



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 628**

51 Int. Cl.:
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06742609 .8**
96 Fecha de presentación : **19.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1874739**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Diazepanes farmacéuticamente activos.**

30 Prioridad: **19.04.2005 GB 0507918**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.09.2010

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Oberhauser, Berndt y**
Scholz, Dieter

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 345 628 T3

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

DESCRIPCIÓN

Diazepanes farmacéuticamente activos.

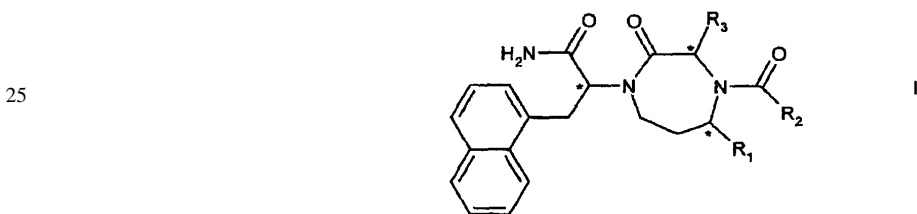
La presente invención se relaciona con compuestos orgánicos, por ejemplo, diazepanes farmacéuticamente activos.

El Antígeno 1 Asociado con la Función de los Leucocitos (LFA-1) es una molécula de adhesión celular expresada selectivamente sobre leucocitos, y juega un papel principal en la activación y el tráfico de linfocitos T en el tejido en sitios donde hay inflamación. En la última década se ha acumulado una gran cantidad de datos preclínicos para establecer la importancia de LFA-1 como un objetivo biológico, particularmente en condiciones inflamatorias crónicas, impulsadas por células T.

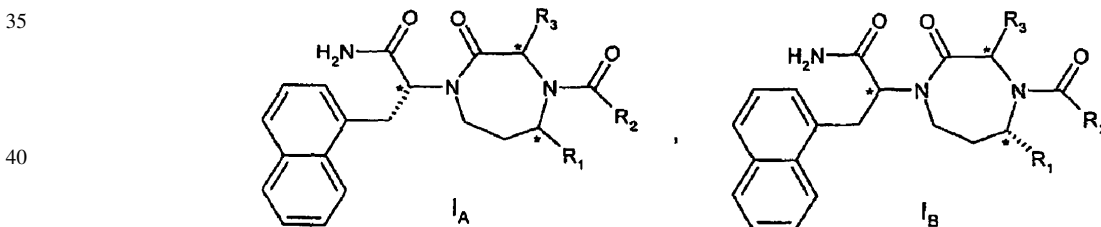
WO 2004/065382, WO01/27102, US6399599 y Wattanasin y colaboradores (Bioorg. Med Chem Letters, 2002, 13, página 499 y siguientes) todas discuten ciertas 1,4 Diazepan-2-onas y las propiedades inhibitoras del LFA.

Sorprendentemente se ha probado que una cierta clase de compuestos median, por ejemplo inhiben, la actividad de LFA-1, por ejemplo la actividad de las interacciones LFA-1/ICAM-1, LFA-1/ICAM-2, LFA-1/ICAM-3 o LFA-1/JAM-1.

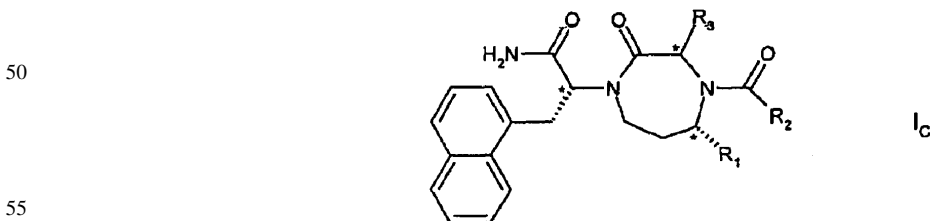
En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula



por ejemplo, que incluye un compuesto de fórmula



o de fórmula



en donde

R₁ es metilo;

R₂ es piridinil metilamino carbonil metilo, opcionalmente en la forma de un N-óxido; y

R₃ es arilo (C₆₋₁₈) sustituido, por ejemplo sustituido uno o más veces, por ejemplo en donde los sustituyentes incluyen alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) haloalquilo (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), ciano, carboxi, hidroxilo, amino, alquil (C₁₋₆) - y dialquilamino (C₁₋₆), alquil carbonil amino (C₁₋₆), alcoxi carbonil amino (C₁₋₆), alcoxi carbonilo (C₁₋₈), heterociclilo, o halógeno, preferiblemente halógeno.

ES 2 345 628 T3

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_3 es fenilo sustituido por uno o más, por ejemplo dos, halógenos, y R_2 y R_1 son como se definió anteriormente.

5 En un compuesto de fórmula I cada sustituyente individual definido puede ser un sustituyente preferido, por ejemplo independientemente de cada uno de los otros sustituyentes definidos.

En otro aspecto la presente invención proporciona 3-(C_{6-12})Aril-5-(C_{1-4})alquil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamidas, tales como 3-(C_6)aril-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamidas, que están aciladas en posición 4 del anillo de diazepán, en donde arilo (C_{6-12}) es arilo sustituido, por ejemplo sustituido como se describe en el significado anterior de R_3 .

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de los compuestos como se expone en los Ejemplos 1 a 65 (Tabla 1) más adelante.

15 Los compuestos suministrados por la presente invención son denominados de aquí en adelante como "compuesto (s) de (acuerdo con) la presente invención". Un compuesto de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo en forma libre, en la forma de una sal, en la forma de un solvato y en la forma de una sal y un solvato.

20 En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en la forma de una sal.

Tales sales incluyen preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, aunque se incluyen sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo para propósitos de preparación / aislamiento / purificación.

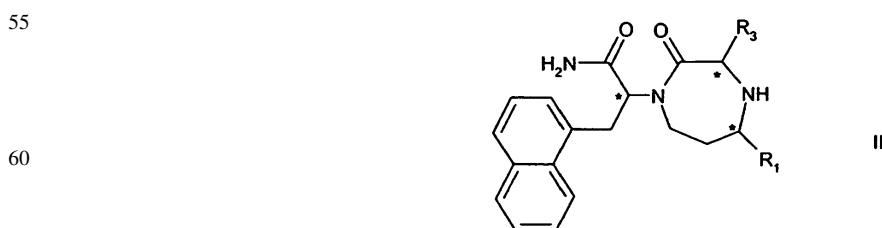
25 Una sal de un compuesto de la presente invención incluye sales de un compuesto de fórmula I con un ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o una sal de trialilamonio, tal como una sal de cloruro de trialquilamonio.

30 Un compuesto de la presente invención en forma libre puede ser convertido en un compuesto correspondiente en la forma de una sal; y vice versa. Un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de una sal y en la forma de un solvato puede ser convertido en un compuesto correspondiente en forma libre o en forma de una sal en forma no solvatada; y vice versa.

35 Un compuesto de la presente invención puede existir en la forma de isómeros y mezclas de los mismos; por ejemplo isómeros ópticos, diastereoisómeros, confórmeros cis/trans. Un compuesto de la presente invención puede contener por ejemplo átomos de carbono asimétrico y puede existir por lo tanto en la forma de enantiómeros o diastereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo racematos. Un compuesto de la presente invención puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S), respecto a las posiciones especificadas en el compuesto de la presente invención. Un compuesto suministrado por la presente invención puede estar en la configuración (R) y en la configuración (S), por ejemplo incluidas mezclas de los mismos, respecto al sustituyente en la posición indicada con una estrella en un compuesto de fórmula I, y es preferiblemente en la configuración (R) o en la (S). Un compuesto de la presente invención puede estar también en la forma de conformación cis o trans, por ejemplo si R_1 es alqueno.

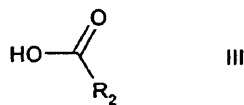
45 Las mezclas isoméricas se puede separar según convenga, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo en forma análoga, a un método convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier mezcla isomérica. La presente invención también incluye tautómeros de un compuesto de la presente invención, donde pueden existir tautómeros.

50 En otro aspecto la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la presente invención que comprende la acilación de un compuesto de fórmula

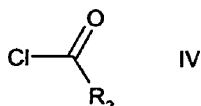


65 en donde R, y R_3 son como se definió anteriormente,

por ejemplo la reacción con un compuesto de fórmula



o con un compuesto de fórmula



en donde R_2 es como se definió anteriormente,

20 en presencia de un agente de condensación, por ejemplo una carbodiimida, y una base, por ejemplo una amina, tal como diisopropiletilamina o dimetilaminopiridina, en solvente orgánico, por ejemplo un solvente orgánico polar, tal como N,N-dimetilformamida, y aislamiento de un compuesto de fórmula I, en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definió anteriormente, a partir de la mezcla de reacción.

25 En un intermediario de fórmula II, III o IV (materiales de partida), los grupos funcionales, si están presentes, opcionalmente pueden estar en forma protegida o en la forma de una sal, si está presente un grupo formador de sales. Los grupos protectores, opcionalmente presentes, pueden ser removidos en una etapa apropiada, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo en forma análoga, a un método como el convencional. Un compuesto de fórmula I así obtenido puede ser convertido en otro compuesto de fórmula I, por ejemplo o un compuesto de fórmula I obtenido en forma libre puede ser convertido en una sal de un compuesto de fórmula I y vice versa.

30

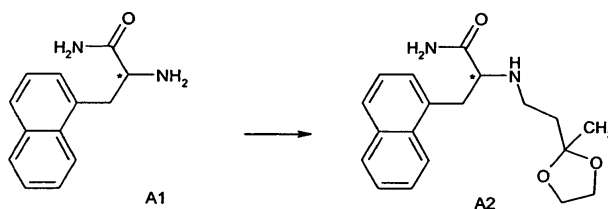
35 Un grupo opcionalmente protegido R_2 de fórmula III o IV por ejemplo incluye fenilo sustituido por una amina. Tal amina puede estar protegida por un grupo de protección apropiado, por ejemplo incluido tert-butoxicarbonilo (Boc), cuyo grupo protector puede ser removido después de la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para obtener un grupo amina libre. La conversión en otro compuesto de fórmula I por ejemplo incluye la alquilación o acilación de tal grupo amina según convenga, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo en forma análoga, a un método como el convencional, o como se especifica aquí.

40 Las 3-aryl(C_{6-12})-5-alkyl(C_{1-4})-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamidas, tales como 3-fenil-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamidas, que están aciladas en posición 4 del anillo de diazepán pueden ser preparadas por acilación del átomo de nitrógeno en posición 4 de 3-Aryl(C_{6-12})-5-alkyl(C_{1-4})-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamidas, tales como 3-fenil-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamidas, por medio de un método según convenga, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo en forma análoga, con un método como el convencional, o como se especifica aquí.

45 Un procedimiento general para la síntesis de compuestos de la presente invención que incluye la síntesis de materiales de partida es esbozado más adelante en los procedimientos A1 a A8.

50 Procedimiento A1

Síntesis de un intermediario de cetal

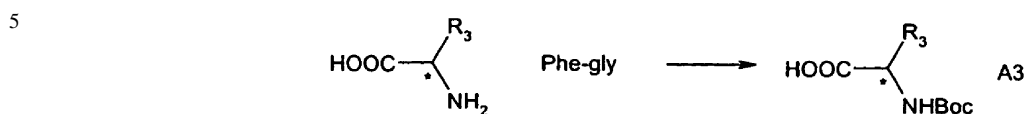


65 Se disuelven la amida naftilalanina de fórmula A1 y 0.3 equiv. de N-metil-morfolina en dioxano y se añaden 1.5 equiv. de metilvinilcetona. Se agita la mezcla obtenida a RT durante 15 horas y se añaden 5 equiv. de 2-metoxidioxolano y 1.5 equiv. de monohidrato de TsOH. Se agita la mezcla obtenida y se diluye con EtAc. Se lava la fase orgánica obtenida y se la seca, se evapora el solvente y se obtiene un intermediario de cetal de fórmula A2, que s opcionalmente purificado o utilizado sin purificación adicional.

ES 2 345 628 T3

Procedimiento A2

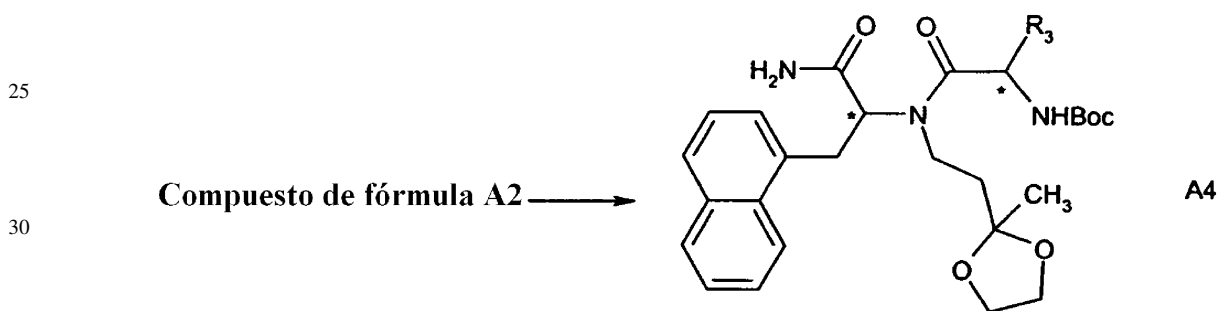
Protección de la amina de arilglicinas (C₆₋₁₈)



10 Un compuesto de fórmula Phe-gly, en donde R₃ es como se definió anteriormente, se disuelve en MeOH. Se añaden 2 equiv. de NaHCO₃ y 1.2 equiv. de Boc anhídrido a la solución obtenida y se calienta la suspensión obtenida a 50° bajo agitación. A partir de la mezcla obtenida se evapora el solvente y se añade H₂O y tolueno. Se separan las fases obtenidas y se extrae la fase orgánica obtenida con NaOH 1 N. Se ajusta el pH de la fase acuosa obtenida en pH 3 y se extrae la mezcla obtenida con EtAc. Se seca la fase orgánica obtenida, se evapora el solvente y se obtiene Boc-fenilglicina racémica de fórmula A3, en donde R₃ como se definió anteriormente.

Procedimiento A3

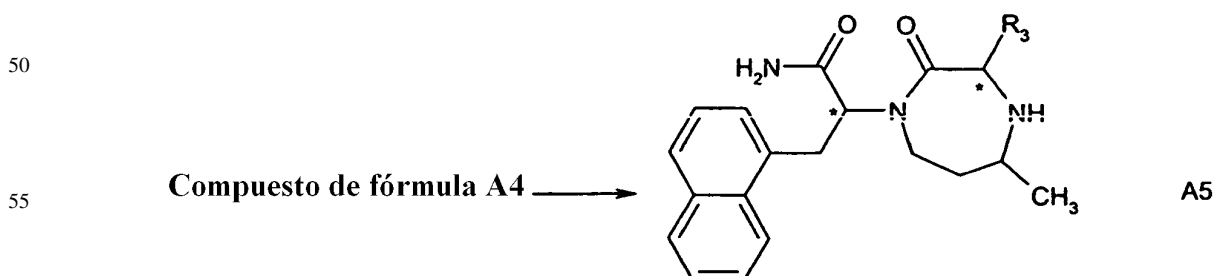
Acilación de amina



35 1 equiv. de un compuesto de fórmula A2, en donde R₃ es como se definió anteriormente, 1.5 equiv. de Boc-fenilglicina (sustituida) racémica de fórmula A3, en donde R₃ tiene el significado como se definió anteriormente, y se disuelven 0.12 equiv. de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol en DMF. Se añaden 1.5 equiv. de diisopropiltilamina y 1.5 equiv. de EDC en forma de una base libre durante 15 horas a rt. Se evapora el solvente, se diluye el residuo de evaporación obtenido con EtAc y se extrae con HCl 1 N y una solución de NaHCO₃ al 5%. Se seca la fase orgánica obtenida y se evapora el solvente. Se obtiene un compuesto de fórmula A4, en donde R₃ es como se definió anteriormente, en la forma de una mezcla diastereoisomérica.

Procedimiento A4

Desprotección y cierre del anillo reductor



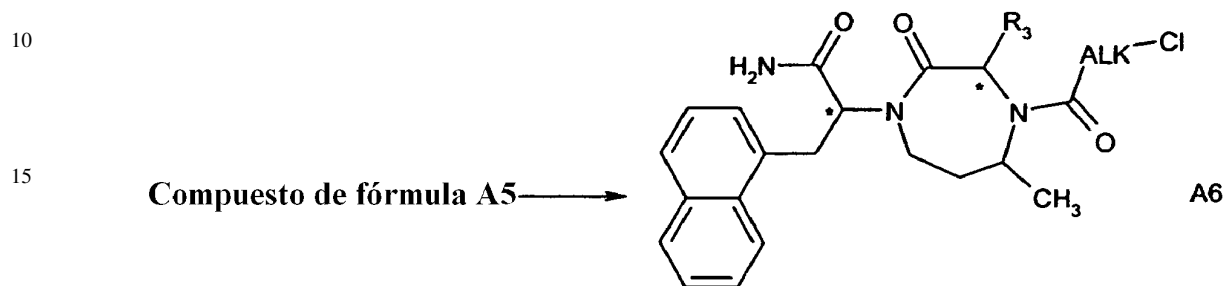
60 Un compuesto de fórmula A4, en donde R₃ es como se definió anteriormente, es disuelto en TFA/H₂O a 0°. Se agita la mezcla obtenida, se la apaga con H₂O y se evapora el solvente. Se obtiene una mezcla diastereoisomérica de un compuesto de fórmula A4, en donde se desprotege el grupo Boc-NH- y se disuelve en MeOH/H₂O. Se ajusta el pH de la mezcla obtenida en pH 5. Se añaden 0.5 equiv. de una solución de NaCNBH₃ en MeOH/H₂O a 0° a la mezcla obtenida, se agita la mezcla obtenida, se evapora el solvente y se diluye el residuo obtenido por la evaporación con EtAc. Se añade amortiguador de fosfato 3.5 M de pH 4 a la mezcla obtenida, se obtienen dos fases y se las separa. Se extrae la fase orgánica obtenida con solución de NaHCO₃ al 5%, se seca y se evapora el solvente. Se obtiene un compuesto de fórmula A5, en donde R₃ es como se definió anteriormente.

ES 2 345 628 T3

En una modalidad específica de la presente invención, se puede obtener un compuesto de fórmula I en donde R_1 y R_3 son como se describió anteriormente y R_2 es alquilo (C_{1-4}) sustituido por amino de acuerdo al Procedimiento A5:

5 Procedimiento A5

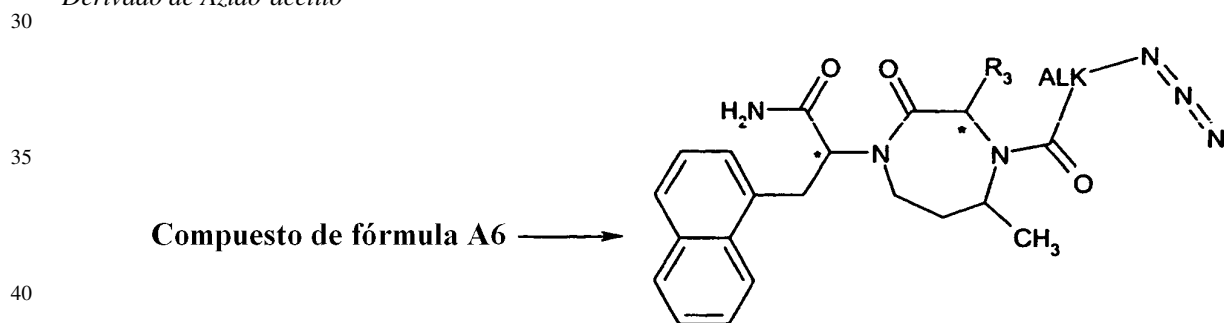
Derivado de Cloro-alquil(C_{1-4}) carbonilcloruro (ALK = alquilo (C_{1-4}))



25 Se añade lentamente Cloro-alquil(C_{1-4})carbonilcloruro a una solución de un compuesto de fórmula A5 y diisopropilamina en CH_2Cl_2 a 0° . Después de 4 horas se diluye la mezcla obtenida con acetato de etilo y se extrae con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5% y HCl acuoso 1 N. Se evapora el solvente y se obtiene un compuesto de fórmula A6 (mezcla de diastereómeros).

Procedimiento A6

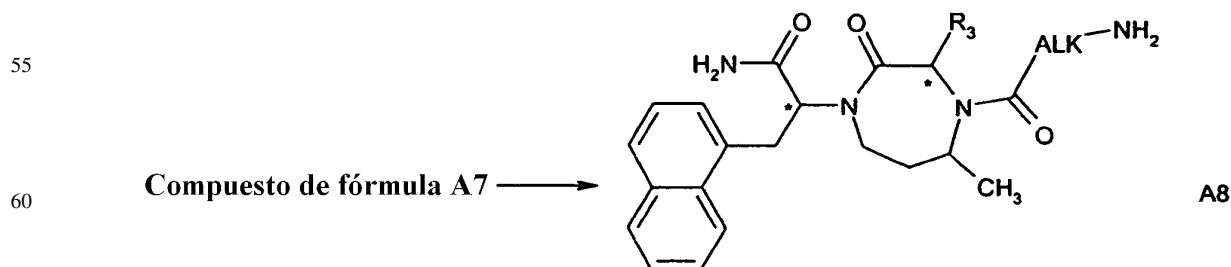
Derivado de Azido-acetilo



45 Se agitan una solución de un compuesto de fórmula A6 y 2 equiv. de NaN_3 en DMF a 60° durante 4 horas y se evapora el solvente, se diluye el residuo de evaporación obtenido con EtAc y se extrae la mezcla obtenida con HCl acuoso 1 N y una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5%. Después de secar se evapora el solvente y se somete el sólido residual obtenido a cromatografía. Se obtiene un compuesto de fórmula A7.

50 Procedimiento A7

Derivados de Amino-alquil(C_{1-4})carbonilo



65 Se hidrogena una solución de un compuesto de fórmula A7 en MeOH/HCl 1 N 10:1 con Pd/C a rt (1 atm) durante 48 horas. Se remueve el catalizador, se evapora el solvente y se obtiene un compuesto de fórmula A8, por ejemplo en la forma de un clorhidrato.

ES 2 345 628 T3

Se puede alquilar, acilar o sulfonatar un compuesto de fórmula A8, según convenga, por ejemplo en forma análoga a un método convencional, o como se especifica aquí.

En otro aspecto la presente invención proporciona

- un compuesto de fórmula II en donde R_1 y R_3 son como se definió anteriormente,
- un compuesto de fórmula A6, en donde R_1 y R_2 son como se definió anteriormente,
- un compuesto de fórmula A7 en donde R_1 y R_3 son como se definió anteriormente, y
- un compuesto de fórmula A8 en donde R_1 y R_3 son como se definió anteriormente,

por ejemplo en la forma de una sal,

por ejemplo útiles como intermediarios para la producción de un compuesto de la presente invención.

Cualquier compuesto descrito aquí, por ejemplo un compuesto de la presente invención y los intermediarios de fórmula II, III, IV, A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 y A8 se pueden preparar según convenga, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo en forma análoga, a un método como el convencional, por ejemplo o como se especifica aquí.

Los compuestos de la presente invención, por ejemplo incluido un compuesto de fórmula I, exhiben actividad farmacológica y son por lo tanto útiles como compuestos farmacéuticos, por ejemplo útiles para terapia. Por ejemplo, se encuentra que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de LFA-1, por ejemplo por medio de mediación, tal como inhibición, de los trastornos de la actividad de las interacciones de LFA-1/ICAM-1, LFA-1/ICAM-2, LFA-1/ICAM-3 o LFA-1/JAM-1 y por lo tanto median los trastornos en donde LFA-1 juega un papel causal o contributivo. Se puede determinar tal actividad, por ejemplo como se indica en SISTEMAS DE PRUEBA *in vitro* e *in vivo* aquí.

A. Sistema de prueba *in vitro* (ensayo libre de células)

El ensayo determina en el enlace de ICAM-1 humano soluble con LFA-1 humano inmovilizado. Se purifica LFA-1 a partir de células JY, una línea de células linfoblastoides B humanas, por medio de cromatografía de inmovilidad en forma análoga a como lo describen Dustin y colaboradores, J. Immunol. 148, 2654 - 2663, 1992. La proteína de fusión $C\kappa$ de ratón ICAM-1 (ICAM-1) es producida utilizando el sistema baculovirus como lo describen Weitz-Schmidt y colaboradores, Anal. Biochem. 238, 184 - 190, 1996.

Se diluye LFA-1 purificada 1:20 en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que contiene $MgCl_2$ 2 mM, pH 7.4 y se la coloca sobre placas de microtitulación (Nunc) a 37° durante 3 horas. Se bloquean las placas con albúmina de suero bovino al 1% tratada con calor en PBS durante 2 horas a 37° seguido por una etapa de lavado utilizando PBS, $MgCl_2$ 2 mM, suero fetal ternero al 1%, pH 7.4 (amortiguador del ensayo). Se diluyen los compuestos de la presente invención (solución 10 mM en DMSO) en amortiguador del ensayo y se los añade a las placas. Se añade ICAM-1 recombinante biotinilado en amortiguador del ensayo (6 mg/ml) y se permite que se enlace a 37° durante una hora. Después de la incubación, se lavan los pozos con amortiguador del ensayo. Se añade estreptavidina-peroxidasa diluida 1:5000 en amortiguador del ensayo y se incuban durante 45 min a 37°. Se lavan las placas con amortiguador del ensayo y se añade una solución del sustrato de la sal 2,2'-azino-bis(ácido 3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico) diamonio a cada pozo. Se detiene la reacción después de 20 minutos y se determina la ICAM-1 enlazada midiendo la densidad óptica a 405 nm en un lector de microplacas.

En este ensayo los compuestos de la presente invención exhiben actividad, por ejemplo los compuestos de la presente invención inhiben la adhesión de LFA-1 a ICAM-1 con una IC_{50} en el rango nanomolar hasta micromolar bajo. Los compuestos de los ejemplos 13 y 14 son los compuestos preferidos de la presente invención y muestran valores de IC_{50} de 0.43 ó 0.09 mM, respectivamente, en este ensayo. Se encontró sorprendentemente que compuestos de fórmula I, en donde R_3 es fenil sustituido muestran mejores valores de IC_{50} en tal LFA-1 en el SISTEMA DE PRUEBA *in vitro* que los compuestos de fórmula I, en donde R_3 es fenilo no sustituido.

B. Sistema de prueba *in vivo* de la Dermatitis Alérgica de Contacto (ACD)

Se sensibilizan grupos de 8 ratones hembra NMRI sobre el abdomen rasurado con 50 ml de oxazolona (2% en acetona) y se los reanuda con 10 ml de oxazolona al 0.2% sobre la superficie interior de la oreja derecha 7 días después. La oreja izquierda sirve como control normal y se evalúa la dermatitis a partir de las diferencias individuales en los pesos auriculares, que se toman como una medida de la hinchazón inflamatoria 24 horas después del reto. Se tratan los grupos de prueba con los compuestos de prueba en forma oral (2 horas después del reto), se tratan los controles en forma similar únicamente con los vehículos. Para administración oral se administran los compuestos en una emulsión de aceite en H_2O . Se evalúa la dermatitis en grupos de control y de prueba. Se sacrifican los animales y se cortan y pesan ambas orejas. Se calcula la actividad inhibidora de los compuestos de prueba a partir de las diferencias en

ES 2 345 628 T3

las orejas derecha e izquierda (controles internos) en ratones tratados con compuestos de prueba comparados con animales tratados únicamente con el vehículo. Se analizan estadísticamente los datos de los grupos de prueba y de control tratados con el vehículo por medio de ANOVA seguido por la prueba T de Dunnet (distribución normal o datos) o por medio de la prueba H y la prueba U, respectivamente. Cuando se administran en forma oral en una dosis de 0.03 a 20 mg/kg, los compuestos de la presente invención inhiben la fase de adquisición de dermatitis alérgica de contacto con base en las diferencias en los pesos auriculares.

Los compuestos de la presente invención muestran actividad en los ensayos descritos anteriormente y son por lo tanto indicados para el tratamiento de trastornos (enfermedades) mediadas por la actividad de LFA-1 con sus ligandos involucrados en adhesión, migración y activación celular.

Los trastornos, por ejemplo incluidas las enfermedades, mediadas por la actividad de LFA-1 y que son propensas a ser tratadas exitosamente con antagonistas de LFA-1, por ejemplo con un compuesto de la presente invención, incluyen trastornos, en donde la actividad de LFA-1 juega un papel causal o contributivo.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preferiblemente útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos autoinmunes o cáncer, más preferiblemente trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos autoinmunes, tales como trastornos inflamatorios.

Los trastornos mediados por LFA-1 incluyen por ejemplo

- *trastornos asociados con inflamación*

- por ejemplo incluidos trastornos inflamatorios (crónicos), trastornos relacionados con la inflamación de los bronquios, por ejemplo incluida bronquitis, cérvix, por ejemplo incluida cervicitis, conjuntiva, por ejemplo conjuntivitis, esófago, por ejemplo esofagitis, músculo cardíaco, por ejemplo miocarditis, recto, por ejemplo proctitis, esclerótica, por ejemplo escleritis, encías, que involucra inflamación ósea, pulmonar (alveolitis), vías respiratorias, por ejemplo asma, tal como asma bronquial, síndrome de angustia respiratoria aguda (ARDS), trastornos inflamatorios de la piel tales como hipersensibilidad al contacto, dermatitis atópica; enfermedad fibrótica (por ejemplo, fibrosis pulmonar), encefalitis, osteólisis inflamatoria,

- *trastornos asociados con condiciones del sistema inmunológico,*

inmune, tal como trastornos autoinmunes por ejemplo incluida la enfermedad de Graves, la enfermedad de Hashimoto (tiroiditis crónica), esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis, gota, osteoartritis, escleroderma, síndromes de lupus, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, incluida enfermedad de Crohn, colitis, por ejemplo colitis ulcerativa; septicemia, choque séptico, anemia hemolítica autoinmune (AHA), urticaria activada por anticuerpos, pénfigo, nefritis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpastur, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, polimiositis, dermatomiositis, toxicidad mediada por citoquinas, toxicidad por interleuquina-2, alopecia areata, uveítis, liquen plano, penfigoide ampollar, epidermolísis bullosa, miastenia grave.

- *trastornos asociados con condiciones alérgicas,*

por ejemplo incluida la hipersensibilidad de tipo retardado, conjuntivitis alérgica, alergias a medicamentos, rinitis, rinitis alérgica, vasculitis, dermatitis de contacto.

A compuesto de la presente invención puede ser útil preferiblemente para el tratamiento de psoriasis, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), lupus eritematoso (sistémico), dermatitis atópica, síndrome de Sjögren, rechazo después de un trasplante y enfermedad injerto vs. huésped. En un aspecto preferido, un compuesto de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, o enfermedades inflamatorias, por ejemplo psoriasis o dermatitis atópica.

En otro aspecto la presente invención proporciona

- un compuesto de la presente invención para uso como un compuesto farmacéutico,

- el uso de un compuesto de la presente invención como un compuesto farmacéutico

por ejemplo para el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de IFA-1.

Para uso farmacéutico se pueden utilizar uno o más compuestos de la presente invención, por ejemplo uno, o una combinación de dos o más compuestos de la presente invención, preferiblemente se utiliza un compuesto de la presente invención.

Se puede utilizar un compuesto de la presente invención como un compuesto farmacéutico en la forma de una composición farmacéutica.

ES 2 345 628 T3

En otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asocio con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un portador y/o diluyente apropiado, por ejemplo incluidos rellenos, aglomerantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, azúcares o edulcorantes, fragancias, preservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsificantes, solubilizantes, sales para la regulación de la presión osmótica y/o amortiguadores.

En otro aspecto la presente invención proporciona

- una composición farmacéutica de la presente invención para uso en el tratamiento de trastornos que son mediados por la actividad de LFA-1.
- el uso de una composición farmacéutica de la presente invención para el tratamiento de trastornos que son

15

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona a método para el tratamiento de trastornos que son mediados por la actividad de LFA-1, por ejemplo incluidos trastornos como los especificados anteriormente, cuyo tratamiento comprende la administración a un individuo que requiera de tal tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención; por ejemplo en la forma de una composición farmacéutica.

20

En otro aspecto la presente invención proporciona

- un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento,
- el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento, por ejemplo una composición farmacéutica, para el tratamiento de trastornos, que son mediados por la actividad de LFA-1.

25

30

Tratamiento incluye el tratamiento y profilaxis (prevención).

Para tal tratamiento, la dosis apropiada, desde luego, variará dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza química y de los datos farmacocinéticos de un compuesto utilizado de la presente invención, del individuo receptor, de la forma de administración y de la naturaleza y severidad de las condiciones que están siendo tratadas. Sin embargo, en general, para resultados satisfactorios en mamíferos superiores, por ejemplo en humanos, una dosis diaria indicada incluye un rango

35

- aproximadamente de 0.001 g hasta aproximadamente de 1.5 g, tal como 0.001 g a 1.5 g;
- aproximadamente de 0.01 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente de 20 mg/kg de peso corporal, tal como 0.01 mg/kg de peso corporal hasta 20 mg/kg de peso corporal, por ejemplo administrada en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

40

45

Un compuesto de la presente invención se puede administrar a mamíferos superiores, por ejemplo humanos, por medio de formas similares de administración a aquellas convencionalmente utilizadas con otros mediadores, por ejemplo inhibidores de bajo peso molecular de la actividad de IFA-1.

50

Un compuesto de la presente invención se puede administrar por medio de cualquier ruta convencional, por ejemplo por vía enteral, por ejemplo incluida administración nasal, bucal, rectal, oral; parenteralmente, por ejemplo incluida administración intravenosa, intramuscular, subcutánea; o en forma tópica; por ejemplo incluida administración epicutánea, intranasal, intratraqueal; a través de dispositivos médicos para suministro local, por ejemplo cánulas o dispositivos de uso endoluminal (stents), por ejemplo en forma de tabletas recubiertas o no recubiertas, cápsulas, soluciones (inyectables), soluciones sólidas, suspensiones, dispersiones, dispersiones sólidas; por ejemplo en la forma de ampollitas, viales, en la forma de cremas, geles, pastes, inhalador de polvo, espumas, tinturas, lápices labiales, gotas, atomizadores, o en la forma de supositorios.

55

Para uso tópico, por ejemplo incluida la administración al ojo, se pueden obtener resultados satisfactorios con administración local de una concentración de 0.5 - 10%, tal como una concentración de 1 - 3% de la sustancia activa, por ejemplo varias veces al día, por ejemplo 2 a 5 veces al día.

60

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en forma libre; opcionalmente en la forma de un solvato. Un compuesto de la presente invención en la forma de una sal y/o en la forma de un solvato que exhibe el mismo orden de actividad que un compuesto de la presente invención en forma libre.

65

ES 2 345 628 T3

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar para cualquier método o uso como se describe aquí solo o en combinación con una o más, al menos una, segunda sustancia medicamentosa.

En otro aspecto la presente invención proporciona

- 5 - Una combinación de un compuesto de la presente invención con al menos una segunda sustancia medicamentosa;
- 10 - Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia medicamentosa;
- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia medicamentosa y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 15 - Un compuesto de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia medicamentosa, por ejemplo en la forma de una combinación o composición farmacéutica, para uso en cualquier método como los definidos aquí, por ejemplo
- 20 - Una combinación, una combinación farmacéutica o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia medicamentosa para uso como un compuesto farmacéutico;
- El uso como una composición farmacéutica de un compuesto de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia medicamentosa, por ejemplo en la forma de una combinación o
- 25 composición farmacéutica;
- Un método para tratar trastornos mediados por la actividad de IFA-1 en un individuo que requiera del mismo, que comprende la administración conjunta, concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia medicamentosa, por ejemplo en la forma de una combinación o composición farmacéutica;
- 30 - Un compuesto de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia medicamentosa, por ejemplo en la forma de una combinación o composición farmacéutica, para uso en la preparación de un medicamento para uso en trastornos mediados por la actividad de IFA-1.

35 Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las cuales un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia medicamentosa están en la misma formulación; kits, en los cuales se suministran un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia medicamentosa en formulaciones separadas en el mismo empaque, por ejemplo con instrucciones para administración conjunta; y combinaciones libres en las cuales un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia medicamentosa están empacadas separadamente, pero con instrucciones para administración concomitante o secuencial.

En otro aspecto la presente invención proporciona

- 45 - Un empaque farmacéutico que contiene una primera sustancia medicamentosa que es un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia medicamentosa, además de instrucciones para administración combinada;
- 50 - Un empaque farmacéutico que contiene un compuesto de la presente invención además de instrucciones para administración combinada con al menos una segunda sustancia medicamentosa;
- Un empaque farmacéutico que contiene al menos una segunda sustancia medicamentosa además de instrucciones para administración combinada con un compuesto de la presente invención.

55 El tratamiento con combinaciones de acuerdo con la presente invención puede proporcionar mejoras comparado con un tratamiento individual.

En otro aspecto la presente invención proporciona

- 60 - Una combinación farmacéutica que contiene una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de una segunda sustancia medicamentosa, en donde las cantidades son apropiadas para producir un efecto terapéutico sinérgico;
- 65 - Un método para mejorar la utilidad terapéutica de un compuesto de la presente invención que comprende la administración conjunta, por ejemplo concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y una segunda sustancia medicamentosa.

- Un método para mejorar la utilidad terapéutica de una segunda sustancia medicamentosa que comprende la administración conjunta, por ejemplo concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y una segunda sustancia medicamentosa.

5 Una combinación de la presente invención y una segunda sustancia medicamentosa como una compañera de combinación se pueden administrar por medio de cualquier ruta convencional, por ejemplo como se expuso anteriormente para un compuesto de la presente invención. Se puede administrar un segundo medicamento en dosis según convenga, por ejemplo en rangos de dosis que sean similares a aquellas utilizadas para tratamiento individual, o, por ejemplo en

10

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden fabricar de acuerdo, por ejemplo en forma análoga, con un método como el convencional, por ejemplo por medio de procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, aproximadamente de 0.1 mg hasta aproximadamente 1500 mg, tal como 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg. Las

15

composiciones farmacéuticas que contienen una combinación de la presente invención y composiciones farmacéuticas que contienen un segundo medicamento como se describe aquí, pueden ser suministradas según convenga, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo en forma análoga, con un método como el convencional, o como se describe aquí para una composición farmacéutica de la presente invención.

20 Por el término "segunda sustancia medicamentosa" se entiende un medicamento quimioterapéutico, especialmente cualquier agente quimioterapéutico diferente de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula I.

25 Por ejemplo, una segunda sustancia medicamentosa como se la utiliza aquí incluye por ejemplo medicamentos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores, fármacos contra el cáncer, fármacos contra la alergia, fármacos anestésicos.

Los medicamentos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores que son propensos a ser útiles en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen por ejemplo

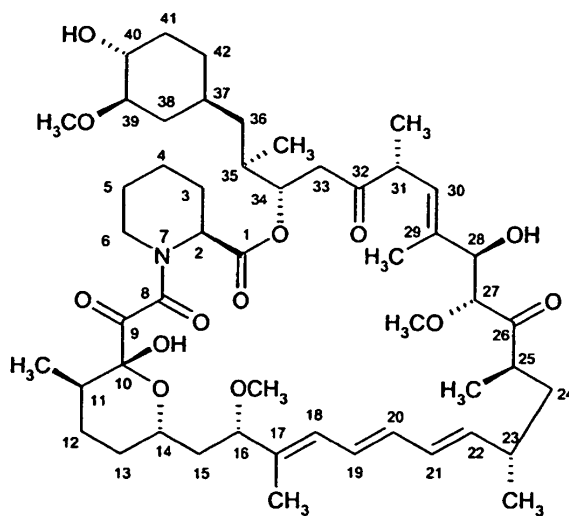
30 - mediadores, por ejemplo inhibidores de la actividad de mTOR, incluidas rapamicinas, por ejemplo la rapamicina de fórmula

35

40

45

50



55 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, 32-desoxorrapamicina, rapamicinas sustituidas en 16-O tales como 16-pent-2-iniloxi-32-desoxorrapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32 (S o R)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S o R)-dihidro-40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, 40-[3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-2-metil propanoato]-rapamicina (también conocida como CCI779), 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (también conocida como ABT578), los así llamados rapálogos, por ejemplo como se describe en WO9802441, WO0114387 y WO0364383, tal como AP23573, y compuestos divulgados bajo el nombre Tafa-93 y biolimus (biolimus A9);

60

- mediadores, por ejemplo inhibidores, de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A, FK 506;

- ascomicinas que tienen propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981;

65

- corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; leflunomida; mizoribina;

- ácido micofenólico o sal; mofetil micofenolato;

ES 2 345 628 T3

- 15-desoxiespergualina o un inmunosupresor homólogo, análogo o derivado de la misma;
- mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de la tirosina quinasa bcr-abl;
- 5 - mediadores, por ejemplo inhibidores, del receptor c-kit con actividad de tirosina quinasa;
- mediadores, por ejemplo inhibidores, del receptor PDGF con actividad de tirosina quinasa, por ejemplo Gleevec (imatinib);
- 10 - mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de la MAP quinasa p38,
- mediadores, por ejemplo inhibidores, del receptor VEGF con actividad de tirosina quinasa,
- 15 - mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de PKC, por ejemplo como se divulga en WO0238561 o WO0382859, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 56 ó 70;
- mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de la quinasa JAK3, por ejemplo N-bencil-3,4-dihidroxi-benciliden-cianoacetamida α -ciano-(3,4-dihidroxi)-]N-bencilcinnamamida (Tyrphostin AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxilfenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxilfenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo mono-citrato (también llamado CP-690,550), o un compuesto como el divulgado en WO2004052359 o WO2005066156;
- 25 - mediadores, por ejemplo agonistas o moduladores de la actividad del receptor S1P, por ejemplo FTY720 opcionalmente fosforilado o un análogo del mismo, por ejemplo 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol opcionalmente fosforilado o ácido 1-[4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidín-3-carboxílico o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 30 - anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, el receptor de Blys/BAFF, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86, receptor de IL-12, receptor de IL-17, receptor de IL-23 o sus ligandos;
- otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula enlazadora recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia que no es de proteína CTLA4, por ejemplo CTLA4lg (por ejemplo denominada ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo LEA29Y;
- 35 - mediadores, por ejemplo inhibidores de las actividades de la molécula de adhesión, por ejemplo otros antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3 como aquellos suministrados por la presente invención, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4,
- 40 - mediadores, por ejemplo antagonistas de la actividad de CCR9,
- 45 - mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de MIF,
- agentes 5-aminosalicilato (5-ASA), tales como sulfasalazina, Azulfidin®, Asacol®, Dipentum®, Pentasa®, Rowasa®, Canasa®, Cotazal®, por ejemplo fármacos que contienen mesalamina; por ejemplo mesalazina en combinación con heparina;
- 50 - mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de TNF-alfa, por ejemplo incluidos anticuerpos que se enlazan a TNF-alfa, por ejemplo infliximab (Remicade®),
- 55 - medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que liberan óxido nítrico (NSAID), por ejemplo incluidos medicamentos donantes de NO que inhiben la COX (CINOD);
- fosforodiesterasa, por ejemplo mediadores tales como inhibidores de la actividad de PDE4B,
- mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de la caspasa,
- 60 - mediadores, por ejemplo agonistas, del receptor de GPBAR1 acoplado a la proteína G,
- mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de la ceramida quinasa,
- 65 - fármacos "antiinflamatorios multifuncionales" (MFAID), por ejemplo inhibidores de fosfolipasa citosólica A2 (cPLA2), tales como inhibidores de la fosfolipasa A2 anclada a la membrana enlazados a glicosaminoglicanos;

ES 2 345 628 T3

- antibióticos, tales como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, tetraciclinas, sulfonamidas, tales como sulfadiazina, sulfisoxazol; sulfonas, tales como dapsona; pleuromutilinas, fluoroquinolonas, por ejemplo metronidazol, quinolonas tales como ciprofloxacina; levofloxacina; probióticos y bacterias comensales por ejemplo *Lactobacillus*, *Lactobacillus reuteri*;

5

- fármacos antivirales, tales como ribavirina, vidarabina, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, oseltamivir fosfato, famciclovir, atazanavir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, stavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina.

10

Los fármacos contra el cáncer que son propensos a ser útiles como compañeros de combinación con un compuesto de la presente invención por ejemplo incluyen mediadores, tales como inhibidores de catecol-O-metiltransferasa, por ejemplo entacapona, mediadores, por ejemplo inhibidores, de análogos de la hormona que libera gonadotropina (LH-RH), por ejemplo leuprolida, ispinesib, oxaliplatin, triciribina, perimetrexed (Alimta®), sunitinib (SU11248), temozolidina, daunorubicina, dactinomicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, mostaza de nitrógeno, clorambucil, melfalan, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina (CA), 5-fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FU-dR), metotrexato (MTX), colchicina, vincristina, vinblastina, etoposida, teniposida, cisplatina, dietilstilbestrol (DES), tipifarnib, bortezomib y fármacos tales como los divulgados como “agentes quimioterapéuticos” en WO02066019, por ejemplo en las páginas 5 y 6 bajo i) hasta x), en más detalle en las páginas 6 a 11, es decir agentes que se describe que son útiles en un tratamiento de combinación de tumores sólidos. WO02066019 es introducido aquí como referencia.

15

En terapia contra el cáncer, naturalmente se puede combinar cualquier tratamiento de acuerdo con la presente invención con radioterapia:

20

Los anestésicos que son propensos a ser útiles como socios de combinación con un compuesto de la presente invención por ejemplo incluyen etanol, bupivacaina, cloroprocaina, levobupivacaina, lidocaína, mepivacaína, procaína, ropivacaína, tetracaína, desflurano, isoflurano, ketamina, propofol; sevoflurano, codeína, fentanilo, hidromorfona, marcaína, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, remifentanilo, sufentanilo, butorfanol, nalbufina, tramadol, benzocaína, dibucaína, etil cloruro, xilocaína, y fenazopiridina.

30

Si se administran los compuestos de la presente invención en combinación con otras dosis de fármacos el segundo fármaco administrado conjuntamente variará desde luego dependiendo del tipo de fármaco empleado en conjunto, sobre el fármaco específico empleado, sobre la condición que está siendo tratada, como en el case de un compuesto de la presente invención. En general pueden ser apropiadas dosis similares a aquellas como las suministradas por el segundo proveedor de fármacos.

35

En los siguientes ejemplos y procedimientos generales anteriores todas las temperaturas están en grados (°) Celsius. En los esquemas de reacción y la descripción correspondiente R₂ y R₃ son como se definió anteriormente.

Se utilizan las siguientes Abreviaturas:

40

AcOH ácido acético

Boc tert-butoxi-carbonilo

45

BuOH n-butilalcohol

CDI carbodiimida

DBU 1,4-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno

50

DIEA diisopropiletilamina

DIPCI diisopropilcarbodiimida

55

DMAP N,N-dimetil-4-aminopiridina

DMF N,N-dimetilformamida

EDC N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida

60

EDC-HCl N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida en la forma de un clorhidrato

EtAc acetato de etilo

65

Equiv. equivalente

EJ Ejemplo

ES 2 345 628 T3

| | | |
|----|--------|-----------------------------|
| | HOAt | 1-hidroxi-7-azabenzotriazol |
| | i-PrOH | isopropanol |
| 5 | MeOH | metanol |
| | NaAc | acetato de sodio |
| | NMM | N-metil-morfolina |
| 10 | n-Bu | n-butilo |
| | rt | temperatura ambiente |
| 15 | THF | tetrahidrofurano |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | Toi | tolueno |
| 20 | TsOH | ácido p-toluenosulfónico |
| | Z | benciloxycarbonilo |

25 Ejemplos

Ejemplo 1

30 *2-[3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-4-(2-metilamino-acetil)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida*

Una solución de 2-[[3-(3-Cloro-fenil)-4-amino-metoxi-5-metil]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida y un exceso de benzaldehído en MeOH se ajusta a pH 4 con ácido acético y Et3N y se la trata con NaCNBH₃ a rt. Después de 1 hora, se añaden solución de formalina y NaCNBH₃ adicional. Se diluye la mezcla de reacción
 35 obtenida con EtAc, se extrae con amortiguador de fosfato 0.2 N pH = 8 y se evapora el solvente. El residuo obtenido de la evaporación es tratado con MeOH/H₂O, se acidula con HCl acuoso 1 N y se hidrogena a rt y 1 bar durante 20 horas con Pd/C como catalizador. Se retira el catalizador por filtración, se evapora el solvente y se somete el residuo de obtenido de la evaporación a cromatografía. Se obtiene (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-4-(2-metilamino-acetil)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida en la forma de un trifluoroacetato.

40

Ejemplo 2

45 *N-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxoetil}-N-metil-nicotinamida*

2-[3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-4-(2-metilamino-acetil)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida (Ejemplo 1) reacciona con ácido nicotínico en TFA y DMF en presencia de CDI.

50 Se obtiene N-{2-[(2S, 7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-N-metil-nicotinamida en la forma de un clorhidrato.

Ejemplo 3

55 *2-[3-(3-Cloro-fenil)-4-(3-dibutilamino-propionil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida*

Se disuelven 147 mg del compuesto del ejemplo 56 como se describe más adelante en 3 ml de THF, se añaden 38 mg de Yterbio (III) triflato y 1.5 mmol de la amina. Se agita la mezcla obtenida, se diluye con CH₂Cl₂, se extrae con HCl 1 N, se seca, se filtra, se añade HCl etérico y se evapora el solvente.

60

Se obtiene (R)-2-[3-(3-Cloro-fenil)-4-(3-dibutilamino-propionil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida en la forma de un clorhidrato.

65

ES 2 345 628 T3

Ejemplos 4 a 8

2-[3-(3-Cloro-fenil)-4-(3-ciclohexilamino-propionil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida

5

2-[4-[3-(1-Bencil-2-hidroxi-etilamino)-propionil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida

10

2-[3-(3-Cloro-fenil)-4-[3-(2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-propionil]-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida

y

15

2-(3-(3-Cloro-fenil)-4-{3-[(2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amino]-propionil}-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida

En forma análoga al método como el descrito por el ejemplo 3, pero utilizando materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos (R)-2-[3-(3-Cloro-fenil)-4-(3-ciclohexilamino-propionil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, (R)-2-[4-[3-((R)-(1-Bencil-2-hidroxi-etilamino)-propionil)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, (R)-2-[4-[3-((S)-1-Bencil-2-hidroxi-etilamino)-propionil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, (R)-2-[3-(3-Cloro-fenil)-4-[3-((1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-propionil]-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, y (R)-2-(3-(3-Cloro-fenil)-4-{3-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amino]-propionil}-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida (compuestos de los ejemplos 4 a 8 de la Tabla 1 más adelante).

25

Ejemplo 9

30

2-[4-(2-Acetilamino-acetil)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida

La 2-{[3-(3-Cloro-fenil)-4-amino-metoxi-5-metil]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida reacciona con un exceso de anhídrido acético y NaOAc en CH_2Cl_2 a rt. Se diluye la mezcla de reacción obtenida con EtAc y se extrae con solución acuosa de NaHCO_3 y salmuera. A partir de la mezcla obtenida se evapora el solvente y se somete el residuo de evaporación obtenido cromatografía. Se obtiene (R)-2-[(3S,5R)-4-(2-Acetilamino-acetil)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida.

35

Ejemplo 10

40

Ácido N-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxoetil}-succinámico

Se trata una solución de 2-{[3-(3-cloro-fenil)-4-amino-metoxi-5-metil]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida con un exceso de anhídrido succínico y N,N-dimetil-4-aminopiridina en DMF a rt. Después de 24 horas, se diluye la mezcla obtenida con EtAc, se extrae con HCl 1 N y salmuera y se evapora el solvente. Se obtiene el ácido N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-succinámico.

45

Ejemplo 11

50

2-[4-[2-Amino-acetilamino)-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida

55

Se agita una solución de 2-{[3-(3-Cloro-fenil)-4-amino-metoxi-5-metil]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida en DMF, 1.5 equiv. de ácido N-carboximetil-succinámico, opcionalmente N-Boc protegido, y 2 eq. de base (diisopropiletilamina o DMAP) con 1.5 equiv. de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida durante 15 horas. Se diluye la mezcla de reacción con EtAc, se extrae con solución de NaHCO_3 y HCl 1 N, se evapora el solvente y se somete el residuo de evaporación obtenido a cromatografía. Se obtiene (R)-2-[(3S,5R)-4-[2-Amino-acetilamino)-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, opcionalmente en la forma protegida N-Boc, en la forma de un trifluoroacetato.

60

Opcionalmente se lleva a cabo la desprotección disolviendo la (R)-2-[(3S,5R)-4-[2-amino-acetilamino-il-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida protegida con N-Boc en TFA/ H_2O 10:1 y agitando a 0° durante 4 horas. A partir de la mezcla obtenida, se evapora el solvente y se liofiliza el residuo obtenido en presencia de HCl 1 N. Se obtiene (R)-2-[(3S,5R)-4-[2-Amino-acetilamino)-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida en la forma de un clorhidrato.

65

ES 2 345 628 T3

Ejemplos 12 y 13

Éster tert-butílico del ácido (2-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxoetilcarbamoil}-etil)-carbámico

N-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxoetil}-benzamida

En forma análoga al método descrito en el ejemplo 11, pero utilizando materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos éster tert-butílico del ácido (2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil carbamoil}-etil)-carbámico, y N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-benzamida (compuestos de los ejemplos 12 y 13 en la Tabla 1 más abajo). En el ejemplo 12 no se lleva a cabo desprotección.

Ejemplo 14

Ácido pirrolidin-2-carboxílico {2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-clorofenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida

Se agita una solución de 2-{[3-(3-cloro-fenil)-4-amino-metoxi-5-metil]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida en CH_2Cl_2 , 1.5 equiv. del ácido [(pirrolidin-2-carbonil-amino)-acético y 2 eq. de polímero base de soporte (dietilaminometilpoliestireno) con 1.5 equiv. de EDC durante 15 horas. A partir de la mezcla obtenida se retira el sólido por filtración y se somete el filtrado obtenido a cromatografía. Se obtiene ácido (S)-Pirrolidin-2-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida en la forma de un trifluoroacetato.

Ejemplos 15 a 34

En forma análoga al método descrito en el ejemplo 14, pero utilizando materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos de los ejemplos 15 a 34 de la Tabla 1, a saber los compuestos ácido (R)-Pirrolidin-2-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida,

éster ter-butílico del ácido 2-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico, tal como el éster ter-butílico del ácido (S)-2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico y el éster ter-butílico del ácido (R)-2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico, ácido 1-Piperidin-4-il-pirrolidin-2-carboxílico {2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, tal como ácido (S)-1-Piperidin-4-il-pirrolidin-2-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida,

ácido Piperidin-2-carboxílico {2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, tal como el ácido (S)-Piperidin-2-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, y el ácido (R)-Piperidin-2-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, éster tert-butílico del ácido (2-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-piperidin-1-carboxílico, tal como el éster tert-butílico del ácido (S)-2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-piperidin-1-carboxílico y el éster tert-butílico del ácido (R)-2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-piperidin-1-carboxílico,

ácido Piperidin-4-carboxílico {2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, tal como el ácido Piperidin-4-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, ácido 1-Metil-piperidin-4-carboxílico {2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, tal como el ácido 1-Metil-piperidin-4-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida,

2-[4-[2-(3-Amino-propionilamino)-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-4-[2-(3-Aminopropionilamino)-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, ácido Pirimidin-2-carboxílico {2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, tal como el ácido Pirimidin-2-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, 2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piperazin-1-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3R,5R)-3-(3-Clorofenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piperazina-1-il-acetilamino)-

ES 2 345 628 T3

acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida y (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piperazina-1-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida,

5 2-[(3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3R,5R)-3-(3-clorofenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida,

10 2-[(3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3R,5R)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida y (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida,

15 2-[(3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(3-piridin-3-il-propionilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-clorofenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(3-piridin-3-il-propionilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida,

20 2-[(3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-pirimidin-2-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-clorofenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-pirimidin-2-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida, y

25 2-[4-[2-(3-amino-propionilamino)-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3R,5R)-4-[2-(3-aminopropionilamino)-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida.

Ejemplo 35

2-[4-[3-(3-amino-propilamino)-propionil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida

30 Se trata un compuesto del ejemplo 56 con Boc-aminopropilamina en THF en presencia de AcOH a rt durante 1 día. Se obtiene (R)-2-[4-[3-(3-amino-propilamino)-propionil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida en forma protegida con Boc-amino a partir del cual se disuelven 79 mg en 3 ml de CH₂Cl₂ y se añaden 1.5 ml de HCl 2 M en éter. Se agita la solución obtenida durante 2 horas, se filtra la mezcla obtenida y se obtiene (R)-2-[4-[3-(3-amino-propilamino)-propionil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida en la forma de un clorhidrato en forma sólida.

Ejemplo 36

40 *Cloruro de ([2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxoetil-carbamoil]-metil)-trimetil-amonio*

45 Se disuelve el compuesto del ejemplo 11 en CH₂Cl₂ en presencia de solución de K₂CO₃ y se lo trata con CH₃I bajo agitación vigorosa a rt. A partir de la mezcla obtenida se evapora parcialmente el solvente y se diluye el residuo obtenido de la evaporación con MeOH, se somete la mezcla obtenida a un cartucho de extracción en fase sólida, se lava con HCl acuoso y se eluye con un gradiente de etapa de MeOH/H₂O que contiene HCl. Se obtiene cloruro de ([2-[4-(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil-carbamoil]-metil)-trimetil-amonio.

Ejemplo 37

2-[(3-(3-cloro-fenil)-4-[2-(3-etil-ureido)-acetil]-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida

55 Se trata una solución de 2-[(3-(3-cloro-fenil)-5-amino-metoxi)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida en CH₂Cl₂ con un exceso de etil isocianato y DIEA a rt. Se diluye la mezcla de reacción obtenida con EtAc, se extrae con solución de NaHCO₃ + HCl 1 N, se evapora el solvente y se somete el residuo de evaporación obtenido a cromatografía. Se obtiene (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-[2-(3-etil-ureido)-acetil]-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida.

Ejemplo 38

65 *2-[4-[2-[(3-amino-propionil)-metil-amino]-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida*

Se activa previamente un exceso de β-alanina protegida con Boc (3 equiv.) con CDI (3 equiv.) en DMF a rt durante varias horas. Se ajusta el pH de la mezcla obtenida en 4 por medio de la adición de TFA y se añade la mezcla obtenida

ES 2 345 628 T3

a una solución de 2-[[3-(3-cloro-fenil)-4-amino-metoxi-5-metil]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida (1 equiv.) en DMF. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción en 4 con TFA y se agita la mezcla obtenida a rt hasta que no se detecta consumo adicional del material de partida (cromatografía de capa delgada). Se diluye la mezcla obtenida con EtAc, se extrae con amortiguador de fosfato pH = 8 o HCl diluido, o ambos. Se evapora el solvente y se purifica el residuo obtenido de la evaporación a través de extracción en fase sólida a partir de cartuchos C-18. Se lleva a cabo la desprotección como se describe en el ejemplo 11. Se obtiene (R)-2-[(3S,5R)-4-{2-[(3-Amino-propionil)-metil-amino]-acetil}-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida en la forma de un trifluoroacetato.

10 Ejemplos 39 a 50

En forma análoga con el método como el descrito por el ejemplo 38, pero utilizando materiales de partida apropiados, por ejemplo y utilizando el ácido carboxílico apropiado en forma no protegida, se obtienen los siguientes compuestos: ácido Piridin-2-carboxílico {2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, tal como ácido Piridin-2-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, N-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-nicotinamida, tal como N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-nicotinamida, N-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-isonicotinamida, tal como N-{2-[4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-isonicotinamida, 2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-2-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Clorofenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-2-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, 2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-3-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Clorofenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-3-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, 2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, N-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-3-fluoro-benzamida, tal como N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-3-fluoro-benzamida, 4-Acetilamino-N-{2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-benzamida, tal como 4-Acetilamino-N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-benzamida, éster tert-butílico del ácido (3-{2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxoetilcarbamoil}-fenil)-carbámico, tal como éster tert-butílico del ácido (3-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-fenil)-carbámico, ácido Naftaleno-2-carboxílico {2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-clorofenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, tal como ácido Naftaleno-2-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, 2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-quinolin-6-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Clorofenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-quinolin-6-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, y 2-[4-[2-(2-Benzo[1,3]dioxo-5-il-acetilaminoracetil)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-4-[2-(2-Benzo[1,3]dioxo-5-il-acetilamino)-acetil]-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida: (compuestos de los ejemplos 39 a 50 en la Tabla 1).

Ejemplo 51

50 2-(3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-{2-[2-(1-oxi-piridin-4-il)-acetilamino]-acetil}-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida

Se disuelve el compuesto del ejemplo 44 en CH_2Cl_2 y se lo trata con CH_3ReO_3 y H_2O_2 con agitación vigorosa a rt durante 7 horas. Se diluye la mezcla obtenida con EtAc, se extrae con solución acuosa de NaHCO_3 y HCl 1 N, se evapora el solvente y se somete el residuo de evaporación obtenido a cromatografía. Se obtiene (R)-2-((R)-3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-{2-[2-(1-oxi-piridin-4-il)-acetilamino]-acetil}-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida.

60 Ejemplo 52

2-{3-(3-Cloro-fenil)-4-[2-(1,2-dimetil-1H-imidazole-4-sulfonilamino)-acetil]-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida

65 Se trata una solución bifásica de 2-[[3-(3-cloro-fenil)-4-amino-metoxi-5-metil]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida en CH_2Cl_2 y una pequeña cantidad de NaHCO_3 acuoso con un exceso de cloruro de 1,2-dimetilimidazolil-4-sulfonilo a rt con agitación vigorosa. Después del consumo del material de partida (cromatografía de capa delgada), a partir de la mezcla obtenida se remueve la fase acuosa y se somete la solución de CH_2Cl_2 a

ES 2 345 628 T3

cromatografía. Se obtiene (R)-2-((3S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-[2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-acetil]-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida.

5 Ejemplo 53

2-((3-(3-cloro-fenil)-5-metil-4-[2-(2-morfolin-4-il-etanosulfonilamino)-acetil]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida

10 Una solución de 2-((3-(3-cloro-fenil)-4-amino-metoxi-5-metil)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida en CH₂Cl₂ reacciona con cloruro de morfolinoetanosulfonilo en un exceso de DIEA a rt. Se extrae la mezcla de reacción obtenida con NaHCO₃ acuoso y amortiguador saturado de fosfato pH = 4. A partir de la mezcla obtenida se evapora el solvente y se somete el residuo de evaporación obtenido a cromatografía. Se obtiene (R)-2-((R)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-4-[2-(2-morfolin-4-il-etanosulfonilamino)-acetil]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida.
15

Ejemplo 54

20 *Éster etílico del ácido 3-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-etil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-oxo-propiónico*

Se disuelven 80 mg de 2-((3,5-dimetil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida en 2 ml de CH₂Cl₂, se añaden 62 ml de DIPEA y 113 ml de cloruro de ácido mono etil malónico a rt y se agita la mezcla obtenida durante 4 horas, diluido con CH₂Cl₂, se lava la fase orgánica obtenida con NaHCO₃, se seca, se evapora el solvente y se somete el residuo de evaporación obtenido a cromatografía. Se obtiene el éster etílico del ácido 3-[4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-etil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-oxo-propiónico.
25

30 Ejemplo 55

2-((3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-((piridin-3-il-metil)-carbamoil)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida

35 Se prepara ácido N-piridin-3-il-metil-malonámico en una reacción en 2 etapas por medio del tratamiento de éster metílico del ácido cloro carbonílico con exceso de piridin-3-il-metilamina en CH₂Cl₂ a 0°. Después de calentar a rt se diluye la mezcla obtenida con EtAc y se extrae con HCl 0.1 N. Se ajusta la fase acuosa obtenida a pH = 8 y se extrae con EtAc y se obtiene la amida del éster malónico de 2-((3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-((piridin-3-il-metil)-carbamoil)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida, que se saponifica con NaOH acuoso a
40 rt. Se lleva la mezcla obtenida a pH = 7, se satura con Na₂SO₄ y se extrae con EtAc/MeOH para producir el ácido libre que se acopla con un compuesto de fórmula A5, en donde R₃ es como se define en la Tabla 1, EJ 55, siguiendo el procedimiento de la reacción A5. Se obtiene (R)-2-((3S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-((piridin-3-il-metil)-carbamoil)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida.
45

Ejemplo 56

2-[[4-acriloil-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida

50 Se añaden 874 ml de DIPEA y 749 ml de cloruro de ácido acrílico a 2 g de 2-((3,5-dimetil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida en 10 ml de CH₂Cl₂ a rt y se agita la mezcla obtenida durante 1 hora, se diluye con CH₂Cl₂, se lava con NaHCO₃, se evapora el solvente y se somete el residuo de evaporación obtenido a cromatografía.

Se obtiene una mezcla diastereoisomérica de (R)-2-[[4-acriloil-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida.
55

Ejemplo 57

60 *2-[[4-(but-2-enoil)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida*

En forma análoga con un método como el descrito para el ejemplo 56, pero utilizando materiales apropiados de partida se obtiene el compuesto (R)-2-[[4-((E)-but-2-enoil)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida (Ejemplo 57 en la Tabla 1).
65

ES 2 345 628 T3

Ejemplo 58

2-[3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-4-(2-morfolin-4-il-acetil)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida

- 5 La 2-[[3,5-Dimetil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida reacciona con un exceso de morfolina en DMF a rt. Después de 24 horas, se diluye la mezcla de reacción obtenida con EtAc y se extrae con salmuera. Se evapora el solvente y se somete el residuo de la evaporación obtenido a cromatografía. Se obtiene (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-4-(2-morfolin-4-il-acetil)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida.

10 Ejemplo 59

Ácido 1-[2-[4-(1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxoetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

- 15 Se agita una solución de 2-[[3-(3-cloro-fenil)-5-azo-metoxi]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida y un exceso de ácido propinóico en tert-BuOH/H₂O 1:1 con cobre en polvo a rt durante 24 horas. Se remueve el cobre en polvo, por ejemplo por medio de centrifugación, y el filtrado obtenido es sometido a extracción y a cromatografía. Se obtiene ácido 1-[2-[(2S,7R)-4-((R)-1-Carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-fenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

Ejemplos 60 a 63

- 25 En forma análoga con el método como el descrito en el ejemplo 59, pero utilizando materiales apropiados de partida, se obtienen los compuestos

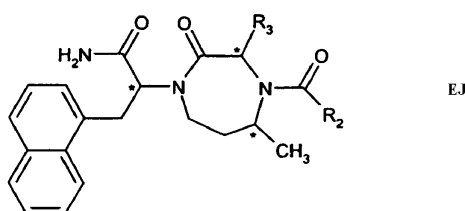
30 2-(3-(3-Cloro-fenil)-4-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-acetil}-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Clorofenil)-4-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-acetil}-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida, 2-{3-(3-Cloro-fenil)-4-{2-[4-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il]-acetil}-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Cloro-fenil)-4-{2-[4-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il]-acetil}-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida, 2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(4-piridin-3-il-[1,2,3]triazol-1-il]-acetil)-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Clorofenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(4-piridin-3-il-[1,2,3]triazol-1-il]-acetil)-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida, y 2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(4-piridin-2-il-[1,2,3]triazol-1-il]-acetil)-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida, tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Clorofenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(4-piridin-2-il-[1,2,3]triazol-1-il]-acetil)-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida, (compuesto de los ejemplos 60 a 63 en la Tabla 1).

40 Ejemplo 64 y 65

- 45 En forma análoga con un método como el descrito anteriormente, pero utilizando materiales apropiados de partida, se obtienen los compuestos

50 2-[3-(3-Cloro-fenil)-4-(2-1H-imidazol-4-il-acetil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-ilpropionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenil)-4-(2-1H-imidazol-4-il-acetil)-5-metil-2-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-3-naftalen-1-il-propionamida, y ácido Piperidin-4-carboxílico {2-[4-(1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida, tal como ácido Piperidin-4-carboxílico {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoil-2-naftalen-1-il-etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-3-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida (Ejemplos 64 y 65 en la Tabla 1).

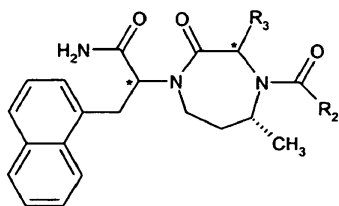
55 En la Tabla 1 más abajo se exponen compuestos de fórmula



ES 2 345 628 T3

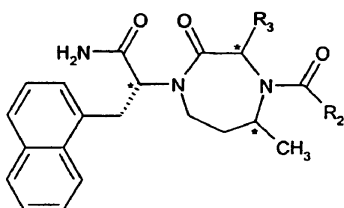
por ejemplo incluidos los compuestos de fórmula

5



EJ_A

10



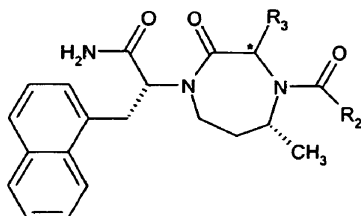
EJ_B

15

20

y

25



EJ_C

30

35

en donde R₂ y R₃ son como se describe en la Tabla 1 a continuación:

TABLA 1

40

| Ej. | R ₂ | R ₃ | DATOS de MS y R _f |
|-----|---|----------------|--|
| 1 | -CH ₂ -NH-CH ₃ | | 507.3 0.65 (KG-60), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 2 | | | 634.22 0.23 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 3 | -CH ₂ -CH ₂ -N(n-Bu) ₂ | | 619 0.29 (Gel de sílice) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 9:1 |
| 4 | | | 589 0.6 (Gel de sílice) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH/NH ₄ OH 9:1:0.05 |

65

ES 2 345 628 T3

TABLA 1 (continuación)

| Ej. | R ₂ | R ₃ | DATOS de MS y R _f |
|-----|---|----------------|---|
| 5 | | | 663 0.33 (Gel de sílice) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 9:1 |
| 6 | | | 641 0.3 (Gel de sílice) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 9:1 |
| 7 | | | 641 0.3 (Gel de sílice) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 9:1 |
| 8 | | | 677 0.33, (Gel de sílice) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 9:1 |
| 9 | -CH ₂ -NH-CO-CH ₃ | | 557.15 0.35 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 10 | -CH ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₂ -COOH | | 591.4 0.53 (KG-60), T/i-PrOH 1:1 |
| 11 | -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -NH ₂ | | 550.2 0.32 (KG-60), BuOH/CH ₃ OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |
| 12 | -CH ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₂ -NH-Boc | | 686.3 0.29 (KG-60). Tol/i-PrOH 4:1 |
| 13 | | | 619.2 0.49 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1 |
| 14 | | | 590.27 0.26 (KG-60), BuOH/CH ₃ OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |
| 15 | | | 590.28 0.26 (KG-60), BuOH/CH ₃ OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |
| 16 | | | 712.3 0.45 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1 |

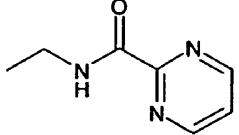
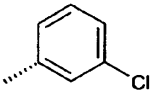
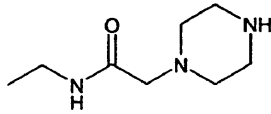
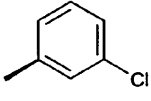
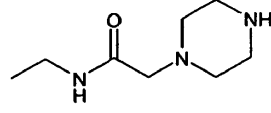
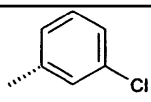
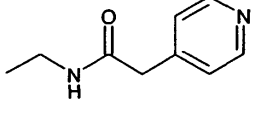
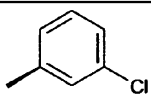
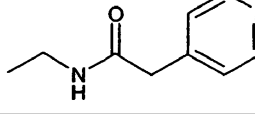
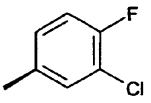
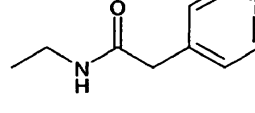
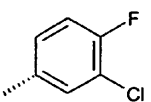
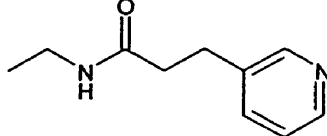
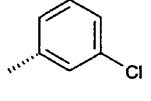
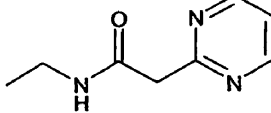
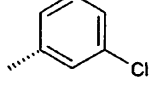
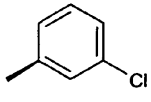
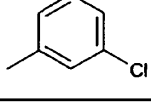
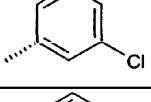
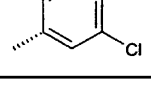
ES 2 345 628 T3

TABLA 1 (continuación)

| Ej. | R ₂ | R ₃ | DATOS de MS y Rf |
|-----|--|----------------|--|
| 17 | | | 712.34 0.45 (KG-60). Tol/i-PrOH 4:1 |
| 18 | | | 673.41 0.09 n(KG-60), BuOH/CH ₃ OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |
| 19 | | | 604.29 0.30 (KG-60) BuOH/CH ₃ OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |
| 20 | | | 604.33 0.30 (KG-60), BuOH/CH ₃ OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |
| 21 | | | 726.33 0.50 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1 |
| 22 | | | 726.32 0.50 (KG-60). Tol/i-PrOH 4:1 |
| 23 | | | 604.29 0.70 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 24 | | | 618.3 0.70 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 25 | -CH ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₂ -NH ₂ | | 564.3 0.30 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 NH ₃ |

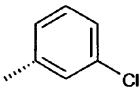
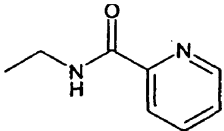
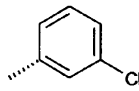
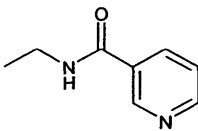
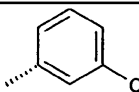
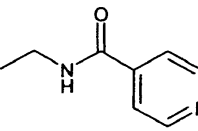
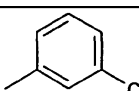
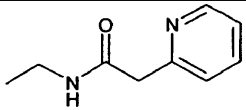
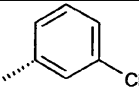
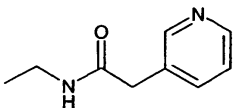
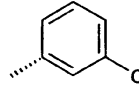
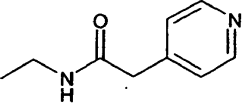
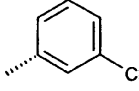
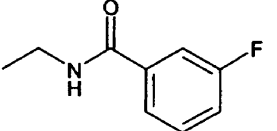
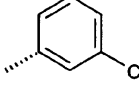
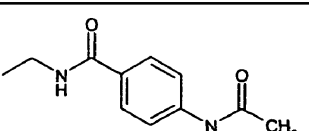
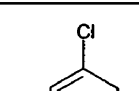
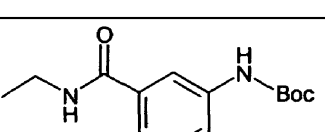
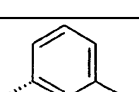
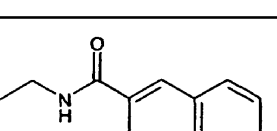
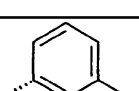
ES 2 345 628 T3

TABLA 1 (continuación)

| Ej. | R ₂ | R ₃ | DATOS de MS y R _f |
|-----|---|---|---|
| 26 |  |  | 621.1 0.59 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 27 |  |  | 641.31 0.60 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 28 |  |  | 619.28 0.65 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 29 |  |  | 634.08 0.14 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 30 |  |  | 652.11 0.30 (KG-60), T/CH ₃ OH 5:1 |
| 31 |  |  | 652.04 0.35 (KG-60), T/CH ₃ OH 5:1 |
| 32 |  |  | 648.17 0.24 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 33 |  |  | 635.12 0.62 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 34 | -CH ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₂ -NH ₂ |  | 586.23 0.60 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 35 | -(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₃ -NH ₂ |  | 564 0.31, (Gel de sílice) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 9:1 |
| 36 | -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻ |  | 592.3 0.32 (KG-60), BuOH/CH ₃ OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |
| 37 | -CH ₂ -NH-CO-NH-CH ₂ -CH ₃ |  | 586.2 0.38 (KG-60), CH ₂ Cl ₂ /i-PrOH 9:1 |

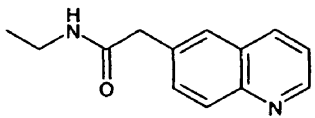
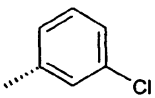
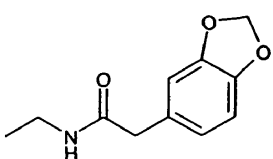
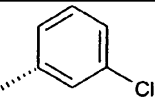
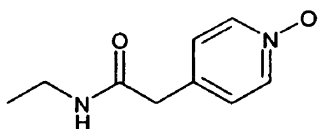
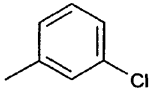
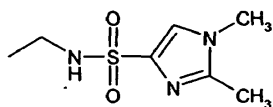
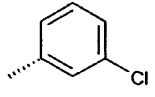
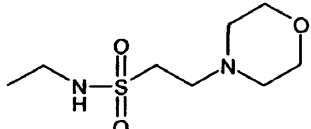
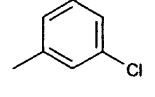
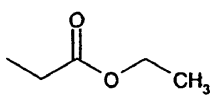
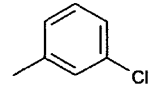
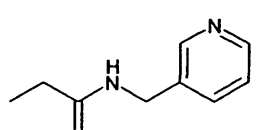
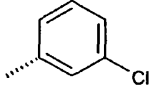
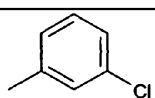
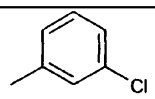
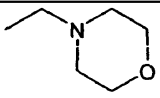
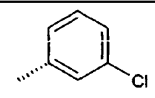
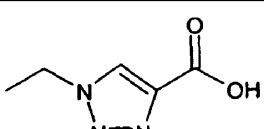
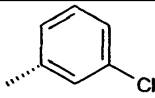
ES 2 345 628 T3

TABLA 1 (continuación)

| Ej. | R ₂ | R ₃ | DATOS de MS y R _f |
|-----|---|---|--|
| 38 | -CH ₂ -N(CH ₃)-CO-(CH ₂) ₂ -NH ₂ |  | 578.18 0.40 (KG-60), BuOH/CH ₃ OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |
| 39 |  |  | 620.3 0.68 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 40 |  |  | 620.2 0.38 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 41 |  |  | 620.2 0.33; 0.37 (KG-60) T/i-PrOH 1:1 |
| 42 |  |  | 634.3 0.44 (KG-60), T/i-PrOH 1:1 |
| 43 |  |  | 634.3 0.22 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 44 |  |  | 634.4 0.25 (KG-60), Tol/iPrOH 1:1v |
| 45 |  |  | 637.2 0.71 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 46 |  |  | 676.3 0.33 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 47 |  |  | 734.3 0.78 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 48 |  |  | 669.2 0.43 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |

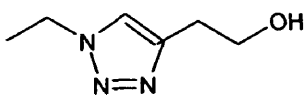
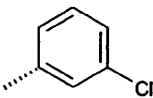
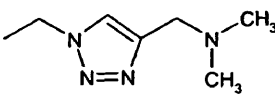
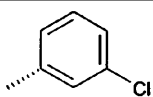
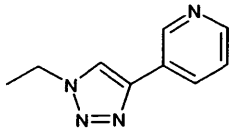
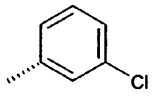
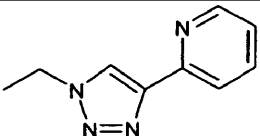
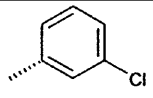
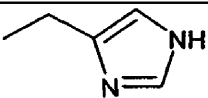
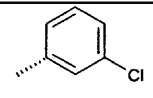
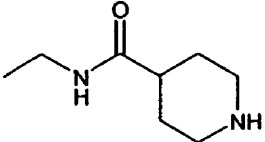
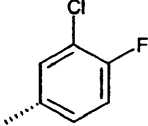
ES 2 345 628 T3

TABLA 1 (continuación)

| Ej. | R ₂ | R ₃ | DATOS de MS y R _f |
|-----|---|---|--|
| 49 |  |  | 696.44 0.42 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 50 |  |  | 677.34 0.35 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1 |
| 51 |  |  | 650.08 0.43(KG-60), BuOH/CH3OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |
| 52 |  |  | 673.22 0.25 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1 |
| 53 |  |  | 692.14 0.45 (KG-60), BuOH/CH3OH/NaCUAcOH 10:5:2:1 |
| 54 |  |  | 572 0.45, CH2Cl2/CH3OH 95:5 |
| 55 |  |  | 634.1 0.59 (RP-8), CH3OH/H2O 80:20 NH3 |
| 56 | -CH=CH |  | 512 0.7, (Gel de sílice) CH2Cl2/CH3OH 95:5 |
| 57 | -CH=CH-CH3 |  | 526 0.5, (Gel de sílice) CH2Cl2/CH3OH 95:5 |
| 58 |  |  | 585.2 0.38 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1 |
| 59 |  |  | 633.16 0.56 (KG-60) BuOH/ CH3OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |

ES 2 345 628 T3

TABLA 1 (continuación)

| Ej. | R ₂ | R ₃ | DATOS de MS y R _f |
|----------|---|---|---|
| 5 60 |  |  | 611.22 0.28 (KG-60) Tol/i-PrOH 1:1 |
| 10 61 |  |  | 624.24 0.24 (KG-60) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 1:1 |
| 15 62 |  |  | 644.22 0.53 (RP-8) CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 20 63 |  |  | 644.22 0.54 (RP-8) CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 25 64 |  |  | 554.18 0.66 (RP-8) CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA |
| 30 65 |  |  | 644.24 0.40 (KG-60) BuOH/CH ₃ OH/NaCl/AcOH 10:5:2:1 |

En la Tabla 1 se obtienen los compuestos de los ejemplos 1, 11, 12, 14, 15, 18, 19, 20, 23, 24, 27, 28, 34 y 38 en la forma de un trifluoroacetato, se obtienen los compuestos de los ejemplos 2 a 8, 25, 26, 30 a 33, 35, 49, 60 a 65 en la forma de un clorhidrato, se obtiene el compuesto del ejemplo 35 en la forma de un cloruro de trimetilamonio y se obtienen todos los otros compuestos en la forma de la base libre.

Bajo "DATOS" en la Tabla 1, datos de MS (espectroscopía de masas) son los datos de ESI y se dan los valores indicados de R_f de cromatografía de capa delgada para los compuestos junto con el material de capa delgada y el sistema disolvente utilizado para cromatografía.

Preparación de intermediarios (materiales de partida)

Preparación de naftilalanina amida (Compuesto de fórmula A1)

Se disuelve ácido Naftaleno-1-carboxílico en THE seco y se añaden 5 equiv. del complejo borano dimetilsulfuro. Se agita la mezcla obtenida a rt, diluida con EtAc, lavado con HCl 1 N y solución de NaHCO₃, se la seca y se evapora el solvente. Se obtiene (Naftaleno-1-il)-metanol, que se disuelve en CH₂Cl₂. A la solución obtenida se le añaden 1.5 equiv. de reactivo de Dess-Martin a rt. Se diluye la mezcla obtenida con EtAc, se extrae con HCl 1 N y una solución de NaHCO₃ al 5%, se seca y se evapora el solvente. Se obtiene naftalen-1-carboxaldehído y se disuelve con 1 equiv. de Boc- α -fosfonoglicina trimetiléster racémico en CH₂Cl₂ y se añaden 1.1 equiv. de DBU. Se agita la mezcla obtenida a rt y se la trata en secuencia con HCl 1 N y una solución de NaHCO₃ al 5%. Se separan las fases obtenidas, se seca la fase orgánica obtenida y se evapora el solvente. Se obtiene el éster metílico del ácido 2-Boc-amino-3-(naftaleno-1-il)-acrílico (mezcla cis/trans), se disuelve en MeOH/H₂O a pH 6.5 (amortiguador de fosfato) y se añade 20% p/p de Pd/C al 10%. Se hidrogena la mezcla obtenida a rt y 50 bar, se retira por medio de filtración el catalizador y a partir del filtrado obtenido se evapora el solvente. Se obtiene naftilalanina metiléster, se disuelve en NH₃ metanólico y se agita. Se somete la mezcla obtenida a trabajo de extracción. Se obtiene naftilalanina amida racémica.

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

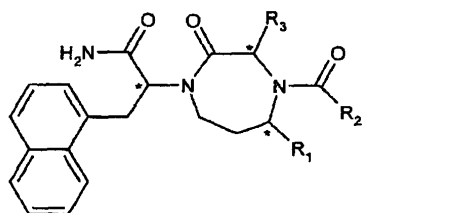
- WO 2004065382 A [0003]
- WO 0238561 A [0068]
- WO 0127102 A [0003]
- WO 0382859 A [0068]
- US 6399599 B [0003]
- WO 2004052359 A [0068]
- WO 9802441 A [0068]
- WO 2005066156 A [0068]
- WO 0114387 A [0068]
- WO 02066019 A [0069]
- WO 0364383 A [0068]

Literatura citada en la descripción que no es de patente:

- **Wattanasin** y colaboradores. *Bioorg. Med Chem Letters*, 2002, vol. 13, 499 ff [0003]
- **Dustin** y colaboradores. *J. Immunol.*, 1992, vol. 148, 2654 - 2663 [0041]
- **Weitz-Schmidt** y colaboradores. *Anal. Biochem.*, 1996, vol. 238, 184 - 190 [0041]

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en donde

R₁ es metilo;

R₂ es piridinil metilamino carbonil metilo, opcionalmente en la forma de un N-óxido; y

R₃ es arilo (C₆₋₁₈) sustituido, por ejemplo sustituido uno o más veces, por ejemplo en donde los sustituyentes incluyen alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) haloalquilo (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), ciano, carboxi, hidroxilo, amino, alquil (C₁₋₆) - y dialquilamino (C₁₋₆), alquil carbonil amino (C₁₋₆), alcoxi carbonil amino (C₁₋₆), alcoxi carbonilo (C₁₋₈), heterociclilo, o halógeno.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R₁ y R₂ son como se define en la reivindicación 1 y R₃ es fenilo sustituido por uno o más halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, seleccionado del grupo que consiste de

2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida,

2-{3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida,

2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-2-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida,

2-{3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-(2-piridin-3-il-acetilamino)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il}-3-naftalen-1-il-propionamida,

2-(3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-[2-(1-oxi-piridin-4-il)-acetilamino]-acetil]-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida y

2-(3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2-oxo-4-[2-[(piridin-3-il-metil)-carbamoil]-acetil]-[1,4]diazepan-1-il)-3-naftalen-1-il-propionamida.

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la forma de una sal.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como un compuesto farmacéutico.

6. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 junto con al menos un excipiente farmacéutico.

7. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación o de un medicamento para el tratamiento de trastornos que son mediados por la actividad de LFA-1; siendo dicho trastorno seleccionado del grupo que consiste de trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, y trastornos autoinmunes.

8. Una combinación de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con al menos una segunda sustancia medicamentosa.

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con al menos una segunda sustancia medicamentosa para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad de LFA-1; siendo dicho trastorno seleccionado del grupo que consiste de trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, y trastornos autoinmunes.