aproximadamente 10 minutos, y la reacción se enfrió entonces a -55°C, continuando con la agitación durante 3 horas. Después de enfriar a -60°C, la reacción se extinguió mediante la adición de ácido cítrico en metanol (1:1 en peso). Durante la extinción, la temperatura se mantuvo aproximadamente a -45°C. La mezcla se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron y concentraron al vacío para producir el aldehído crudo que se usó sin purificación adicional.

#### **Preparación de 3-S-N-Boc-amino-4-(2-naftalen-2-iletilamino) butilnitrilo (28):**

El aldehído 2-S-N-Boc-amino-4-cianobutiraldehído crudo, **27**, se disolvió en DMF (200 mL) y se le añadió una solución de 2-naftiletil amina (17,1 g, 100 mmol) en 125 mL de DMF. La solución se enfrió a 0°C y se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (42,4 g, 200 mmol). La suspensión se agitó a 0°C y durante 2 horas se dejó calentar hasta alcanzar

la temperatura ambiente. Se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. La solución se extrajo con éter dietílico, se secó y concentró para producir el producto crudo, el cual se purificó sobre gel de sílice.

**Preparación de 3-S-N-Boc-amino-4-[(2-cloroacetil-2-naftalen-2-iletil)amino]-butilnitrilo (29):** A una solución de 3-S-N-Boc-amino-4-[(2-naftalen-2-iletilamino)-butilnitrilo, 28, (36,8 g, 100 mmol) y trietilamina (27,8 mL, 200 mmol) en diclorometano (500 mL), mantenida a 0° C, se le añadió cloruro de cloroacetilo (14,7 g, 130 mmol) gota a gota. La solución resultante se mantuvo en un baño de hielo durante una hora más, la solución se concentró al vacío y el material crudo se purificó sobre gel de sílice.

**Preparación de 3-S-amino-4-[(2-cloroacetil-2-naftalen-2-iletil)amino]-butilnitrilo (30):** Una solución de 3-S-N-Boc-amino-4-[(2-cloroacetil-2-naftalen-2-iletil)amino]butilnitrilo, 29, (44,4 g, 100 mmol), ácido trifluoroacético (50 mL) y diclorometano (500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El producto crudo puede usarse sin purificación adicional.

**Preparación de 3-S-[4-(2-naftalen-2-iletil)-5-oxo-piperazin-2-il]propionitrilo (31):** La sal del ácido 3-S-amino-4-[(2-cloroacetil-2-naftalen-2-iletil)amino]-butilnitrilo trifluoroacético, 30, (45,8 g, 100 mmol) se recuperó en 1000 mL de diclorometano y se le añadió piridina (50 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó sobre gel de sílice para obtener el producto deseado como la sal trifluoroacetato.

#### **EJEMPLO 4**

**2-acetilamino-N-[2-[2-(3-aminopropil)-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-bencil-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)propionamida (34)**

Preparación del *ter*-butil éster del ácido [2-[2-2-cianoetil)-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]carbámico (32): Una solución de la sal del ácido 3-S-[4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-2-il]propionitrilo trifluoroacético, 31, (42,1 g, 100 mmol), ácido (R)-2-N-(*ter*-butoxicarbonil)amino-3-(4-fluorofenil)propanoico (34,0 g, 120 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (16,2 g, 120 mmol) y N-metilmorfolina (132 mL, 120 mmol) en DMF (150 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,9 g, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se disolvió nuevamente en EtOAc y se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para producir un residuo espumoso blanco.

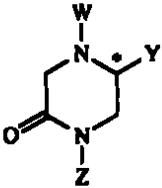
**Preparación de 3-[1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-2-il]-propionitrilo (33):** Una solución del *ter*-butil éster del ácido [2-[2-2-cianoetil)-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]carbámico, 32, (57,2 g, 100 mmol), ácido trifluoroacético (50 mL) y diclorometano (500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y concentró al vacío. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento de 94%.

Preparación de la 2-acetilamino-N-[2-[2-(2-cianoetil)-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-

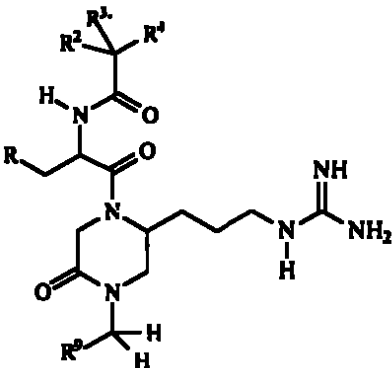
hidroxifenil)-propionamida (34): Una solución de 3-[1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-2-il]propionitrilo, 33, (47,2 g, 100 mmol), *N*-acetil-L-tirosina (22,3 g, 120 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (16,2 g, 120 mmol) y *N*-metilmorfolina (132 mL, 120 mmol) en DMF (150 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,9 g, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se disolvió nuevamente en EtOAc y se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para producir el producto crudo, el cual se purificó sobre gel de sílice.

Preparación de la 2-acetilamino-*N*-[2-[2-(3-aminoetil)-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida (35): A una suspensión de 2-acetilamino-*N*-[2-[2-(2-cianoetil)-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida, 34, (57 mg) y PtO<sub>2</sub> (11 mg de 20% en peso) en metanol (3 mL) se le añadió una gota de HCl conc. La solución se hidrogenó a 45 psi (310 kPa) durante 1.5 horas. El catalizador se retiró por medio de filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir el producto final, el cual se purificó mediante HPLC prep. usando acetonitrilo:TFA:agua para producir 26 mg. Esto corresponde al análogo 167 del Cuadro III.

Otro aspecto de esta categoría de análogos de ligando para receptor se refiere a anillos restringidos por conformación que comprenden el andamio de 5-cetopiperazina que tiene la fórmula:



caracterizada además porque la unidad Y comprende una entidad guanidino.  
 El Cuadro III se refiere a ejemplos no limitativos de análogos que comprenden un primer aspecto de esta categoría, los análogos tienen la fórmula:



caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen en el Cuadro IV.

**CUADRO IV**

| Nº. | R | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> |
|-----|---|----------------|----------------|----------------|----------------|
|-----|---|----------------|----------------|----------------|----------------|

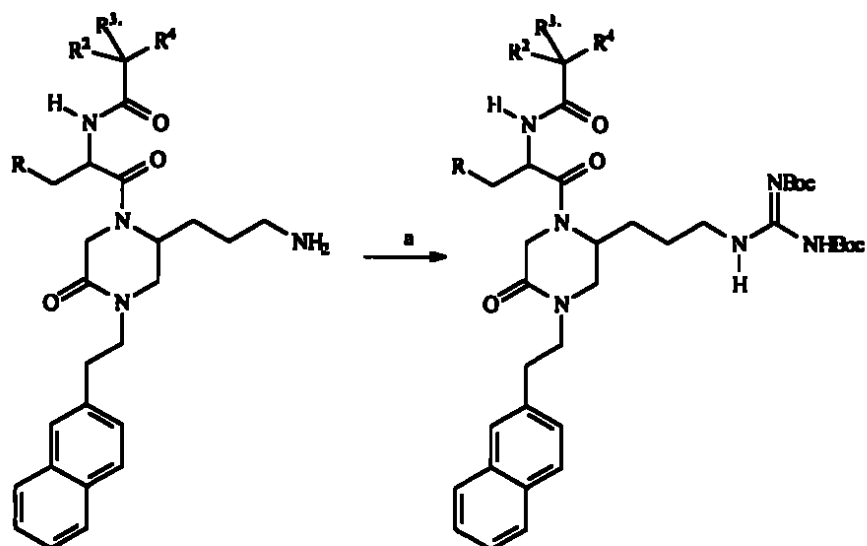
48  
119

|     |                    |                      |   |                    |                |
|-----|--------------------|----------------------|---|--------------------|----------------|
| 181 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | bencilo        |
| 182 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | bencilo        |
| 183 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | bencilo        |
| 184 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | bencilo        |
| 185 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 186 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 187 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 188 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 189 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 190 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 191 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 192 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 193 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 194 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 195 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 196 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 197 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 198 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 199 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 200 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 201 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 202 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 203 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 204 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 205 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 206 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 207 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 208 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 209 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 210 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 211 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 212 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 213 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 214 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 215 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 216 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 217 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 218 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 219 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 220 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 221 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 222 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 223 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 224 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 225 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 226 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 227 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 228 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 229 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 230 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 231 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 232 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 233 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 234 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 235 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 236 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 237 | fenilo             | H                    | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 238 | 4-clorofenilo      | H                    | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 239 | 4-fluorofenilo     | H                    | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 240 | 3,4-difluorofenilo | H                    | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |

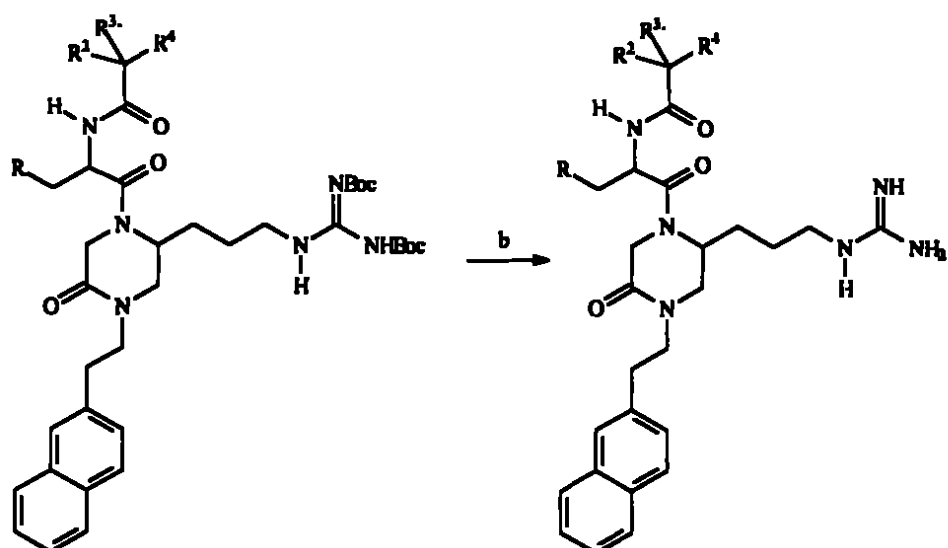
Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos del 181 al 240, comenzando con un intermediario

149  
120

sintético que puede prepararse en una forma similar al compuesto descrito en el ejemplo 3, análogo 167 de arriba.



Reactivos y condiciones: (a) BocNHC(SCH<sub>3</sub>)=NBoc, HgCl<sub>2</sub>,  
temp. amb.



Reactivos y condiciones: (b) TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb.

### **EJEMPLO 5**

**2-Acetilamino-N-[2-[2-(3-guanidinopropil)-4-(2-naftalen-2-iletil)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida (37)**

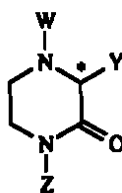
Preparación de la 2-acetilamino-N-[2-[2-[3-(*N,N'*-di-Boc-guanidino)propil]-4-(2-naftalen-2-iletil)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)propionamida (36): A una solución de 2-

acetilamino-*N*-[2-[2-(3-aminoetil)-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)propionamida, 35, (26 mg, 0,038 mmol), 1,3-bis(*ter*-butoxicarbonil)-2-metil-2-tioseudo urea (11 mg, 0,038 mmol) y trietilamina (21  $\mu$ L, 0,152 mmol) en DMF seca (2,0 mL) se le añadió cloruro de mercurio (II) (10,3 mg, 0,038 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un aceite. El aislado crudo se purificó sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, 14:1) para producir 35 mg del producto deseado como un sólido blanco.

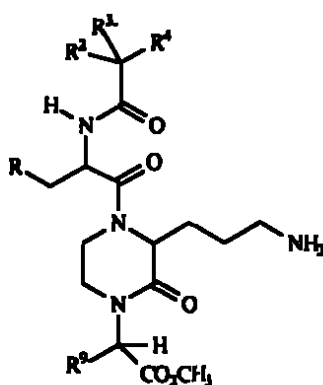
Preparación de la 2-acetilamino-*N*-[2-[2-(3-guanidinopropil)-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida (37): Una solución de 2-acetilamino-*N*-[2-[2-[3-(*N'*,*N''*-di-Boc-guanidino)propil]-4-(2-naftalen-2-iletíl)-5-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida, 36, (35 mg, 38 mmol), ácido trifluoroacético (1 mL) y diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución se concentró al vacío y el producto crudo se purificó sobre gel de sílice (acetonitrilo:TFA:agua) para producir 24 mg (86% de rendimiento) del producto final que corresponde al análogo 227, Cuadro IV.

Otra categoría de los análogos de ligando para receptor, de conformidad con la presente invención, se refiere a anillos restringidos por conformación que comprenden el andamio de 3-cetopiperazina que tiene la fórmula:

122  
123



caracterizada además porque el carbono indicado con un asterisco puede tener cualquier configuración. El Cuadro V se refiere a ejemplos no limitativos de análogos que comprenden un primer aspecto de esta categoría, los análogos tienen la fórmula:



caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> se definen en el Cuadro V.

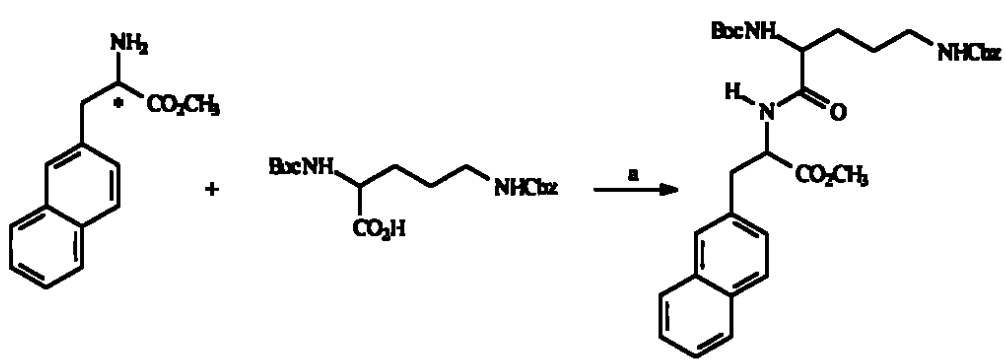
#### Cuadro V

| No. | R                  | R <sup>2</sup>       | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> |
|-----|--------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------|
| 241 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | bencilo        |
| 242 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | bencilo        |
| 243 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | bencilo        |
| 244 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | bencilo        |
| 245 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 246 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 247 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 248 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 249 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 250 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 251 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 252 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 253 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 254 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 255 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 256 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 257 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 258 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 259 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 260 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 261 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 262 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 263 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 264 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 265 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 266 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 267 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 268 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 269 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 270 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 271 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 272 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 273 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 274 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 275 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 276 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 277 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 278 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 279 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 280 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 281 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 282 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 283 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 284 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 285 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 286 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 287 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 288 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 289 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 290 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 291 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 292 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 293 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 294 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 295 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 296 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 297 | fenilo             | H                    | H              | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 298 | 4-clorofenilo      | H                    | H              | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 299 | 4-fluorofenilo     | H                    | H              | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 300 | 3,4-difluorofenilo | H                    | H              | bencilo            | 2-naftilmetilo |

Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos 241 a 300, no obstante, realizando modificaciones a

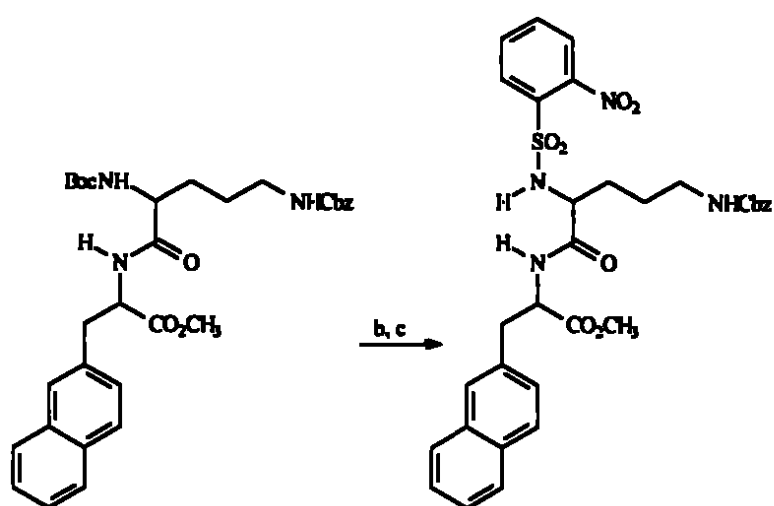
124  
125

este esquema general se pueden preparar otras modalidades del andamio de piperazina.



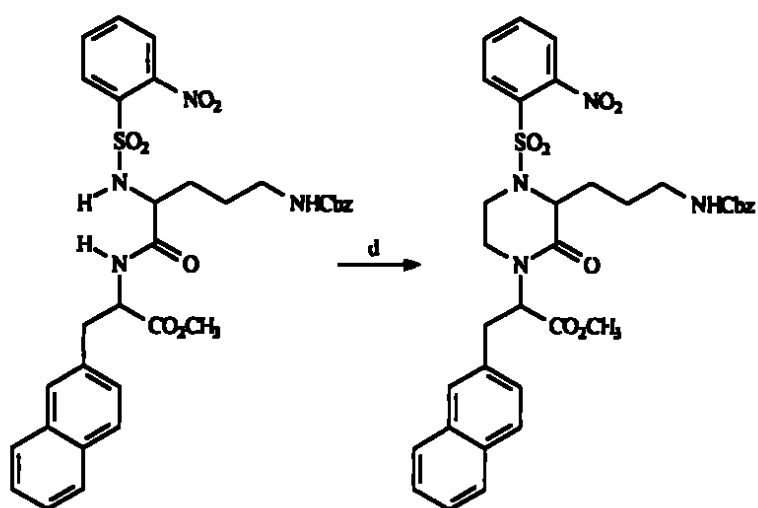
Reactivos y condiciones: (a) EDCI, HOBt, DMF.

125  
126



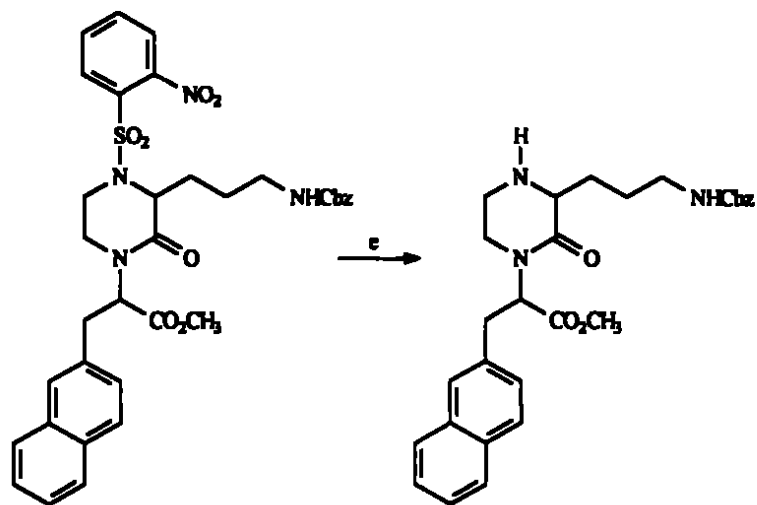
Reactivos y condiciones: (b) TFA: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{H}_2\text{O}$ , temp. amb., (c) cloruro de 2-nitrosulfonilo, TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , de  $0^\circ\text{C}$  hasta temp. amb.

126  
127



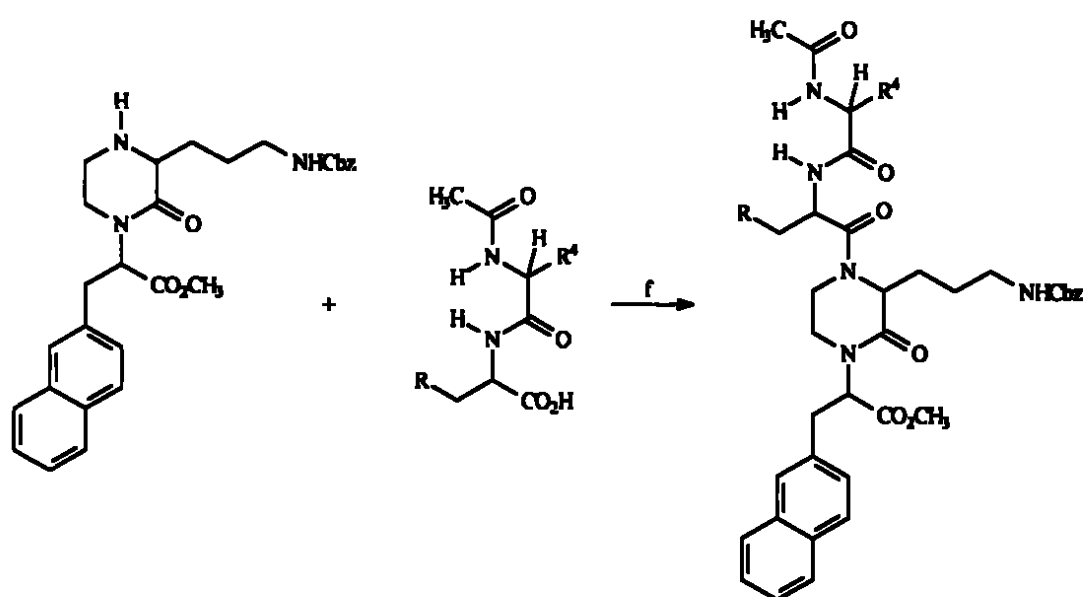
Reactivos y condiciones: (d) BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 55°C.

127  
128



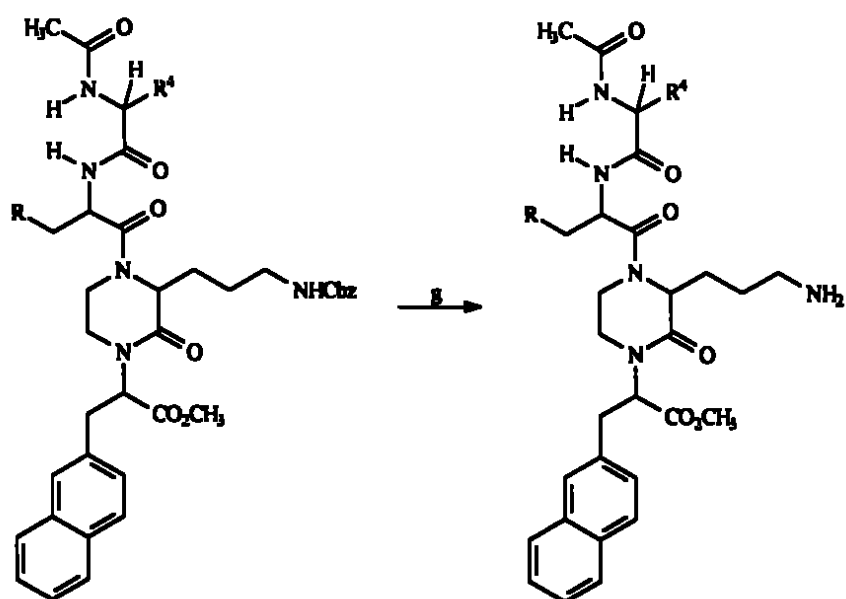
Reactivos y condiciones: (e) p-tiofenol,  $K_2CO_3$ , acetonitrilo,  
temp. amb.

128  
179



Reactivos y condiciones: (f) EDCI, HOBT, DMF.

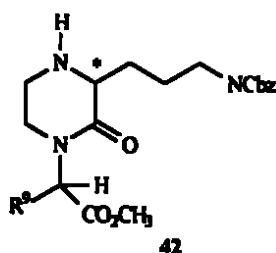
127  
130



Reactivos y condiciones: (g) H<sub>2</sub>: PtO<sub>2</sub>, MeOH.

### PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO DE LA 3-CETOPIPERAZINA

El siguiente es un procedimiento para preparar el intermediario de 5-cetopiperazina que tiene la fórmula:



caracterizada además porque, para este ejemplo, R<sup>9</sup> es una entidad 2-naftilo.

Metil éster del ácido 2-[3-(3-benciloxycarbonilaminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il-propiónico (42)

**Preparación del metil éster del ácido 2-(5-N-Cbz-amino-2-N-Boc-amino-pentanollamino)-3-naftalen-2-il-propiónico (38):** Una solución de metil éster del ácido 1-amino-3-naftalen-2-il propiónico (22,9 g, 100 mmol), ácido 5-benciloxycarbonilamino-2-ter-butoxicarbonilamino-pentanoico (33,6 g, 100 mmol), hidroxibenzotriazol (16,2 g, 120 mmol) y N-metilmorfolina (132 mL, 120 mmol) en DMF (150 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,9 g, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se disolvió nuevamente en EtOAc y se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para producir un residuo, el cual se purificó sobre gel de sílice.

131  
132

**Preparación del metil éster del ácido 2-(2-amino-5-N-Cbz-amino-pentanoilamino)-3-naftalen-2-il-propiónico (39):** El metil éster del ácido 2-(5-N-Cbz-amino-2-N-Boc-amino-pentanoilamino)-3-naftalen-2-il-propiónico, 38, (6,0 g, 10,3 mmol) se disolvió en 32 ml de una solución preparada a partir de 2:1:0,1 partes de diclorometano, TFA y agua. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trató con 1,2-diclorometano, el cual también se eliminó al vacío. Esto se repitió varias veces y produjo 9,84 g del residuo crudo, el cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

**Preparación del metil éster del ácido 2-[5-N-Cbz-amino-2-(2-nitro-bencensulfonilamino)-pentanoilamino]-3-naftalen-2-il propiónico (40):** El metil éster del ácido 2-(2-amino-5-N-Cbz-amino-pentanoilamino)-3-naftalen-2-il-propiónico, 39, se disolvió en diclorometano (200 ml), trietilamina (0,5 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se le añadió cloruro de o-nitrosulfonilo (4,5 g, 20,6 mmol), se continuó agitando con enfriamiento durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se trató con ácido cítrico 1M y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y agua. El material crudo se purificó sobre sílice (1:1 hexanos/acetato de etilo) para obtener el producto deseado (3,6 g).

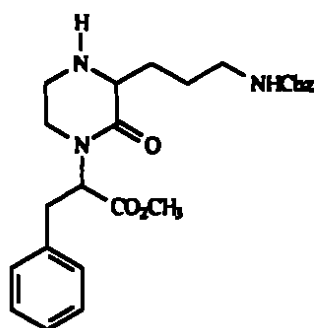
**Preparación del metil éster del ácido 2-[3-(3-benciloxicarbonilamino-propil)-4-(2-nitro-bencensulfonil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il-propiónico (41):** Una mezcla de metil éster del ácido 2-[5-benciloxicarbonilamino-2-(2-nitro-bencensulfonilamino)-pentanoilamino]-3-naftalen-2-il-propiónico, 40, (2,4 g, 3,63 mmol), dibromoetano (3,8 mL, 4,36 mmol) y carbonato de potasio (5,0 g, 36,3 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 55°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la

temperatura ambiente, se trató con  $\text{KHSO}_4$  1M y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. El producto crudo se purificó sobre sílice (elución secuencial con mezclas de EtOAc/hexanos 1:2, 1:1, EtOAc al 100%, después EtOAc con 5% de MeOH), para producir 2,76 g del producto deseado.

**Preparación del metil éster del ácido 2-[3-(3-N-benciloxicarbonilaminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il-propiónico (42):** Una mezcla de metil éster del ácido 2-[3-(3-benciloxicarbonil-amino-propil)-4-(2-nitro-bencensulfonil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il-propiónico, 41, (1,9 g, 2,8 mmol), p-tiofenol (1,6 g, 12,4 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,3 g, 16,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío y el residuo resultante se trató con HCl 1 M (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y se purificó sobre sílice (elución secuencial con una mezcla de EtOAc/hexanos 1:1, EtOAc al 100%, después EtOAc con 5% de MeOH) para producir 2,58 g del producto deseado.

El intermediario de 3-cetopiperazina que tiene la fórmula:

133  
134



puede prepararse sustituyendo con metil éster de fenilalanina el metil éster del ácido 1-amino-3-naftalen-2-il-propiónico en la síntesis del compuesto 38 descrito anteriormente.

#### **EJEMPLO 6**

##### **2-[4-[2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)-propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-aminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-N-metil-3-naftalen-2-il-propionamida (44)**

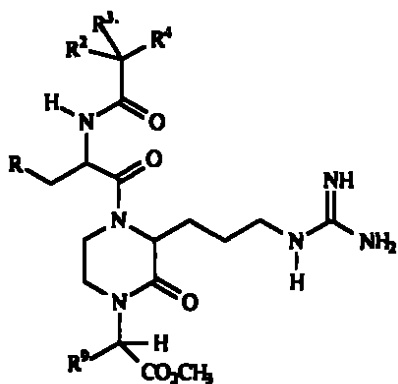
Preparación del metil éster del ácido 2-[4-[2[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-N-Cbz-aminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il-propiónico (43): Una solución de metil éster del ácido 2-[3-(3-N-Cbz-aminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il-propiónico, 42, (50,4 g, 100 mmol), ácido 2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)-propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (38,8 g, 100 mmol), hidroxibenzotriazol (16,2 g, 120 mmol) y N-metilmorfolina (132 mL,

134  
135

120 mmol) en DMF (150 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,9 g, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se disolvió nuevamente en EtOAc y se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para producir un residuo, el cual se purificó sobre gel de sílice.

Preparación del metil éster del ácido 2-[4-[2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-aminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il-propiónico (44): Una solución de metil éster del ácido 2-[4-[2[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)-propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-*N*-Cbz-aminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il-propiónico, 43, (8,74 g, 10 mmol) se suspendió en metanol (100 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C a 40 psi (276 kPa) durante 16 horas. La solución se filtró para eliminar el catalizador y el producto crudo se purificó con HPLC preparatoria usando un gradiente lineal de acetonitrilo en agua con TFA al 0,1% para obtener el producto deseado correspondiente al análogo 287 del Cuadro V.

Otra iteración de esta categoría de análogos de ligando para receptor se refiere a los análogos que tienen la fórmula:



donde R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen en el Cuadro VI.

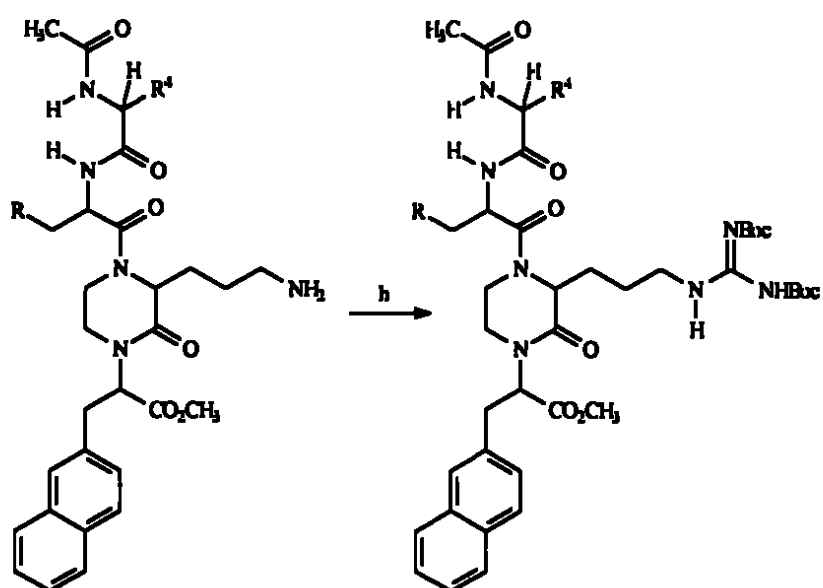
CUADRO VI

| No. | R                  | R <sup>2</sup>       | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> |
|-----|--------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------|
| 301 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | bencilo        |
| 302 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | bencilo        |
| 303 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | bencilo        |
| 304 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo            | bencilo        |
| 305 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 306 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 307 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 308 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazollimetilo | bencilo        |
| 309 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 310 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 311 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 312 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazollimetilo | bencilo        |
| 313 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 314 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 315 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 316 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo    | bencilo        |
| 317 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 318 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 319 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 320 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo   | bencilo        |
| 321 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 322 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 323 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 324 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo     | bencilo        |
| 325 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 326 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 327 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |
| 328 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo   | bencilo        |

136  
132

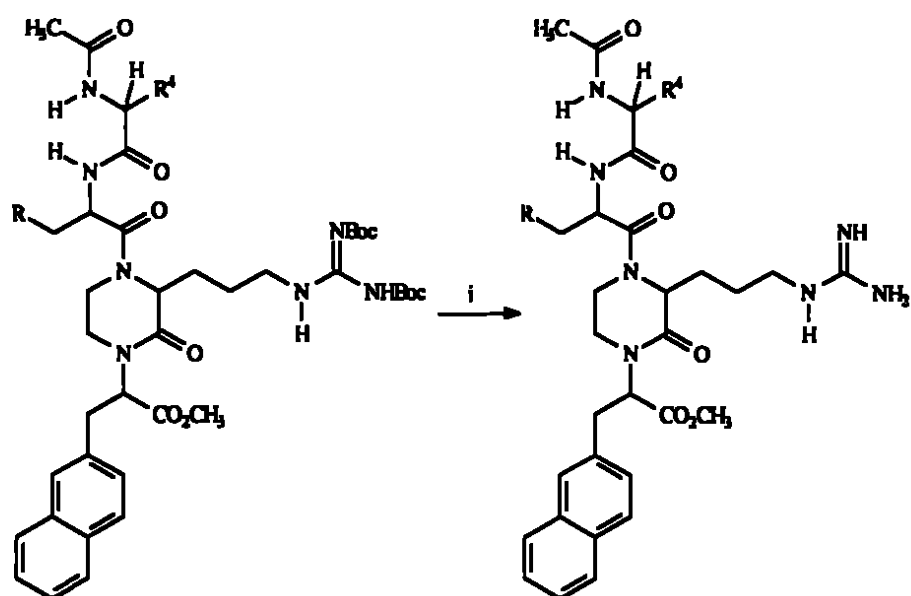
|     |                    |                      |   |                    |                |
|-----|--------------------|----------------------|---|--------------------|----------------|
| 329 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 330 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 331 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 332 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | bencilo            | 2-naftilmetilo |
| 333 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 334 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 335 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 336 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 337 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 338 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 339 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 340 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 341 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 342 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 343 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 344 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 345 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 346 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 347 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 348 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 349 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 350 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 351 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 352 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |
| 353 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 354 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 355 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 356 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-acetoxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 357 | 4-hidroxifenilo    | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 2-imidazollimetilo | 2-naftilmetilo |
| 358 | 4-hidroxifenilo    | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-fluorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 359 | 4-hidroxifenilo    | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo   | 2-naftilmetilo |
| 360 | 4-hidroxifenilo    | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo     | 2-naftilmetilo |

Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos 301 a 360, no obstante, realizando modificaciones a este esquema general se pueden preparar otras modalidades del andamio de 3-cetopiperazina.



Reactivos y condiciones: (h)  $\text{BocNHC(SCH}_3\text{)=NBoc}$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  
temp. amb.

138  
139



Reactivos y condiciones: (i) TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb.,

### EJEMPLO 7

Metil éster del ácido 2-[4-[2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-piperazin-1-il-propiónico (46)

**Preparación del metil éster del ácido 2-[4-[2-[2-acetilamino-**

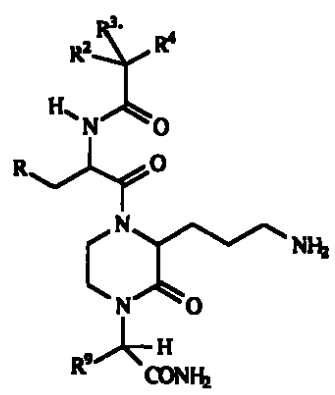
**3-(4-hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-*N,N'*-bis(ter-butoxicarbonil)guanidinopropil)-2-oxo-piperazin-1-il-propiónico (45):**

A una solución de metil éster del ácido 2-[4-[2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-aminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il-propiónico, 44, (7,4, 10 mmol), 1,3-bis(ter-butoxicarbonil)-2-metil-2-tioseudo urea (2,9 g, 10 mmol) y trietilamina (4,2 mL, 30 mmol) en DMF seco (100,0 mL) se le añadió cloruro de mercurio (5,7 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1.0 hora. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El aislado crudo se purificó sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, 14:1) para producir el producto deseado.

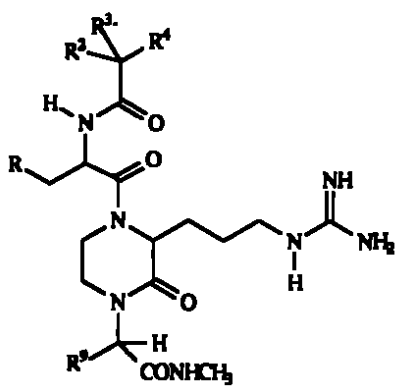
**Preparación del metil éster del ácido 2-[4-[2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-piperazin-1-il-propiónico (46):** Una solución de metil éster del ácido 2-[4-[2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-*N,N'*-bis(ter-butoxicarbonil)guanidinopropil)-2-oxo-piperazin-1-il-propiónico, 45, (10,4 g, 10 mmol), ácido trifluoroacético (5 mL) y diclorometano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado.

Otra iteración de esta categoría se refiere a los análogos en donde R<sup>10</sup> es una unidad -CONH<sub>2</sub> que proporciona ligandos para receptor que tienen la fórmula:

140  
141



caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> se definen en el Cuadro VII  
o ligandos para receptor que tienen la fórmula:



caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se definen en el Cuadro VIII.

**CUADRO VII**

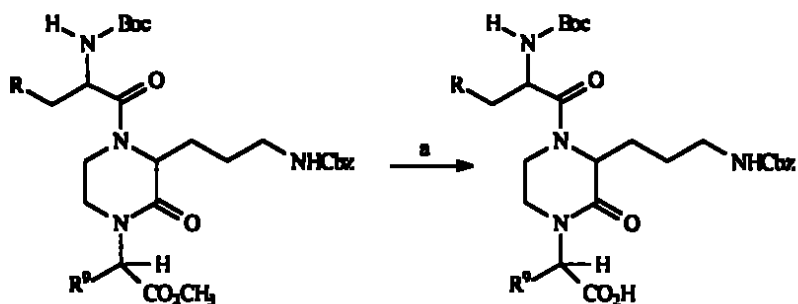
| No. | R                  | R <sup>2</sup>          | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>    | R <sup>6</sup> |
|-----|--------------------|-------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| 361 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 362 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 363 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 364 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 365 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 366 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 367 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 368 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 369 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 370 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 371 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 372 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 373 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 374 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 375 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 376 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 377 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | bencilo        |
| 378 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | bencilo        |
| 379 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | bencilo        |
| 380 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | bencilo        |
| 381 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | bencilo        |
| 382 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | bencilo        |
| 383 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | bencilo        |
| 384 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | bencilo        |
| 385 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | bencilo        |
| 386 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | bencilo        |
| 387 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | bencilo        |
| 388 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | bencilo        |
| 389 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 390 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 391 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 392 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 393 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 394 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 395 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 396 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 397 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 398 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 399 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 400 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 401 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 402 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 403 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 404 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 405 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 406 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 407 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 408 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 409 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 410 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 411 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 412 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 413 | fenilo             | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 414 | 4-clorofenilo      | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 415 | 4-fluorofenilo     | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 416 | 3,4-difluorofenilo | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo |
| 417 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 418 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(=O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |

|     |                  |                      |   |                   |                |
|-----|------------------|----------------------|---|-------------------|----------------|
| 419 | 4-hidroksifenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-hidroksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 420 | 4-hidroksifenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H | 4-klorobencilo    | 2-naftilmetilo |

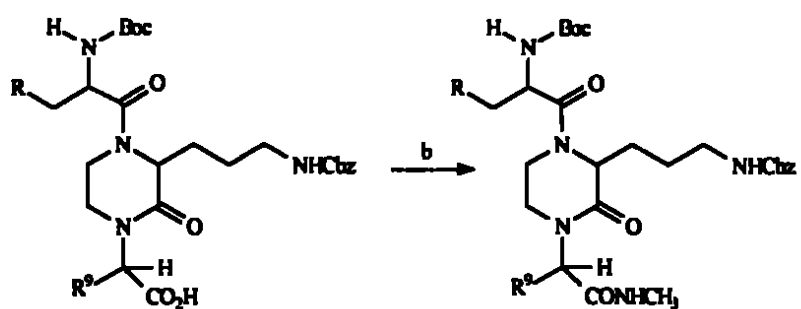
### CUADRO VIII

| No. | R                  | R <sup>2</sup>       | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>    | R <sup>5</sup> |
|-----|--------------------|----------------------|----------------|-------------------|----------------|
| 421 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 422 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 423 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 424 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | bencilo        |
| 425 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 426 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 427 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 428 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | bencilo        |
| 429 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 430 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 431 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 432 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | bencilo        |
| 433 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 434 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 435 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 436 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | bencilo        |
| 437 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroksibencilo | bencilo        |
| 438 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroksibencilo | bencilo        |
| 439 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroksibencilo | bencilo        |
| 440 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroksibencilo | bencilo        |
| 441 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-klorobencilo    | bencilo        |
| 442 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-klorobencilo    | bencilo        |
| 443 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-klorobencilo    | bencilo        |
| 444 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-klorobencilo    | bencilo        |
| 445 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoksibencilo | bencilo        |
| 446 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoksibencilo | bencilo        |
| 447 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoksibencilo | bencilo        |
| 448 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoksibencilo | bencilo        |
| 449 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 450 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 451 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 452 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilmetilo |
| 453 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 454 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 455 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 456 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 457 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 458 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 459 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 460 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 461 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 462 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 463 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 464 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 465 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 466 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 467 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 468 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 469 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-klorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 470 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-klorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 471 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-klorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 472 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-klorobencilo    | 2-naftilmetilo |
| 473 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 474 | 4-klorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 475 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 476 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-acetoksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 477 | 4-hidroksifenilo   | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo |
| 478 | 4-hidroksifenilo   | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo |
| 479 | 4-hidroksifenilo   | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroksibencilo | 2-naftilmetilo |
| 480 | 4-hidroksifenilo   | -NHCOCH <sub>3</sub> | H              | 4-klorobencilo    | 2-naftilmetilo |

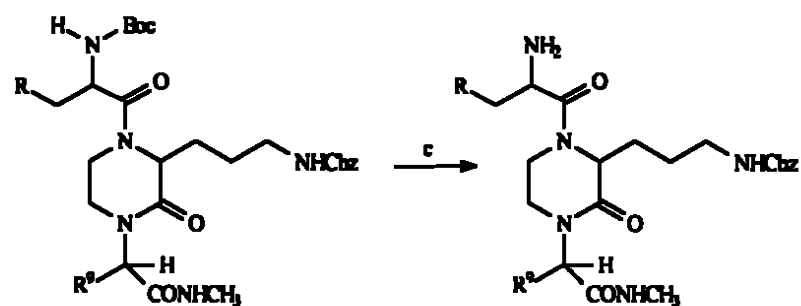
Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos del 361 al 420. En el siguiente esquema, R<sup>9</sup> es 2-naftilmetilo, no obstante, las modalidades de este andamio de piperazina pueden prepararse realizando modificaciones a este esquema general. Por ejemplo, cuando en la síntesis del compuesto 38 la fenilalanina sustituye al ácido 1-amino-3-naftalen-2-il propiónico, el resultado son los análogos en donde R<sup>9</sup> es bencilo.



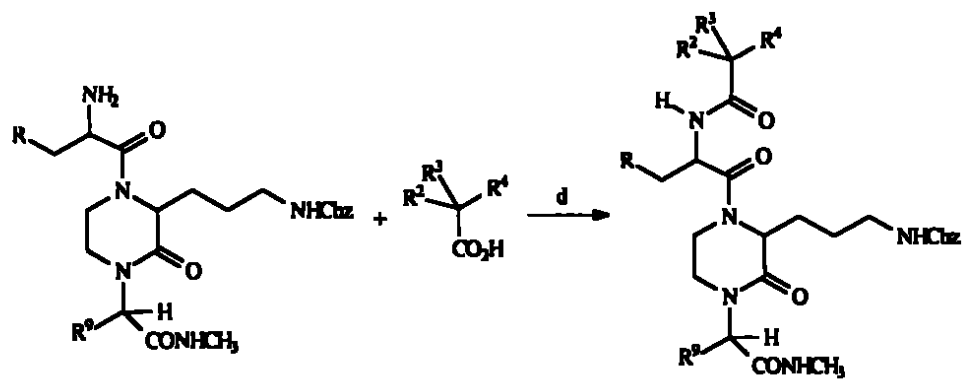
Reactivos y condiciones: (a) LiOH, 0°C.



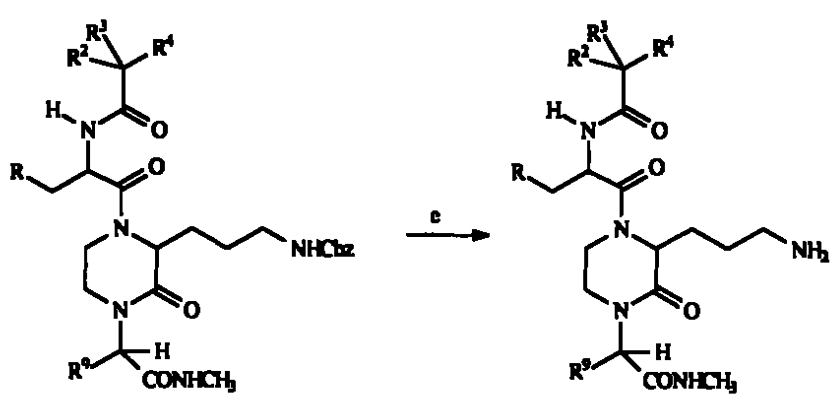
**Reactivos y condiciones:** (b)  $\text{NH}_2\text{CH}_3$ , PyBOP, temp. amb.



**Reactivos y condiciones:** (c) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb.



**Reactivos y condiciones:** (d) HOBT, EDCI, N-metilmorfolina, DMF, 0°C.



Reactivos y condiciones: (e) H<sub>2</sub>, 10% de Pd/C, MeOH.

### **EJEMPLO 8**

**2-4-[2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-aminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-N-metil-3-naftalen-2-il-propionamida (51)**

**Preparación del ácido 2-{3-(N-Cbz-aminopropil)-4-[2-N-Boc-amino-3-(4-fluorofenil)-propionil]-2-oxo-piperazin-1-il}-3-naftalen-2-il propiónico (47):**

Una mezcla de metil éster del ácido 2-[5-N-Cbz-amino-2-(2-N-Boc-amino)pentanoilamino]-3-naftalen-2-il-propiónico (0,755 g, 1 mmol) en THF (15 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de LiOH (0,12 g, 5 mmol) en agua (7,5 ml). La solución se agitó durante 1 hora a 0°C, después se le dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas más. La reacción se diluyó enseguida con agua (30 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl 1M con un pH de entre 3 y 4. La solución resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y concentró al vacío para producir 0,58 g (75%) del producto deseado.

**Preparación del bencil éster del ácido {3-[1-[2-N-Boc-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-ilet)-3-oxo-piperazin-2-il]propil}-carbámico (48):** A una mezcla de ácido 2-{3-(N-Cbz-aminopropil)-4-[2-N-Boc-amino-3-(4-fluorofenil)-propionil]-2-oxo-piperazin-1-il}-3-naftalen-2-il propiónico, 47, (0,6 g, 0,77 mmol) y metilamina 2 M (3 ml) en DMF (15 ml) se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinol-fosfonio (PyBOP) (0,6 g, 1,15 mmol). La solución se agitó durante 18 horas, después se diluyó con agua (80 ml) y finalmente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se concentró al vacío y el producto crudo

resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:3, seguido de 1:1 y metanol al 10% en EtOAc) para producir 0,56g del producto deseado.

**Preparación de bencil éster del ácido {3-[1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(1-metilcarbamoil-2-naftilen-2-iletil)-3-oxo-piperazin-2-il]propil}-carbámico (49):** Una solución de bencil éster del ácido 3-[1-[2-N-Boc-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-iletil)-3-oxo-piperazin-2-il]propil}-carbámico, 48, ácido trifluoroacético (50 mL) y diclorometano (500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado.

**Preparación del bencil éster del ácido {3-[1-[2-[2-acetilamino-2-(4-hidroxifenil)-2-acetilamino]-3-(4-fluorofenilpropionil)-4-(1-metilcarbamoil-2-naftilen-2-iletil)-3-oxo-piperazin-2-il]propil]-carbámico (50):** Una mezcla de bencil éster del ácido {3-[1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(1-metilcarbamoil-2-naftilen-2-iletil)-3-oxo-piperazin-2-il]propil}-carbámico, 49, (66,8 g, 100 mmol), N-acetil-L-tirosina (26,8 g, 120 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (16,2 g, 120 mmol) y N-metilmorfolina (132 mL, 120 mmol) en DMF (150 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,9 g, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se disolvió nuevamente en EtOAc y se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para obtener el compuesto deseado.

**Preparación de la 2-4-[2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)]**

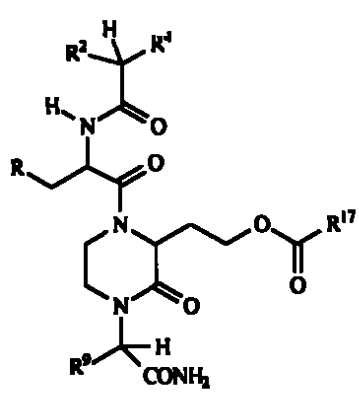
148  
149

**propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(3-aminopropil)-2-oxo-piperazin-1-il]-N-metil-3-naftalen-2-il-propionamida (51):** el bencil éster del ácido {3-[1-[2-[2-acetilamino-2-(4-hidroxifenil)-2-acetilamino]-3-(4-fluorofenilpropionil]-4-(1-metilcarbamoil-2-naftilen-2-iletil)-3-oxo-piperazin-2-il]propil]-carbámico, 50, (8,59 g, 10 mmol) se suspendió en metanol (100 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C a 40 psi (276 kPa) durante 16 horas. La solución se filtró para eliminar el catalizador y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria usando un gradiente lineal de acetonitrilo en agua con 0,1% TFA para obtener el producto deseado, el análogo 457 del ligando para receptor.

Los ligandos para receptor de la presente invención ilustrados en el Cuadro VIII, los análogos del 421 al 480, comprenden una entidad guanidinopropilo. Estos análogos pueden prepararse en forma adecuada modificando los procedimientos, descritos anteriormente, para convertir el compuesto 35 en el compuesto 37.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los ligandos de 3-cetopiperazina para receptor que tienen la fórmula:

149  
150



caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>17</sup> se definen en el siguiente Cuadro IX.

CUADRO IX

| Nº. | R                  | R <sup>2</sup>       | R <sup>4</sup>    | R <sup>9</sup> | R <sup>17</sup> |
|-----|--------------------|----------------------|-------------------|----------------|-----------------|
| 481 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | bencilo           | fenilo         | metilo          |
| 482 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | bencilo           | fenilo         | metilo          |
| 483 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | bencilo           | fenilo         | metilo          |
| 484 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | bencilo           | fenilo         | metilo          |
| 485 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 2-imidazolimetilo | fenilo         | metilo          |
| 486 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 2-imidazolimetilo | fenilo         | metilo          |
| 487 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 2-imidazolimetilo | fenilo         | metilo          |
| 488 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 2-imidazolimetilo | fenilo         | metilo          |
| 489 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-imidazolimetilo | fenilo         | metilo          |
| 490 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-imidazolimetilo | fenilo         | metilo          |
| 491 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-imidazolimetilo | fenilo         | metilo          |
| 492 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-imidazolimetilo | fenilo         | metilo          |
| 493 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-fluorobencilo   | fenilo         | metilo          |
| 494 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-fluorobencilo   | fenilo         | metilo          |
| 495 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-fluorobencilo   | fenilo         | metilo          |
| 496 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-fluorobencilo   | fenilo         | metilo          |
| 497 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-hidroxibencilo  | fenilo         | metilo          |
| 498 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-hidroxibencilo  | fenilo         | metilo          |
| 499 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-hidroxibencilo  | fenilo         | metilo          |
| 500 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-hidroxibencilo  | fenilo         | metilo          |
| 501 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-clorobencilo    | fenilo         | metilo          |
| 502 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-clorobencilo    | fenilo         | metilo          |
| 503 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-clorobencilo    | fenilo         | metilo          |
| 504 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-clorobencilo    | fenilo         | metilo          |
| 505 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-acetoxibencilo  | fenilo         | metilo          |

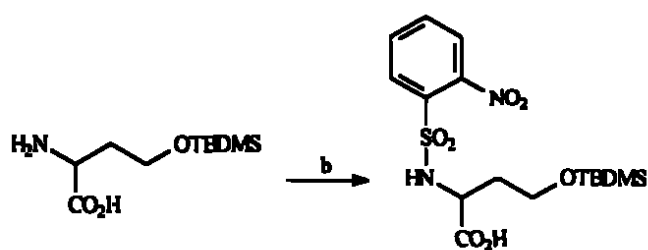
|     |                    |                      |                   |                |        |
|-----|--------------------|----------------------|-------------------|----------------|--------|
| 506 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-acetoxibencilo  | fenilo         | metilo |
| 507 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-acetoxibencilo  | fenilo         | metilo |
| 508 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-acetoxibencilo  | fenilo         | metilo |
| 509 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | bencilo           | 2-naftilmetilo | metilo |
| 510 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | bencilo           | 2-naftilmetilo | metilo |
| 511 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | bencilo           | 2-naftilmetilo | metilo |
| 512 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | bencilo           | 2-naftilmetilo | metilo |
| 513 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo | metilo |
| 514 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo | metilo |
| 515 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo | metilo |
| 516 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 2-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo | metilo |
| 517 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo | metilo |
| 518 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo | metilo |
| 519 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo | metilo |
| 520 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-imidazolimetilo | 2-naftilmetilo | metilo |
| 521 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo | metilo |
| 522 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo | metilo |
| 523 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo | metilo |
| 524 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-fluorobencilo   | 2-naftilmetilo | metilo |
| 525 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo | metilo |
| 526 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo | metilo |
| 527 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo | metilo |
| 528 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilmetilo | metilo |
| 529 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo | metilo |
| 530 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo | metilo |
| 531 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo | metilo |
| 532 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-clorobencilo    | 2-naftilmetilo | metilo |
| 533 | fenilo             | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo | metilo |
| 534 | 4-clorofenilo      | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo | metilo |
| 535 | 4-fluorofenilo     | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo | metilo |
| 536 | 3,4-difluorofenilo | -NHCOCH <sub>3</sub> | 4-acetoxibencilo  | 2-naftilmetilo | metilo |

Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos del 481 al 536, no obstante, realizando modificaciones a este esquema general se pueden preparar otras modalidades del andamio de 3-cetopiperazina, por ejemplo, R<sup>17</sup> es igual a etilo, propilo y afines.

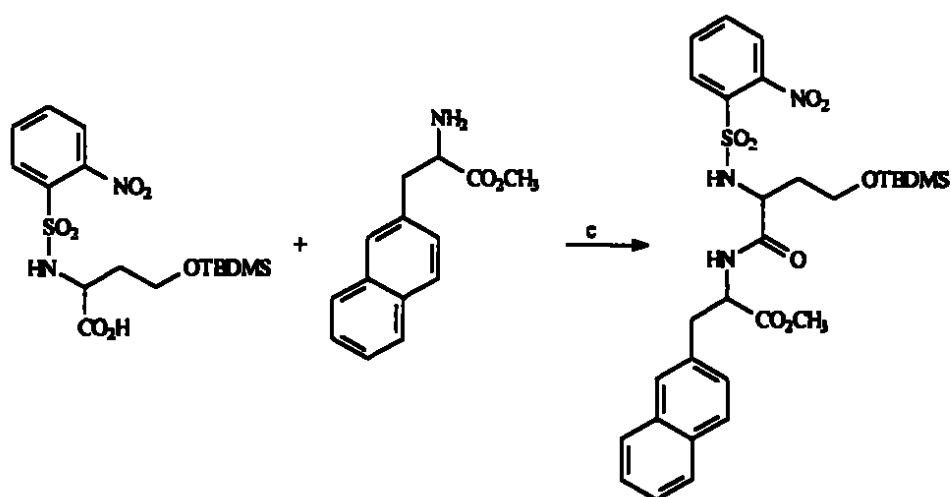


Reactivos y condiciones: (a) TBDMSCI, DMF, DE 0°C hasta temp. amb.

151  
152

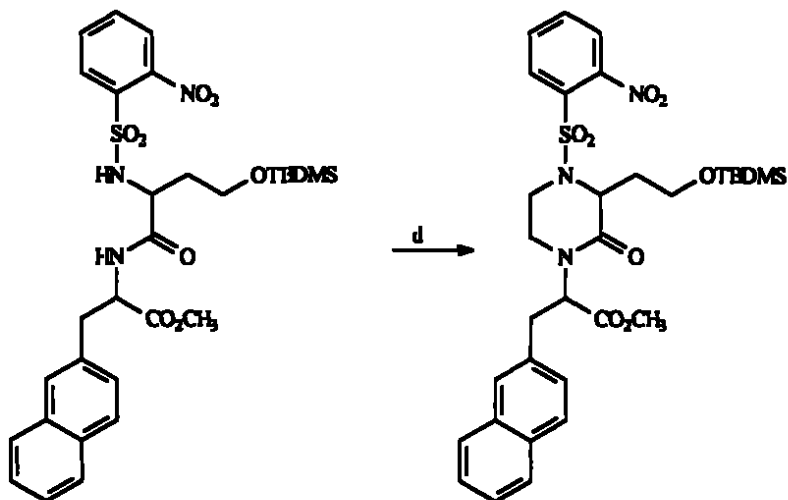


Reactivos y condiciones: (b) cloruro de 2-nitrobencilsulfonilo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DME, de  $0^\circ\text{C}$  hasta temp. amb.



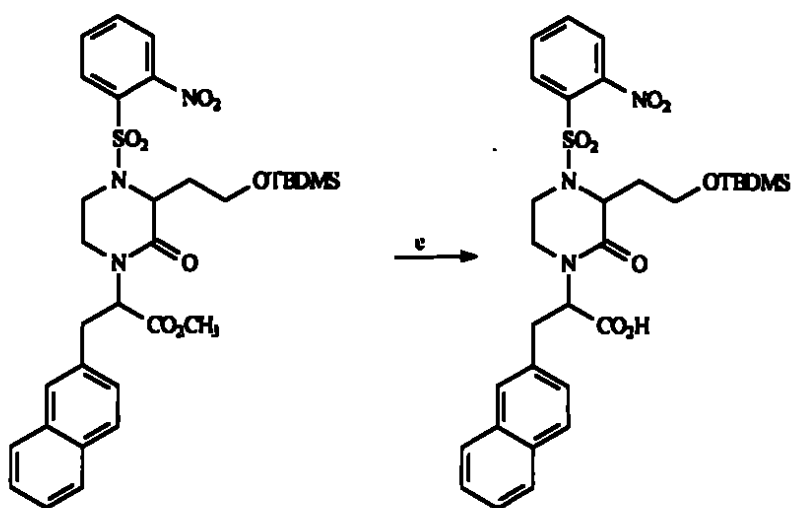
152  
153

Reactivos y condiciones: (c) HOBt, EDCI, N-metilmorfolina,  
DMF, 0°C.



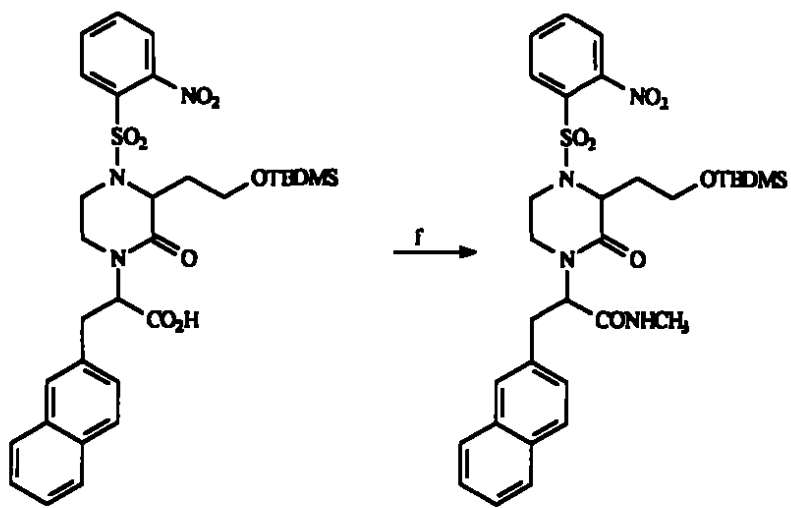
Reactivos y condiciones: (d)  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 55°C.

V53  
ISA



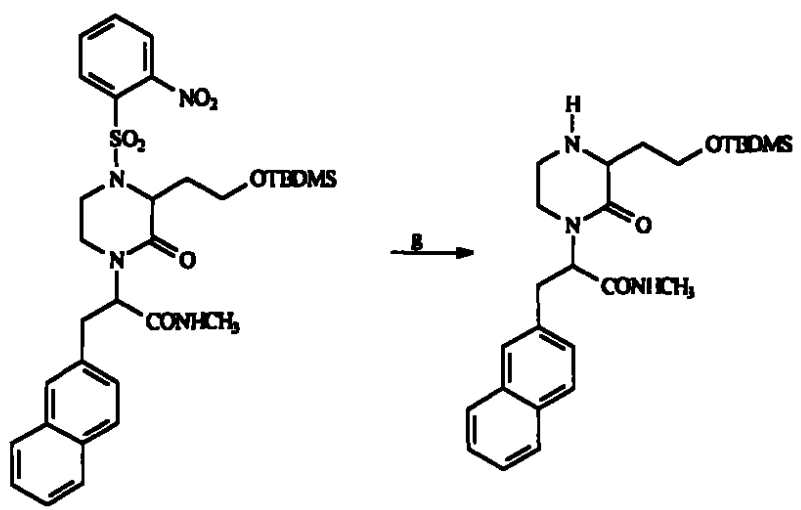
Reactivos y condiciones: (e) LiOH, 0°C.

154  
155



Reactivos y condiciones: (f)  $\text{NH}_2\text{CH}_3$ , PyBOP, temp. amb.

155  
156



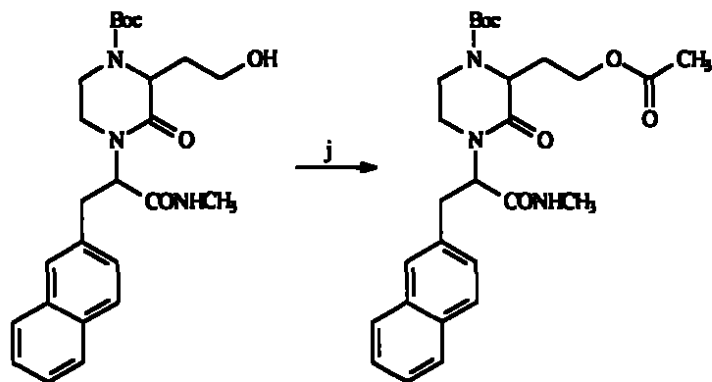
Reactivos y condiciones: (g) p-tiofenol,  $K_2CO_3$ , acetonitrilo,  
temp. amb.

Chemical reaction scheme showing the conversion of a Boc-protected intermediate to a secondary amine. The starting material is a piperidine ring with a Boc group on the nitrogen, a 2-(2-(2-(dimethylsilyl)ethoxyethyl)ethyl)ethyl group on the 2-position, and a 1-(2-(2-(2-(dimethylsilyl)ethoxyethyl)ethyl)ethyl)ethyl group on the 3-position. The Boc group is removed under UV light ( $h$ ) to yield the secondary amine product.

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound 10 to compound 11. Compound 10 is a piperazine derivative with a Boc-protected nitrogen, a 2-(2-(2-(dimethylsilyl)ethoxy)ethyl)ethyl group, a 2-(2-(2-(dimethylsilyl)ethoxy)ethyl)ethyl group, and a 2-(2-(2-(dimethylsilyl)ethoxy)ethyl)ethyl group. Compound 11 is the same derivative but with the terminal dimethylsilyl group removed, replaced by a hydroxyl group. The reaction is labeled with 'i' above the arrow.

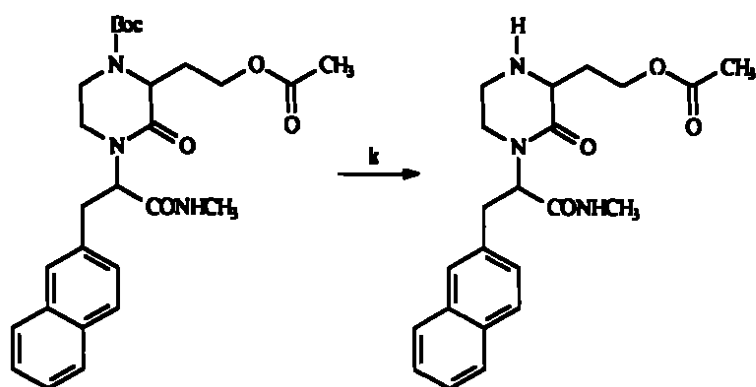
157  
158

Reactivos y condiciones: (i) fluoruro de tetrabutilamonio, agua,  
temp. amb.



Reactivos y condiciones: (j) Ac<sub>2</sub>O, piridina, DMAP, DCM, temp.  
amb.

158  
159.

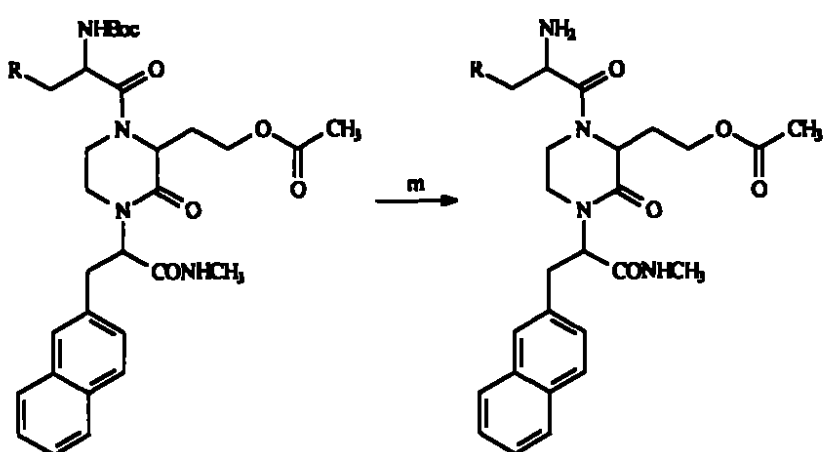


Reactivos y condiciones: (k) TFA, DCM, temp. amb.

The reaction scheme illustrates the synthesis of a macrocyclic compound. The starting materials are a substituted naphthalene-1,4-dicarboxylic acid derivative (left) and a substituted 1,4-dihydropyridine derivative (middle). The reaction is catalyzed by compound I, leading to the formation of a macrocyclic product (right). The product is a 1,4-dihydropyridine ring substituted with a naphthalene-1,4-dicarboxylic acid derivative, a Boc-protected amine, and a methyl ester.

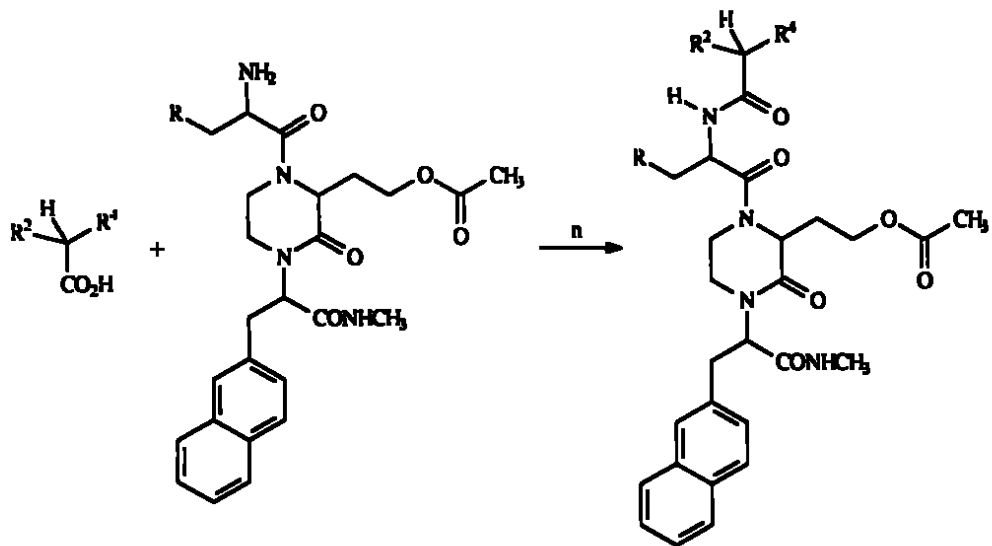
**DMF, 0°C.**

160  
161



Reactivos y condiciones: (m) TFA, DCM, temp. amb.

161  
162

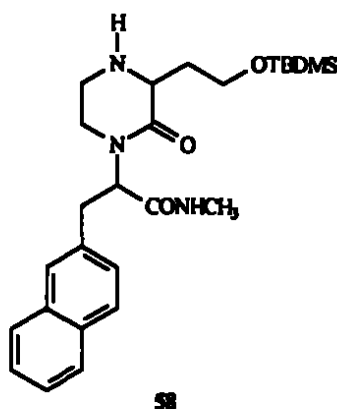


Reactivos y condiciones: (n) HOBt, EDCI, N-metilmorfolina, DMF, 0°C.

### PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO DE LA 3-CETOPIPERAZINA

El siguiente es un procedimiento para preparar el intermediario de 3-cetopiperazina que tiene la fórmula:

162  
163



**2-(3-[2-(*ter*-Butildimetilsilaniloxy)etil]-2-oxo-piperizin-1-il)-*N*-metil-3-naftalen-2-il-propionamida (58)**

**Preparación del ácido 2-amino-4-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)butírico (52):** A una solución de homoserina (11,9 g, 100 mmol) en DMF (100 mL) se le añadió imidazol (20,4 g, 300 mmol) y la solución se agitó durante 15 minutos y después se enfrió a 0°C. Se le añadió cloruro de *ter*-butildimetilsililo (13,7 g, 91 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C, a continuación se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vació en agua (3 L) y el sólido resultante se recuperó mediante filtración. El producto aislado se secó y usó sin purificación adicional.

**Preparación del ácido 4-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)-2-(2-nitrobencensulfonilamino)butírico (53):** el ácido 2-amino-4-(*ter*-

163  
164

butildimetilsilaniloxi)butírico, **52**, (23,3 g, 10 mmol) se disolvió en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (800 mL), agua (800 mL) y  $K_2CO_3$  (20,7 g, 150 mmol), a continuación, la solución resultante se enfrió a 0°C. Después de 15 minutos, se le añadió cloruro de 2-nitrobencilsulfonilo (26,6 g, 120 mmol), la mezcla se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N hasta un pH de entre 3 y 4 y la solución se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron al vacío y el producto crudo se purificó sobre gel de sílice para producir 19,3 g (46%) del producto deseado.

**Preparación del metil éster del ácido 2-[4-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2-(2-nitrobencensulfonilamino)-butirilamino]-3-naftalen-2-il proplónico (54):** Una solución de ácido 4-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2-(2-nitrobencensulfonilamino) butírico, **53**, (41,9 g, 100 mmol), metil éster del ácido 2-amino-3-naftalen-2-il propiónico (41,9 g, 100 mmol), metil éster del ácido 2-amino-3-naftalen-2-il propiónico (22,9 g, 100 mmol), hidroxibenzotriazol (16,2 g, 120 mmol) y N-metilmorfolina (132 mL, 120 mmol) en DMF (150 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,9 g, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se disolvió nuevamente en EtOAc y se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó sobre gel de sílice para producir 34,7 g (55%).

**Preparación del metil éster del ácido 2-[3-[2-(ter-butildimetilsilaniloxi)etil]-4-(2-nitrobencil-sulfonil)-2-oxo-piperizin-1-il]-3-naftalen-2-il propiónico (55):** Una mezcla de metil éster del ácido 2-[4-

(ter-butildimetilsilaniloxy)-2-(2-nitrobencensulfoilamino)-butirilamino]-3-naftalen-2-il propiónico, 54, (63 g, 100 mmol), 1,2-dibromoetano (10,3 mL, 120 mmol) y carbonato de potasio (138 g, 1 mol) en DMF (500 ml) se agitó a 55°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se trató con KHSO<sub>4</sub> 1M y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. El producto crudo se purificó sobre sílice (elución secuencial con mezclas de EtOAc/hexanos 1:2, 1:1, EtOAc al 100%, después EtOAc con 5% de MeOH) para producir 50,8 g (77%) del producto deseado.

**Preparación del ácido 2-[3-[2-(ter-butildimetilsilaniloxy)etil]-4-(2-nitrobencensulfonil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il propiónico (56):** Una mezcla de metil éster del ácido 2-[3-[2-(ter-butildimetilsilaniloxy)etil]-4-(2-nitrobencensulfonil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il propiónico, 55, (65,6 g, 100 mmol) en THF (1000 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de LiOH (21 g, 500 mmol) en agua (750 mL). La solución se agitó durante 1 hora a 0°C, después se le dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas más. La reacción se diluyó enseguida con agua (3 L), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl 1M hasta un pH de entre 3 y 4. La solución resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y concentró al vacío para producir 48,2 g (75%) del producto deseado.

**Preparación de la 2-[3-[2-(ter-butildimetilsilaniloxy)etil]-4-(2-nitrobencensulfonil)-2-oxo-piperazin-1-il]-N-metil-3-naftalen-2-il propionamida (57):** A una mezcla de ácido 2-[3-[2-(ter-butildimetilsilaniloxy)etil]-4-(2-nitrobencensulfonil)-2-oxo-piperazin-1-il]-3-naftalen-2-il propiónico, 56, (6,4 g, 10 mmol) y metilamina 2 M (40 ml) en DMF (200 mL) se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinol-fosfonio (PyBOP)

(7,8 g, 15 mmol). La solución se agitó durante 18 horas, después se diluyó con agua (500 L) y finalmente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se concentró al vacío y el producto crudo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:3, seguido de 1:1 y metanol al 10% en EtOAc) para producir el producto deseado.

**Preparación de la 2-{3-[2-(ter-butildimetilsilanilo)etil]-2-oxo-piperidin-1-il}-N-metil-3-naftalen-2-il-propionamida (58):** Una mezcla de 2-[3-[2-(ter-butildimetilsilanilo)etil]-4-(2-nitrobencensulfonil)-2-oxo-piperidin-1-il]-N-metil-3-naftalen-2-il propionamida, 57, (6,5 g, 10 mmol), ácido trifluoroacético (5 mL) y diclorometano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado.

#### **EJEMPLO 9**

**Etiléster del ácido 2-[1-[2-[2-acetilamino-3-(hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(1-metilcarbamoyl-2-naftalen-2-ilet)-piperazin-2-il] acético**

**Preparación del ter-butyl éster del ácido 2-[2-(ter-butildimetilsilanilo)etil]-4-(1-metilcarbamoyl-2-naftalen-2-ilet)-piperazina-1-carboxílico (59):** A una solución en agitación de 2-{3-[2-(ter-butildimetil-silanilo)etil]-2-oxo-piperidin-1-il}-N-metil-3-naftalen-2-il-propionamida, 58, (45,5 g, 100 mol) y trietilamina (32 mL, 230 mmol) disueltas en diclorometano (150 mL) a 0°C se le añadió bicarbonato de di-ter-butilo (26,2 g, 120 mmol). A la solución resultante se le dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La

166  
167

solución se diluyó entonces con diclorometano (100 mL), se lavó dos veces con HCl 1 N y dos veces con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró al vacío para obtener el producto deseado, el cual es suficientemente puro para usarlo sin mayor purificación.

**Preparación del *ter*-butil éster del ácido 2-(2-hidroxietyl)-4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-ietil)piperazina-1-carboxílico (60):** Una solución de *ter*-butil éster del ácido 2-[2-(*ter*-butildimetilsilaniloxy)etyl]-4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-ietil)-piperazina-1-carboxílico, 59, (15,9 g, 23,5 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (40 mL) se agitó durante 24 horas. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, el filtrado se concentró al vacío y el producto crudo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 1:2, 1:1 y después con metanol al 5% en EtOAc) para obtener el producto deseado.

**Preparación del *ter*-butil éster del ácido 2-(2-acetoxietil)-4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-ietil)-piperazina-1-carboxílico (61):** Una solución de *ter*-butil éster del ácido 2-(2-hidroxietyl)-4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-ietil)piperazina-1-carboxílico, 60, (4,4 g, 10 mmol), anhídrido acético (13 mL), piridina (1 mL) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,25 g) en diclorometano (50 mL) se agitó durante 1,5 horas. La solución se extrajo entonces con agua y HCl 1N. La fase orgánica se secó, se concentró al vacío y el producto crudo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 1:3 y después 1:1) para obtener el producto deseado.

**Preparación del etiléster del ácido 2-[4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-ietil)-piperazin-2-il] acético (62):** Una mezcla de *ter*-butil éster del ácido 2-(2-acetoxietil)-4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-ietil)-piperazina-1-carboxílico, 61, (4,8 g, 10 mmol), ácido trifluoroacético (5 mL) y

diclorometano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado.

**Preparación del etiléster del ácido 2-[1-(2-N-Boc-amino-3-(4-fluorofenil)propionil)-4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-iletil)piperazin-2-il]-acético (63):** Una solución de etiléster del ácido 2-[4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-iletil-piperazin-2-il) acético, 62, (38,3 g, 100 mmol), hidroxibenzotriazol (16,2 g, 120 mmol) y N-metilmorfolina (132 mL, 120 mmol) en DMF (150 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,9 g, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se disolvió nuevamente en EtOAc y se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para producir un residuo, el cual se purificó sobre gel de sílice.

**Preparación del etiléster del ácido 2-[1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(1-metilcarbamoil-2-naftalen-2-iletil)piperazin-2-il]-acético (64):** (6,3 g, 10 mmol), ácido trifluoroacético (5 mL) y diclorometano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado.

**Preparación del etiléster del ácido 2-[1-[2-[2-acetilamino-3-(hidroxifenil)propionil-amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(1-**

~~168~~  
169

R-CH2-NH-C(=O)-C(R^3)(R^4)-N(C(=O)NCCO)CCNC(=O)R^5

469  
170

caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen en el siguiente

Cuadro X.

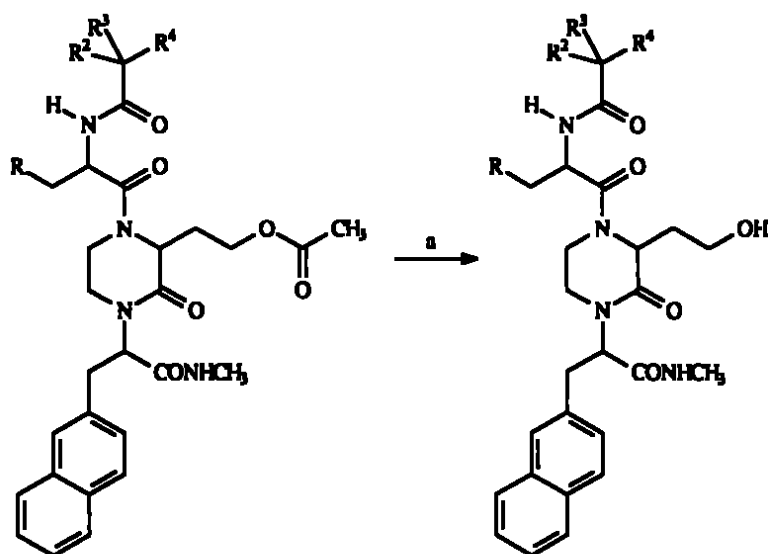
**CUADRO X**

| No. | R                  | R <sup>2</sup>         | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>    | R <sup>5</sup> |
|-----|--------------------|------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| 537 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 538 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 539 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 540 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 541 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 542 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 543 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 544 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 545 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 546 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 547 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 548 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 549 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 550 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 551 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 552 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 553 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 554 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 555 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 556 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 557 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 558 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 559 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 560 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 561 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 562 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 563 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 564 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 565 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 566 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 567 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 568 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 569 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 570 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 571 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 572 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 573 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 574 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 575 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 576 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 577 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 578 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo      |
| 579 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 580 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 581 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 582 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 583 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 584 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 585 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | 2-naftilo      |
| 586 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 587 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 588 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 589 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 590 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 591 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 592 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo      |
| 593 | 4-fluorofenilo     | H                      | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 594 | fenilo             | H                      | H              | bencilo           | 2-naftilo      |

170  
171

|     |                |                        |   |                  |           |
|-----|----------------|------------------------|---|------------------|-----------|
| 595 | 4-fluorofenilo | H                      | H | 4-hidroxibencilo | 2-naftilo |
| 596 | fenilo         | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 2-naftilmetilo   | 2-naftilo |

Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos del 537 al 596, no obstante, realizando modificaciones a este esquema general se pueden preparar otras modalidades de este andamio de 3-cetopiperazina, por ejemplo, análogos del 3-hidroxipropilo y afines.



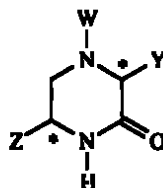
Reactivos y condiciones: (a) NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH

171  
172

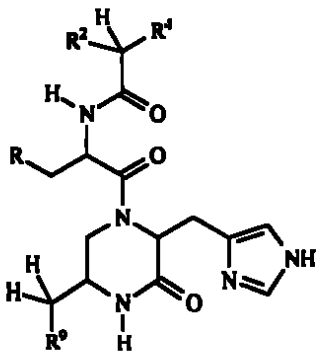
#### EJEMPLO 10

**Preparación de la 2-[4-[2-[2-acetilamino-3-(4-hidroxifenil)propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]-N-metil-3-naftalen-2-il-propionamida (66):** A una solución de etiléster del ácido 2-[1-{2-[2-acetilamino-3-(hidroxifenil)-propionilamino]-3-(4-fluorofenil)propionil]-4-(1-metilcarbamoyl-2-naftalen-2-ilet)-piperazin-2-il] acético, 65, (7,5 g, 10 mmol) en metanol (50 mL), se le añadió NaOCH<sub>3</sub> (0,55 g, 10,1 mmol) recién preparado y la solución se agitó durante toda la noche. La solución se concentró al vacío, el residuo resultante se repartió en diclorometano y agua, la capa orgánica se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado.

Otra categoría de análogos de ligando para receptor, de conformidad con la presente invención, se refiere a las 3-cetopiperazinas con sustitución 2,5 que comprenden el andamio de anillo restringido por conformación que tienen la fórmula:



caracterizada además porque los átomos de carbono indicados con un asterisco pueden tener cualquier configuración. El Cuadro X se refiere a ejemplos no limitativos de un aspecto de los análogos de esta categoría, los análogos tienen la fórmula:



caracterizada además porque R, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen en el Cuadro X.

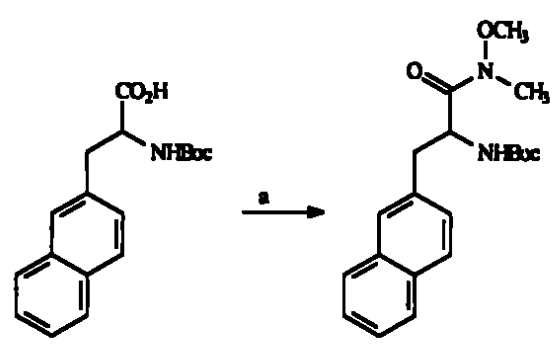
CUADRO XI

| No. | R                  | R <sup>2</sup>         | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>    | R <sup>5</sup> |
|-----|--------------------|------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| 597 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 598 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 599 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 600 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 601 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 602 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 603 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | fenilo         |
| 604 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 605 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 606 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 607 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 608 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 609 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 610 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-imidazolimetilo | fenilo         |
| 611 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 612 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 613 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 614 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 615 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 616 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 617 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-clorobencilo    | fenilo         |
| 618 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 619 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 620 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 621 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 622 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 623 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 624 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | 4-hidroxibencilo  | fenilo         |
| 625 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |
| 626 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H              | bencilo           | 2-naftilo      |

173  
174

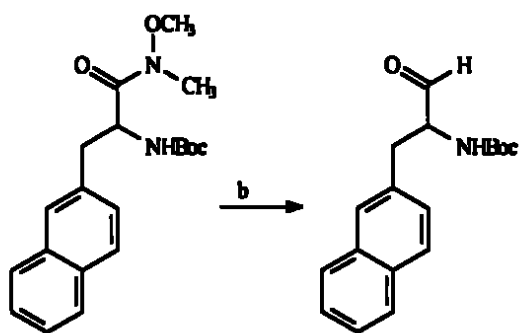
|     |                    |                        |   |                   |           |
|-----|--------------------|------------------------|---|-------------------|-----------|
| 627 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 628 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 629 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 630 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 631 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 632 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 633 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 634 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 635 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 636 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 637 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 638 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-imidazolimetilo | 2-naftilo |
| 639 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 640 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 641 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 642 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 643 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 644 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 645 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-clorobencilo    | 2-naftilo |
| 646 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 647 | bencilo            | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 648 | 3-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 649 | 4-fluorofenilo     | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 650 | 3,5-difluorofenilo | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 651 | 4-clorofenilo      | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 652 | 4-hidroxifenilo    | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 653 | 4-fluorofenilo     | H                      | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 654 | fenilo             | H                      | H | bencilo           | 2-naftilo |
| 655 | 4-fluorofenilo     | H                      | H | 4-hidroxibencilo  | 2-naftilo |
| 656 | fenilo             | -NHC(O)CH <sub>3</sub> | H | 2-naftimetilo     | 2-naftilo |

Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos del 597 al 656, no obstante, realizando modificaciones a este procedimiento general se pueden preparar otras modalidades e iteraciones del andamio de 3-cetopiperazina.



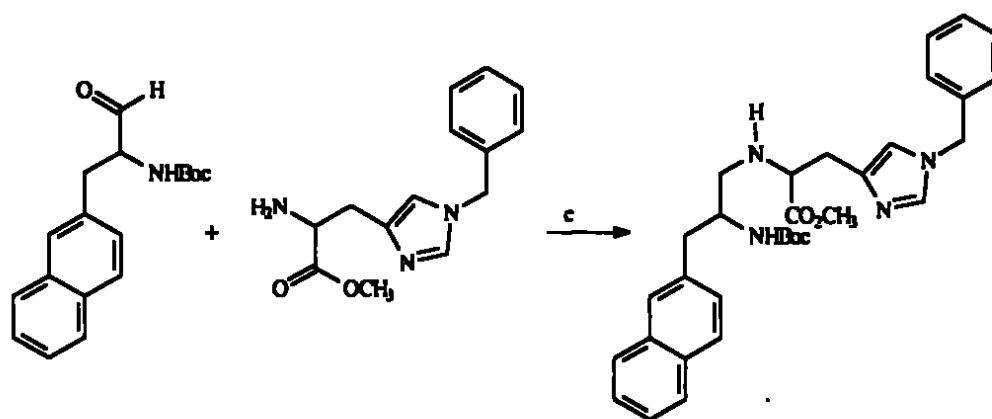
174  
175

Reactivos y condiciones: (a) O,N-dimetilhidroxilamina, HOBt, EDCI, *N*-metilmorfolina, DMF, 0°C

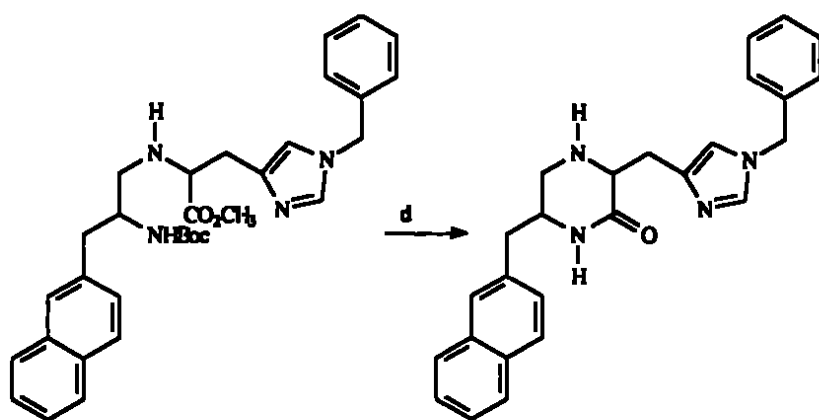


Reactivos y condiciones: (b) LAH, THF, -60°C.

175  
176

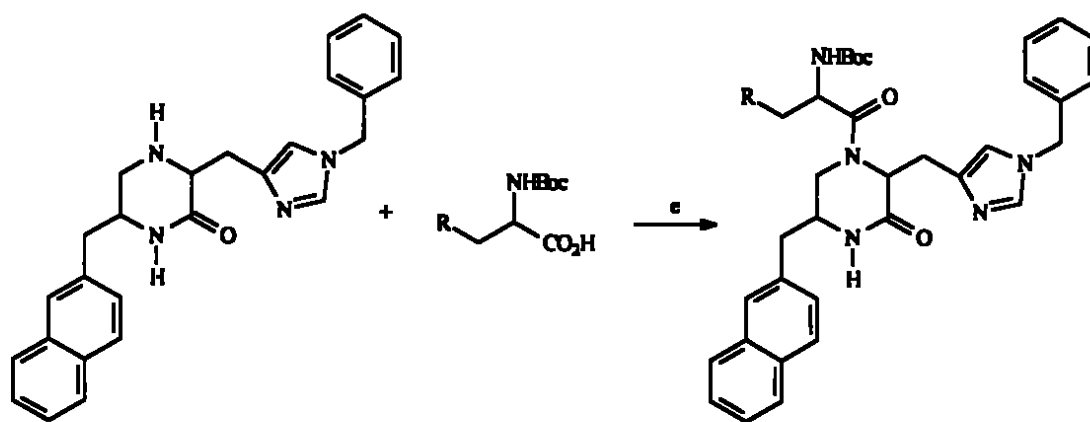


Reactivos y condiciones: (c) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, DMF, de 0°C hasta temp. amb.



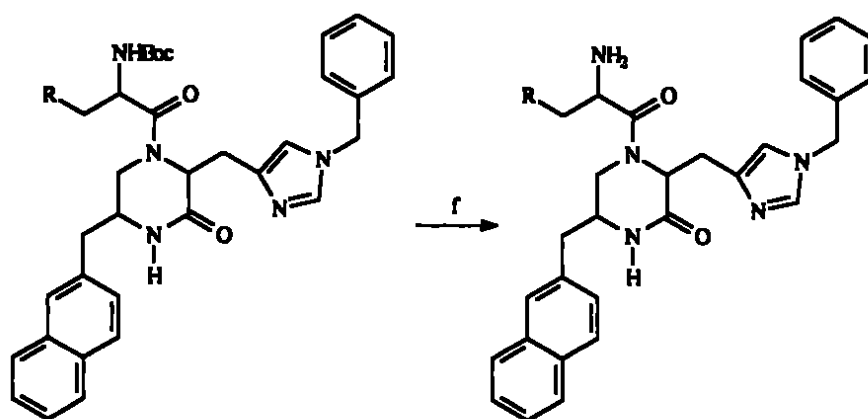
Reactivos y condiciones: (d) ClCH<sub>2</sub>COCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, de 0°C hasta temp. amb.

177  
178



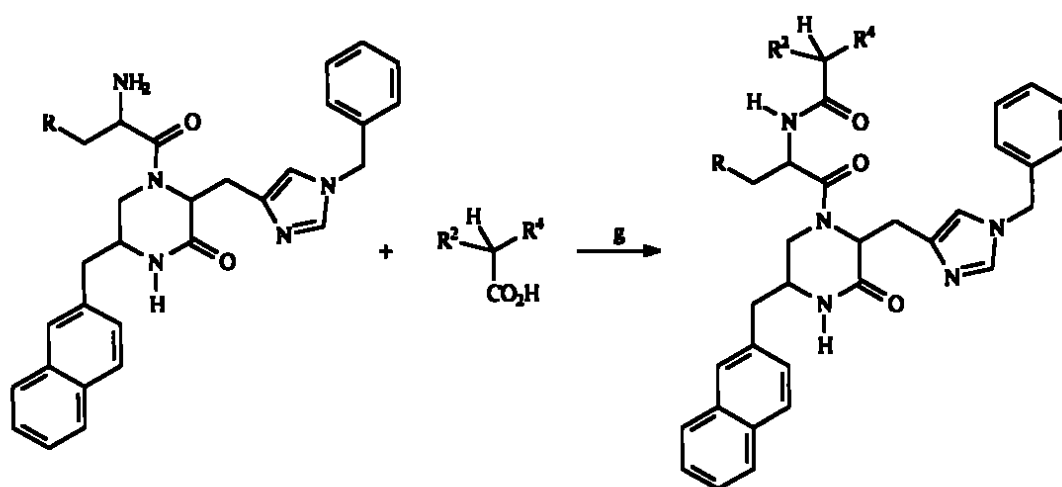
Reactivos y condiciones: (e) *N*-Boc-aminoácido, EDCI, HOBT, DMF.

178  
179

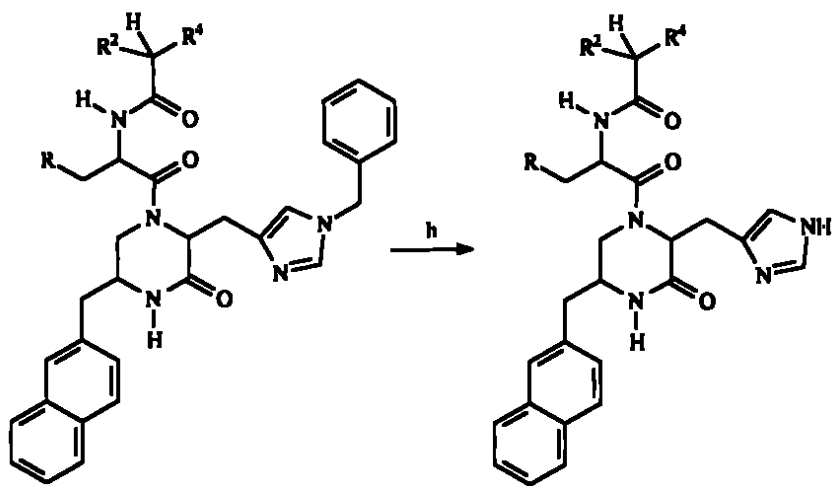


Reactivos y condiciones: (f) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb.

17  
180



Reactivos y condiciones: (g) EDCI, HOBt, DMF.

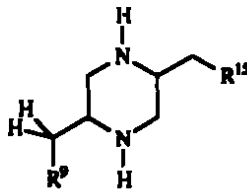


Reactivos y condiciones: (h) negro de paladio, ciclohexeno, EtOH/AcOH, reflujo.

### PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO DE 3-CETOPIPERAZINA CON SUSTITUCIÓN 2,5

Lo que sigue es un procedimiento para preparar el intermediario del andamio de 3-cetopiperazina con sustitución 2,5 que tiene la fórmula:

181  
182



donde, para el siguiente ejemplo, R<sup>9</sup> es 2-naftilo y R<sup>15</sup> es 1-bencil-1*H*-imidazol-4-ilo.

### 3-(1-bencil-1*H*-imidazol-4-ilmetil)-6-naftalen-2-ilmetilpiperazin-2-ona (70)

#### **Preparación del *ter*-butil éster del ácido [1-**

**(metoximetilcarbamoil)-2-naftalen-2-iletíl]carbámico (67):** Una mezcla de ácido 2-*N*-Boc-amino-3-naftalen-2-il propiónico (2,0 g, 6,3 mmol), clorhidrato de O,N-dimetoxi-hidroxilamina (0,61 g, 6,6 mmol), hidroxibenzotriazol (1,2 g, 9,4 mmol) y *N*-metilmorfolina (2 mL, 18,9 mmol) en DMF (15 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,8 g, 9,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se disolvió nuevamente en EtOAc y se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para producir un residuo aceitoso, el cual se purificó sobre gel de sílice para producir 2,0 g (88%) de un sólido blanco.

#### **Preparación del *ter*-butil éster del ácido (1-formil-2-naftalen-**

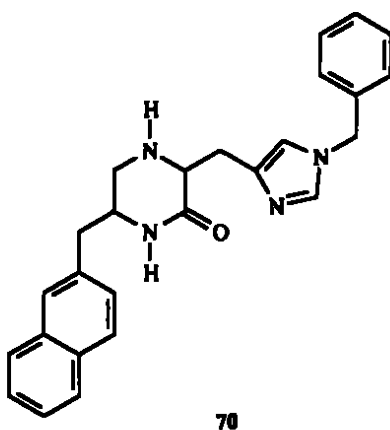
**2-iletíl]carbámico (68):** A una solución de *ter*-butil éster del ácido [1-(metoximetilcarbamoil)-2-naftalen-2-iletíl]carbámico, 67, (5,0 g, 13,4 mmol) en THF (40 mL), que está entre -30°C y -25°C, se le añadió LAH (16,7 mL de

182  
183

una solución 1M en THF) aproximadamente en 10 minutos, enseguida la reacción se enfrió a -55°C y la agitación continuó durante 3 horas más. Después de enfriar a -60°C, la reacción se extinguió mediante la adición de ácido cítrico en metanol (1:1 en peso). Durante la extinción, la temperatura se mantuvo aproximadamente a -45°C. Se dejó que la mezcla se calentara hasta alcanzar la temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron y concentraron al vacío para producir el aldehído crudo como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

**Preparación del metil éster del ácido 3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-2-(2-N-Boc-amino-3-naftalen-2-ilpropilamino-propiónico (69):** El ter-butil éster del ácido aldehído 1-formil-2-naftalen-2-iletíl)carbámico crudo, 68, se disolvió en THF (40 mL) y se le añadió una solución de clorhidrato del metil éster del ácido 2-amino-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il) propiónico (4,6 g, 13,9 mmol) en DMF (40 mL). La solución se enfrió a 0°C y se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,9 g, 27,8 mmol). La suspensión se agitó a 0°C y se dejó que se calentara 2 horas hasta alcanzar la temperatura ambiente, después se agitó durante 18 horas. Se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. La solución se extrajo con éter dietílico, se secó y concentró para producir el producto crudo, el cual se purificó sobre gel de sílice para producir 4,6 g de un aceite amarillo.

183  
184



**Preparación de 3-(1-benzil-1*H*-imidazol-4-ilmetil)-6-naftalen-2-ilmetil-piperazin-2-ona (70):** Metil éster del ácido 3-(1-bencil-1*H*-imidazol-4-il)-2-(2-*N*-Boc-amino-3-naftalen-2-ilpropilamino-propiónico, 69, (4,6 g, 8,5 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético/diclorometano (1:1) (20 mL) y se le dejó en agitación durante una hora a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío hasta obtener un aceite que se recuperó varias veces en éter dietílico y se concentró al vacío para eliminar todas las trazas del ácido trifluoroacético. El aceite resultante se disolvió en etanol (35 mL) y se sometió a reflujo durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío para obtener el producto deseado.

#### EJEMPLO 11

**2-acetilamino-N-(1-(4-fluorobencil)-2-[2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil) propionamida (74)**

**Preparación del *ter*-butil éster del ácido [2-[2-(1-bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-5-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil] carbámico (71):** Una solución de 3-(1-bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-6-naftalen-2-ilmetil-piperazin-2-ona, 70, (1,63 g, 4 mmol), ácido (R)-2-N-(*ter*-butoxicarbonil)amino-3-(4-fluorofenil)propanoico (1,4 g, 4,8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,6 g, 4,4 mmol) y N-metilmorfolina (1,3 mL, 12,0 mmol) en DMF (15 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,2 g, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la solución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, secaron y concentraron al vacío para producir un sólido pegajoso de color naranja, el cual se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH 9:1) para producir 1,2 g de un sólido blanco.

**Preparación de 4-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-6-naftalen-2-ilmetilpiperazin-2-ona (72):** *ter*-Butil éster del ácido [2-[2-(1-bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-5-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil] carbámico, 71, (30 mg, 0,044 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético/diclorometano (0,5 mL). Después de una hora, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. C<sub>18</sub> en fase inversa, para producir 25 mg de un sólido blanco.

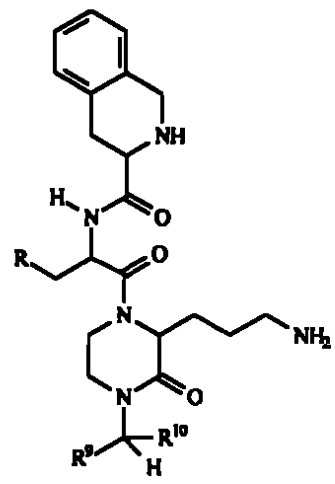
**Preparación de la 2-acetilamino-N-[2-[2-(1-bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-5-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-**

**fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)propionamida (73):** Una solución de 4-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-6-naftalen-2-ilmetilpiperazin-2-ona, 72, (0,415 g, 0,615 mmol), *N*-acetil-L-tirosina (0,140 g, 0,615 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,125 g, 0,922 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,2 mL, 12,0 mmol) en DMF (4 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,235 g, 1,23 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la solución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, secaron, concentraron al vacío y purificaron mediante HPLC prep. C<sub>18</sub> en fase inversa, para producir 0,22 g de un sólido de color blanco parduzco.

**Preparación de la 2-acetilamino-N-{1-(4-fluorobencil)-2-[2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil) propionamida (74):** La 2-acetilamino-*N*-[2-[2-(1-bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-5-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-piperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida, 73, (0,22 g, 0,28 mmol) se disolvió en etanol/ácido acético (4:1) (3 mL). Se añaden ciclohexeno (3 ml) y negro de paladio y la solución se somete a reflujo con reposición periódica de ciclohexeno. El seguimiento de la reacción se realizó por medio de TLC, 2 días después se enfrió y filtró a través de Celite para eliminar al catalizador. El filtrado se concentró al vacío para producir un aceite que luego se purificó mediante HPLC prep. C<sub>18</sub> en fase inversa, para obtener el producto deseado.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a análogos en donde se toman juntos al menos dos de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> para formar un anillo, por ejemplo, ligandos para receptor que tienen la fórmula:

186  
187



donde R, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se definen en el Cuadro XII.

**Cuadro XII**

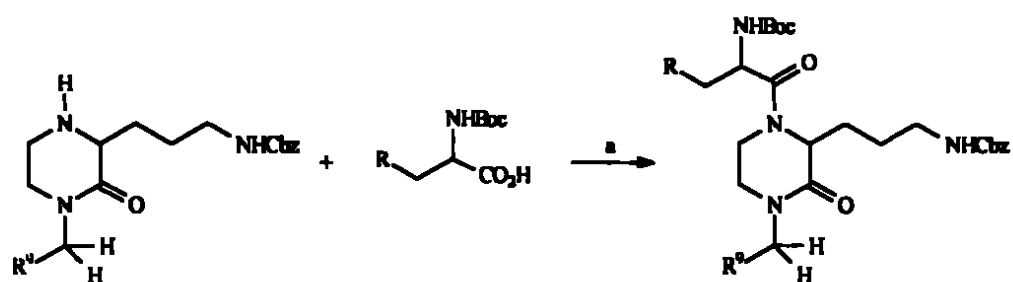
| No. | R                  | R <sup>9</sup>                   | R <sup>10</sup> |
|-----|--------------------|----------------------------------|-----------------|
| 657 | fenilo             | H                                | bencilo         |
| 658 | 4-fluorofenilo     | H                                | bencilo         |
| 659 | 3,4-difluorofenilo | H                                | bencilo         |
| 660 | 4-clorofenilo      | H                                | bencilo         |
| 661 | 4-metilo           | H                                | bencilo         |
| 662 | 4-metoxi           | H                                | bencilo         |
| 663 | naftilo            | H                                | bencilo         |
| 664 | fenilo             | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 665 | 4-fluorofenilo     | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 666 | 3,4-difluorofenilo | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 667 | 4-clorofenilo      | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 668 | 4-metilo           | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 669 | 4-metoxi           | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 670 | naftilo            | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 671 | fenilo             | -CONH <sub>2</sub>               | bencilo         |
| 672 | 4-fluorofenilo     | -CONH <sub>2</sub>               | bencilo         |
| 673 | 3,4-difluorofenilo | -CONH <sub>2</sub>               | bencilo         |
| 674 | 4-clorofenilo      | -CONH <sub>2</sub>               | bencilo         |
| 675 | 4-metilo           | -CONH <sub>2</sub>               | bencilo         |
| 676 | 4-metoxi           | -CONH <sub>2</sub>               | bencilo         |

187  
188

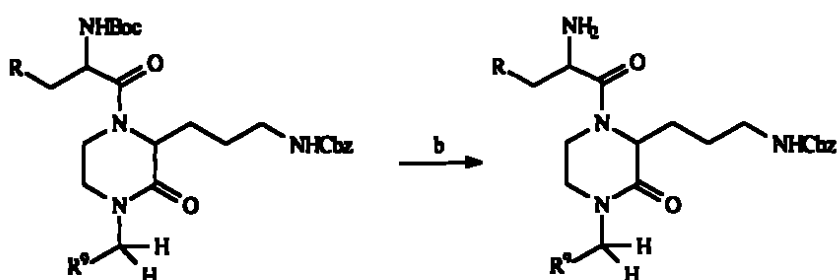
|     |                    |                                  |                |
|-----|--------------------|----------------------------------|----------------|
| 677 | naftilo            | -CONH <sub>2</sub>               | bencilo        |
| 678 | fenilo             | -CONHCH <sub>3</sub>             | bencilo        |
| 679 | 4-fluorofenilo     | -CONHCH <sub>3</sub>             | bencilo        |
| 680 | 3,4-difluorofenilo | -CONHCH <sub>3</sub>             | bencilo        |
| 681 | 4-clorofenilo      | -CONHCH <sub>3</sub>             | bencilo        |
| 682 | 4-metilo           | -CONHCH <sub>3</sub>             | bencilo        |
| 683 | 4-metoxi           | -CONHCH <sub>3</sub>             | bencilo        |
| 684 | naftilo            | -CONHCH <sub>3</sub>             | bencilo        |
| 685 | fenilo             | H                                | 2-naftilmetilo |
| 686 | 4-fluorofenilo     | H                                | 2-naftilmetilo |
| 687 | 3,4-difluorofenilo | H                                | 2-naftilmetilo |
| 688 | 4-clorofenilo      | H                                | 2-naftilmetilo |
| 689 | 4-metilo           | H                                | 2-naftilmetilo |
| 690 | 4-metoxi           | H                                | 2-naftilmetilo |
| 691 | naftilo            | H                                | 2-naftilmetilo |
| 692 | fenilo             | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2-naftilmetilo |
| 693 | 4-fluorofenilo     | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2-naftilmetilo |
| 694 | 3,4-difluorofenilo | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2-naftilmetilo |
| 695 | 4-clorofenilo      | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2-naftilmetilo |
| 696 | 4-metilo           | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2-naftilmetilo |
| 697 | 4-metoxi           | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2-naftilmetilo |
| 698 | naftilo            | -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2-naftilmetilo |
| 699 | fenilo             | -CONH <sub>2</sub>               | 2-naftilmetilo |
| 700 | 4-fluorofenilo     | -CONH <sub>2</sub>               | 2-naftilmetilo |
| 701 | 3,4-difluorofenilo | -CONH <sub>2</sub>               | 2-naftilmetilo |
| 702 | 4-clorofenilo      | -CONH <sub>2</sub>               | 2-naftilmetilo |
| 703 | 4-metilo           | -CONH <sub>2</sub>               | 2-naftilmetilo |
| 704 | 4-metoxi           | -CONH <sub>2</sub>               | 2-naftilmetilo |
| 705 | naftilo            | -CONH <sub>2</sub>               | 2-naftilmetilo |
| 706 | fenilo             | -CONHCH <sub>3</sub>             | 2-naftilmetilo |
| 707 | 4-fluorofenilo     | -CONHCH <sub>3</sub>             | 2-naftilmetilo |
| 708 | 3,4-difluorofenilo | -CONHCH <sub>3</sub>             | 2-naftilmetilo |
| 709 | 4-clorofenilo      | -CONHCH <sub>3</sub>             | 2-naftilmetilo |
| 710 | 4-metilo           | -CONHCH <sub>3</sub>             | 2-naftilmetilo |
| 711 | 4-metoxi           | -CONHCH <sub>3</sub>             | 2-naftilmetilo |
| 712 | naftilo            | -CONHCH <sub>3</sub>             | 2-naftilmetilo |

Lo que sigue es la descripción de una ruta sintética para preparar los análogos del 657 al 663 y del 685 al 691, no obstante, realizando modificaciones a este procedimiento general se pueden preparar otras modalidades e iteraciones del andamio de 3-cetopiperazina.

188  
189



Reactivos y condiciones: (a) HOBt, EDCI, N-metilmorfolina, DMF, 0°C.

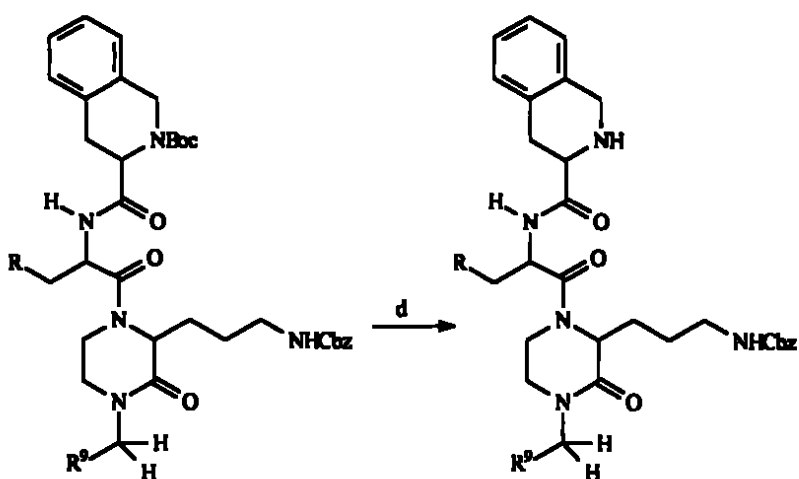


Reactivos y condiciones: (b) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb.

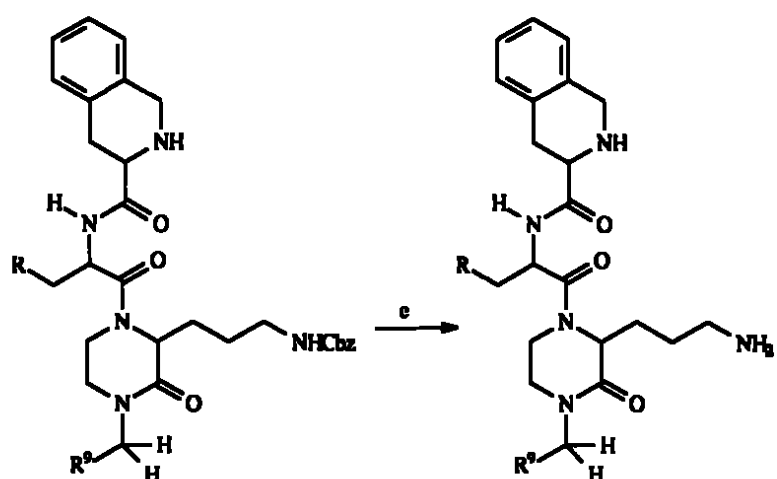
The reaction scheme shows the synthesis of a complex molecule. The first reactant is a substituted hydantoin derivative with an R group and a tert-butyl carbamate group. The second reactant is a substituted benzylamine derivative (containing a Boc-protected amine and a carboxylic acid group). The reaction is catalyzed by 'c' to form a complex product.

**Reactivos y condiciones:** (c) HOBt, EDCI, N-metilmorfolina, DMF, 0°C.

190  
191



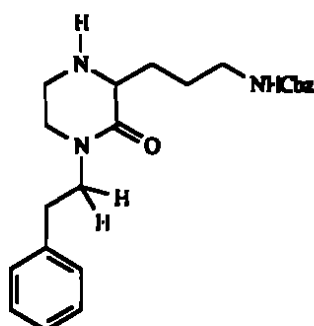
Reactivos y condiciones: (b) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb.



Reactivos y condiciones: (e) H<sub>2</sub>, 10% de Pd/C, MeOH.

### PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO DE LA 3-CETOPIPERAZINA

El siguiente es un procedimiento para preparar el intermediario de 3-cetopiperazina que tiene la fórmula:



caracterizada además porque para este ejemplo R<sup>9</sup> es bencilo.

**Bencil éster del ácido [3-(3-oxo-4-fenetilpiperazin-2-il)propil]-carbámico (76)**

**Preparación del ter-butil éster del ácido (4-N-Cbz-amino-1-fenetilcarbamoilbutil)carbámico (75):** Una solución de fenetilamina (12,1 g, 100 mmol), ácido 5-benciloxycarbonilamino-2-ter-butoxicarbonilamino-pentanoico (33,6 g, 100 mmol), hidroxibenzotriazol (16,2 g, 120 mmol) y N-metilmorfolina (132 mL, 120 mmol) en DMF (150 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,9 g, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recuperó mediante filtración, se disolvió nuevamente en EtOAc y se extrajo con agua, se secó y concentró al vacío para producir un residuo, el cual se purificó sobre gel de sílice.

**Preparación del bencil éster del ácido (4-amino-4-fenetilcarbamoilbutil) carbámico (76):** El ter-butil éster del ácido (4-N-Cbz-amino-1-fenetilcarbamoilbutil)carbámico, 75, (47,0 g, 100 mmol) se disolvió en 300 ml de una solución preparada a partir de 2:1:0,1 partes de diclorometano, TFA y agua. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trató con 1,2-diclorometano, el cual también se eliminó al vacío. Este procedimiento se repitió varias veces, hasta que se produjo el residuo crudo, el cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

**Preparación del bencil éster del ácido [3-(3-oxo-4-fenetilpiperazin-2-il)propil]-carbámico (77):** Una mezcla de bencil éster del ácido 4-amino-4-fenetilcarbamoilbutil) carbámico, 76, (36,9 g, 100 mmol), dibromoetano (12,9 mL, 4,36 mmol) y carbonato de potasio (69 g, 500 mmol) en DMF (500 ml) se agitó a 55°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se trató con KHSO<sub>4</sub> 1M y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. El producto crudo se purificó sobre sílice (elución secuencial con mezclas de EtOAc/hexanos 1:2, 1:1, EtOAc al 100%, después EtOAc con 5% de MeOH) para producir el producto deseado.

## **EJEMPLO 12**

**Metil éster del ácido 2-(3-(3-aminopropil)-4-(3-(4-fluorofenil)-2-[(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-carbonil)amino]propionil)-2-oxo-piperazin-1-il)-3-naftalen-2-il propiónico (82)**

**Preparación del bencil éster del ácido (3-{1-[2-N-Boc-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-oxo-4-fenetilpiperizln-2-il}propil)-carbámico**

**(78):** Una solución de bencil éster del ácido [3-(3-oxo-4-fenetil-piperazin-2-il)propil]-carbámico, 77, (3,95 g, 10 mmol), ácido (R)-2-*N*-(*ter*-butoxicarbonil)amino-3-(4-fluorofenil)propanoico (3,40 g, 12 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,62 g, 12 mmol) y *N*-metilmorfolina (13 mL, 12 mmol) en DMF (15 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,49 g, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la solución resultante se extrajo con EtOAc, se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado.

**Preparación del bencil éster del ácido (3-{1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-oxo-4-fenetil-piperazin-2-il}propil)-carbámico**

**(79):** Una solución de bencil éster del ácido (3-{1-[2-*N*-Boc-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-oxo-4-fenetilpiperizin-2-il}propil)-carbámico, 78, (6,6 g, 10 mmol), ácido trifluoroacético (5 mL) y diclorometano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado.

**Preparación del *ter*-butil éster del ácido 3-[2-[2-(3-*N*-Cbz-aminopropil)-3-oxo-4-fenetilpiperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico (80):** Una

solución de bencil éster del ácido (3-{1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-3-oxo-4-fenetil-piperazin-2-il}propil)-carbámico, 79, (5,6 g, 10 mmol), ácido *N*-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (3,8 g, 10 mmol), hidroxibenzotriazol (1,62 g, 12 mmol) y *N*-metilmorfolina (13 mL, 12 mmol) en DMF (50 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,49 g, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C, después se le dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente otras 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la solución resultante se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró al vacío para obtener el producto crudo que luego se purificó sobre gel de sílice.

**Preparación del bencil éster del ácido [3-(1-{3-(4-fluorofenil)-2-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)amino]propionil}-3-oxo-4-fenetilpiperazin-2-il)propil] carbámico (81):** Una solución de *tert*-butil éster del ácido 3-[2-[2-(3-*N*-Cbz-aminopropil)-3-oxo-4-fenetilpiperazin-1-il]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico, 80, (8,2 g, 10 mmol), ácido trifluoroacético (5 mL) y diclorometano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y concentró al vacío para obtener el producto deseado.

**Preparación del metil éster del ácido 2-(3-(3-aminopropil)-4-{3-(4-fluorofenil)-2-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)amino]propionil}-2-oxo-piperazin-1-il)-3-naftalen-2-il proplónico (82):** Una solución de bencil éster del ácido [3-(1-{3-(4-fluorofenil)-2-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)amino]propionil}-3-oxo-4-fenetilpiperazin-2-il)propil] carbámico, 81, (7,2 g, 10 mmol) se suspendió en metanol (100 ml) y se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C a 40 psi (276 kPa) durante 24 horas. La solución se filtró para eliminar el catalizador y el producto crudo se purificó con HPLC preparatoria, usando un gradiente lineal de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado.

La presente invención se refiere además a métodos para el tratamiento de una o más dolencias.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que incluye: resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de las arterias coronarias, presión sanguínea elevada, hipertensión, dislipidemia, cáncer (por ejemplo, endometrial, cervicouterino, de los ovarios, de mama, de la próstata, de la vejiga, del colon), irregularidades menstruales, hirsutismo, infertilidad, enfermedades de la vejiga, enfermedad neuromorrestrictiva, apnea del sueño, gota, osteoartritis y enfermedad tromboembólica en un sujeto animal que necesite el tratamiento, el método comprende el paso de administrarle a dicho sujeto un compuesto según se describió anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los métodos para tratar uno o más trastornos seleccionados del grupo que incluye: trastornos en el peso corporal, depresión del SNC, trastornos relacionados con la conducta, trastornos relacionados con la memoria, función cardiovascular, inflamación, sepsis, choque séptico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, disfunción sexual, disfunción eréctil, atrofia muscular, enfermedades asociadas con el crecimiento y la reparación de nervios, y crecimiento intrauterino del feto, en un sujeto animal que necesite el tratamiento, el método comprende el paso de administrarle al sujeto un compuesto como se describió anteriormente.

Una modalidad particular de la presente invención está dirigida a un método para controlar un trastorno en el peso corporal seleccionado del grupo que incluye obesidad, anorexia y caquexia.

### Actividad y selectividad funcional de la melanocortina

La actividad funcional puede evaluarse usando los diversos métodos conocidos en la industria. Algunos ejemplos de estos métodos son la medición de las respuestas del segundo mensajero, en particular, el cAMP, el uso de sistemas celulares modificados que producen una reacción de color con la acumulación de elementos del segundo mensajero, como el cAMP, por ejemplo, como se describe en Chen y otros, 1995 (*Anal Biochem.* 1995, 226, 349-54), Cytosensor Microphysiometer techniques (véase Boyfield y otros, 1996), o puede aplicarse el estudio de los efectos fisiológicos provocados por los compuestos de la invención usando los compuestos de la invención solos o combinados con péptidos-MSH naturales o sintéticos.

Los compuestos de la presente invención interactuarán, de preferencia (es decir, selectivamente) con los receptores de MC-4 o MC-3, o ambos, con respecto a otros receptores de melanocortina. La selectividad es particularmente importante cuando los compuestos se administran a humanos o a otros animales, con el fin de minimizar el número de efectos secundarios asociados con su administración. La selectividad por MC-3/MC-4 se define aquí como la relación del  $EC_{50}$  del compuesto por un receptor de MC-1 (" $EC_{50}$ -MC-1") con respecto a la  $EC_{50}$  del compuesto para el receptor de MC-3 ( $EC_{50}$ -MC-3) / MC-4 ( $EC_{50}$ -MC-4) los valores de  $EC_{50}$  se determinarán como se describió anteriormente. Las fórmulas son las siguientes:

$$\text{selectividad por MC-3} = [EC_{50}\text{-MC-1}] / [EC_{50}\text{-MC-3}]$$

$$\text{selectividad por MC-4} = [EC_{50}\text{-MC-1}] / [EC_{50}\text{-MC-4}]$$

En la presente, se define que un compuesto es "selectivo para el receptor de MC-3" cuando la antes mencionada relación de "selectividad

por-MC-3" es al menos de 10, aproximadamente; de preferencia, de al menos 100, aproximadamente, y con mayor preferencia aún, de al menos 500, aproximadamente.

En la presente se define que un compuesto es "selectivo para el receptor de MC-4" cuando la antes mencionada relación de "selectividad por-MC-4" es al menos de 10, aproximadamente; de preferencia, de al menos 100, aproximadamente, y con mayor preferencia aún, de al menos 500, aproximadamente.

#### **Métodos de uso y composiciones:**

La presente invención se refiere además a composiciones que comprenden los ligandos para receptor descritos anteriormente.

Por ejemplo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- a) una cantidad eficaz de un compuesto, o de una o más de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y
- b) el resto son portadores, excipientes e ingredientes adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Una "cantidad segura y eficaz" de un compuesto, de conformidad con la presente invención, se refiere a una cantidad que es eficaz para interactuar con el receptor de MC-4 o MC-3, o ambos, en un animal, de preferencia un mamífero, con más preferencia un ser humano, sin efectos secundarios excesivamente adversos (tales como toxicidad, irritación o reacción alérgica), acorde con una relación riesgo/beneficio razonable cuando se le utiliza en la forma de esta invención. Es obvio que la "cantidad segura y eficaz" específica variará con factores tales como la condición particular a ser tratada, el estado físico del paciente, la duración del

tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante (de haberla), la forma de dosificación específica que será utilizada, el excipiente empleado, la solubilidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente y del régimen de dosificación que se desea para la composición.

Además del presente compuesto, las composiciones de esta invención contendrán uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable", para los fines de la presente, se refiere a uno o más ingredientes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para su administración a un animal, de preferencia a un mamífero, con más preferencia a un ser humano. El término "compatible", para los fines de la presente, significa que los componentes de la composición tienen la capacidad de mezclarse con el presente compuesto y entre sí, en una forma tal que no existe interacción que reduzca en forma importante la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de uso ordinarias. Por supuesto que los excipientes farmacéuticamente aceptables deben tener una pureza suficientemente elevada y tener una toxicidad suficientemente baja como para hacerlos adecuados para la administración al animal, de preferencia al mamífero, con mayor preferencia al ser humano, a ser tratado.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptable, o componentes de los mismos, son azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, como almidón de maíz y de papa; celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa, etilcelulosa y metil celulosa de sodio; goma de tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, lubricantes sólidos, como ácido esteárico y estearato de magnesio; aceites vegetales, como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de

teobroma; polioles, como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; agar, ácido algínico, agentes humectantes y lubricantes, como lauril sulfato de sodio; agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes auxiliares para el tableteado, estabilizadores, antioxidantes, conservadores, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica y amortiguadores como fosfato, citrato y acetato.

La elección de los excipientes farmacéuticamente aceptables a ser utilizados junto con el presente compuesto se determina, básicamente, por la forma en que el compuesto será administrado. En caso de que el compuesto se inyecte, el excipiente farmacéuticamente aceptable es agua esterilizada, solución salina fisiológica o mezclas de los mismos, el pH del mismo se ajustará, de preferencia, aproximadamente entre 4 y 10 con un amortiguador farmacéutico; también puede ser conveniente el uso de un agente de suspensión compatible.

En particular, los excipientes farmacéuticamente aceptables para la administración sistémica incluyen azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, lactosa, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones amortiguadoras de fosfato, acetato y citrato, emulsionante, emulsificantes, solución salina isotónica y agua libre de pirógenos. Los excipientes preferidos para la administración parenteral incluyen propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de ajonjolí. De preferencia, el excipiente farmacéuticamente aceptable, en las composiciones para la administración parenteral, comprende al menos aproximadamente 90% en peso de la composición total.

Las composiciones de esta invención se suministran de preferencia en forma de dosificación unitaria. Para los fines de la presente,

una "forma de dosificación unitaria" es una composición de esta invención que contiene una cantidad de un compuesto de la fórmula (I) que es adecuado para administrarlo a un animal, de preferencia a un mamífero, con mayor preferencia a un ser humano, en una sola dosis, según la buena práctica médica. De preferencia, estas composiciones contienen entre 1 mg y 750 mg, aproximadamente; preferiblemente entre 3 mg y 500 mg, aproximadamente, y con una preferencia todavía mayor entre 5 mg y 300 mg, aproximadamente, de un compuesto con la fórmula (I).

Con base en su capacidad para actuar como agonista o antagonista del receptor de MC-4 o de MC-3, o ambos, la presente invención también se refiere al uso de los ligandos aquí descritos en métodos para tratar la obesidad y otros trastornos del peso corporal, incluidos, por ejemplo, la anorexia y la caquexia. Los compuestos también pueden usarse en métodos para tratar los trastornos que se derivan de los trastornos del peso corporal, entre los que se incluyen, en forma enunciativa, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de las arterias coronarias, presión sanguínea elevada, hipertensión, dislipidemia, cáncer (por ejemplo, endometrial, cervicouterino, de los ovarios, de mama, de la próstata, de la vejiga, del colon), irregularidades menstruales, hirsutismo, infertilidad, enfermedades de la vejiga, enfermedad restrictiva del pulmón, apnea del sueño, gota, osteoartritis y enfermedad tromboembólica. La invención se refiere adicionalmente al tratamiento de trastornos que se relacionan con el comportamiento, la memoria (incluido el aprendizaje), la función cardiovascular, la inflamación, la sepsis, el choque cardiogénico e hipovolémico, la disfunción sexual, la erección del pene, la atrofia muscular, el crecimiento y reparación de nervios, el crecimiento intrauterino del feto y afines.

Los términos "tratar y tratamiento" se utilizan en la presente con el significado de que, como mínimo, la administración de un compuesto de la presente invención mitiga un trastorno al actuar a través del receptor de MC-3 o de MC-4. De este modo, los términos incluyen: prevenir que se presente un estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando el mamífero está predispuesto a contraer la enfermedad, pero al que aún no se le ha diagnosticado la misma; inhibir el avance del estado de la enfermedad o aliviar o revertir el estado de la enfermedad, o las tres cosas.

Por lo tanto, con los compuestos de la invención se pueden formular composiciones farmacéuticas para usarlas en el tratamiento o profilaxis de esas condiciones. Se usarán técnicas de formulación farmacéutica estándar, como las que se presentan en la edición más reciente de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., y en *Peptide and Protein Drug Delivery*, Marcel Dekker, NY, 1991.

Las composiciones de esta invención pueden estar en cualquiera de una variedad de formas, adecuadas (por ejemplo) para la administración oral, rectal, tópica, nasal, ocular, transdérmica, pulmonar o parenteral. Dependiendo de la vía de administración particular que se desee, puede usarse una variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Éstos incluyen cargas, diluyentes, hidrótrofos, agentes de superficie activa y sustancias encapsulantes sólidas o líquidas. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente activos opcionales, que interfieran notablemente con la actividad inhibidora del compuesto de la fórmula (I). La cantidad del excipiente utilizado junto con el compuesto de la fórmula (I) es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto. Las técnicas y

composiciones para preparar las formas de dosificación útiles en los métodos de esta invención se describen en las siguientes referencias y se considera que todas ellas están incorporadas como referencia en la presente: *Modern Pharmaceutics*, capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 1979); Lieberman y otros, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981), y Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* 2a. Edición (1976).

Se pueden usar las diversas formas de dosificación oral, que incluyen las formas sólidas tales como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y eficaz, normalmente de al menos 5%, aproximadamente; de preferencia, de entre 25% y 50%, aproximadamente, del compuesto de la fórmula (I). Las tabletas pueden estar comprimidas, en forma de tabletas trituradas, con recubrimiento entérico, recubiertas de azúcar, recubiertas con una película o con compresión múltiple, que contienen aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agente de desintegración, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y para la fusión. Las formas líquidas de dosificación oral incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes que contienen solventes, conservadores, emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes para la fusión, agentes colorantes y agentes saborizantes adecuados.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para preparar formas de dosificación unitaria para la administración oral son bien conocidos en la industria. Las tabletas normalmente comprenden adyuvantes farmacéuticamente compatibles, tales como diluyentes inertes como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa;

aglutinantes como almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y sacarosa; desintegrantes como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Se pueden usar agentes deslizantes como el bióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Para fines de apariencia se pueden añadir agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C. Para las tabletas masticables son adyuvantes útiles los agentes edulcorantes y saborizantes tales como: aspartame, sacarina, mentol, menta y los sabores a fruta. Las cápsulas normalmente comprenden uno o más de los diluyentes sólidos anteriormente expuestos. La selección de los componentes de excipiente depende de consideraciones secundarias tales como el sabor, el costo y la estabilidad en anaquel, consideraciones que no son críticas para los fines de la presente invención y que alguien con experiencia en la técnica puede decidir con facilidad.

Las composiciones orales también incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones líquidas y afines. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de estas composiciones son bien conocidos en la industria. Los componentes típicos de los excipientes para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, Avicel→ RC-591, goma de tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80, y los conservadores típicos incluyen metil parabén, propil parabén y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes, tales como los

edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes anteriormente expuestos.

Estas composiciones también pueden recubrirse por medio de los métodos convencionales, normalmente con recubrimientos que dependen del tiempo y del pH, de tal forma que el presente compuesto se libere en el tracto gastrointestinal en la vecindad de la aplicación tópica deseada o en varios momentos para prolongar la acción deseada. Estas formas de dosificación normalmente incluyen, en forma enunciativa, uno o más de ftalato-acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit→, ceras y goma laca.

Debido a que los compuestos de la presente invención son de naturaleza peptídica, una forma de administración es la parenteral (con mayor preferencia, la inyección intravenosa) o la administración nasal, en forma de dosis unitaria. Las formas de dosificación unitaria preferidas incluyen suspensiones y soluciones que contienen una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la fórmula I. Cuando se administra en forma parenteral, la forma de dosificación normalmente comprenderá entre 1 mg y 3 g, aproximadamente; con mayor preferencia, entre 10 mg y 1 g, aproximadamente, del compuesto de la fórmula (I), aunque la cantidad del compuesto administrado dependerá, por ejemplo, de su afinidad relativa con los subtipos de receptores de MC-4/MC-3, su selectividad sobre los demás receptores, incluyendo los otros receptores de melanocortina, etc.

Las composiciones de la presente invención pueden contener, en forma opcional, otros activos farmacéuticos.

Otras composiciones útiles para lograr el suministro sistémico de los presentes compuestos incluyen las formas de dosificación sublingual y bucal. Estas composiciones normalmente comprenden uno o más de las

sustancias de carga solubles tales como: sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. También se pueden incluir los agentes deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y saborizantes anteriormente mencionados.

**Métodos de administración:**

Como ya se indicó, las composiciones de esta invención pueden administrarse en forma tópica o sistémica. La aplicación sistémica incluye cualquier método para introducir un compuesto con la fórmula (I) en los tejidos corporales, por ejemplo, mediante la administración intraarticular, intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, rectal, nasal, pulmonar y oral. Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención preferentemente se administran en forma sistémica, con mayor preferencia en forma parenteral y con la máxima preferencia mediante inyección intravenosa.

La dosificación específica del compuesto que será administrado, así como la duración del tratamiento y si el tratamiento es tópico o sistémico son factores interdependientes. La dosificación y el régimen de tratamiento también dependerán de factores tales como el compuesto específico utilizado de la fórmula (I), la indicación del tratamiento, los atributos personales de la persona (como el peso), el cumplimiento o seguimiento del régimen, y la presencia y gravedad de cualesquiera efectos secundarios del tratamiento.

Por lo regular, a una persona adulta con un peso aproximado de 70 kilogramos, se le administrarán al día entre 1 mg y 6 g, aproximadamente; más comúnmente, entre 100 mg y 3 g, aproximadamente,

del compuesto de la fórmula (I), mediante administración sistémica. Se comprenderá que estos intervalos de dosificación se dan solamente a manera de ejemplo y que la administración diaria puede ajustarse dependiendo de los factores anteriormente enumerados.

Como se conoce y practica en la técnica, todas las formulaciones para administración parenteral deben ser estériles. Para los mamíferos, en especial, para los seres humanos (suponiendo un peso corporal aproximado de 70 kilogramos) se prefieren dosis individuales entre 0,001 mg y 100 mg, aproximadamente.

Un método preferido para la administración sistémica es el suministro intravenoso. Cuando se usa este modo de suministro, se prefieren dosis individuales entre 0,01 mg y 100 mg, aproximadamente; de preferencia, entre 0,1 mg y 100 mg, aproximadamente.

En todo lo anterior, es obvio que los compuestos de la invención pueden administrarse solos o como mezclas y que las composiciones pueden incluir además fármacos o excipientes adicionales según sea adecuado para la indicación.

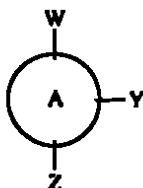
El compuesto de la invención puede suministrarse al sitio preferido del cuerpo usando un sistema de suministro de fármacos adecuado. Los sistemas de suministro de fármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, una técnica de suministro de fármacos útil para los compuestos de la presente invención es la conjugación del compuesto con una molécula activa apta para ser transportada a través de una barrera biológica (véase, por ejemplo, Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Research*, Vol. 12, págs. 1395-1406 (1995)). Un ejemplo específico lo constituye el acoplamiento del compuesto de la invención con fragmentos de insulina para lograr el transporte a través de la barrera sanguínea del cerebro (Fukuta, M.,

y otros, *Pharmaceutical Res.*, Vol. 11, págs. 1681-1688 (1994)). Para la revisión general de las tecnologías de suministro de fármacos adecuadas para los compuestos de la invención, véase Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Res.*, Vol. 12, págs. 1395-1406 (1995) y Pardridge, WM, *Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 71, págs. 3-10 (1992).

## **NOVEDAD DE LA INVENCION**

### **REIVINDICACIONES**

1. - Un compuesto que incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, el compuesto tiene la fórmula:

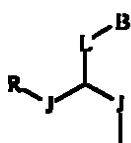


caracterizada además porque A es un sistema de anillos restringidos por conformación, seleccionados del grupo que consta de:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos,
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos,
- d) anillos heterocíclicos aromáticos,

donde los anillos contienen de 5 a 8 átomos,

W es una unidad colgante que tiene la fórmula:



caracterizada además porque R se selecciona del grupo que consta de:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos,
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos,
- d) anillos heterocíclicos aromáticos,

los anillos contienen de 3 a 12 átomos,

J se selecciona del grupo que consta de:

- i)  $-\text{C}(\text{R}^*)_d-$ ; caracterizada además porque cada  $\text{R}^*$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , -SUB, dos unidades  $\text{R}^*$  pueden tomarse juntas con un átomo de oxígeno para formar una unidad carbonilo, dos unidades  $\text{R}^*$  de cualquier unidad J o una unidad  $\text{R}^*$  y una unidad  $\text{R}'$  de una unidad T pueden tomarse juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado, un anillo bicíclico o un anillo espiroanular que contiene de 3 a 7 átomos, el índice d vale 1 ó 2 y el índice k vale 1 ó 2,
- ii)  $-\overset{\cdot}{\text{N}}-$ ,
- iii)  $-\text{NR}'-$ ; caracterizada además porque  $\text{R}'$  es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o una unidad SUB,
- iv)  $-\text{O}-$ ,
- v)  $-\text{S}-$ ,
- vi)  $-\text{P}(\text{O})-$  o  $-\text{P}(\text{O})_2-$ ,
- vii) y mezclas de los mismos,

L es una unidad enlazante,

B comprende una unidad seleccionada del grupo que está formado por:

211  
212

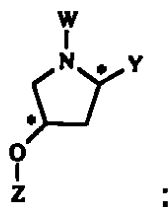
- a) hidrógeno,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir,
- c) anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir, y
- d) mezclas de los mismos,

Y es una unidad colgante que comprende al menos un heteroátomo,

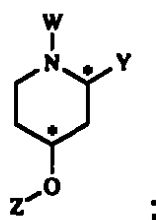
Z es una unidad colgante que comprende un anillo carbocíclico aromático.

2. - Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es un sistema de anillos restringidos por conformación, seleccionado del grupo que consta de:

a)

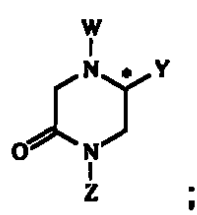


b)

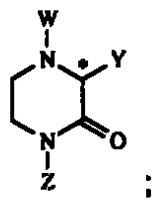


212  
213

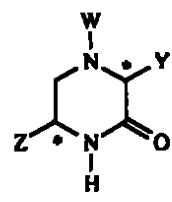
c)



d)



e)

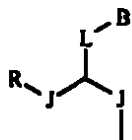


caracterizado además porque los átomos de carbono marcados con un

213  
21A

asterisco pueden tener cualquier configuración estereoquímica o mezclas de las mismas.

3. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque W tiene la fórmula:



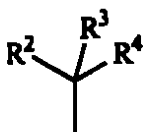
caracterizado además porque J tiene la fórmula  $-(\text{CH}_2)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$  y mezclas de los mismos,

las unidades L se seleccionan del grupo que consta de:

- i)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,
- ii)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})-$ ,
- iii)  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ,
- iv)  $-\text{NH}-$ ,
- v)  $-(\text{CH}_2)_b\text{NH}-$ ; donde b va desde 1 hasta 3, y
- vi)  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_b-$ ; donde b va desde 1 hasta 3,

R es anillo sustituido o sin sustituir,

B es hidrógeno o una unidad que tiene la fórmula:



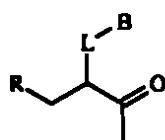
caracterizado además porque las unidades  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  se seleccionan

24  
25

independientemente del grupo de:

- a) anillos que comprenden:
  - a) anillos carbocíclicos aromáticos, sustituidos o sin sustituir,
  - b) anillos heterocíclicos aromáticos, sustituidos o sin sustituir,
  - c) y mezclas de los mismos,
- b) hidrógeno,
- c) una unidad seleccionada del grupo que consta de: -  
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,
- d) se pueden tomar juntas al menos dos de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  o  $\text{R}^4$  para formar un anillo y
- e) mezclas de los mismos.

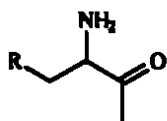
4. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, caracterizado además porque W tiene la fórmula:



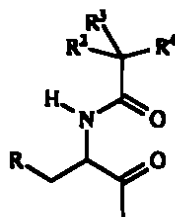
R se selecciona del grupo que consta de fenilo, bencilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo y mezclas de los mismos.

5. - Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de

la 1 a la 4, caracterizado porque W tiene la fórmula:



o la fórmula:



caracterizada además porque cada una de las unidades  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo de:

- a) anillos que comprenden:
  - i) anillos carbocíclicos aromáticos, sustituidos o sin sustituir,
  - ii) anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir,
  - iii) y mezclas de los mismos,
- b) hidrógeno,
- c) una unidad seleccionada del grupo que consta de: -  
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  y

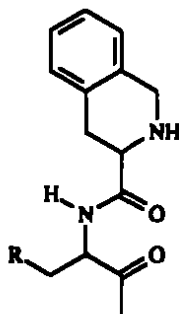
216  
217

d) mezclas de los mismos.

6. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizado además porque  $R^2$  es  $-NHC(O)CH_3$  y  $R^4$  una unidad seleccionada del grupo que consta de bencilo, 2-imidazolilmetilo, 4-imidazolilmetilo, 4-fluorobencilo, 4-hidroxibencilo y 4-acetoxibencilo.

7. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, caracterizado porque al menos dos de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se toman juntas para formar un anillo.

8. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, caracterizado además porque W tiene la fórmula:



9. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, caracterizado además porque Y tiene la fórmula:

347  
218



caracterizada además porque  $R^{15}$  contiene un heteroátomo y el índice b va desde 1 hasta 4.

10. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9, caracterizado además porque  $R^{15}$  es un éster seleccionado del grupo que consta de:

- i)  $-C(O)OCH_3$ ,
- ii)  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,
- iii)  $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ ,
- iv)  $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ ,
- v)  $-C(O)OCH(CH_3)_2$ ,
- vi)  $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ ,
- vii)  $-C(O)OCH_2CH=CHCH_3$ ,
- viii)  $-C(O)OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ,
- ix)  $-C(O)OCH_2C(CH_3)_3$ ,
- x)  $-OC(O)CH_3$ ,
- xi)  $-OC(O)CH_2CH_3$ ,
- xii)  $-OC(O)CH_2CH_2CH_3$ ,
- xiii)  $-OC(O)CH(CH_3)_2$ ,
- xiv)  $-OC(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,
- xv)  $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$ ,
- xvi)  $-OC(O)CH_2CH=CHCH_3$ ,
- xvii)  $-OC(O)CH_2C(CH_3)_3$  y
- xviii)  $-OC(O)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ,

o una amida seleccionada del grupo que consta de:

- i)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,
- ii)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,
- iii)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,
- iv)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,
- v)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,
- vi)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,
- vii)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ,
- viii)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,
- ix)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,
- x)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,
- xi)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,
- xii)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,
- xiii)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,
- xiv)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,
- xv)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,
- xvi)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ,
- xvii)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  y
- xviii)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

11. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9, caracterizado además porque  $\text{R}^{15}$  es una unidad seleccionada del grupo que consta de:

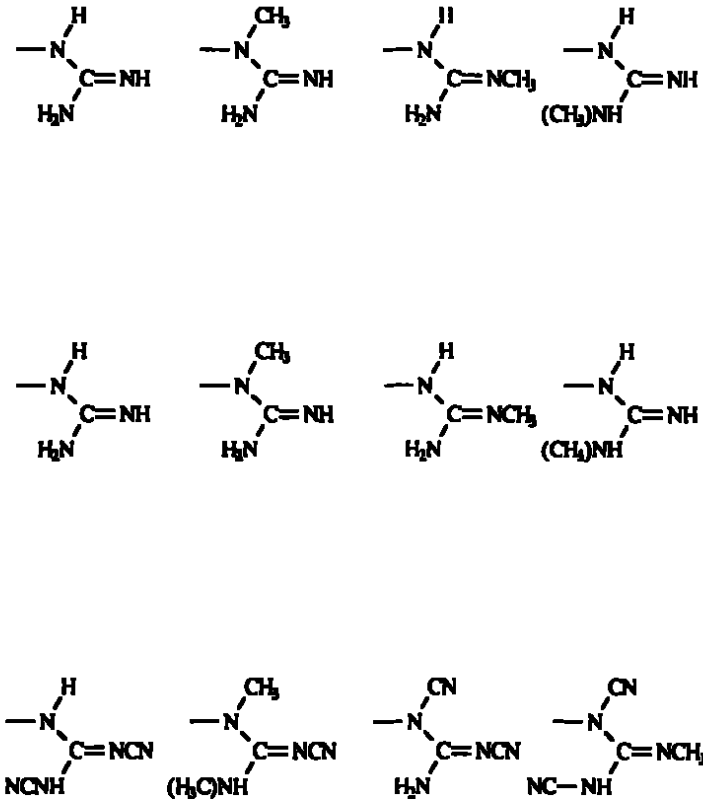
- a)  $-\text{C}(\text{X})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ ,
- b)  $-\text{C}(\text{X})\text{NR}^{16}\text{N}(\text{R}^{16})_2$ ,
- c)  $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{X})\text{N}(\text{R}^{16})_2$  y
- d)  $-\text{NHN}(\text{R}^{16})_2$ .

caracterizado además porque X es =O, =S,  $\text{NR}^{16}$  y mezclas de los mismos,  $\text{R}^{16}$  es hidrógeno, metilo, ciano, hidroxilo, nitro y mezclas de los mismos; el

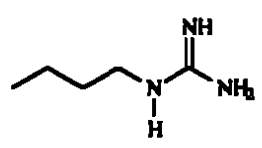
219.  
220

Índice z va desde 0 hasta 5.

12. - Un compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque R<sup>15</sup> tiene la fórmula:



13. - Un compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque Y tiene la fórmula:

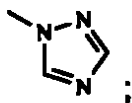


14. - Un compuesto de conformidad con la reivindicación 12,

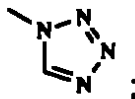
220  
221

caracterizado además porque  $R^{15}$  se selecciona del grupo que consta de:

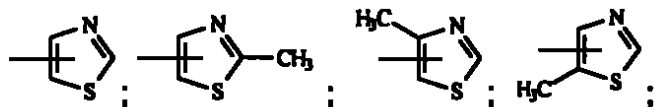
- i) triazolilo que tiene la fórmula:



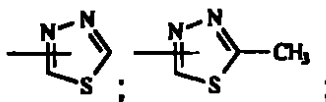
- ii) tetrazolilo que tiene la fórmula:



- iii) tiazolilo, 2-metiltiazolilo, 4-metiltiazolilo, 5-metiltiazolilo que tienen la fórmula:

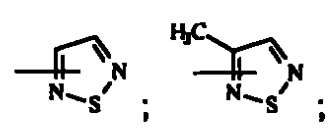


- iv) 1,3,4-tiadiazolilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazolilo que tienen la fórmula:

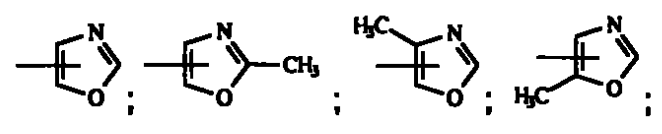


- v) 1,2,5-tiadiazolilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazolilo que tienen la fórmula:

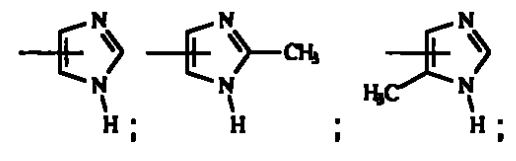
221  
222



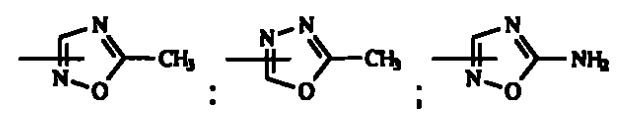
vi) oxazolilo, 2-metiloxazolilo, 4-metiloxazolilo, 5-metiloxazolilo que tienen la fórmula:



vii) imidazolilo, 2-metilimidazolilo, 5-metilimidazolilo que tienen la fórmula:

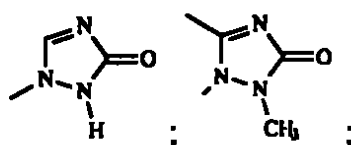


viii) 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazolilo, que tienen la fórmula:

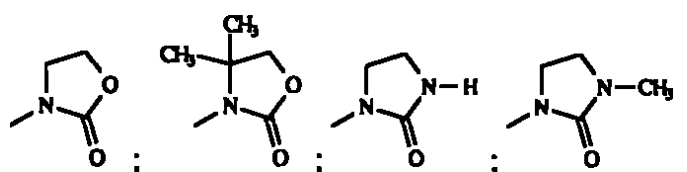


ix) 1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-1-ilo, 2-metil-1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-5-ilo, que tienen la fórmula:

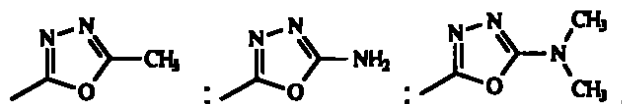
222  
223



- x) oxazolidin-2-ona-3-ilo, 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona-3-ilo, imidazolidin-2-ona-1-ilo, 1-metilimidazolidin-2-ona-1-ilo, que tienen la fórmula:

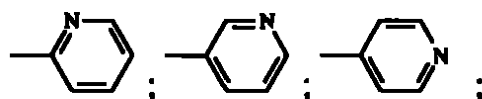


- xi) 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 2-amino-1,3,4-oxadiazolilo, 2-(N,N-dimetilamino) -1,3,4-oxadiazolilo, que tienen la fórmula:



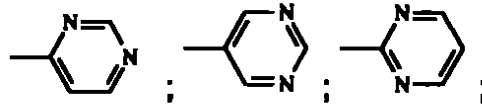
15. - Un compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consta de:

- i) unidades piridinilo que tienen la fórmula:

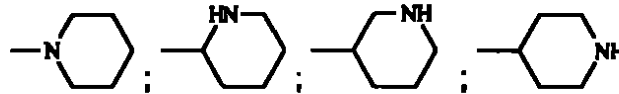


224 222  
223

ii) unidades pirimidinilo que tienen la fórmula:



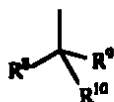
ii) unidades piperidinilo que tienen la fórmula:



16. - Un compuesto de conformidad con la reivindicación 12, donde  $R^{15}$  se selecciona del grupo que consta de amino, guanidino, guanilo, amidino, pirrolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, 2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-piran-2-ona-ilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, 4H-1,2-diazepinilo, indenilo, 2H-indenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, 3H-indolilo, 1H-inolilo, benzoxazolilo, 2H-1-benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirrolinilo, quinoxalinilo, pirrolilo, benzimidazolilo y mezclas de los mismos.

17. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 16, caracterizado además porque W tiene la fórmula:

223  
235.



caracterizada además porque  $R^8$  es hidrógeno,  $R^9$  es fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo;  $R^{10}$  es hidrógeno,  $-C(X)N(R^{16})_2$ ,  $-N(R^{16})_2$ ,  $-N^+(R^{16})_3D^-$ ,  $-C(X)N^+(R^{16})_3D^-$ ,  $-NR^{16}C(X)R^{17}$  y mezclas de los mismos;  $R^{16}$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_{10}$  o mezclas de los mismos;  $R^{17}$  es alquilo lineal o ramificado de  $C_1$ - $C_{16}$ , sustituido o sin sustituir, alquilenarilo lineal o ramificado de  $C_7$ - $C_{16}$ , sustituido o sin sustituir; X es oxígeno, azufre,  $=NR^{16}$  o mezclas de los mismos, D es un anión formador de sales.

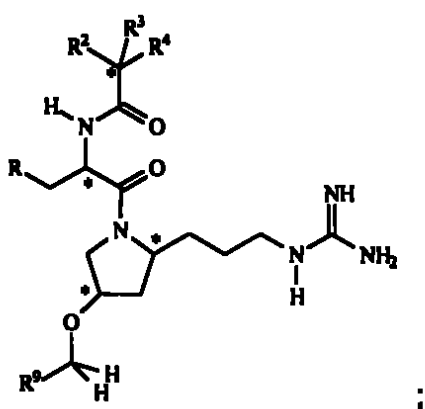
18. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 17, caracterizado además porque  $R^{10}$  es  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CONH_2$  y  $-CONHCH_3$ .

19. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 18, caracterizado además porque  $R^9$  es fenilo, bencilo, 2-naftilo o 2-naftilmetilo.

20. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 19 que comprende un andamio seleccionado del grupo que consta de:

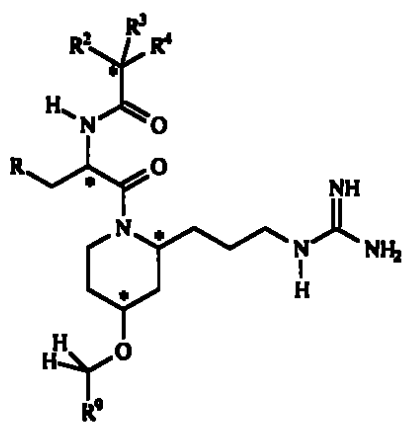
i)

224  
226

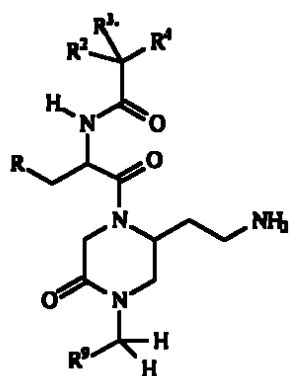


ii)

225  
227

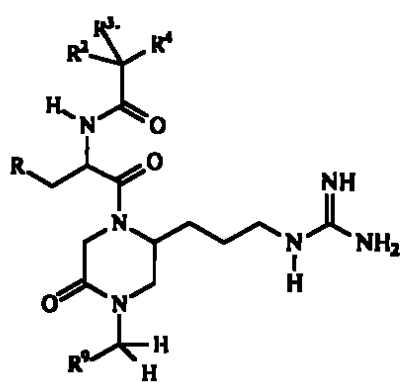


iii)



~~226~~  
228

iv)

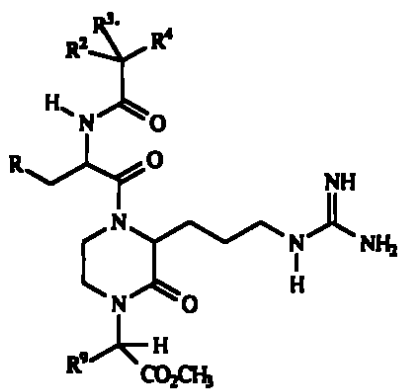


v)

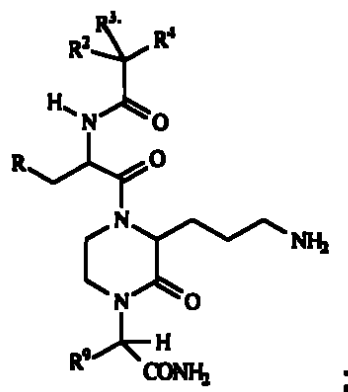


230 2256

vii)

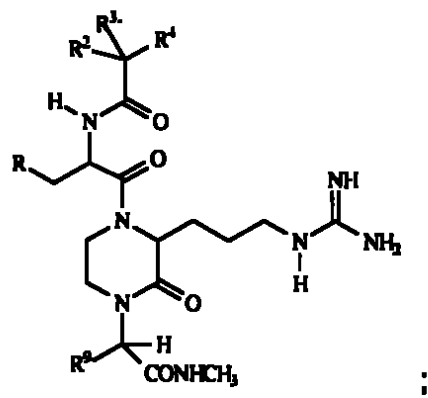


viii)

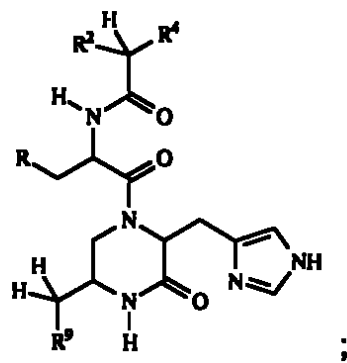


23 25

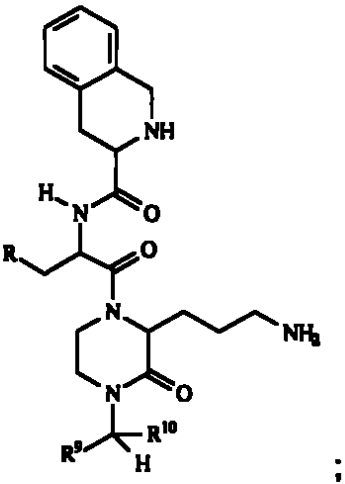
ix)



x)

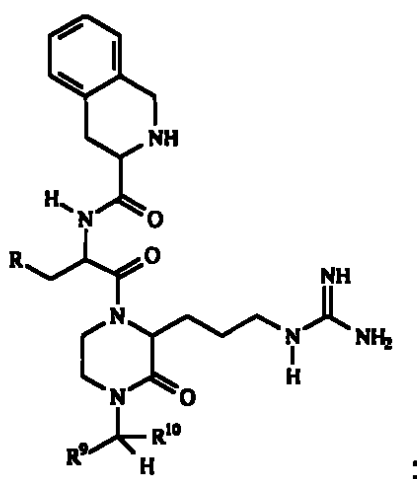


xi)



xii)

233 231



caracterizado además porque R se selecciona del grupo que consta de fenilo, bencilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo y mezclas de los mismos; R<sup>2</sup> es una unidad seleccionada del grupo que consta de hidrógeno, -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada del grupo que consta de bencilo, 2-imidazolilmetilo, 4-imidazolilmetilo, 4-fluorobencilo, 4-hidroxibencilo, 4-acetoxibencilo, 2-imidazolilmetilo, 4-imidazolilo-metilo, 2-feniletilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo, R<sup>9</sup> es fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo; R<sup>10</sup> es hidrógeno, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub> y -CONHCH<sub>3</sub>.

21. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones de la 1 a la 20, caracterizado además porque L se selecciona del grupo que consta de:

- i)  $-[C(R^{11})_2]_p-$ , donde p va desde 0 hasta 12,
- ii)  $-[C(R^{11})_2]_p(CH=CH)_q-$ , caracterizada además porque p va desde 0 hasta 12, q va desde 1 hasta 6,
- ii)  $-(R^{12})_x C(X)(R^{12})_y-$ ,
- iii)  $-C(X)NR^{11}-$ ,
- iv)  $-C(X)R^{12}C(X)-$ ,
- v)  $-C(X)NR^{11}C(X)-$ ,
- vi)  $-C(X)NR^{11}R^{12}NR^{11}C(X)-$ ,
- vii)  $-NR^{11}C(X)-$ ,
- viii)  $-NR^{11}C(X)NR^{11}-$ ,
- ix)  $-NR^{11}C(X)R^{12}NR^{11}-$ ,
- x)  $-NR^{11}R^{12}C(X)NR^{11}-$ ,
- xi)  $-NR^{11}C(X)R^{12}C(X)O-$ ,
- xii)  $-OC(X)R^{12}C(X)NR^{11}-$ ,
- xiii)  $-NR^{11}C(X)NR^{11}R^{12}-$ ,
- xiv)  $-R^{12}NR^{11}C(X)NR^{11}-$ ,
- xv)  $-R^{12}NR^{11}C(X)NR^{11}R^{12}-$ ,
- xvi)  $-NR^{11}-$ ,
- xvii)  $-R^{12}NR^{11}-$ ,
- xix)  $-NR^{11}R^{12}-$ ,
- xx)  $-NR^{11}N=N-$ ,
- xxi)  $-NR^{11}NR^{11}-$ ,
- xxii)  $-OR^{12}-$ ,
- xxiii)  $-R^{12}O-$ ,
- xxii)  $-(R^{12})_x OC(O)(R^{12})_y-$ ,

235 273

- xxiii)  $-(R^{12})_tC(O)O(R^{12})_t-$ ,
- xxiv)  $-(R^{12})_tOC(O)O(R^{12})_t-$ ,
- xxv)  $-S-$ ,
- xxvi)  $-(R^{12})_tS(R^{12})_t-$ ,
- xxvii)  $-(R^{12})_tS(X)(R^{12})_t-$ ,
- xxviii)  $-(R^{12})_tS(X)_2(R^{12})_t-$ ,
- xxix)  $-(R^{12})_tNR^{11}S(X)(R^{12})_t-$ ,
- xxx)  $-(R^{12})_tS(X)NR^{11}(R^{12})_t-$ ,
- xxxi)  $-(R^{12})_tNR^{11}S(X)_2(R^{12})_t-$ ,
- xxxii)  $-(R^{12})_tS(X)_2NR^{11}(R^{12})_t-$ ,

caracterizada además porque  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $C_1-C_{10}$ , hidroxilo, -SUB o mezclas de los mismos;  $R^{12}$  es alquileo lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, de  $C_1-C_{16}$ , fenileno sustituido o sin sustituir o mezclas de los mismos; o se pueden tomar juntas una unidad  $R^{11}$  y una  $R^{12}$  para formar un anillo; X es oxígeno, azufre,  $=NR^{11}$  y mezclas de los mismos, t es 0 ó 1.

22. - Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 21, caracterizado además porque las unidades SUB se seleccionan del grupo que consta de:

- i)  $-NHCOR^{30}$ ,
- ii)  $-COR^{30}$ ,
- iii)  $-COOR^{30}$ ,
- iv)  $-COCH=CH_2$ ,
- v)  $-C(=NH)NH_2$ ,
- vi)  $-NHC(=NH)NH_2$ ,
- vii)  $-N(R^{30})_2$ ,
- viii)  $-NHC_6H_5$ ,

- ix)  $=\text{CHC}_6\text{H}_5$ ,
- x)  $-\text{CON}(\text{R}^{30})_2$ ,
- xi)  $-\text{CONHNH}_2$ ,
- xii)  $-\text{NHCN}$ ,
- xiii)  $-\text{OCN}$ ,
- xiv)  $-\text{CN}$ ,
- xv) F, Cl, Br, I y mezclas de los mismos,
- xvi)  $=\text{O}$ ,
- xvii)  $-\text{OR}^{30}$ ,
- xviii)  $-\text{NHCHO}$ ,
- xix)  $-\text{OH}$ ,
- xx)  $-\text{NHN}(\text{R}^{30})_2$ ,
- xxi)  $=\text{NR}^{30}$ ,
- xxii)  $=\text{NOR}^{30}$ ,
- xxiii)  $-\text{NHOR}^{30}$ ,
- xxiv)  $-\text{CNO}$ ,
- xxv)  $-\text{NCS}$ ,
- xxvi)  $=\text{C}(\text{R}^{30})_2$ ,
- xxvii)  $-\text{SO}_3\text{M}$ ,
- xxviii)  $-\text{OSO}_3\text{M}$ ,
- xxix)  $-\text{SCN}$ ,
- xxx)  $-\text{P}(\text{O})\text{H}_2$ ,
- xxxi)  $-\text{PO}_2$ ,
- xxxii)  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,
- xxxiii)  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,
- xxxiv)  $-\text{SO}_2\text{R}^{30}$ ,
- xxxv)  $-\text{NO}_2$ ,

237 238

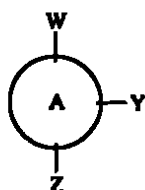
xxxvi)  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,

xxxvii) y mezclas de los mismos,

caracterizado además porque  $\text{R}^{30}$  es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ , anilo de  $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ , alquilenarilo de  $\text{C}_7\text{-C}_{20}$  y mezclas de los mismos, M es hidrógeno o un catión formador de sales.

23. - Una composición farmacéutica que comprende:

A) una cantidad eficaz de un compuesto, incluidas todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, el compuesto tiene la fórmula:

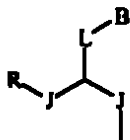


caracterizado además porque A es un sistema de anillos restringidos por conformación, seleccionados del grupo que consta de:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos,
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos,
- d) anillos heterocíclicos aromáticos,

donde los anillos contienen de 5 a 8 átomos,

W es una unidad colgante que tiene la fórmula:



caracterizado además porque R se selecciona del grupo que consta de:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos,
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos,
- d) anillos heterocíclicos aromáticos,

los anillos contienen de 3 a 12 átomos,

J se selecciona del grupo que consta de:

- i)  $-\text{C}(\text{R}'')_d-$ ; donde cada  $\text{R}''$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , -SUB, dos unidades  $\text{R}''$  pueden tomarse juntas con un átomo de oxígeno para formar una unidad carbonilo, dos unidades  $\text{R}''$  de cualquier unidad J o una unidad  $\text{R}''$  y una unidad  $\text{R}'$  de una unidad T pueden tomarse juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado, un anillo bicíclico o un anillo espiroanular que contiene de 3 a 7 átomos, el índice d vale 1 ó 2 y el índice k vale 1 ó 2,
- ii)  $-\overset{i}{\text{N}}-$ ,
- iii)  $-\text{NR}'-$ ; donde  $\text{R}'$  es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o una unidad SUB,
- iv)  $-\text{O}-$ ,

- v) -S-,
- vi) -P(O)- o -P(O)<sub>2</sub>-,
- vii) y mezclas de los mismos,

L es una unidad enlazante,

B comprende una unidad seleccionada del grupo que está formado por:

- a) hidrógeno,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir,
- c) anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos o sin sustituir y
- d) mezclas de los mismos,

Y es una unidad colgante que comprende al menos un heteroátomo,

Z es una unidad colgante que comprende un anillo carbocíclico aromático y

- B) el resto son portadores, excipientes e ingredientes adyuvantes.

24. - Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consta de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de las arterias coronarias, presión sanguínea elevada, hipertensión, dislipidemia, cáncer (por ejemplo, endometrial, cervicouterino, de los ovarios, de mama, de la próstata, de la vejiga, del colon), irregularidades menstruales, hirsutismo, infertilidad, enfermedades de la vejiga, enfermedad neuromuscular, apnea del sueño, gota, osteoartritis y enfermedad tromboembólica, en un sujeto animal que necesite el tratamiento; el método comprende administrarle al paciente un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 22.

25. - Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consta de trastornos del peso corporal, depresión del SNC, trastornos relacionados con la conducta, trastornos relacionados con la memoria,

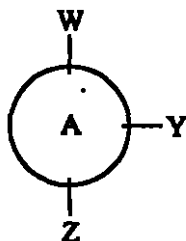
20238

función cardiovascular, inflamación, sepsis, choque séptico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, disfunción sexual, disfunción eréctil, atrofia muscular, enfermedades asociadas con el crecimiento y reparación de nervios, y crecimiento intrauterino del feto en un sujeto animal que necesite el tratamiento; el método comprende administrarle al sujeto el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 22.

## **RESUMEN DE LA INVENCION**

2A 239  
--

Se presentan ligandos para receptor de MC-3/MC-4; los ligandos tienen la siguiente fórmula:



caracterizada además porque A es un sistema de anillos restringidos por conformación seleccionados del grupo que consta de:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos,
- b) anillos carbocíclicos aromáticos,
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos,
- d) anillos heterocíclicos aromáticos,

donde los anillos comprenden de 5 a 8 átomos y W es una unidad que de preferencia comprende D-1-fluorofenilalanina, Y comprende un heteroátomo y Z comprende un anillo carbocíclico aromático. También se presentan composiciones farmacéuticas que contienen a los ligandos de la invención, así como métodos para tratar las enfermedades mediadas por medio de los receptores de MC-3/MC-4.

RAD: 03 94854

240  
242

|                   **MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS**

|Numero : 15698  
|Fecha : 24/01/1995  
|Conferido: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

|  
|Pais : US   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA  
|Ciudad : 20 CINCINNATI, OHIO  
|Represent: S   Sustituir : S   Desistir : S  
|No. Radicacion :           Clase:   Seev:   Seac:

---

| Isencia |                               | Codigo | Ctr | Nombre               |
|---------|-------------------------------|--------|-----|----------------------|
|         | 1                             | 5376   |     | ESCOBAR URIBE JIMENA |
|         | 2                             | 267    |     | ESCOBAR URIBE JIMENA |
|         | 3                             | 267    | A   | PATINO LEYVA LUIS    |
|         | Encontrados (1/1) registro(s) |        |     |                      |

---

| USUARIO | RADICADO |
|---------|----------|
| 1       | 1        |
| 2       | 2        |
| 3       | 3        |
| 4       | 4        |
| 5       | 5        |
| 6       | 6        |
| 7       | 7        |
| 8       | 8        |
| 9       | 9        |
| 10      | 10       |
| 11      | 11       |
| 12      | 12       |
| 13      | 13       |
| 14      | 14       |
| 15      | 15       |
| 16      | 16       |
| 17      | 17       |
| 18      | 18       |
| 19      | 19       |
| 20      | 20       |
| 21      | 21       |
| 22      | 22       |
| 23      | 23       |
| 24      | 24       |
| 25      | 25       |
| 26      | 26       |
| 27      | 27       |
| 28      | 28       |
| 29      | 29       |
| 30      | 30       |
| 31      | 31       |
| 32      | 32       |
| 33      | 33       |
| 34      | 34       |
| 35      | 35       |
| 36      | 36       |
| 37      | 37       |
| 38      | 38       |
| 39      | 39       |
| 40      | 40       |
| 41      | 41       |
| 42      | 42       |
| 43      | 43       |
| 44      | 44       |
| 45      | 45       |
| 46      | 46       |
| 47      | 47       |
| 48      | 48       |
| 49      | 49       |
| 50      | 50       |
| 51      | 51       |
| 52      | 52       |
| 53      | 53       |
| 54      | 54       |
| 55      | 55       |
| 56      | 56       |
| 57      | 57       |
| 58      | 58       |
| 59      | 59       |
| 60      | 60       |
| 61      | 61       |
| 62      | 62       |
| 63      | 63       |
| 64      | 64       |
| 65      | 65       |
| 66      | 66       |
| 67      | 67       |
| 68      | 68       |
| 69      | 69       |
| 70      | 70       |
| 71      | 71       |
| 72      | 72       |
| 73      | 73       |
| 74      | 74       |
| 75      | 75       |
| 76      | 76       |
| 77      | 77       |
| 78      | 78       |
| 79      | 79       |
| 80      | 80       |
| 81      | 81       |
| 82      | 82       |
| 83      | 83       |
| 84      | 84       |
| 85      | 85       |
| 86      | 86       |
| 87      | 87       |
| 88      | 88       |
| 89      | 89       |
| 90      | 90       |
| 91      | 91       |
| 92      | 92       |
| 93      | 93       |
| 94      | 94       |
| 95      | 95       |
| 96      | 96       |
| 97      | 97       |
| 98      | 98       |
| 99      | 99       |
| 100     | 100      |

**MODELO DE UTILIDAD :**

- 

**INCOMPLETA ( )**

( )

- |     |     |
|-----|-----|
| ( ) | ( ) |
| ( ) | ( ) |
| bl  |     |
| ( ) | ( ) |
| ( ) | ( ) |

**INCOMPLETA**

( ) ( )

- |     |     |
|-----|-----|
| ( ) | ( ) |
| ( ) | ( ) |
| ( ) | ( ) |
| ( ) | ( ) |

**INCOMPLETA**



**Fecha:**



Folio 242.

2020  
Bogotá DC

Doctor(a)  
JIMENA ESCOBAR URIBE  
Apoderado(a)  
The Procter & Gamble Company

|                    |                            |                  |
|--------------------|----------------------------|------------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | Radicación No.             | 03-94854         |
|                    | Solicitud Internacional    | PCT/US2002/13340 |
|                    | Fecha inicio fase nacional | 25/11/2003       |
|                    | Trámite                    | 011              |
|                    | Evento                     | 379              |
|                    | Actuación                  | 416              |
|                    | Oficio No.                 | 1479             |
|                    | Folios                     | 001              |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

22 DIC 2020

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202057