

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 798**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/37** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**C07D 311/12** (2006.01)  
**C07D 311/14** (2006.01)  
**A61K 31/4433** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2012 PCT/EP2012/063851**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13010963**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2012 E 12733783 (0)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2731604**

54 Título: **Uso de derivados de cumarina para la preparación de fármacos de tratamiento de enfermedades de la piel**

30 Prioridad:

**15.07.2011 EP 11305931**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.09.2017**

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6)  
 (100.0%)  
 4, Place Jussieu  
 75005 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**REBOUD, RAVAUX, MICHÈLE;  
 YERROUM, EL AMRI, CHAHRAZADE;  
 TAN, XIAO;  
 QIN, LIXIAN;  
 PAGANO, MAURICE;  
 HOVNANIAN, ALAIN;  
 FURIO, LAETITIA y  
 PIROTTE, BERNARD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 632 798 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

Uso de derivados de cumarina para la preparación de fármacos de tratamiento de enfermedades de la piel

La invención se refiere al uso de derivados de cumarina para la preparación de fármacos para tratar enfermedades de la piel.

- 5 La cumarina es un benzopirano que se encuentra en numerosas plantas. Fue sintetizado por primera vez por William H. Perkin en 1868 (W. H. Perkin, J. Chem. Soc. 1868, 21, p 53) y su primer uso en perfumes desde 1882 se debe a su olor dulce, fácilmente reconocible como la fragancia de la hierba dulce y el trébol dulce. En la industria farmacéutica, la cumarina y otros benzopiranos tienen numerosas aplicaciones (Riveiro, M.E., De Kimpe, N., Moglioni A., Vasquez, R., Monczor, F., Shayo, C, Davio, C. Curr. Med. Chem., 2010, 17(13), 1525-38; Wu, L, Wang, X., Xu, W., Farzaneh, F., Xu, R., Curr. Med. Chem, 2009, 16(32), 4236-60). Por ejemplo, algunos derivados se
- 10 conocen como compuestos antitumorales (Liu, X. H., Liu, H. F., Chen, J., Yang, Y., Song, B. A., Bai, L. S., Liu, J. X., Zhu, H. L., y Qi, X. B., Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20, 5705-5708; Maresca, A., Temperini, C, Vu, H., Pham, N. B., Poulsen, S. A., Scozzafava, A., Quinn, R. J., y Supuran, C. T., J Am Chem Soc, 2009, 131, 3057-3062; Maresca, A., y Supuran, C. T. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20, 4511-4514; Starčević S, Kocbek P, Hribar G, Lanišnik Rižner T, Gobec S. Chem Biol Interac. **2011**, 191(1-3):60-5, como compuestos neuroprotectores (Liu, W. B., Zhou, J., Qu, Y., Li, X., Lu, C. T., Xie, K. L., Sun, X. L., y Fei, Z., Neurochem Int, 2010, 57, 206-215), como compuestos antibacterianos (Parvez, A., Meshram, J., Tiwari, V., Sheik, J., Dongre, R., Youssofi, M. H., y Ben Hadda, T. Eur J Med Chem, 2010, 45, 4370-4378), como compuestos anti-Alzheimer (Pisani, L., Catto, M., Giangreco, I., Leonetti, F., Nicolotti, O., Stefanachi, A., Cellamare, S., and Carotti, A., ChemMedChem, 2010, 5, 1616-1630.; Fallarero, A., Oinonen, P., Gupta, S., Blom, P., Galkin, A., Mohan, C. G., y Vuorela, P. M., Pharmacol Res, 2008, 58, 215-221; Shelton, C. C, Zhu, L., Chau, D., Yang, L., Wang, R., Djaballah, H., Zheng, H., y Li, Y. M. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106, 20228-20233), compuestos anti-HIV (Huang, L., Yuan, X., Yu, D., Lee, K. H., y Chen, C. H., Virology, 2005, 332, 623-628.; Yu, D., Suzuki, M., Xie, L., Morris-Natschke, S. L., y Lee, K. H. Med Res Rev , 2003, 23, 322-345).
- 15 Los compuestos derivados de cumarina ya se conocen como inhibidores de serina proteasa (documento de Patente WO9855472; Pochet L., Doucet C, Schynts M., Thierry N., Boggetto N., Pirotte B., Jiang K.I., Masereel B., de Tullio P., Delarge J., Reboud-Ravaux M., J. Med. Chem, 1996, 39, 2579-2585; Doucet C, Pochet L., Thierry N., Pirotte B., Delarge J., Reboud-Ravaux M., J. Med. Chem, 1999, 42, 4161-4171).
- 25 Algunos de los compuestos usados en esta patente inactivan definitivamente la  $\alpha$ -quimiotripsina mientras que la leucocito elastasa humana y la trombina humana se desactivan temporalmente.
- 30 El documento de Patente US 6 355 658 desvela derivados de cumarina de acuerdo con la presente invención. Las propiedades inactivadoras o inhibidoras de los derivados de cumarina se someten a ensayo con respecto a leucocito elastasa humana,  $\alpha$ -quimiotripsina bovina, trombina humana y tripsina bovina (Tablas 1-5).
- 35 Kempen y col. (European Journal of Medicinal Chemistry. 2008, vol. 43, 12, pp. 2735-27 50) describen el uso de derivados de cumarina de acuerdo con la invención para tratar cáncer.
- Pochet y col. (J. Med. Chem. 1996, vol. 39, pp. 2579-2585) desvelan derivados de cumarina de acuerdo con la presente invención. Las propiedades inactivadoras o inhibidoras de los derivados de cumarina se someten a ensayo con respecto a leucocito elastasa humana,  $\alpha$ -quimiotripsina bovina (Tablas 1-2).
- 40 Doucet y col. (J. Med. Chem. 1999, vol. 42, pp. 4161-4171) desvelan derivados de cumarina de acuerdo con la presente invención. Las propiedades inactivadoras o inhibidoras de los derivados de cumarina se someten a ensayo con respecto a leucocito elastasa humana,  $\alpha$ -quimiotripsina bovina, trombina humana (véanse las Tablas 1-3).
- Robert y col. (J. Med. Chem. 2008, vol. 51, pp. 3077-3080) describen derivados de 3-carboxamida-cumarina de acuerdo con la presente invención. Las propiedades inactivadoras o inhibidoras de los derivados de cumarina se someten a ensayo con respecto a Factor XIIIa, trombina humana, Factor Xa, Factor VIIa, y Calicreína (Tablas 2-3).
- 45 Pochet y col. (Bioorg. Med. Chem. 2000, vol. 8, pp. 489-1501) describen derivados de cumarina de acuerdo con la invención. Las propiedades inactivadoras o inhibidoras de los derivados de cumarina se someten a ensayo con respecto a leucocito elastasa humana,  $\alpha$ -quimiotripsina bovina (Tablas 2-4).
- Pochet y col. (Bioorg. Med. Chem. 2000, vol. 8, pp. 1489-1501) describen derivados de cumarina de acuerdo con la invención. Las propiedades inactivadoras o inhibidoras de los derivados de cumarina se someten a ensayo con
- 50 respecto a la leucocito elastasa humana,  $\alpha$ -quimiotripsina bovina (Tablas 2-4).
- Fredrick y col. (J. Med. Chem. 2005, vol. 48, pp. 7592-7603) describen derivados de cumarina para el desarrollo de fármacos anticoagulantes. Las propiedades inactivadoras o inhibidoras de los derivados de cumarina se someten a ensayo con respecto a trombina (THR) y factor Xa (FXa) (Tablas 1-2).

Entre las patologías de la piel, el síndrome de Netherton (Comel C, «Ichthyosis linearis circumflexa, Dermatologica, 1949, 98, 133-136; Netherton E.W., «a unique case of trichorrexis invaginata », Arch Dermatol, 1958, 78, 483-487; Hovnanian A. y col., Mol Biol Cell, 2007, 18, 3607-3619; Hovnanian A. y col., Nat Med, 2007, 13, 975-80; Hovnanian A. y col., Nat Genet, 2005, 37, 56-65; Hovnanian A. y col., Nat Genet, 2000, 25, 141-142; Hovnanian A. y col., J. Clin. Invest, 2010, 120871-120882), es una enfermedad hereditaria causada por una anomalía genética en un cromosoma. Acarrea descamación anómala de la piel y fenómenos inflamatorios. Los bebés nacidos con el síndrome tienen la piel de color rojo y escamosa, que se puede infectar fácilmente, y fracasan en desarrollarse en sus primeros años de vida. También tienen pelo anómalo "de tipo bambú". El síndrome de Netherton es una afección debilitante a largo plazo y que amenaza la vida debido a las infecciones de la piel asociadas a los cambios del aspecto físico de los pacientes y los efectos en el estado mental de los pacientes.

En el momento de la denominación, el síndrome de Netherton afectaba aproximadamente a un 0,05 % en 10.000 personas en la Unión Europea.

No existe ninguna cura conocida en la actualidad para el síndrome de Netherton, solo se pueden hacer varias cosas tales como aliviar los síntomas. Los productos hidratantes son muy útiles para minimizar la descamación/agrietamiento y los tratamientos antiinfectivos son útiles cuando son apropiados debido a que la piel es muy susceptible a las infecciones. También se pueden usar esteroides.

Esta patología de la piel puede aparecer si no se activa el inhibidor de proteína endógena LEKTI (inhibidor linfoepitelial de tipo Kazal) que controla la actividad de un tipo específico de serina proteasa que pertenece a la familia de la calicreína (Chavanas S., Bodemer C., Rochat A., Hamel-Teillac D., Ali M., Irvine A.D., Nat Genet 2000, 25, 141-142; Deraison C., Bonnart C., Lopez F., Besson C., Robinson R., Jayakumar A., Mol Biol Cell, 2007, 18, 3607-3619).

Miltiadis y col. (Biol. Chem., Vol. 387, pp. 643-652, June 2006) es una revisión del estado de la investigación sobre calicreína e identifica futuras posibilidades que mejorarán nuestra comprensión de su función e implicación en enfermedades humanas. El documento de Patente WO2009/024528 describe el uso de despepsipéptidos para el tratamiento de enfermedad dependiente de calicreína 7 tal como el síndrome de Netherton.

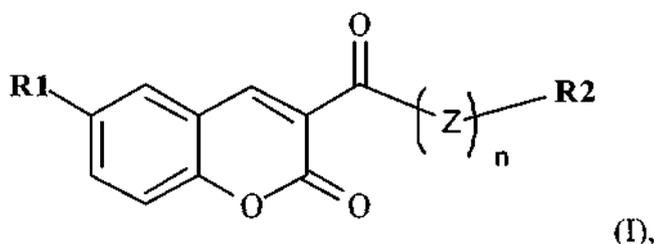
Komatsu y col. (Journal of Investigative Dermatology. 2008. vol. 128, pp. 1148-1159) describe la supresión de la actividad de KLK mediante la proteína LEKTI en pacientes con síndrome de Netherton.

Fortungo y col. (Journal of Investigative Dermatology. 2011. Vol. 131, pp. 2223-2232) describen la cascada de activación proteolítica del síndrome de Netherton-defecto de proteína LEKTI en la epidermis: implicaciones para la homeostasis de la piel.

Uno de los objetivos de la invención es proporcionar derivados de cumarina capaces de tratar enfermedades de la piel, en particular enfermedades de la piel huérfanas.

Uno de los objetivos de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, en particular calicreína-5 (KLK5), calicreína-7 (KLK7) o calicreína-14 (KLK14).

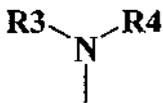
Otro objetivo de la invención es proporcionar prevención o tratamiento para patologías que consisten en síndrome de Netherton y dermatitis a tóxica. De ese modo, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (I) que se presentan a continuación:



en la que n es igual a 0 o 1, y en la que  
 ♦ si n = 1, Z representa O o S,  
 ♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:

- hidrógeno
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido, o no, con un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un grupo -CH<sub>2</sub>-O-CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, y

- una amina



o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no, y

5 ♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- 10 ◦ un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- 15 ◦ un grupo -NO<sub>2</sub>,
- una combinación de los anteriores,

y

- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- 20 ◦ un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- 25 ◦ una combinación de los anteriores,

con la condición de que

- cuando n = 0, entonces R1 solo puede representar un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, posiblemente sustituido con un halógeno, de un modo tal que

30 si R1 = CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>-X, en el que X es un halógeno, entonces R2 es un grupo metilo o un grupo cicloalquilo, preferentemente un grupo ciclohexilo,

- cuando n = 1,

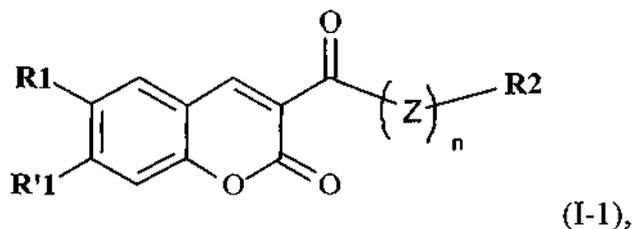
- \* si R1 = H, entonces R2 solo puede representar un isoquinolinilo o un fenilo sustituido con dos halógenos, y
- \* si R1 ≠ H, entonces si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo, que es diferente de un alquilo C1-C7,
- 35

para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14.

40 Mediante la expresión "si R1 ≠ H, entonces si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7" se pretende indicar que si n = 1, y si R1 es diferente de hidrógeno y si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, entonces R2 tiene que estar sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7.

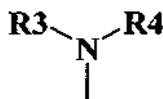
45 Las calicreínas fueron nombradas por primera vez por E. Werle que informó en 1934 el descubrimiento de una sustancia en el páncreas del hombre y diversos animales en grandes cantidades de modo que el páncreas podía tomarse como su lugar de origen. La nombró calicreína, por derivación de la palabra griega para el páncreas. Es evidente que las quince calicreínas conocidas son serina proteasas con suficientes similitudes estructurales y funcionales para clasificarse como una familia.

Entre los diferentes miembros de esta familia de serina proteasas, se centra la atención en las calicreínas denominadas KLK5, KLK7, KLK14, que están implicadas en descamación de la piel y fenómenos inflamatorios. La presente divulgación también se refiere a los compuestos de fórmula (I-1) que se presentan a continuación:

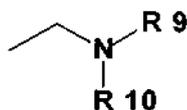


5 en la que n es igual a 0 o 1, y en la que  
 ♦ si n = 1, Z representa O o S,  
 ♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:

- hidrógeno
- 10 - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido, o no, con un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo,
- 15 - un grupo -CH<sub>2</sub>-O-CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
- una amina



20 o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no, y  
 - un grupo



o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

- 25
- hidrógeno,
  - un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
  - -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,

30 ♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno, con la condición de que R'1 representa hidrógeno cuando R1 no representa un grupo -O-R13,

35 y  
 ♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -NO<sub>2</sub>,
- un grupo -CN,
- una combinación de los anteriores,

y  
- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

con la condición de que

- cuando  $n = 0$ , entonces R1 solo puede representar un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, posiblemente sustituido con un halógeno, de un modo tal que

si  $R1 = CH_3$  o  $CH_2-X$ , en el que X es un halógeno, entonces R2 es un grupo metilo o un grupo cicloalquilo, preferentemente un grupo ciclohexilo,

- cuando  $n = 1$ ,

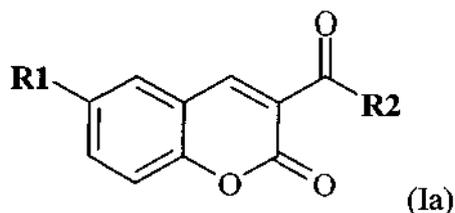
- \* si  $R1 = H$ , entonces R2 solo puede representar un isoquinolinilo o un fenilo sustituido con dos halógenos, y
- \* si  $R1 \neq H$ , entonces si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente en la que dichas patologías son patologías de la piel. El uso de los derivados de cumarina puede ser una forma de tratar patologías de la piel que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14. La cascada de activación que implica estas calicreínas se representa en la figura 1. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente en la que dichas patologías pertenecen al grupo que consiste en síndrome de Netherton, dermatitis atópica, psoriasis, eccema y síndrome de piel descamada, preferentemente síndrome de Netherton. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente en la que dichas patologías pertenecen al grupo que consiste en síndrome de Netherton, psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica, preferentemente síndrome de Netherton.

El síndrome de Netherton, enfermedad de la piel hereditaria, está causado por una anomalía genética. El cromosoma SPINK5 es responsable del inhibidor enzimático LEKTI (Chavanas S., Bodemer C., Rochat A., Hamel-Teillac D., Ali M., Irvine A.D., «Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrom», Nat Genet 2000, 25, 141-142; Magert H.J., Standker L., Kneutzmann P., "LEKTI, a novel 15-domain type of human serine proteinase inhibitor, J Biol Chem, 1999, 274, 21499-21502; Deraison C., Bonnart C., Lopez F., Besson C., Robinson R., Jayakumar A., «LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7 and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction», Mol Biol Cell, 2007, 18, 3607-3619).

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente en la que dicha proteína miembro de la familia de la calicreína se selecciona entre el grupo que consiste en calicreína-5, calicreína-7 y calicreína-14. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (Ia):

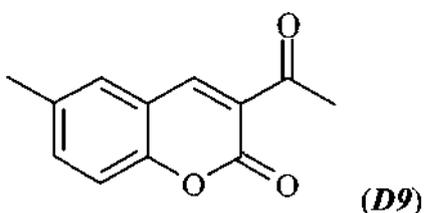


en la que

R1 representa un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, posiblemente sustituido con un halógeno, y

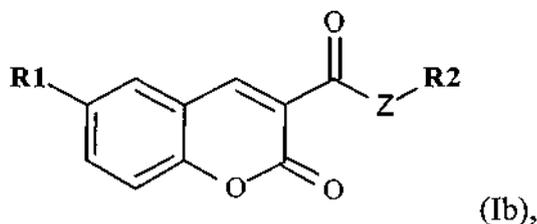
R2 representa un grupo metilo, un cicloalquilo o un grupo arilo, preferentemente un ciclohexilo o un grupo fenilo.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere al compuesto mencionado anteriormente:



En este caso, en la fórmula general, n = 0.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (Ib):

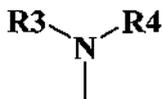


en la que

♦ Z representa O o S,

♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:

- un hidrógeno
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido, o no, con un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un grupo -CH<sub>2</sub>-O-CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, y
- una amina



o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,

y

♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,

- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- 5
- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -NO<sub>2</sub>,
  - una combinación de los anteriores,
- 10

y

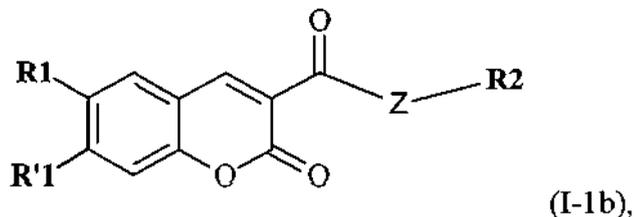
- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- 15
- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - una combinación de los anteriores,

20 con la condición de que

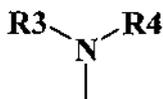
- \* si R1 = H, entonces R2 solo puede representar un isoquinolinilo o un fenilo sustituido con dos halógenos, y
- \* si R1 ≠ H, si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7.

25 En este caso, en la fórmula general, n = 1, siendo Z un átomo de oxígeno o azufre. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (I-1b):

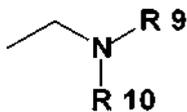


en la que

- 30
- ♦ Z representa O o S,
  - ♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:
- hidrógeno
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido, o no, con un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo,
  - un grupo -CH<sub>2</sub>-O-CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
  - una amina
- 35
- 40



- o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no, y un grupo



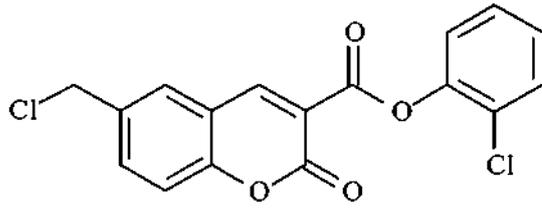
,

- 5 o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:
- hidrógeno,
  - un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
  - -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,
- 10
- ♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno, con la condición de que R'1 representa hidrógeno cuando R1 no representa un grupo -O-R13,
- 15 y
- ♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
  - un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
  - un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido,
- 20 con
- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -NO<sub>2</sub>,
  - un grupo -CN,
  - una combinación de los anteriores,
- 25
- y
- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con
- 30
- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - una combinación de los anteriores,
- 35

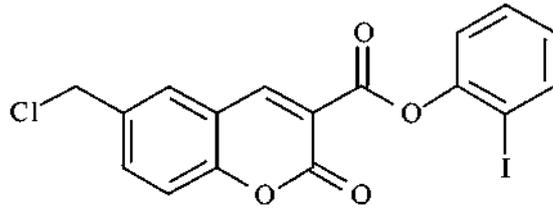
con la condición de que

- 40 \* si R1 = H, entonces R2 solo puede representar un isoquinolinilo o un fenilo sustituido con dos halógenos, y
- \* si R1 ≠ H, si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7.

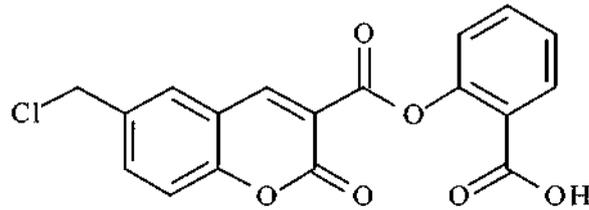
De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que pertenecen al grupo que consiste en:



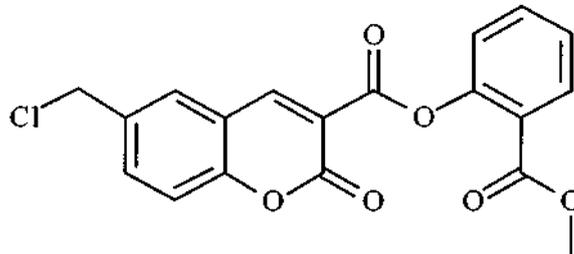
MFS36



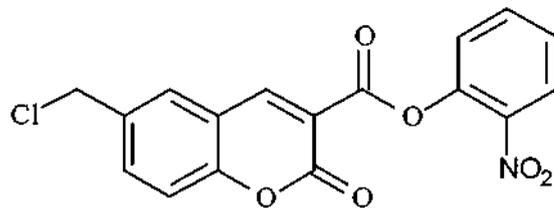
LP15



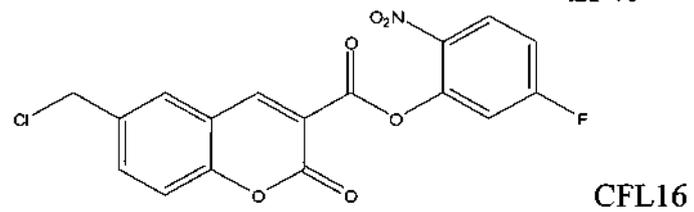
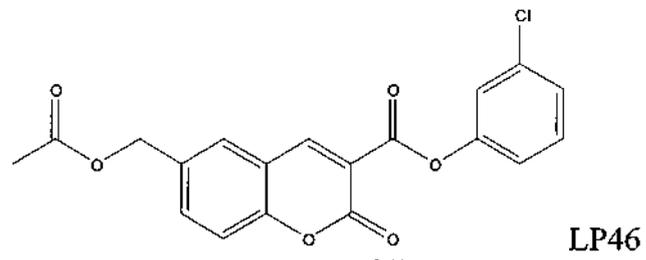
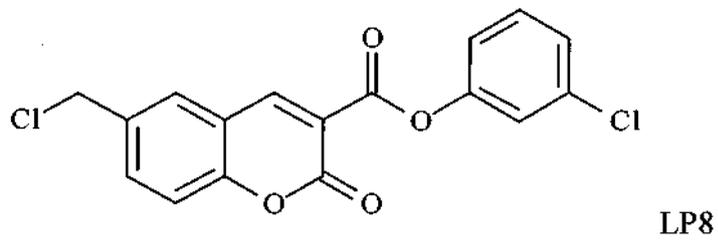
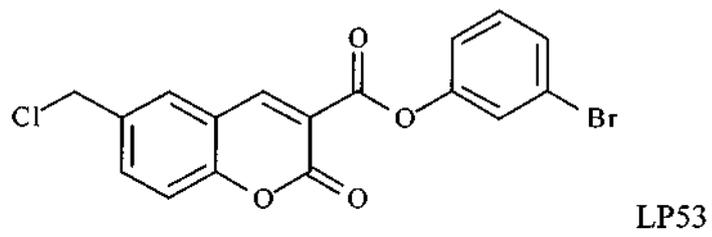
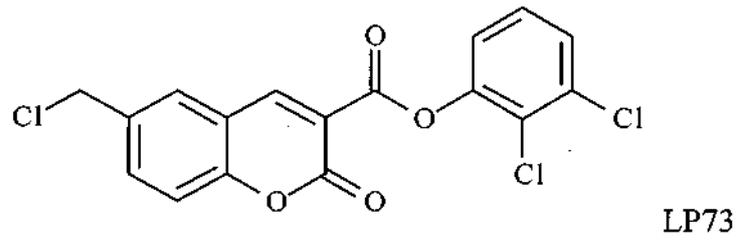
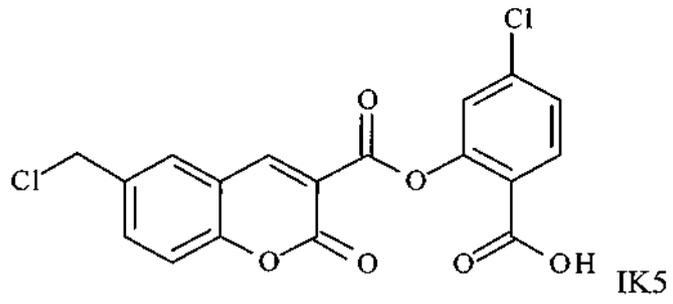
IK11

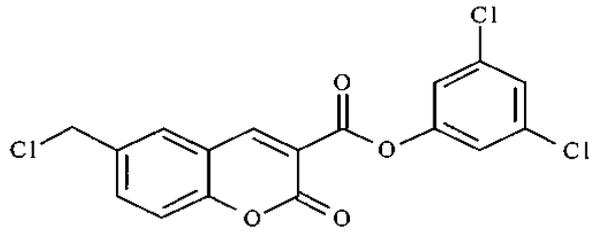


IK1

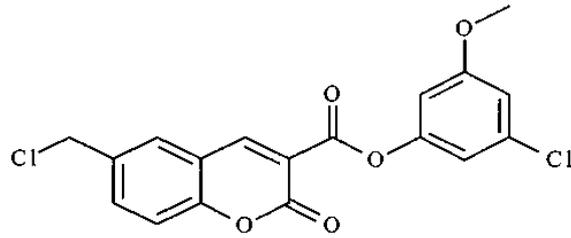


LP60

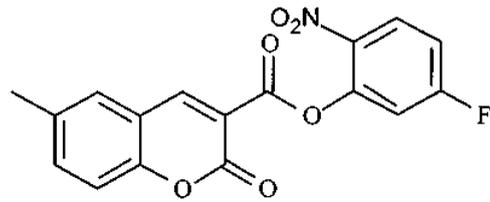




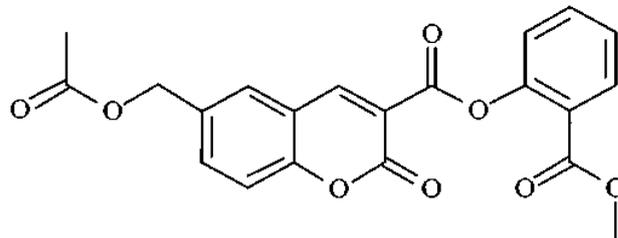
LP75



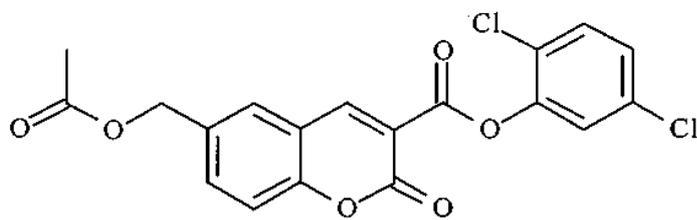
LP61



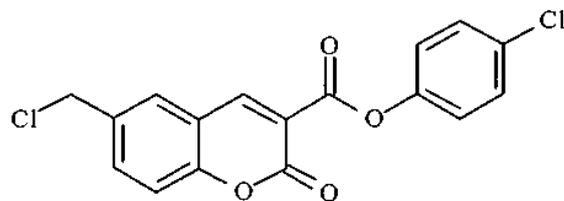
CFL25



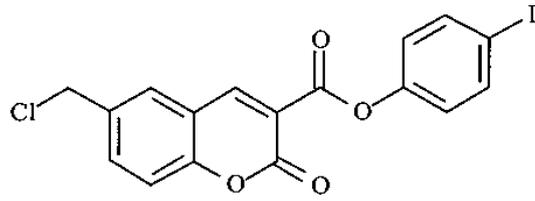
IK8



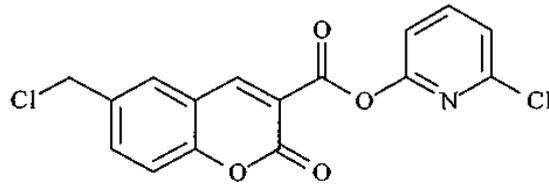
CFL4



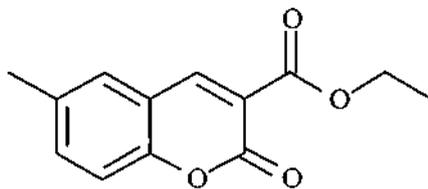
LP7



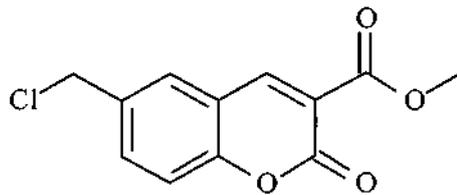
LP16



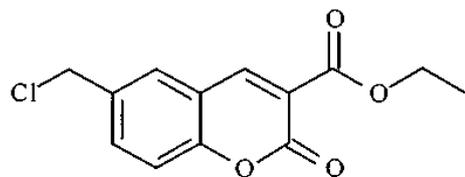
LP18



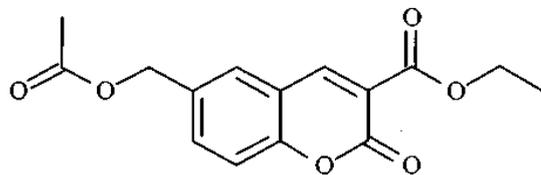
D5



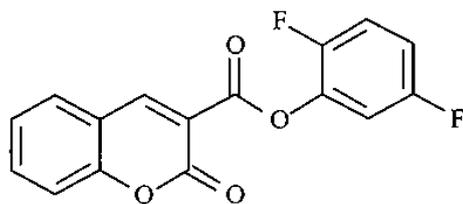
MFS2



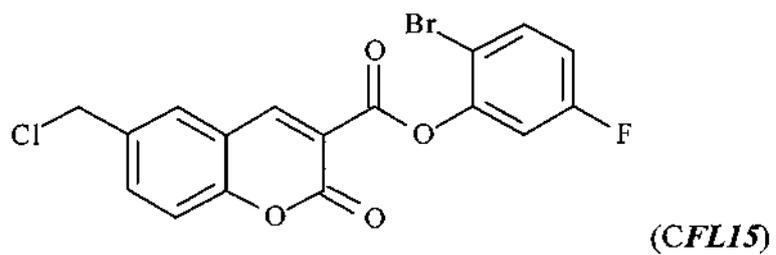
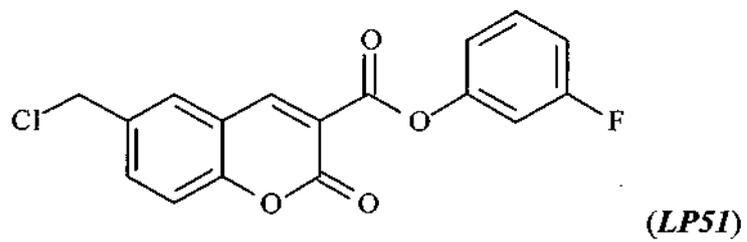
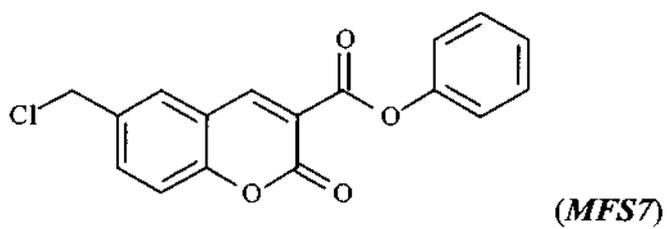
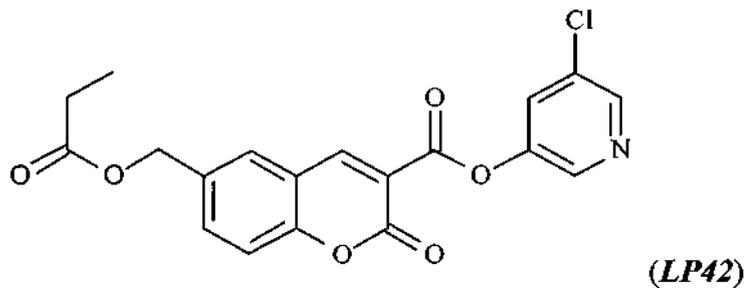
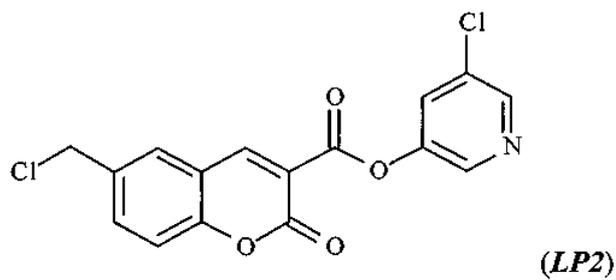
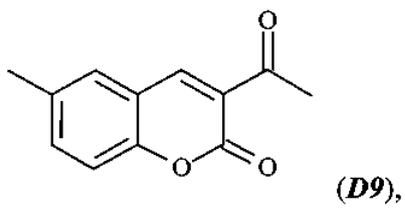
MFS3

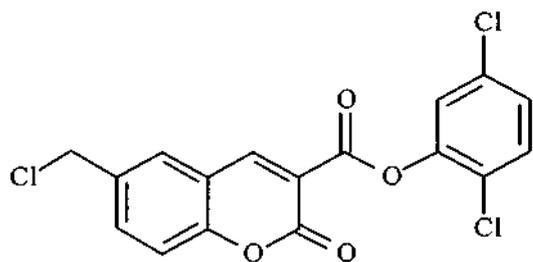


LP43

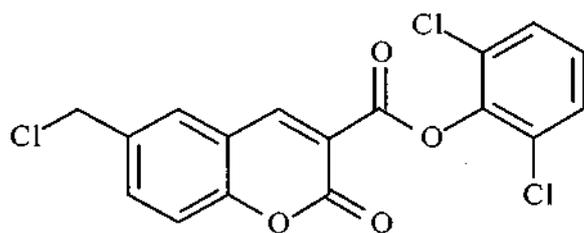


(CFL7),

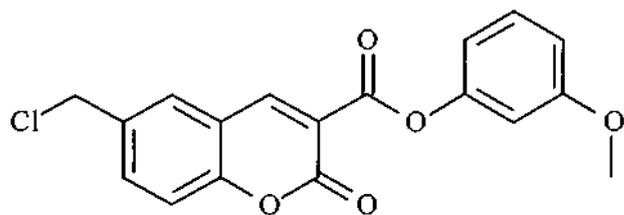




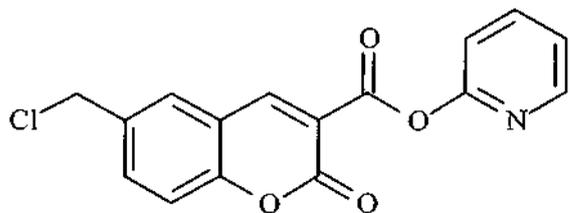
(LP74)



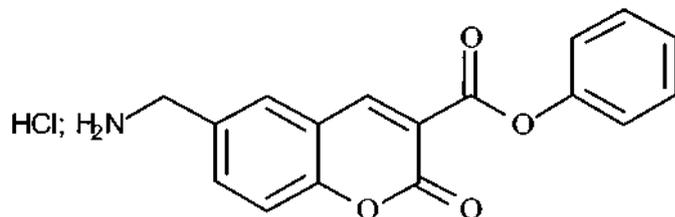
(LP72)



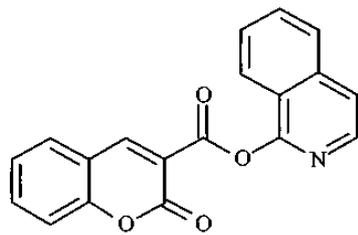
(LP55)



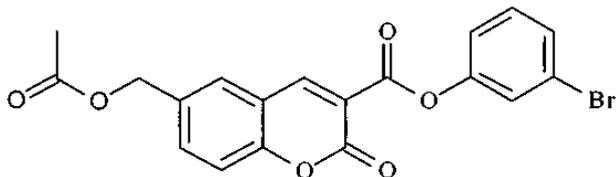
(LP12)



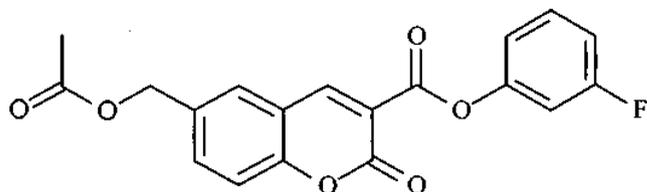
(LP71)



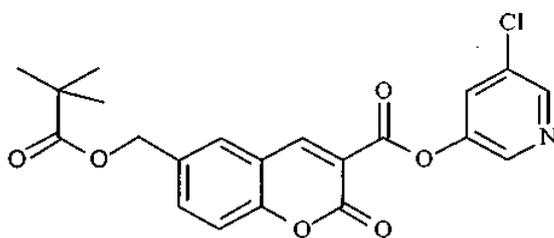
(CFL33)



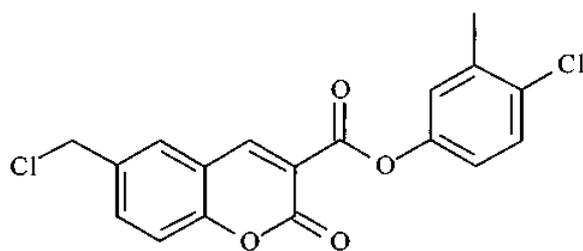
(IK9)



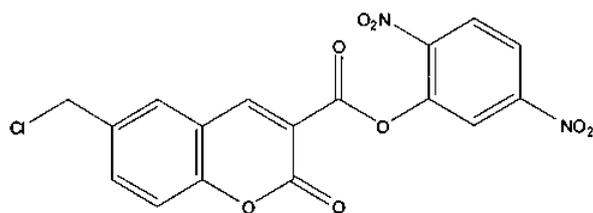
(IK10)



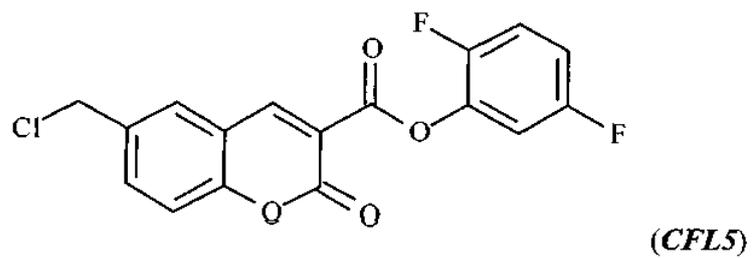
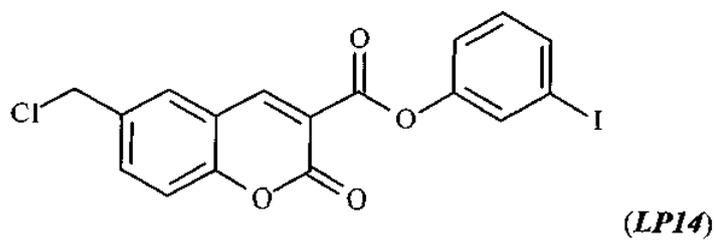
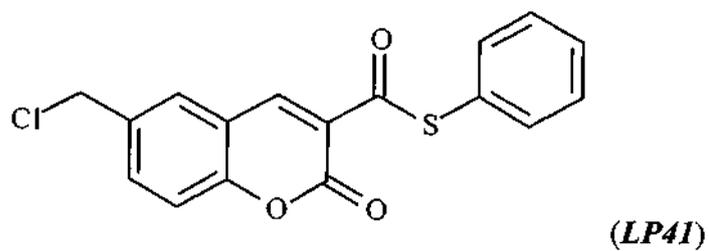
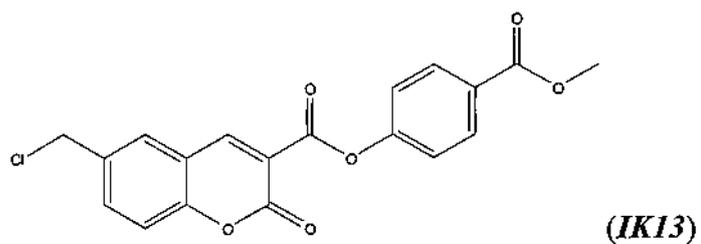
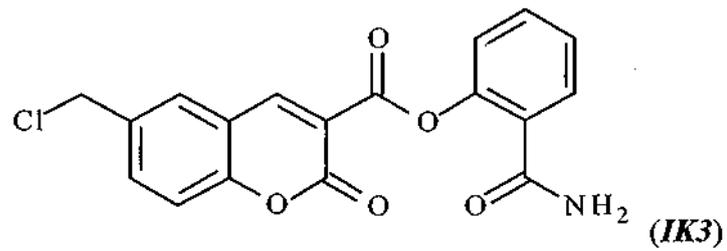
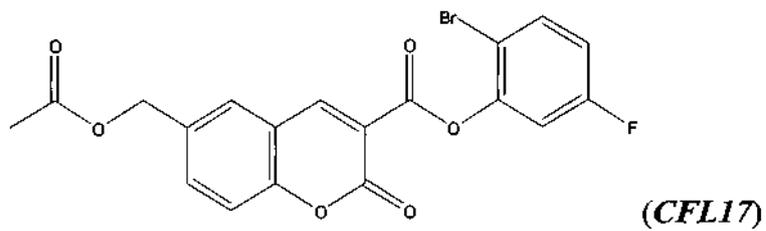
(LP65)

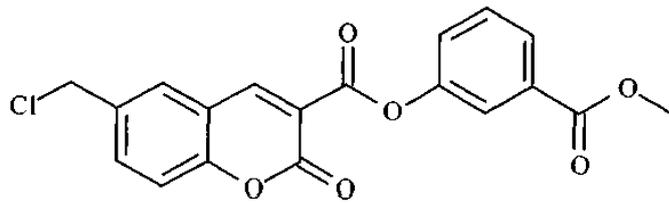


(MFS35)

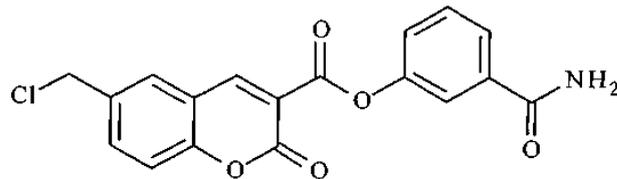


(CFL21)



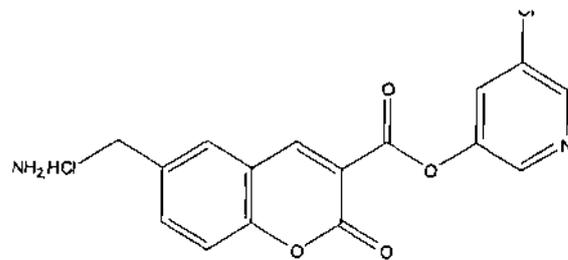


(IK2)



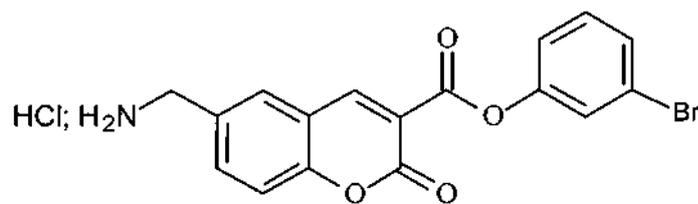
(IK4)

y

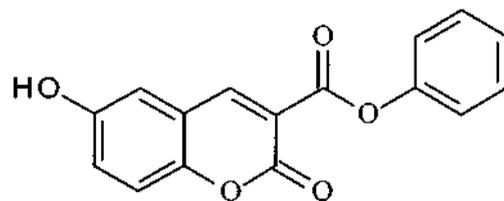


(LP76)

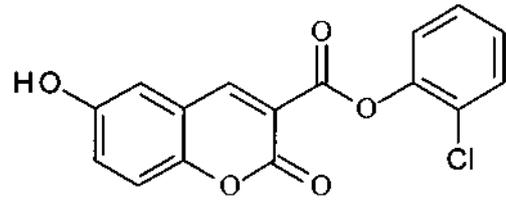
5 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que pertenecen al grupo que consiste en:



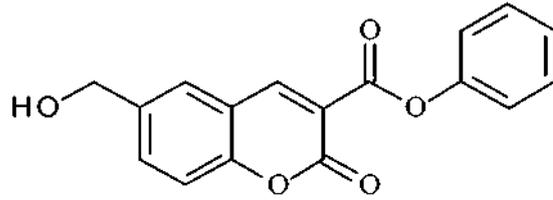
(IK48)



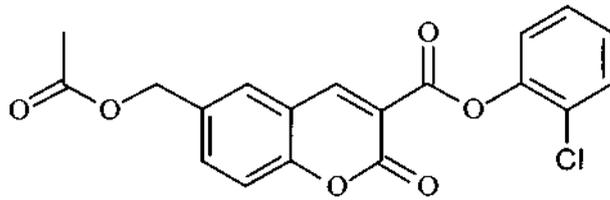
(MH8)



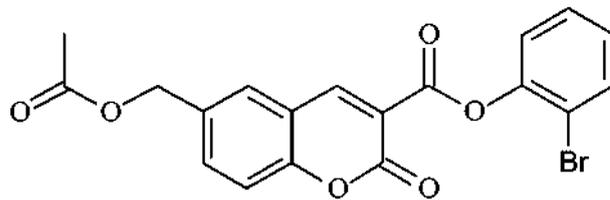
(MH14)



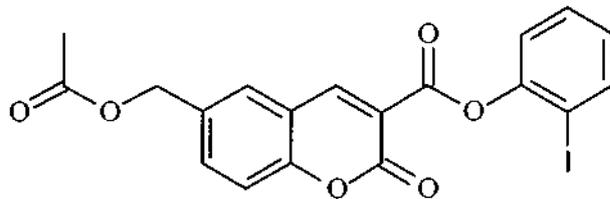
(MH30)



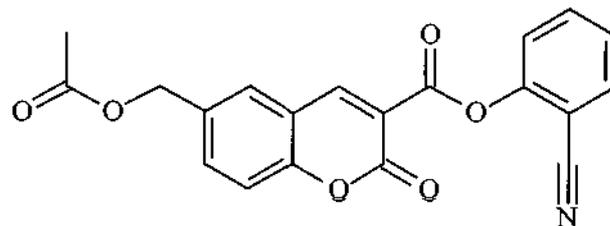
(SMB27)



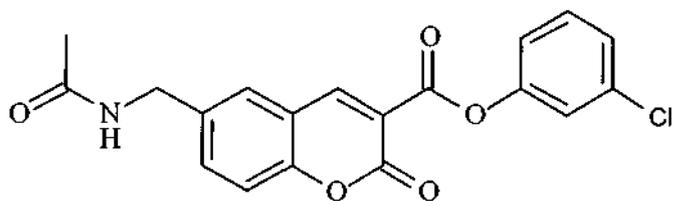
(SMB26)



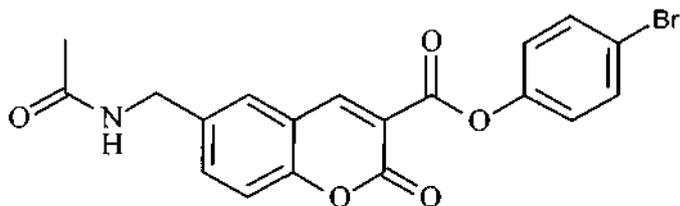
(SMB28)



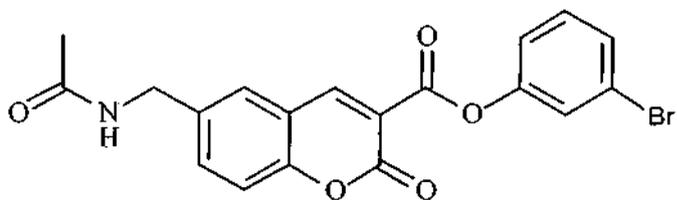
(SMB33)



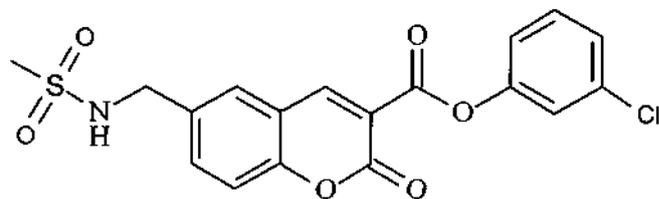
(IK53)



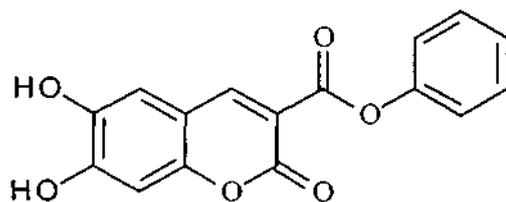
(MH52)



(IK49)



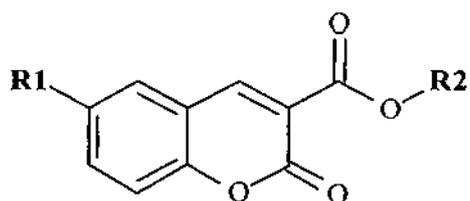
(MH24)



(MH22)

Los compuestos mencionados anteriormente presentan una actividad inhibitoria frente a al menos una calicreína, entre KLK5, KLK7 y KLK14, o incluso una combinación de dos o tres de dichas calicreínas.

- 5 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (II):



(II),

en la que

R1 representa -CH<sub>2</sub>-Cl o -CH<sub>2</sub>OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, y  
R2 representa

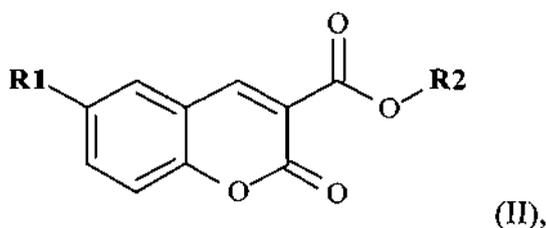
- 5
- un piridilo sustituido con un Cl, o
  - un fenilo sustituido, o no, con un grupo -OCH<sub>3</sub> o con uno o dos halógenos seleccionados entre Cl, Br o I.

Los compuestos que tienen la fórmula (II) y los significados mencionados anteriormente para R1 y R2 presentan actividad inhibitora frente a KLK7.

Los derivados de cumarina de fórmula II son inhibidores enzimáticos, moléculas que se unen a enzimas y disminuyen su actividad.

- 10
- Un ensayo que muestra la actividad inhibitora consiste en incubar KLK7 y un derivado de cumarina y a continuación determinar la actividad de KLK7 por comparación de las tasas iniciales con las obtenidas en experimentos de control sin derivado de cumarina. Los valores de "CI50" (concentraciones inhibitoras que dan un 50 % de inhibición) expresan la actividad inhibitora.

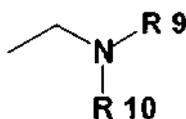
- 15
- De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (II):



en la que

R1 representa:

- 20
- un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
  - -CH<sub>2</sub>-Cl,
  - -CH<sub>2</sub>OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, o
  - un grupo



- 25
- o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

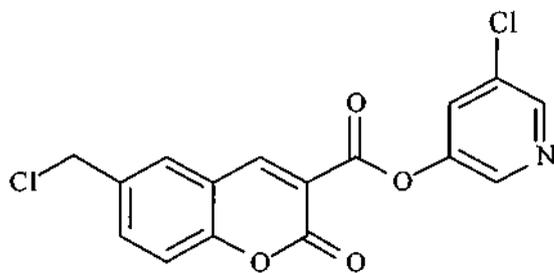
- 30
- hidrógeno,
  - un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
  - -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,

y  
R2 representa

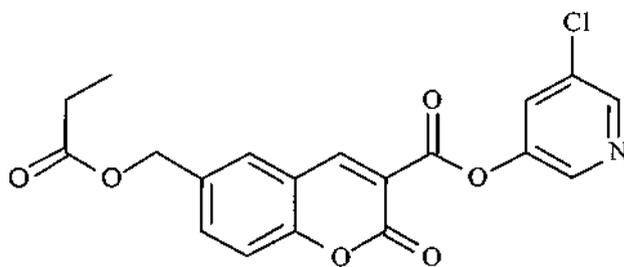
- 35
- un piridilo sustituido con un Cl, o
  - un fenilo sustituido, o no, con un grupo -OCH<sub>3</sub> o con uno o dos halógenos seleccionados entre Cl, Br o I,
- con la condición de que al menos uno de R9 y R10 representa -CO-R5 o -SO<sub>2</sub>-R11, siendo R9 preferentemente -CO-R5 y siendo R10 hidrógeno o siendo R9 -SO<sub>2</sub>-R11 y siendo R10 hidrógeno. Los compuestos que tienen la fórmula (II) y los significados mencionados anteriormente para R1 y R2 presentan actividad inhibitora frente a KLK7.

Los derivados de cumarina de fórmula II son inhibidores enzimáticos, moléculas que se unen a enzimas y disminuyen su actividad.

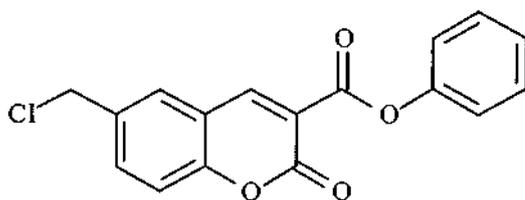
De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente seleccionados entre el grupo que consiste en:



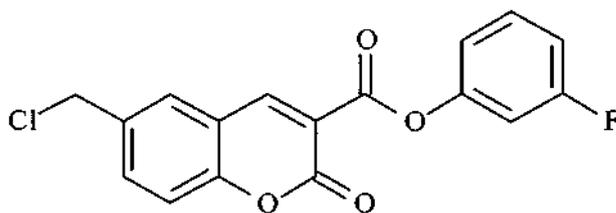
**(LP2)**



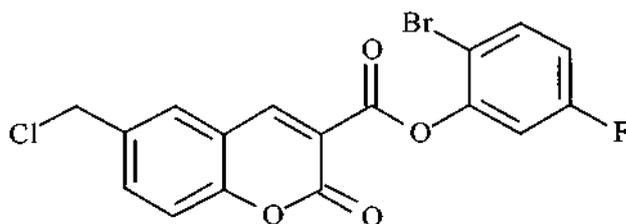
**(LP42)**



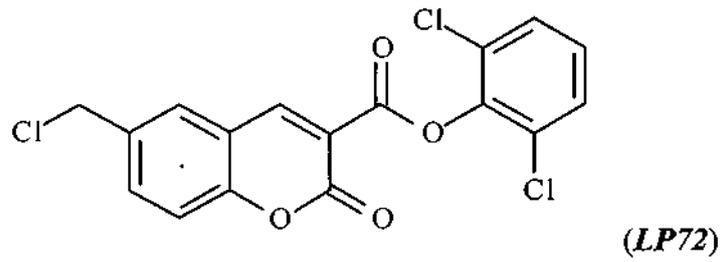
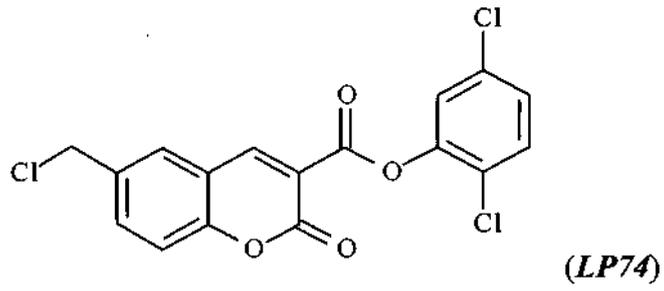
**(MFS7)**



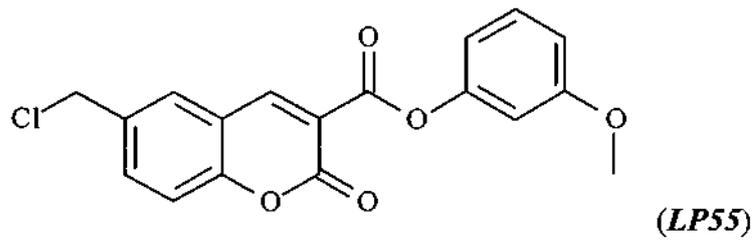
**(LP51)**



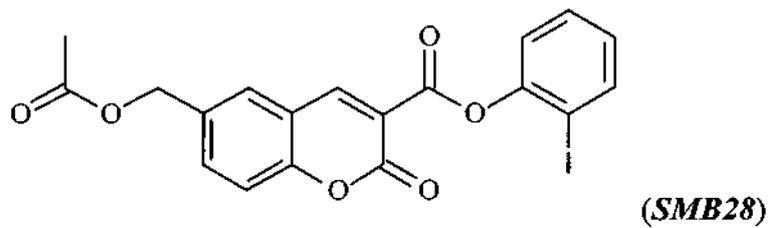
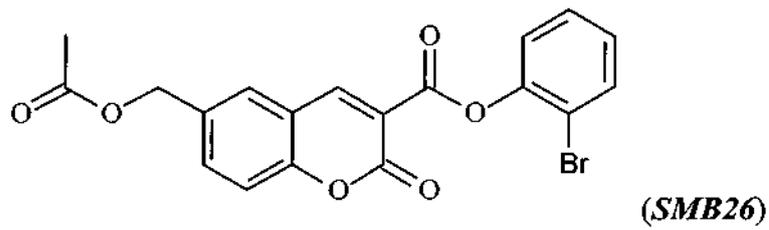
**(CFL15)**

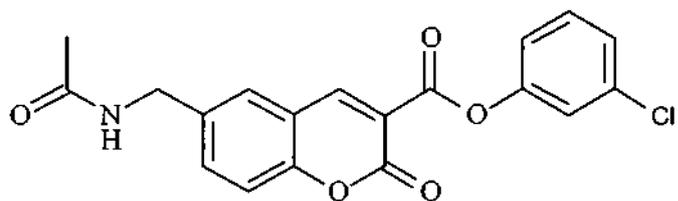
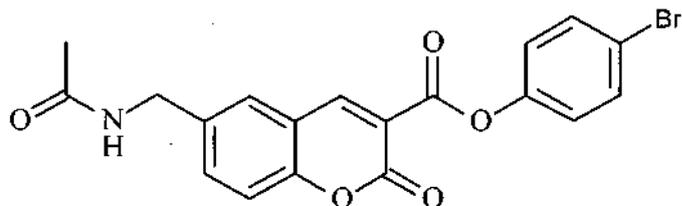
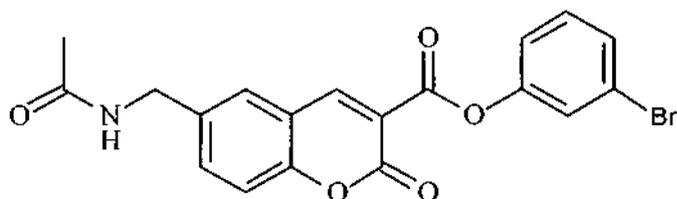
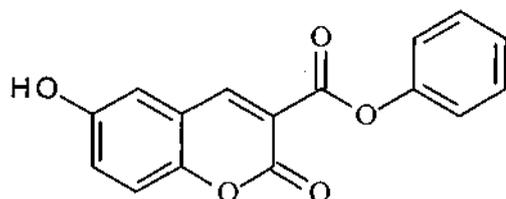
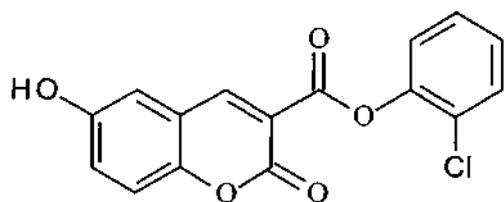
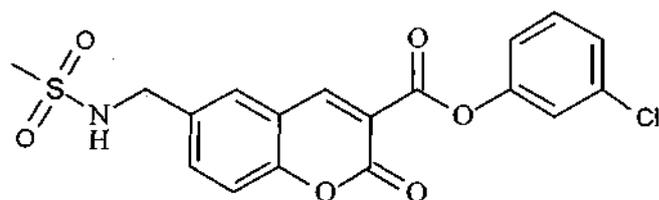


y

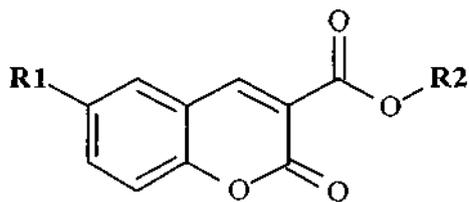


5 Los compuestos anteriores muestran actividad inhibitora frente a KLK7. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que pertenecen al grupo que consiste en:



**(IK53)****(MH52)****(IK49)****(MH8)****(MH14)****(MH24)**

5 Los compuestos anteriores muestran actividad inhibitora frente a KLK7. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (II):



(II),

en la que

R1 representa -CH<sub>2</sub>-Cl, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, y las sales de la misma, o H, y  
R2 representa:

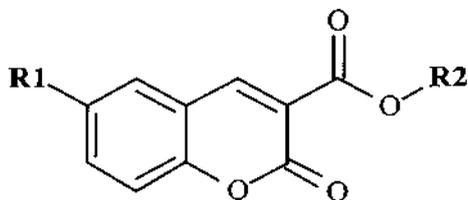
- 5
- un isoquinolinilo, o
  - -CH<sub>3</sub>, o
  - un piridilo, o
  - un fenilo, sustituido o no con un halógeno,

con la condición de que

- 10
- si R1 = H, R2 solo puede representar un isoquinolinilo, y
  - si R1 = CH<sub>3</sub>, R2 solo puede representar un CH<sub>3</sub>.

Los compuestos que tienen la fórmula (II) y los significados para R1 y R2 indicados anteriormente muestran actividad inhibitora frente a KLK5.

- 15
- Un ensayo para mostrar la actividad inhibitora consiste en incubar KLK5 y un derivado de cumarina y a continuación determinar la actividad de KLK5 por comparación de las tasas iniciales con las obtenidas en experimentos de control sin derivado de cumarina. Los valores de "CI50" (concentraciones inhibitoras que dan un 50 % de inhibición) expresan la actividad inhibitora. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (II):



(II),

20 en la que

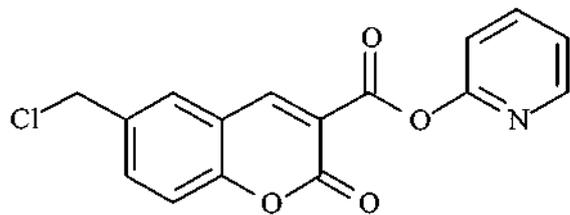
R1 representa -CH<sub>2</sub>-Cl, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, y las sales de la misma, o H, y  
R2 representa:

- 25
- un isoquinolinilo, o
  - -CH<sub>3</sub>, o
  - un piridilo, o
  - un fenilo, sustituido o no con un halógeno,

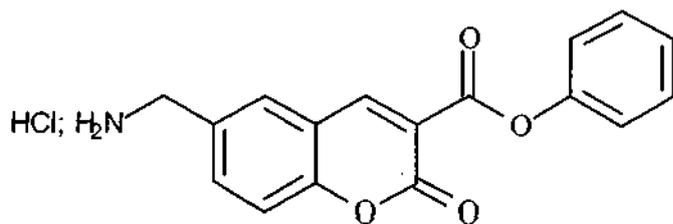
con la condición de que

- 30
- si R1 = H, R2 solo puede representar un isoquinolinilo, y
  - si R1 = CH<sub>3</sub>, R2 solo puede representar un CH<sub>3</sub>.

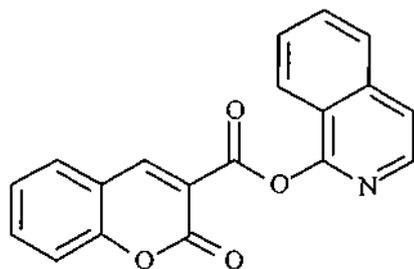
- Los compuestos que tienen la fórmula (II) y los significados para R1 y R2 indicados anteriormente muestran actividad inhibitora frente a KLK5. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente seleccionados entre el grupo que consiste en:



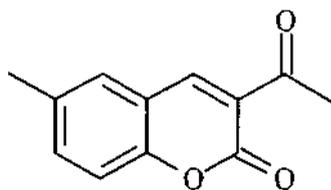
(LP12)



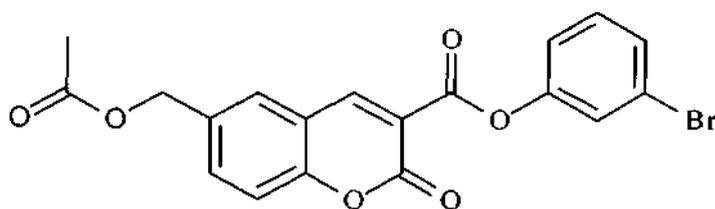
(LP71)



(CFL33)

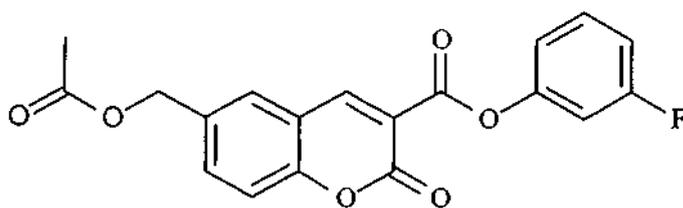


(D9)



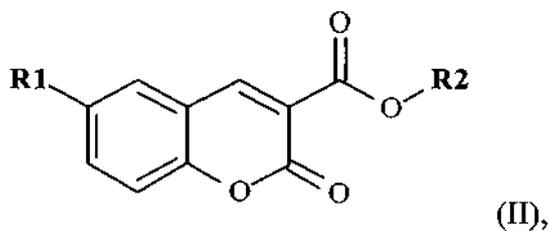
(IK9)

y



(IK10)

Los compuestos anteriores muestran actividad inhibitora frente a KLK5. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (II):

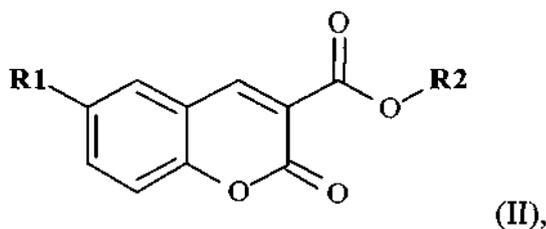


en la que

- 5 R1 representa  $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  o  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ , y  
 R2 representa un piridilo o un fenilo, estando dicho piridilo o fenilo mono o disustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un halógeno, una amida, un  $-\text{CH}_3$  o un  $-\text{NO}_2$ .

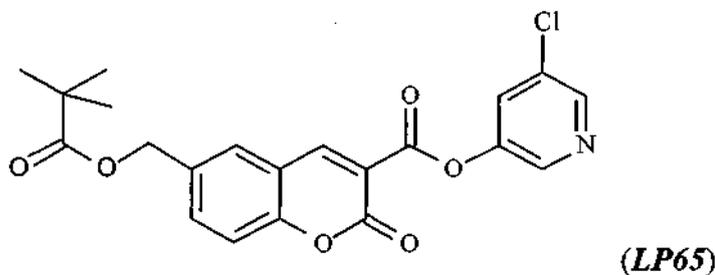
Los compuestos que tienen la fórmula (II) y los significados para R1 y R2 indicados anteriormente muestran actividad inhibitora frente a KLK14.

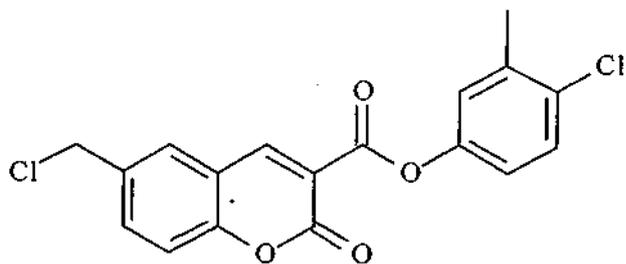
- 10 Un ensayo para mostrar la actividad inhibitora consiste en incubar KLK14 y un derivado de cumarina y a continuación determinar la actividad de KLK14 por comparación de las tasas iniciales con las obtenidas en experimentos de control sin derivado de cumarina. Los valores de "CI50" (concentraciones inhibitoras que dan un 50 % de inhibición) expresan la actividad inhibitora. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (II):



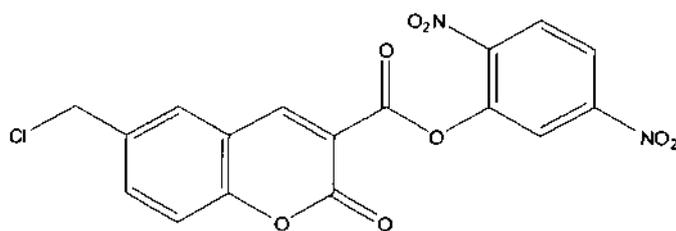
- 15 en la que  
 R1 representa  $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  o  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ , y  
 R2 representa un piridilo o un fenilo, estando dicho piridilo o fenilo mono o disustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un halógeno, una amida, un  $-\text{CH}_3$ , un  $-\text{NO}_2$  o un  $-\text{CN}$ .

- 20 Los compuestos que tienen la fórmula (II) y los significados para R1 y R2 indicados anteriormente muestran actividad inhibitora frente a KLK14. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente seleccionados entre el grupo que consiste en:

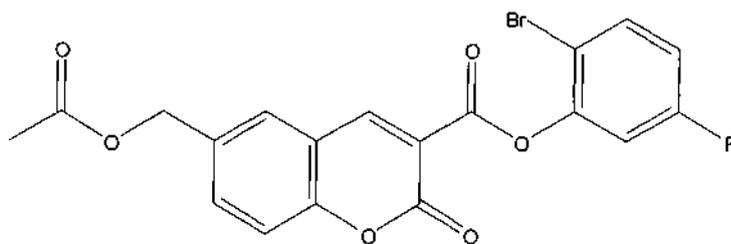




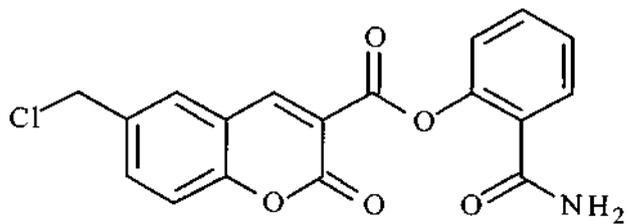
(MFS35)



(CFL21)

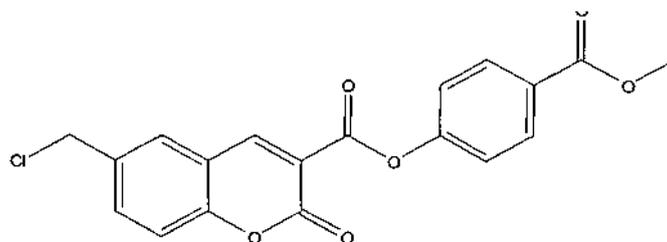


(CFL17)



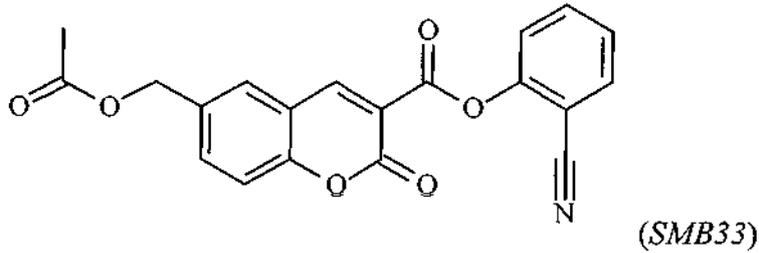
(IK3)

y

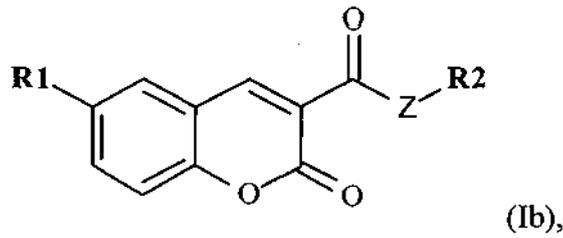


(IK13)

- 5 Los compuestos anteriores muestran actividad inhibitora frente a KLK14. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere al compuesto mencionado anteriormente:



El compuesto anterior muestra actividad inhibitora frente a KLK14. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (Ib):



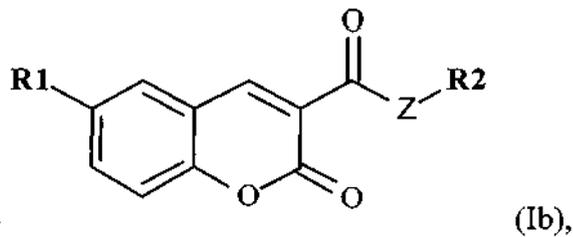
5 en la que

Z representa O o S,

R1 representa -CH<sub>2</sub>Cl o -NH<sub>2</sub> o una sal de la misma, y

R2 representa un piridilo o un fenilo, estando dicho piridilo o fenilo sustituido o no con uno o dos halógenos, una amida o un éster.

10 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que tienen la siguiente fórmula (Ib):



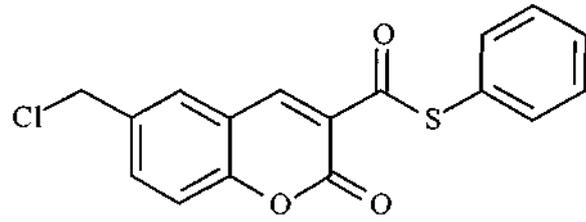
en la que

Z representa O o S,

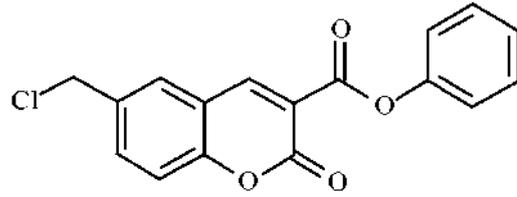
15 R1 representa -CH<sub>2</sub>Cl o -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> o una sal de la misma, y

R2 representa un piridilo o un fenilo, estando dicho piridilo o fenilo sustituido o no con uno o dos halógenos, una amida o un éster.

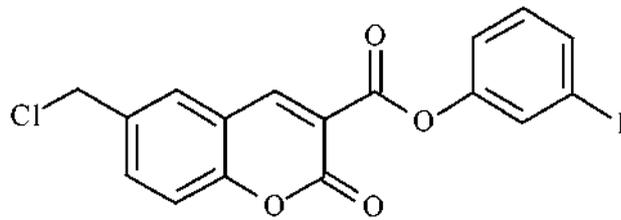
De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos mencionados anteriormente seleccionados entre el grupo que consiste en:



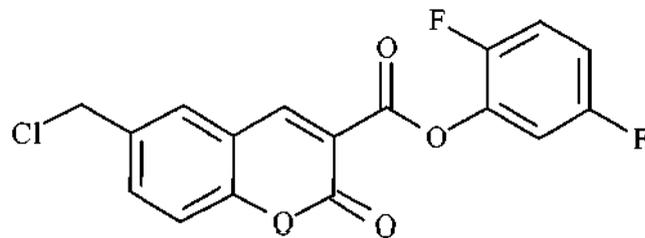
(LP41)



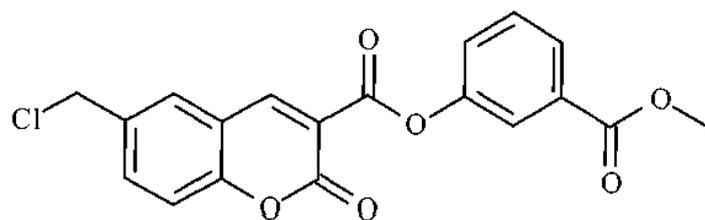
(MFS7)



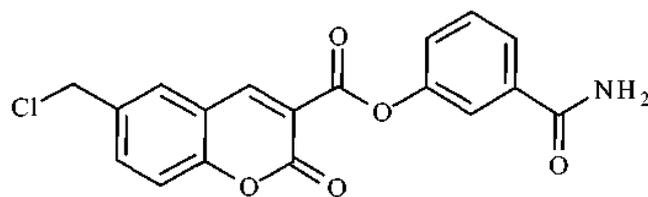
(LP14)



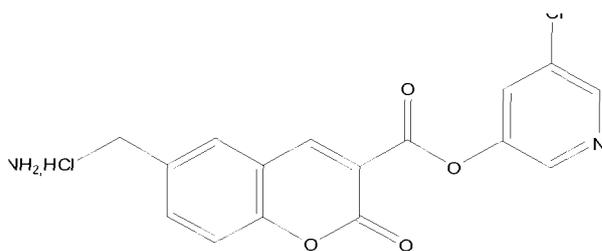
(CFL5)



(IK2)

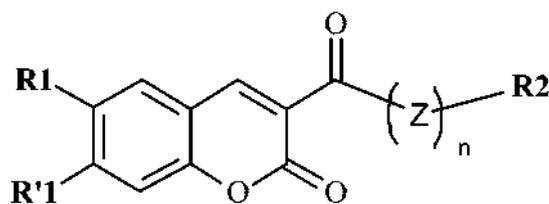


(IK4)



(Ib7), (LP76)

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (I-1) que se presentan a continuación:



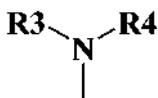
(I-1),

5 en la que n es igual a 0 o 1, y en la que

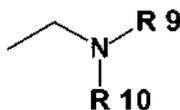
♦ si n = 1, Z representa O o S,

♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:

- hidrógeno
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido, o no, con un
- 10 halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo,
- un grupo -CH<sub>2</sub>-O-CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal
- 15 o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
- una amina



- 20 o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
- un grupo



o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

- 25
- hidrógeno,
  - un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
  - -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,

♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno, con la condición de que R'1 representa hidrógeno cuando R1 no representa un grupo -O-R13,

5 y

♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido,

- 10 con
  - un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -NO<sub>2</sub>,
  - un grupo -CN,
  - una combinación de los anteriores,

- 15 y
- 20 - un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- 25 ◦ un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

con la condición de que

- 30 - cuando n = 0, entonces R1 solo puede representar un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, posiblemente sustituido con un halógeno, de un modo tal que

si R1 = CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>-X, en el que X es un halógeno, entonces R2 es un grupo metilo o un grupo cicloalquilo, preferentemente un grupo ciclohexilo,

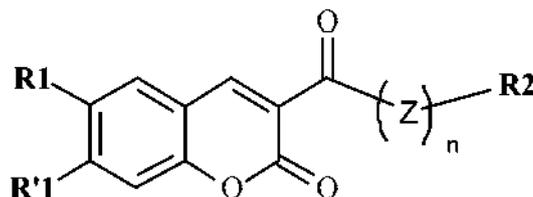
- cuando n = 1,

- 35 \* si R1 = H, entonces R2 solo puede representar un isoquinolinilo o un fenilo sustituido con dos halógenos, y
- \* si R1 ≠ H, entonces si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, perteneciendo las patologías mencionadas anteriormente al grupo que consiste en síndrome de Netherton, psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica.

40

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (I-1) que se presentan a continuación:



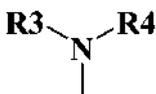
(I-1),

45 en la que n es igual a 0 o 1, y en la que

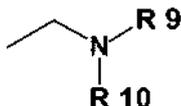
♦ si  $n = 1$ , Z representa O o S,

♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:

- hidrógeno
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido, o no, con un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo,
- un grupo -CH<sub>2</sub>-O-CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
- una amina



- o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
- un grupo



o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

- hidrógeno,
- un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
- -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,

♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno, con la condición de que R'1 representa hidrógeno cuando R1 no representa un grupo -O-R13,

♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con
  - un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -NO<sub>2</sub>,
  - un grupo -CN,
  - una combinación de los anteriores,

y

- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con
  - un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

5

con la condición de que

- cuando n = 0, entonces R1 solo puede representar un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, posiblemente sustituido con un halógeno, de un modo tal que

10

si R1 = CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>-X, en el que X es un halógeno, entonces R2 es un grupo metilo o un grupo cicloalquilo, preferentemente un grupo ciclohexilo,

- cuando n = 1,

\* si R1 = H, entonces R2 solo puede representar un isoquinolinilo o un fenilo sustituido con dos halógenos, y

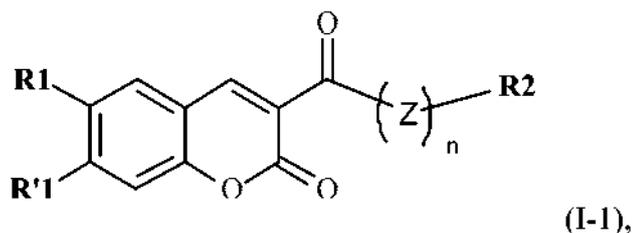
\* si R1 ≠ H, entonces si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

15

para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, siendo las patologías mencionadas anteriormente síndrome de Netherton.

20

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (I-1) que se presentan a continuación:



en la que n es igual a 0 o 1,  
y en la que

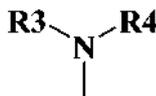
25

- ♦ si n = 1, Z representa O o S,
- ♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:

30

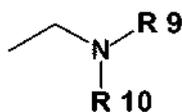
- hidrógeno
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido, o no, con un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo,
- un grupo -CH<sub>2</sub>-O-CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
- una amina

35



40

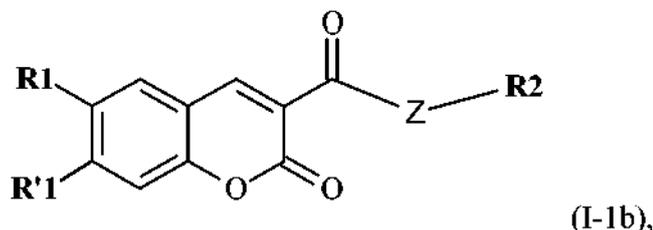
- una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
- un grupo



o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

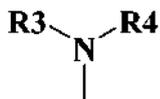
- 5
  - hidrógeno,
  - un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
  - -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,
- 10
  - ♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno, con la condición de que R'1 representa hidrógeno cuando R1 no representa un grupo -O-R13,
  - y
  - ♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:
    - 15 - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
    - un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
    - un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con
      - 20 ◦ un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
      - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
      - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
      - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
      - un grupo -NO<sub>2</sub>,
      - un grupo -CN,
      - 25 ◦ una combinación de los anteriores,
    - y
    - un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con
      - 30 ◦ un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
      - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
      - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
      - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
      - una combinación de los anteriores,
- 35 con la condición de que
  - cuando n = 0, entonces R1 solo puede representar un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, posiblemente sustituido con un halógeno, de un modo tal que
    - si R1 = CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>-X, en el que X es un halógeno, entonces R2 es un grupo metilo o un grupo cicloalquilo, preferentemente un grupo ciclohexilo,
  - 40 - cuando n = 1,
    - \* si R1 = H, entonces R2 solo puede representar un isoquinolinilo o un fenilo sustituido con dos halógenos, y
    - \* si R1 ≠ H, entonces si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,
- 45 para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la caliceína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, perteneciendo las patologías mencionadas anteriormente al grupo que consiste en psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (I-1b) que se presentan a continuación:

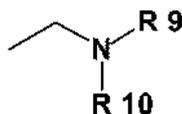


en la que

- 5     ♦ Z representa O o S,  
 ♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo,
- 10    -
  - un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
  - una amina



- 15    o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
- un grupo



- o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:
- 20    o hidrógeno,  
 o un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,  
 o -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,  
 o -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,
- 25    ♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno, con la condición de que R'1 representa hidrógeno cuando R1 no representa un grupo -O-R13,  
 y  
 ♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 30    -
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
  - un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
  - un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

35    o un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o  
 o un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o

- 5
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -NO<sub>2</sub>,
  - un grupo -CN,
  - una combinación de los anteriores,

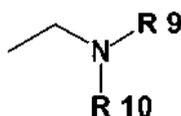
y

- 10
- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con
- 15
- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - una combinación de los anteriores,

con la condición de que:

\* si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

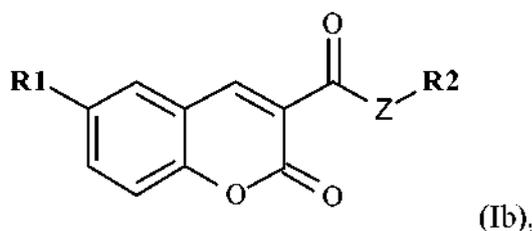
\* si R1 representa un grupo



en el que R9 y R10 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no, o una sal de la misma, R2 es diferente de un piridilo, y representa en particular un fenilo,

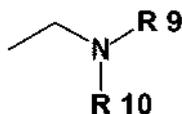
25 para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, perteneciendo las patologías mencionadas anteriormente al grupo que consiste en psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (Ib) que se presentan a continuación:



en la que

- ♦ Z representa O o S,
- ♦ R1 representa un grupo



o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

- hidrógeno,

- un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,

y

♦ R2 es un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

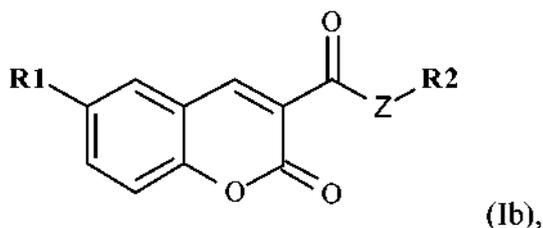
- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -NO<sub>2</sub>,
- un grupo -CN,
- una combinación de los anteriores,

con la condición de que:

\* si R2 está sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, R2 está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

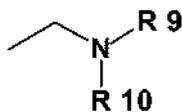
15 para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, perteneciendo las patologías mencionadas anteriormente al grupo que consiste en psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica.

20 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (Ib) que se presentan a continuación:



en la que

- ♦ Z representa O o S,
- ♦ R1 representa un grupo



25 o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

- hidrógeno,
- un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
- -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,

representando -CO-R5 al menos uno de R9 y R10, y

♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con
  - un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o

- 5
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -NO<sub>2</sub>,
  - un grupo -CN,
  - una combinación de los anteriores,

y

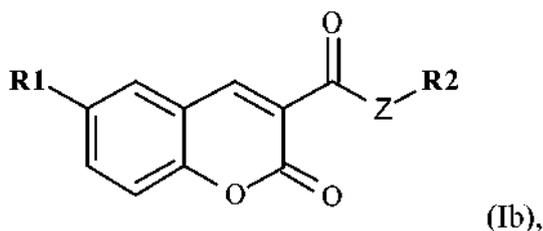
- 10
- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con
- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
  - una combinación de los anteriores,
- 15

con la condición de que:

\* si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

- 20
- para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, perteneciendo las patologías mencionadas anteriormente al grupo que consiste en psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica.

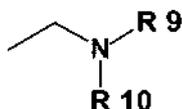
De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (Ib) que se presentan a continuación:



25

en la que

- ♦ Z representa O o S,
- ♦ R1 representa un grupo



- 30
- o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

- o hidrógeno,
- o un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
- -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,

representando -SO<sub>2</sub>-R11 al menos uno de R9 y R10,

35

y

♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
  - un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
  - un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido,
- 40
- con

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -NO<sub>2</sub>,
- un grupo -CN,
- una combinación de los anteriores,

5 y  
10 - un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

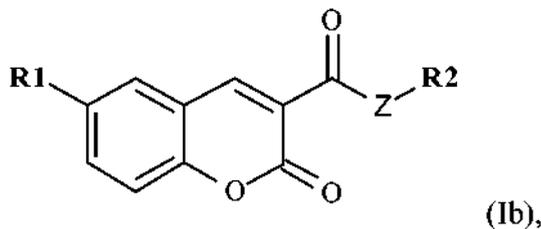
- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

con la condición de que:

20 \* si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, perteneciendo las patologías mencionadas anteriormente al grupo que consiste en psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica.

25 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (Ib) que se presentan a continuación:



en la que

- ♦ Z representa O o S,
- ♦ R1 representa un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo, y
- ♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

35 - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,  
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,  
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -NO<sub>2</sub>,
- un grupo -CN,
- una combinación de los anteriores,

45 y  
- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en

particular disustituido, con

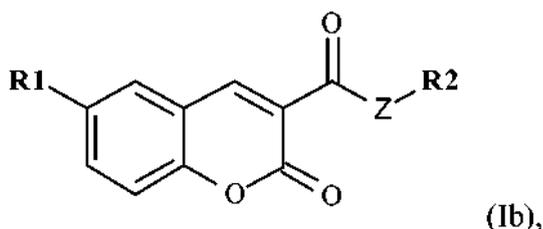
- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- 5 ◦ un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

con la condición de que:

- 10 \* si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

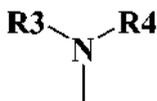
para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, perteneciendo las patologías mencionadas anteriormente al grupo que consiste en psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica.

- 15 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (Ib) que se presentan a continuación:



en la que

- 20 ♦ Z representa O o S,  
♦ R1 representa una amina



o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,

- 25 y  
♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- 30 ◦ un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- 35 ◦ un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -NO<sub>2</sub>,
- un grupo -CN,
- una combinación de los anteriores, y

- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- 40 ◦ un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma,

- -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

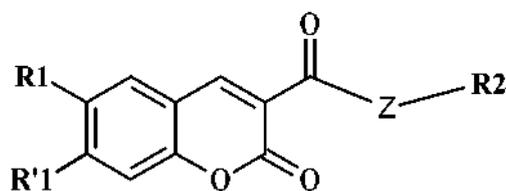
con la condición de que:

- 5 \* si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, perteneciendo las patologías mencionadas anteriormente al grupo que consiste en psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica.

10

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (I-1b) que se presentan a continuación:



(I-1b),

en la que

- 15 ♦ Z representa O o S,  
 ♦ R1 representa un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,  
 ♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno,  
 20 ♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

20

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

25

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -NO<sub>2</sub>,
- un grupo -CN,
- una combinación de los anteriores,

30

y

- 35 - un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

40

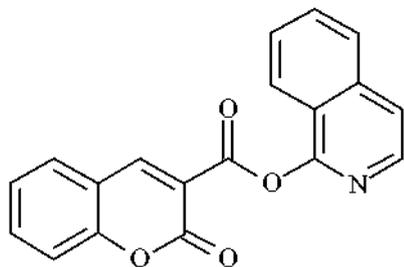
con la condición de que:

- 45 \* si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, perteneciendo las patologías mencionadas anteriormente al grupo que consiste en psoriasis, eccema atópico y

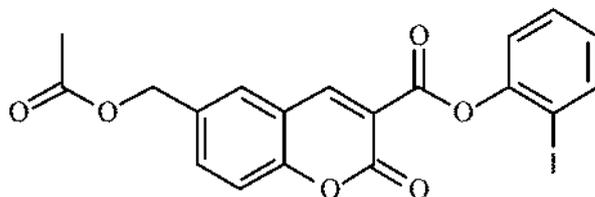
dermatitis de contacto alérgica.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere al compuesto de fórmula (II11)

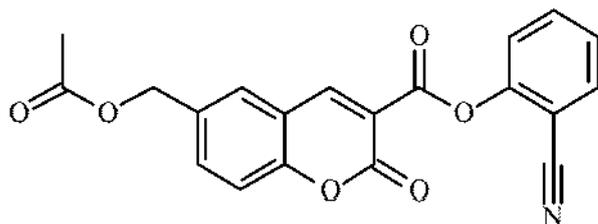


(CFL33)

5 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende:



(SMB28)



(SMB33)

10 La síntesis de los derivados de cumarina se describe en el documento de patente de Reboud-Ravaux y col. (WO9855472) y en la bibliografía (Pochet L., Doucet C., Schynts M., Thierry N., Boggetto N., Pirotte B., Jiang K.I., Masereel B., de Tullio P., Delarge J., Reboud-Ravaux M., J. Med. Chem, 1996, 39, 2579-2585; Doucet C., Pochet L., Thierry N., Pirotte B., Delarge J., Reboud-Ravaux M., J. Med. Chem, 1999, 42, 4161-4171).

Por otra parte, el compuesto CFL33 es un nuevo derivado de cumarina. Su síntesis se describe en el ejemplo 1.

Los compuestos SMB28 y SMB33 son nuevos derivados de cumarina. Sus síntesis se describen respectivamente en los ejemplos 1.2 y 1.3.

15 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere al compuesto de fórmula CFL33 para su uso como fármaco.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende SMB28 y SMB33, para su uso como fármaco.

20 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se dirige por lo tanto hacia la preparación de una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de fórmula CFL33 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se dirige por lo tanto hacia la preparación de una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende SMB28 y SMB33 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La divulgación se dirige por lo tanto hacia la preparación de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula CFL33 como fármaco en la que dicho compuesto tiene actividad inhibidora de calicreína. Esta composición se caracteriza porque comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable que es compatible con el procedimiento de administración seleccionado para dicha composición, un compuesto de fórmula CFL33.

30 La divulgación se dirige por lo tanto hacia la preparación de una composición farmacéutica que contiene un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende SMB28 y SMB33 como fármaco en la que dicho compuesto tiene actividad inhibidora de calicreína. Esta composición se caracteriza porque comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable que es compatible con el procedimiento de administración seleccionado para dicha

composición, el compuesto mencionado anteriormente seleccionado entre el grupo que comprende SMB28 y SMB33.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende indicar un medio que es compatible con la piel, las membranas mucosas y la administración sistémica.

5 La composición de acuerdo con la divulgación se puede administrar por vía tópica. Preferentemente, la composición farmacéutica se envasa en una forma adecuada para aplicación tópica.

Cuando se usa por vía tópica, la composición farmacéutica es más particularmente para uso en el tratamiento de la piel y las membranas mucosas y puede estar en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de pomadas, cremas, soluciones o geles.

10 Las composiciones usadas para aplicación tópica tienen una concentración de compuesto de acuerdo con la invención generalmente entre un 0,001 % y un 20 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición se puede administrar sistémicamente. Preferentemente, la composición farmacéutica se envasa en una forma adecuada para administración sistémica. Las rutas de administración pueden ser parenteral, digestiva, rectal, transcutánea. Más particularmente, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, cápsulas, polvos o preparación para uso transdérmico.

15

La posología puede variar de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y la ruta de administración. Generalmente, la dosis unitaria puede ser de 1 a 200 mg por toma y la dosis diaria puede ser de 2 a 500 mg. La composición farmacéutica que se ha descrito anteriormente también puede contener aditivos inertes y aditivos farmacodinámicamente activos con respecto a las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos.

20

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende el compuesto de fórmula CFL33 para su uso para el tratamiento de patologías de la piel. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende SMB28 y SMB33 para su uso para el tratamiento de patologías de la piel. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula CFL33 en la que dichas patologías de la piel pertenecen al grupo que consiste en síndrome de Netherton, dermatitis atópica, psoriasis, eccema y síndrome de piel descamada, preferentemente síndrome de Netherton. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula CFL33 en la que dichas patologías de la piel pertenecen al grupo que consiste en síndrome de Netherton, psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica, preferentemente síndrome de Netherton.

25

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende SMB28 y SMB33 en la que dichas patologías de la piel pertenecen al grupo que consiste en síndrome de Netherton, dermatitis atópica, psoriasis, eccema y síndrome de piel descamada, preferentemente síndrome de Netherton. De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende SMB28 y SMB33 en la que dichas patologías de la piel pertenecen al grupo que consiste en síndrome de Netherton, psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica, preferentemente síndrome de Netherton.

35

El compuesto CFL33 es adecuado para su uso relacionado con el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel tales como síndrome de Netherton, dermatitis atópica, psoriasis, eccema y síndrome de piel descamada, preferentemente síndrome de Netherton.

40

El compuesto CFL33 es adecuado para su uso relacionado con el tratamiento con la prevención de trastornos de la piel tales como síndrome de Netherton, psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica, preferentemente síndrome de Netherton.

El compuesto seleccionado entre el grupo que comprende SMB28 y SMB33 es adecuado para su uso relacionado con el tratamiento a la prevención de trastornos de la piel tales como síndrome de Netherton, dermatitis atópica, psoriasis, eccema y síndrome de piel descamada, preferentemente síndrome de Netherton.

45

El compuesto seleccionado entre el grupo que comprende SMB28 y SMB33 es adecuado para su uso relacionado con el tratamiento a la prevención de trastornos de la piel tales como síndrome de Netherton, psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica, preferentemente síndrome de Netherton.

50 **Figura 1:** esta figura presenta la cascada de activación que implica calicreínas. En el síndrome de Netherton, LEKTI pierde su facultad de controlar eficazmente KLK5, conduciendo a una descamación anómala de la piel debido a un aumento de la degradación de las proteínas corneodesmosomas. Los inhibidores sintéticos son propensos a controlar la doble función de KLK5, que es la degradación directa y la activación de otras proteasas, KLK7 y KLK14, activando esta la proelastasa.

55 La **Figura 2** y la **figura 3** presentan la viabilidad celular de queratinocitos humanos normales después de tratamiento con ciertos compuestos de la presente invención, respectivamente a 1  $\mu$ M (figura 2) y 10  $\mu$ M (figura 3).

La **Figura 4** muestra la media +/- SD de la expresión de los genes diana con respecto a la expresión del gen constitutivo: (A) TSLP, (B) IL-8, (C) TNF- $\alpha$ , (D) MDC y (E) TARC.

## Ejemplos

### Ejemplo 1: síntesis de CFL33, 2-oxo-2H-1-benzopirán-3-carboxilato de isoquinolin-1-ilo

5 Se calentaron reflujo 1,0 g de ácido 2-oxo-2H-1-benzopirán-3-carboxílico disponible en el mercado y 10 ml de cloruro de tionilo durante 3 h. La solución resultante se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en 10 ml de tolueno anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Las dos últimas etapas se repitieron dos veces. El residuo se dispersó en 10 ml de dioxano. A esta suspensión se añadieron 1-hidroxiquinoleína (1,1 eq) y  
10 piridina anhidra (1,1 eq). Después de 90 min de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se solubilizó en cloroformo y la fase orgánica se lavó tres veces con HCl 0,1 N, y a continuación se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se recristalizó en acetato de etilo.

Sólido de color blanco; p.f. 197-200 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-d<sub>6</sub>: 6,87 (d, 1H, 4-H isoquin.), 7,47 (t, 1H, 6-H cumar.), 7,52 (d, 1H, 8-H cumar.), 7,58 (t, 1H, 7-H isoquin.), 7,75 (m, 2H, 7-H cumar. + 5-H isoquin.), 7,84 (m, 2H, 6-H + 3-H isoquin.), 7,93 (d, 1H, 5-H cumar.), 8,16 (d, 1H, 8-H isoquin.), 8,56 (s, 1H, 4-H cumar.).

### Ejemplo 1.2: síntesis de SMB28, 6-acetoximetil-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-carboxilato de 2-yodofenilo

20 A la suspensión del cloruro de ácido de ácido 6-acetoximetil-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-carboxílico (4 mmol) obtenida de acuerdo con Pochet y col. (Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 1489) en dioxano anhidro (10 ml) se añadieron 2-yodofenol (5 mmol) y piridina (0,4 ml). Después de 12 h de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en metanol. 1. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó. El sólido se cristalizó en acetato de etilo (45 %); pf: 156-158 °C.

### Ejemplo 1.3: síntesis de SMB33, 6-acetoximetil-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-carboxilato de 2-cianofenilo

25 A la suspensión del cloruro de ácido de ácido 6-acetoximetil-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-carboxílico (4 mmol) obtenida de acuerdo con Pochet y col. (Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 1489) en dioxano anhidro (10 ml) se añadieron 2-cianofenol (5 mmol) y piridina (0,4 ml). Después de 12 h de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en metanol. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó. El sólido se cristalizó en acetato de etilo (40 %); pf: 181-183 °C.

### Ejemplo 2: Resultados biológicos, ensayos enzimáticos y de inhibición

30 En los ejemplos que se describen a continuación:

- DMSO significa "dimetilsulfóxido";
- Tris-HCl significa "tris(hidroximetil)aminometano, cloruro de hidrógeno";
- Tween 20 se refiere a polisorbato 20 o monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán;
- El número de Hill proporciona una forma de cuantificar la unión de un ligando a una macromolécula.

35 Se determinaron las actividades de las calicreínas KLK5, KLK7 y KLK14 por monitorización de la hidrólisis del sustrato fluorogénico apropiado ( $\lambda_{exc} = 355$ ,  $\lambda_{em} = 460$  nm) durante 15 min a 37 °C en presencia de calicreína sin tratar (control) o calicreína que se había incubado con un compuesto de ensayo. El sustrato y los compuestos se disolvieron previamente en DMSO, manteniendo constante la concentración de disolvente final en un 2 % (v/v) (KLK 5 y 14), y un 4 % (v/v) (KLK7). La composición de los tampones de actividad (pH 8,0) fue Tris-HCl 100 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,01 % (v/v) para el ensayo de KLK5, y Tris-HCl 100 mM, NaCl 1 M, Tween 20 al 0,01 % (v/v) en los ensayos de KLK 7 y 14.

40 Las concentraciones finales fueron 0,6 nM (KLK5) y 100  $\mu$ M (Boc-Val-Pro-Arg-AMC) (ensayo de KLK5), 8 nM (KLK7) y 40  $\mu$ M (Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, AMC: 7-amino-4-metil-cumarina) (ensayo de KLK7), y 0,17 nM (KLK14) y 10  $\mu$ M (Boc-Val-Pro-Arg-AMC) (ensayo de KLK14). Usando el sustrato apropiado, se sometieron a ensayo los compuestos de cumarina (0,01-100  $\mu$ M) por duplicado para cada concentración de inhibidor para detectar su potencial inhibidor. La enzima y los inhibidores se incubaron durante 15 min antes de la determinación de la actividad enzimática. Se consideró que las tasas iniciales determinadas en los experimentos de control ( $V_0$ ) eran un 100 % de la actividad de peptidasa; se consideró que las tasas iniciales por debajo de un 100 % eran inhibiciones. La actividad inhibidora de los compuestos se expresó como el valor de  $CI_{50}$  (concentraciones de inhibidor que dan un 50 % de inhibición). Los valores de  $CI_{50}$  se calcularon por ajuste de los datos experimentales a la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \times (1 - V_i/V_0) = 100 [I]_0/(CI_{50} + [I]_0),$$

o la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 [I]_0^{nH}/(CI_{50}^{nH} + [I]_0^{nH}),$$

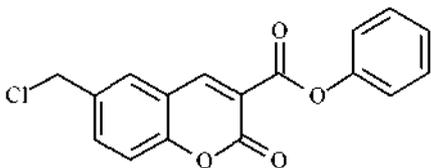
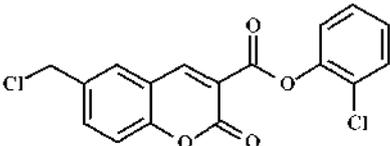
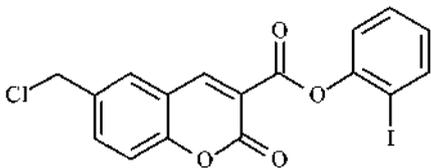
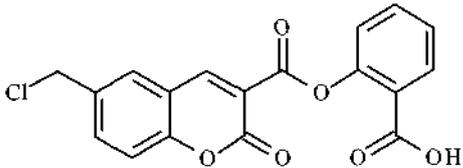
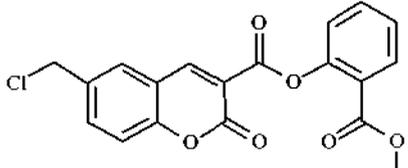
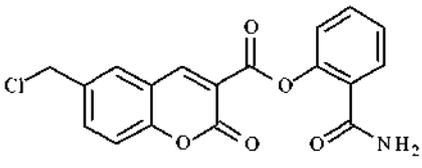
$n_H$  es el número de Hill.

### Ejemplo 3: Caracterización de la reversibilidad de la inhibición

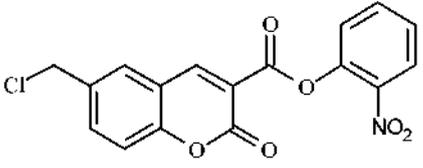
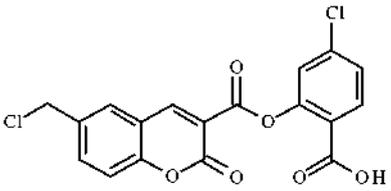
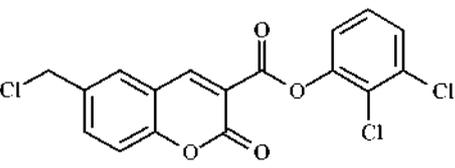
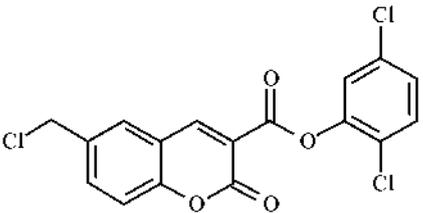
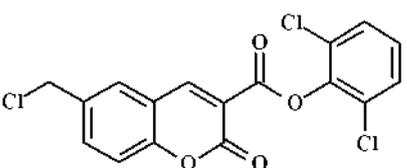
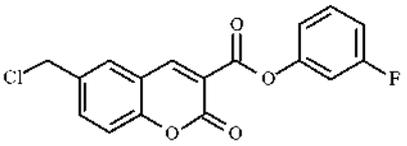
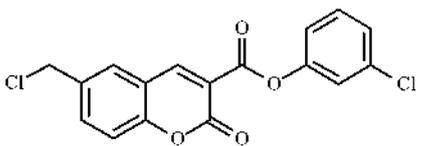
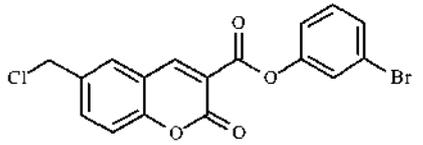
5 Para examinar la naturaleza covalente putativa de la inhibición mediante cumarinas, se monitorizó el porcentaje de inhibición en función del tiempo; se detectó una reactivación enzimática putativa con hidroxilamina. Las mezclas de reacción que contenían la enzima inhibida se trataron con hidroxilamina 0,5 M a pH 7,5 y 37 °C durante 30 min. La actividad enzimática de las alícuotas se monitorizó y se comparó con un control. La reactivación rápida en presencia de hidroxilamina indicó la formación de una acil-enzima estable; la ausencia de reactivación estaba de acuerdo con una inactivación suicida.

10 Los resultados obtenidos para los compuestos de la invención se muestran en la tabla A. Los ensayos se realizaron a 37 °C después de 15 min de incubación a pH 8. En esta tabla, "NI" significa no inhibidor y ND no determinado.

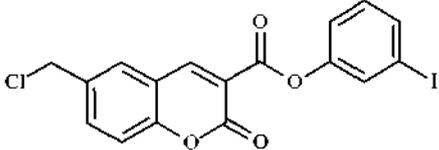
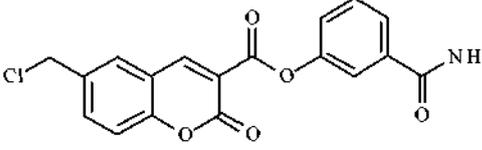
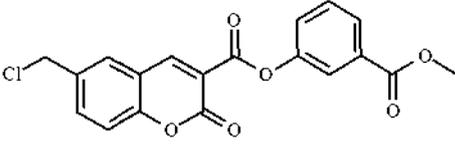
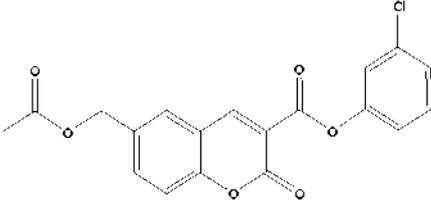
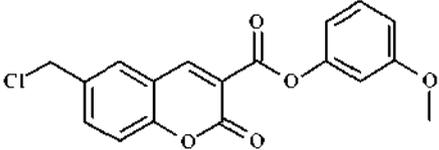
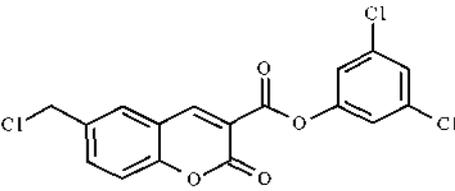
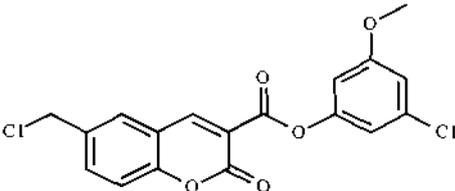
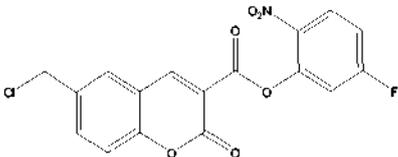
**TABLA A**

molécula	nombre	CI <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición		
		KLK5	KLK7	KLK14
	<b>MFS7</b>	26 % (50 μM)	0,235 ± 0,009	45 % (100 μM)
	<b>MFS36</b>	50 % (100 μM)	<b>0,209 ± 0,006</b>	100 % (100 μM)
	<b>LP15</b>	NI	<b>1,9 ± 0,1</b>	37 % (100 μM)
	<b>IK11</b>	37,4 % (50 μM)	<b>63 % (100 μM)</b>	43 ± 4
	<b>IK1</b>	<b>26,3 ± 1,4</b>	<b>2,760,1</b>	38 ± 5
	<b>IK3</b>	NI	NI	77 % (100 μM)

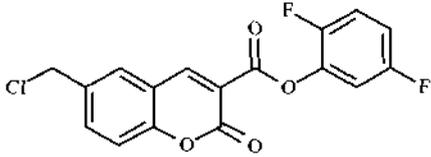
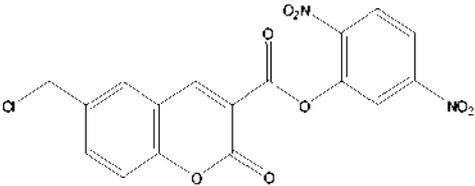
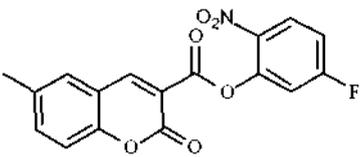
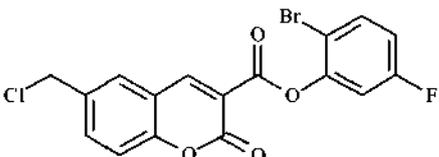
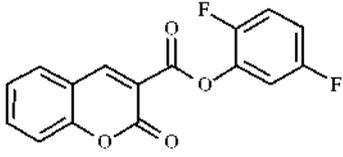
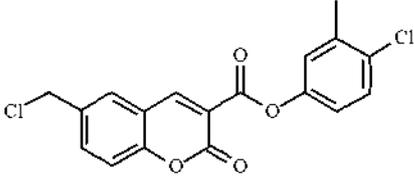
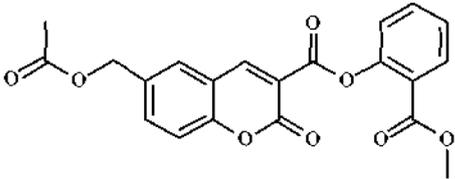
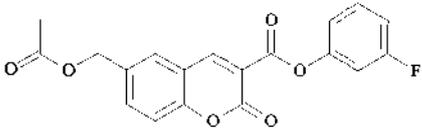
(continuación)

molécula	nombre	CI <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición		
		KLK5	KLK7	KLK14
	LP60	112 ± 6	1,44 ± 0,02	46 % (100 μM)
	IK5	36,9 ± 4,2	5,8 ± 0,2	89 ± 10
	LP73	NI	0,063 ± 0,004	NI
	LP74	1,3 ± 0,2	0,195 ± 0,024	54 ± 6 μM
	LP72	59 ± 9	0,495 ± 0,037	50 % (100 μM)
	LP51	26 % (50 μM)	0,25 ± 0,01	30 % (100 μM)
	LP8	49 % (100 μM)	0,103 ± 0,005	40 % (100 μM)
	LP53	34 % (50 μM)	0,065 ± 0,003	41 % (100 μM)

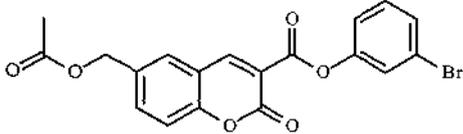
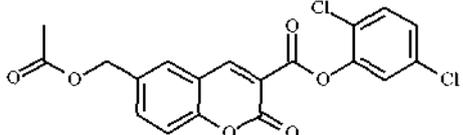
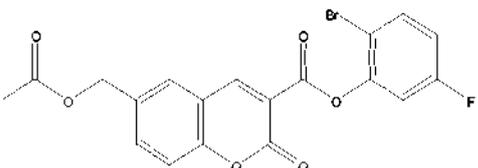
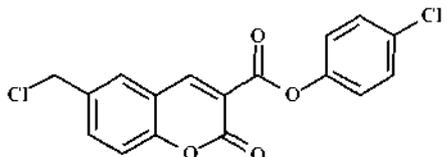
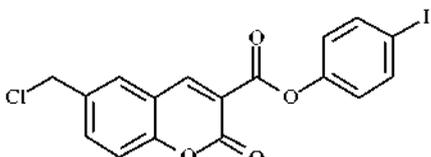
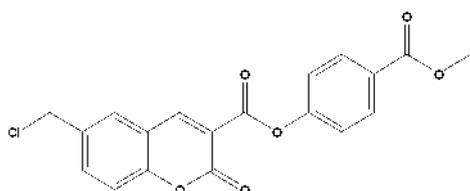
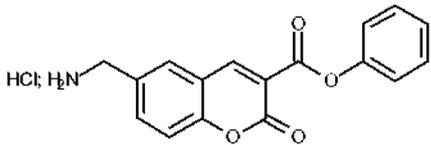
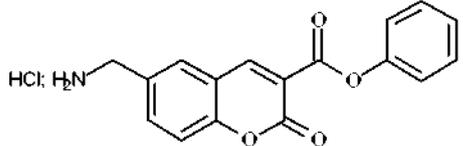
(continuación)

molécula	nombre	CI <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición		
		KLK5	KLK7	KLK14
	LP14	48 % (100 μM)	<b>0,077 ± 0,003</b>	70 % (100 μM)
	IK4	<b>21,6 ± 5</b>	<b>7,8 ± 0,6</b>	<b>30 ± 8</b>
	IK2	NI	<b>0,68 ± 0,01</b>	67 % (100 μM)
	LP46	31 % (50 μM)	ND	31 ± 6
	LP55	NI	<b>8,4 ± 0,2</b>	NI
	LP75	<b>80 ± 8</b>	<b>0,136 ± 0,012</b>	NI
	LP61	NI	<b>0,130 ± 0,005</b>	NI
	CFL16	40 % (100 μM)	<b>0,9 ± 0,4</b>	73 % (100 μM)

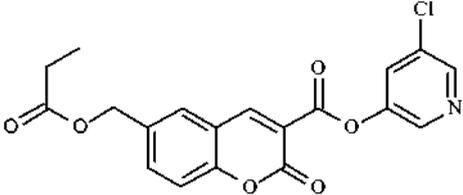
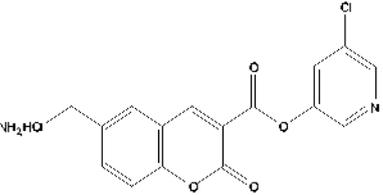
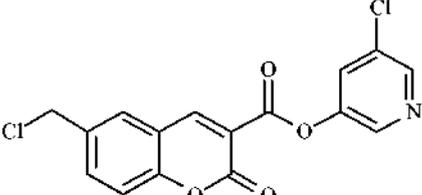
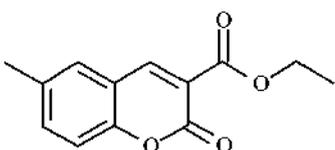
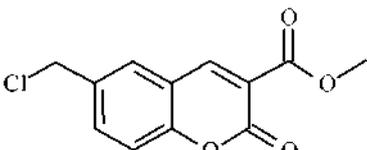
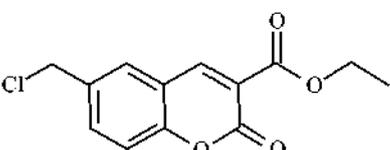
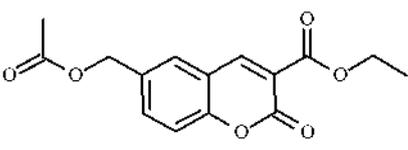
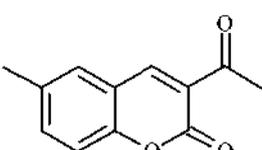
(continuación)

molécula	nombre	CI <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición		
		KLK5	KLK7	KLK14
	<b>CFL5</b>	35 % (100 μM)	<b>0,50 ± 0,04</b>	<b>39 ± 4</b>
	<b>CFL21</b>	[121 ± 5]	22 % (100 μM)	43 % (100 μM)
	<b>CFL25</b>	<b>44 ± 10</b>	ND	<b>68 ± 9</b>
	<b>CFL15</b>	47 % (100 μM)	<b>0,352 ± 0,055</b>	45 % (100 μM)
	<b>CFL7</b>	NI	33 % (100 μM)	<b>33 % (100 μM)</b>
	<b>MFS35</b>	NI	55 % (100 μM)	71 % (100 μM)
	<b>IK8</b>	≈ 40	<b>64,3 ± 2,7</b>	<b>64 % (100 μM)</b>
	<b>IK10</b>	23 % (50 μM)	NI	NI

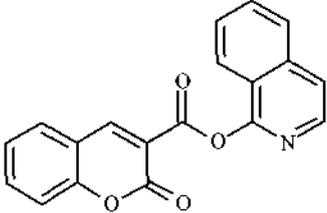
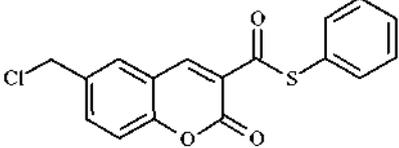
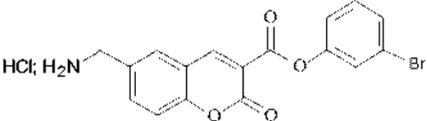
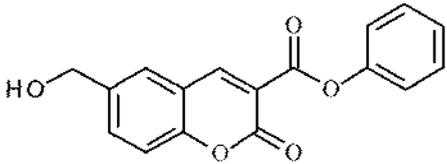
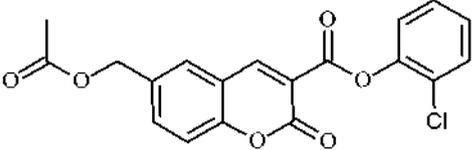
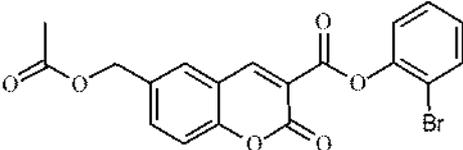
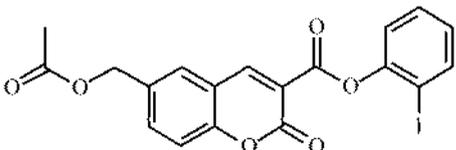
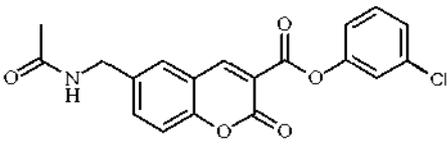
(continuación)

molécula	nombre	CI <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición		
		KLK5	KLK7	KLK14
	IK9	22 % (50 μM)	NI	NI
	CFL4	NI	5,01 ± 0,4	60 % (50 μM)
	CFL17	NI	33 % (100 μM)	50 % (50 μM)
	LP7	NI	0,463 ± 0,007	NI
	LP16	NI	47 % (50 μM)	NI
	IK13	NI	34 % (100 μM)	72 % (100 μM)
	LP71	182 ± 14	NI	NI
	LP18	78 ± 12	4,9 ± 0,3	30 ± 2

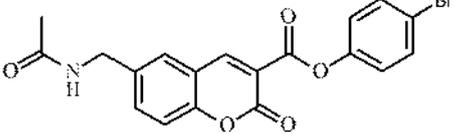
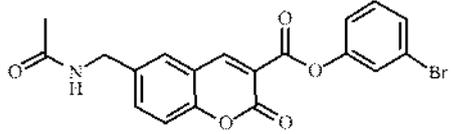
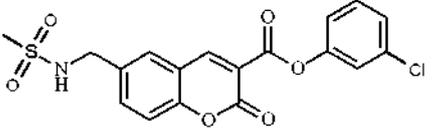
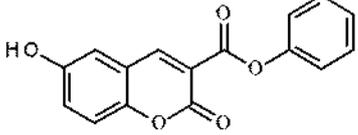
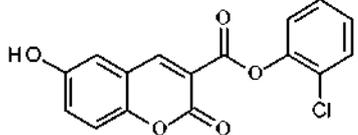
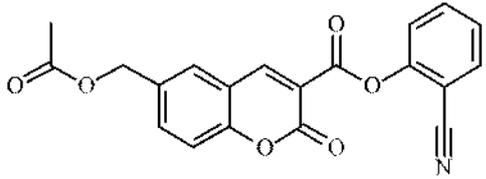
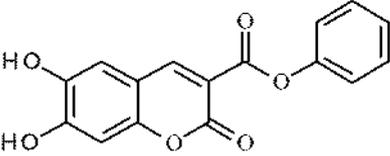
(continuación)

molécula	nombre	CI <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición		
		KLK5	KLK7	KLK14
	<b>LP42</b>	22 % (50 μM)	52 % (100 μM)	<b>NI</b>
	<b>LP76</b>	30 % (50 μM)	<b>25 % (50 μM)</b>	<b>35 % (50 μM)</b>
	<b>LP2</b>	<b>NI</b>	<b>0,128 ± 0,030</b>	<b>NI</b>
	<b>D5</b>	90 % (100 μM)	61 % (100 μM)	38 % (100 μM)
	<b>MFS2</b>	54 ± 2	26,8 ± 1,5	73 ± 14
	<b>MFS3</b>	39 % (50 μM)	20,9 ± 0,9	48 % (100 μM)
	<b>LP43</b>	49 % (100 μM)	30 % (100 μM)	49 % (100 μM)
	<b>D9</b>	<b>80 % (100 μM)</b>	<b>NI</b>	40 % (100 μM)

(continuación)

molécula	nombre	CI <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición		
		KLK5	KLK7	KLK14
	<b>CFL33</b>	<b>7,0 ± 0,4</b>	NI	61 % (100 μM)
	<b>LP41</b>	32 % (100 μM)	<b>0,39 ± 0,03</b>	67 % (100 μM)
	<b>IK48</b>	27 % (50 μM)	9,7 ± 1,3	32 % (50 μM)
	<b>MH30</b>	25 % (50 μM)	33,2 ± 1,4	32 % (50 μM)
	<b>SMB27</b>	NI	42 % (50 μM)	27 % (50 μM)
	<b>SMB26</b>	NI	52 % (10 μM)	NI
	<b>SMB28</b>	NI	82,2 ± 13,2	NI
	<b>IK53</b>	NI	54 % (10 μM)	NI

(continuación)

molécula	nombre	CI <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición		
		KLK5	KLK7	KLK14
	<b>MH52</b>	NI	58 % (10 μM)	NI
	<b>IK49</b>	NI	54 % (10 μM)	NI
	<b>MH24</b>	NI	33,2 ± 1,4	42 % (50 μM)
	<b>MH8</b>	NI	25 % (50 μM)	NI
	<b>MH14</b>	NI	35 % (50 μM)	NI
	<b>SMB33</b>	NI	NI	27 % (50 μM)
	<b>MH22</b>	32 % (50 μM)	100 % (50 μM)	85 % (50 μM)

Los derivados de cumarina enumerados en la tabla B presentan una actividad selectiva frente a KLK5, KLK7 y KLK14.

5 El umbral de inhibición aceptable corresponde a un 30 % 100 μM.

**TABLA B**

Enzima	Molécula
KLK5	LP12, LP71, CFL33, IK9, IK10, D9
KLK7	LP2, LP42, LP51, LP55, LP72, LP74, MFS7, CFL15, SMB26, SMB28, IK53, MH52, IK49, MH8, MH14

(continuación)

Enzima	Molécula
KLK14	LP65, MFS35, CFL21, CFL17, IK3, IK13, SMB33

#### **Ejemplo 4: Citotoxicidad en queratinocitos humanos usando el ensayo de citotoxicidad de Captación de Rojo Neutro (NRU)**

5 El procedimiento de ensayo de citotoxicidad NRU es un ensayo quimiosensible de supervivencia/viabilidad celular en base a la capacidad de las células viables para incorporar y unir rojo neutro (NR), un colorante supravital. NR es un colorante catiónico débil que penetra fácilmente las membranas celulares mediante difusión no iónica y se acumula de forma intracelular en los lisosomas. Las alteraciones de la superficie celular o la membrana lisosómica sensible  
10 conducen a fragilidad lisosómica y otros cambios que gradualmente se vuelven irreversibles. Tales cambios causados por la acción de xenobióticos dan como resultado una disminución de captación y unión de NR. De ese modo, es posible distinguir entre células viables, dañadas, o muertas, que es la base de este ensayo. Después de tratamiento con los inhibidores de molécula pequeña, la captación de NR se puede medir mediante espectrofotometría a  $540 \pm 10$  nm.

#### **Día 0: preparación celular**

15 Se siembran queratinocitos de personas sanas o pacientes con síndrome de Netherton con una densidad de 4000 células en 125  $\mu$ l de medio por pocillo en placas de 96 pocillos.

El medio de cultivo está hecho de:

- mitad de medio de Green completo: 60 % (Medio Eagle Modificado por Dulbecco), 30 % de Ham's F12, 10 % de FCS, adenina 180 mM, 5  $\mu$ g/ml de insulina, 0,4  $\mu$ g/ml de hidrocortisona, toxina del cólera 10 nM, triyodotironina 2  
20 nM, 10 ng/ml de EGF recombinante humano, 100 U/ml de penicilina G/estreptomicina.
- mitad de medio basal (Epilife - Cascade Biologics) que permite el cultivo de queratinocitos con alimentadores.

#### **2- Día 2: tratamiento celular**

Después de la siembra, las células se incuban durante 48 horas en las siguientes condiciones experimentales:  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ , 90 %  $\pm$  5,0 % de humedad, y 5 %  $\pm$  1 % de  $\text{CO}_2$ /aire. Este período de incubación permite la recuperación y  
25 adherencia celular y la progresión a la fase de crecimiento exponencial. Se preparan soluciones de inhibidores 2 veces más concentradas de lo deseado. Se añaden 125  $\mu$ l de estas soluciones a los pocillos sin cambiar o retirar el medio (125  $\mu$ l).

Se prepara un control con el vehículo solo (DMSO).

Se usa un mínimo de 3 pocillos por cada condición experimental.

#### **3- Día 4: medición de NRU**

48 horas después del comienzo del tratamiento, se retira cuidadosamente el medio (que contiene el inhibidor sometido a ensayo) y se aclaran las células con mucho cuidado con 250  $\mu$ l de PBS calentado previamente. Se añaden 250  $\mu$ l de medio NR y se incuban ( $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ , 90 %  $\pm$  5 % de humedad, y 5,0 %  $\pm$  1 % de  $\text{CO}_2$ /aire) durante  $3 \pm 0,1$  h. El medio NR es el medio de cultivo que contiene 33  $\mu$ g/ml de NR. Después de la incubación, se  
35 retira el medio NR, y se aclaran cuidadosamente los pocillos con 250  $\mu$ l de PBS calentado previamente.

Se decanta y se seca el PBS de la placa.

Se añaden exactamente 100  $\mu$ l de solución NR Desorb (50 % de ETOH/1 % de ácido acético) a los pocillos, incluidos los blancos.

Se agita la microplaca rápidamente en un agitador de placas de microtitulación durante 20-45 min para extraer el NR de las células y formar una solución homogénea. Las placas se deberían proteger de la luz usando una tapa durante la agitación.  
40

Las placas se deberían dejar reposar durante al menos cinco minutos después de la retirada del agitador de placas. Se mide la absorción (dentro de 60 minutos después de la adición de la solución NR Desorb) de la solución coloreada resultante a  $540 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$  en un lector de placas de microtitulación (espectrofotómetro), usando el blanco como referencia.  
45

#### **4- Análisis de datos**

Los experimentos se realizan tres veces en tres días diferentes para cada inhibidor.

El cálculo de la viabilidad celular expresado como NRU se realiza para cada concentración de inhibidor sometido a ensayo usando el valor medio de NRU de los tres valores repetidos para cada concentración. Este valor se compara con el valor medio de NRU de todos los valores del vehículo. A continuación se expresa la viabilidad celular relativa como porcentaje del control de vehículo sin tratar (DMSO).

#### 5 Ejemplo 5: Viabilidad celular

Se sembraron queratinocitos humanos normales en una placa de cultivo celular de 96 pocillos. Con un 20 % de confluencia, se añadieron las moléculas al medio de cultivo y se incubaron durante 48 h. Se añadió medio rojo neutro a cada pocillo para un período de incubación de 3 h, y a continuación se extrajo el colorante con solución de etanol acidificada. Los datos (figuras 2 y 3) representan la viabilidad celular media después del tratamiento +/- SD en comparación con la viabilidad media de las células tratadas con el vehículo solo (DMSO). Los datos representan el valor medio de 5 experimentos individuales.

No se observó ninguna citotoxicidad perceptible en los queratinocitos normales humanos a 1 y 10  $\mu$ M cuando se sometieron a ensayo usando el ensayo de captación de rojo neutro para LP7, LP14, LP41, LP53, LP55, LP61, LP73, LP76, MFS7, MFS33, CFL5, CFL33, IK2 y IK4.

15 Se observó toxicidad para IK3 a 1 y 10  $\mu$ M alcanzando un  $16,09 \pm 8,32$  % a 1  $\mu$ M y un  $47,1 \pm 4,43$  % a 10  $\mu$ M.

#### Ejemplo 6: Efecto inhibidor de los compuestos de la invención en la expresión de moléculas proalérgicas e inflamatorias en queratinocitos de pacientes con síndrome de Netherton

##### 1- Preparación celular:

20 Se sembraron 250.000 queratinocitos de un paciente con síndrome de Netherton (NSK) en placas de 6 pocillos en 2 ml de un medio hecho de: (a) mitad de medio de Green completo: 60 % (Medio Eagle Modificado por Dulbecco), 30 % de Ham's F12, 10 % de FCS, adenina 180 mM, 5  $\mu$ g/ml de insulina, 0,4  $\mu$ g/ml de hidrocortisona, toxina del cólera 10 nM, triyodotironina 2 nM, 10 ng/ml de EGF recombinante humano, 100 U/ml de penicilina G/estreptomicina; (b) mitad de un medio basal (Epilife - Cascade Biologics).

25 Cuando se consiguió la confluencia, las células se lavaron 5 veces con PBS y se añadieron 2 ml de medio de Green completo sin FCS (suero de ternera fetal) por pocillo.

##### 2- Tratamiento de células con inhibidores:

Se añadieron inhibidores al medio de cultivo 24 h después de renovar el medio.

##### 3- Detención del cultivo celular y extracción de ARN 72 h después de comenzar el tratamiento

30 Se retiró del sobrenadante y las células se lavaron una vez con PBS.

Se añadieron 350  $\mu$ l de tampón de lisis RLT (Mini Kit QIAGEN) +  $\beta$ -mercapto-etanol (0,1 %) por pocillo para extraer ARN total. El lisado celular se mantuvo a -80 °C antes de la extracción de ARN (Mini Kit QIAGEN).

##### 4- Medición de la actividad inhibidora de KLK5

35 En este ensayo en células se evaluó la actividad de KLK5 mediante un procedimiento indirecto. De hecho KLK5 induce la expresión de TSLP (linfopoyetina del estroma tímico), TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) e IL-8 (interleuquina 8). Si se inhibe la actividad de KLK5, se reducirá la expresión de estas citoquinas.

Se comparó la cantidad relativa de transcritos de TSLP, TNF- $\alpha$  e IL-8 [con respecto al gen constitutivo de HPRT (hipoxantina fosforibosiltransferasa 1)] entre células tratadas y no tratadas con los inhibidores. La proporción "tratado/no tratado" con respecto al gen constitutivo refleja la inhibición de KLK5.

40 Otros dos genes mostraron un aumento de expresión en NSK, es decir MDC (citoquina derivada de macrófagos o CCL22) y TARC (quimioquina regulada por timo y activación o CCL17). Su expresión también se estudió incluso aunque aún no se conozca su mecanismo de inducción.

##### 5- Resultados

45 El efecto de LP73 y CFL33 en la expresión de las citoquinas proalérgicas e inflamatorias descritas se analizó en queratinocitos de dos pacientes diferentes de NS. Cada experimento se realizó dos veces (figura 4).

LP73 a una dosis de 1  $\mu$ M inhibió significativamente la expresión de TSLP ( $p = 0,0088$ ), IL-8 ( $p = 0,0269$ ), TNF- $\alpha$  ( $p = 0,0004$ ), MDC ( $p < 0,0001$ ) y TARC ( $p = 0,0004$ ) mientras que a una dosis de 10  $\mu$ M, solo inhibió la expresión de TSLP ( $p = 0,002$ ) y TARC ( $p = 0,0461$ ).

50 CFL33 a una dosis de 1  $\mu$ M solo inhibió significativamente la expresión de IL-8 ( $p = 0,0309$ ), MDC ( $p < 0,0001$ ) y TARC ( $p = 0,0078$ ).

**Ejemplo 7: Evaluación de la eficacia de los derivados de cumarina de la invención en las patologías de la piel psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica**

5 Para analizar si los derivados de cumarina tienen eficacia en las patologías de la piel psoriasis, eccema atópico y dermatitis de contacto alérgica, se realizaron zimografías *in situ* en secciones de piel. La actividad de proteasa total se puede visualizar, así como las actividades específicas de KLK5 y KLK7, directamente en el tejido.

10 La zimografía *in situ* permite el estudio de la actividad de proteasa en tejido. Se incuban secciones de piel de piel lesionada en presencia, o no, del compuesto sometido a ensayo y se incuban O/N con un sustrato específico acoplado a un fluorocromo (se puede usar caseína como sustrato para evaluar la actividad total de proteasa o se pueden usar sustratos específicos de KLK5 y KLK7 para evaluar las actividades de KLK5 y KLK7). Cuando el sustrato se escinde, se libera el fluorocromo. A continuación se analiza la inhibición de la liberación de fluorocromo y se cuantifica mediante análisis con microscopio confocal.

15 El protocolo es el siguiente: se aclaran secciones congeladas de piel lesionada (5 µm de espesor) con una solución de lavado (Tween 20 al 2 % en PBS, 2 min, seguido de 5 min en PBS) y se incuban o no con el compuesto sometido a ensayo y se incuban a 37 °C durante una noche con 100 µl de caseína BODIPY FL (10 µg/ml) usando el kit de ensayo EnzChek Ultra Protease (Invitrogen) en Tris-Cl 100 mM, pH 8, con el fin de visualizar la actividad de proteasa global.

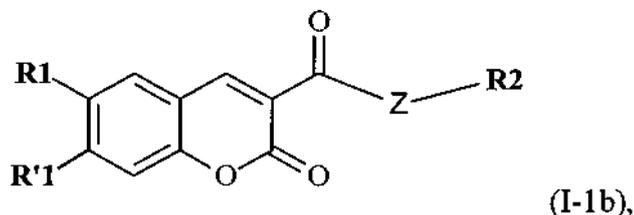
20 Para evaluar las actividades de KLK5 y KLK7, las secciones de criostato después de incubación o no con el compuesto sometido a ensayo, se incuban en las mismas condiciones con 100 µl de Boc-Val-Pro-Arg-AMC o Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC (Sigma-Aldrich) a 100 µM y 40 µM respectivamente en Tris 50 mM, CaCl<sub>2</sub> 10 mM para la detección de actividad de tipo tripsina (KLK5) y de tipo quimiotripsina (KLK7), respectivamente.

Después de incubación durante una noche a 37 °C con el sustrato, las secciones se aclaran con solución de PBS y se visualizan con el microscopio invertido de gama alta Axiovert 200 (Zeiss) para las actividades de KLK5 y KLK7 y Leica TCS SP5 AOBS para la actividad de proteasa global. Las imágenes se analizan con el software Image J.

25 En los derivados de cumarina que inhiban las actividades de KLK5 y KLK7, se observará una disminución de la liberación del fluorocromo.

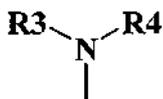
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I-1b):

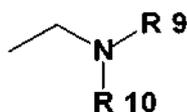


en la que

- 5     ♦ Z representa O o S,  
 ♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:
- un hidrógeno
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido, o no, con un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - 10    - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo,
  - un grupo -CH<sub>2</sub>-O-CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - 15    - un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
  - una amina



- 20    o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no, y
- un grupo



- o una sal del mismo, en la que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:
- 25    ◦ hidrógeno,
  - un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
  - -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - -SO<sub>2</sub>-R11 en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,
- ♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno,
- 30    con la condición de que R'1 representa hidrógeno cuando R1 no representa un grupo -O-R13, y
- ♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 35    - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
  - un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
  - un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con
  - un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -NO<sub>2</sub>,
- un grupo -CN,
- una combinación de los anteriores,

5

y

10

- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

15

con la condición de que

\* si R1 = H, entonces R2 solo puede representar un isoquinolinilo o un fenilo sustituido con dos halógenos, y

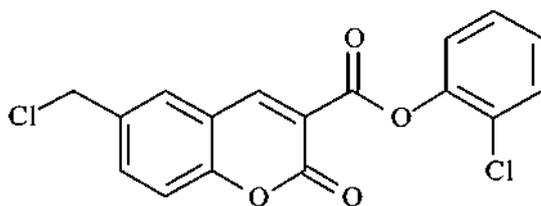
20

\* si R1 ≠ H, si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

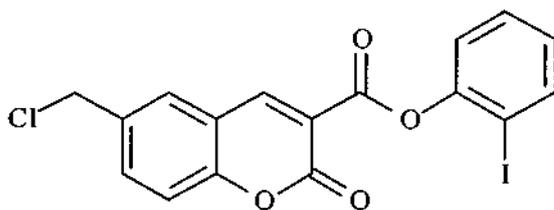
para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la caliceína, preferentemente al menos un miembro de la familia de la caliceína que pertenece al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14,

25

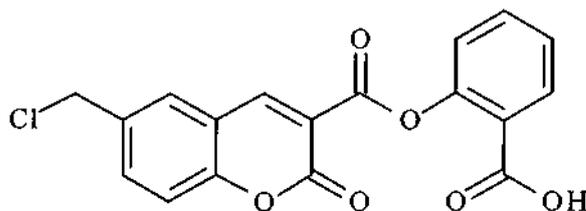
perteneciendo dichas patologías al grupo que consiste en síndrome de Netherton y eccema atópico, perteneciendo dicho compuesto en particular al grupo que consiste en:



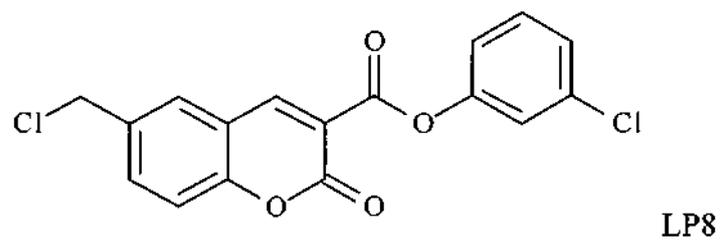
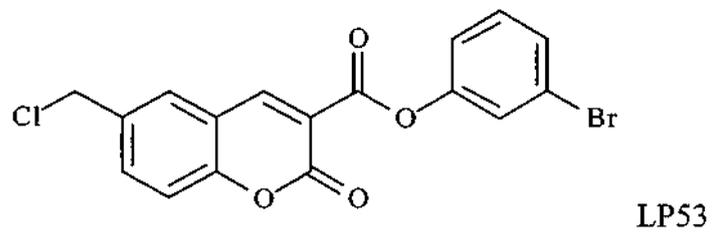
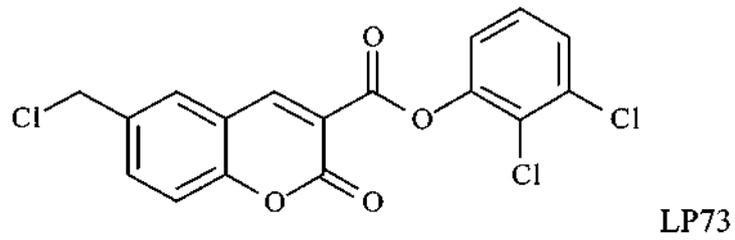
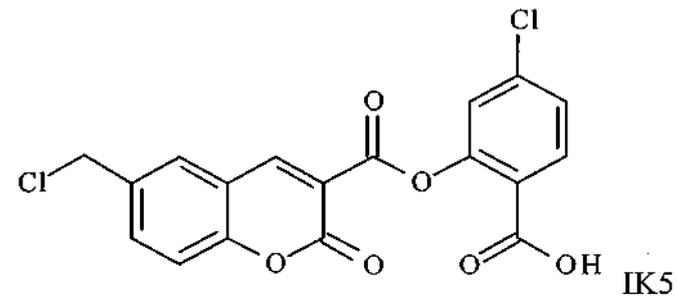
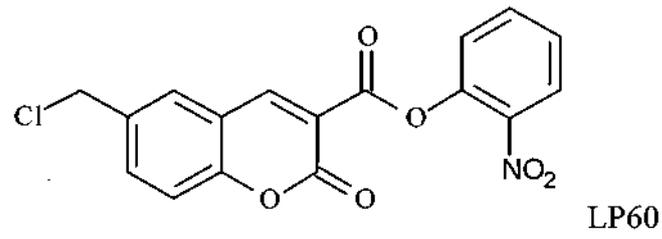
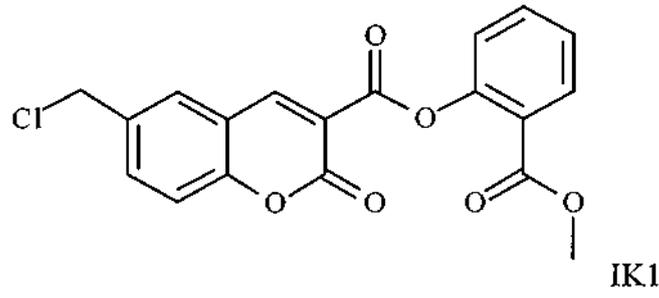
MFS36

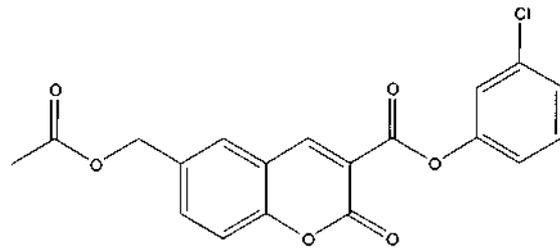


LP15

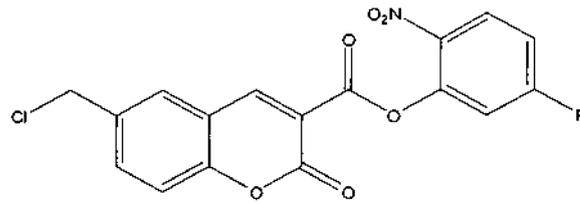


IK11

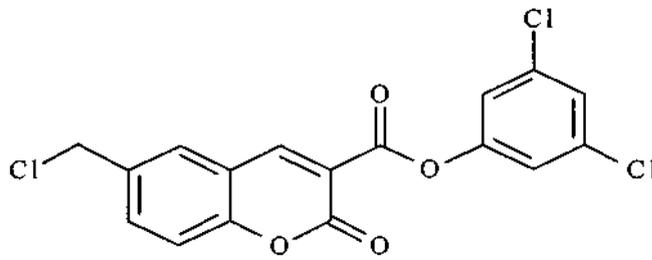




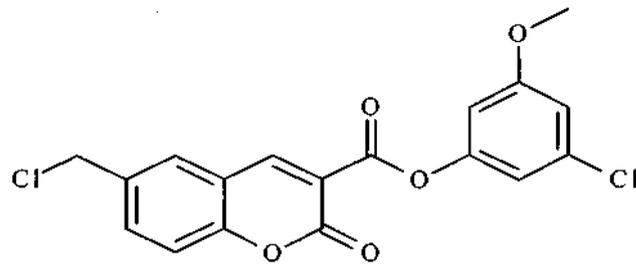
LP46



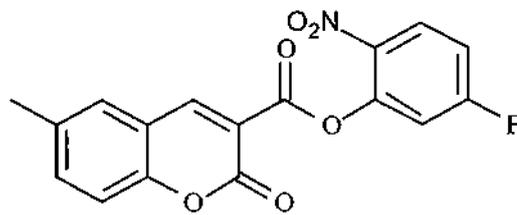
CFL16



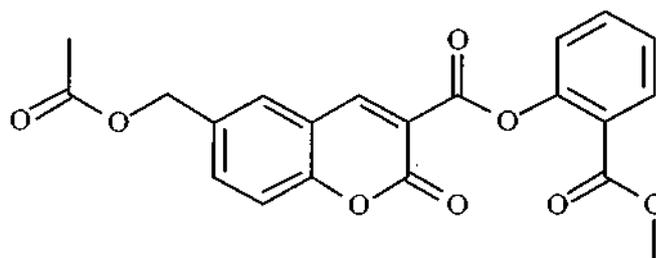
LP75



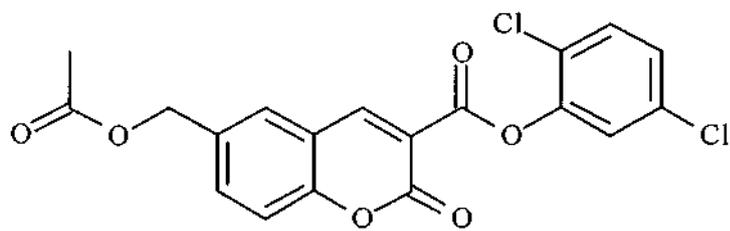
LP61



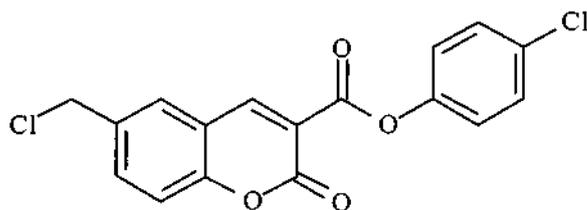
CFL25



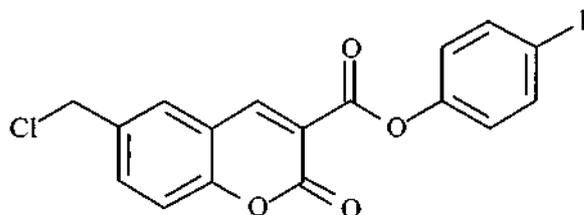
IK8



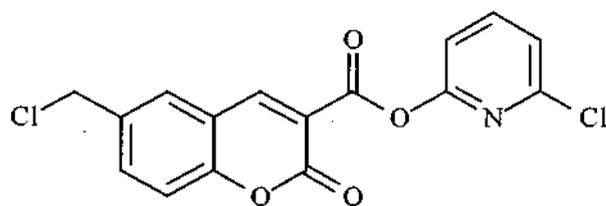
CFL4



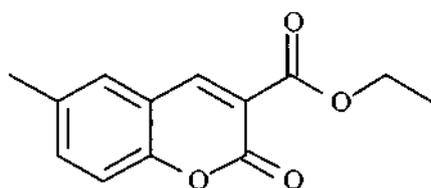
LP7



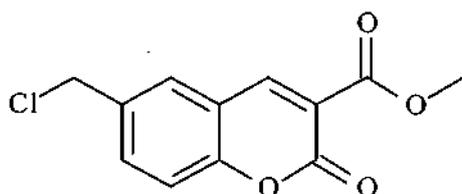
LP16



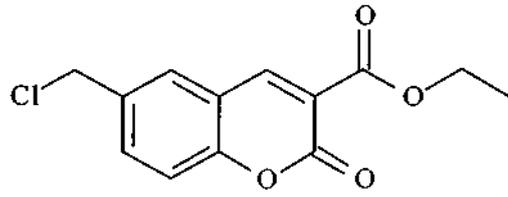
LP18



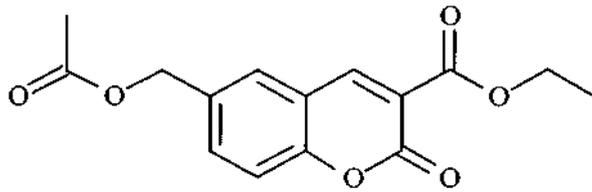
D5



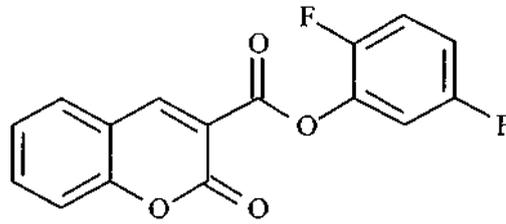
MFS2



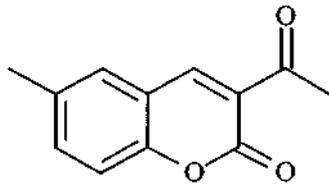
MFS3



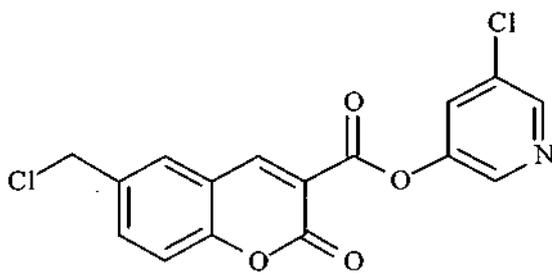
LP43



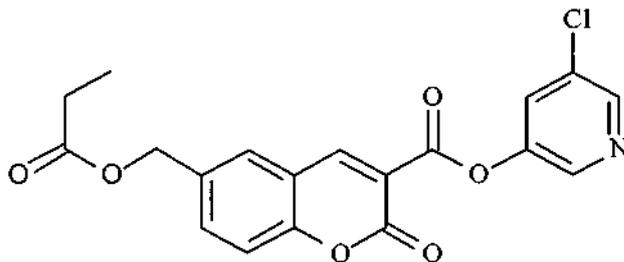
(CFL7),



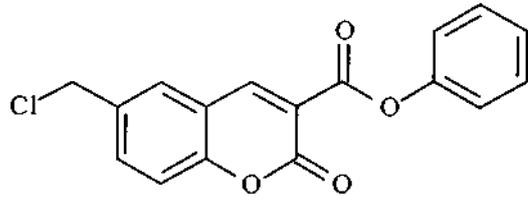
(D9),



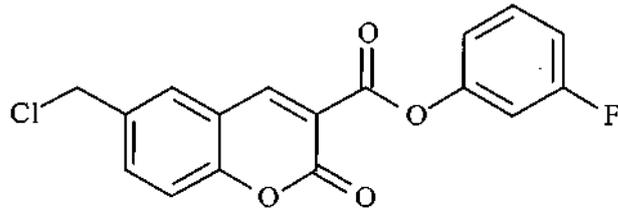
(LP2)



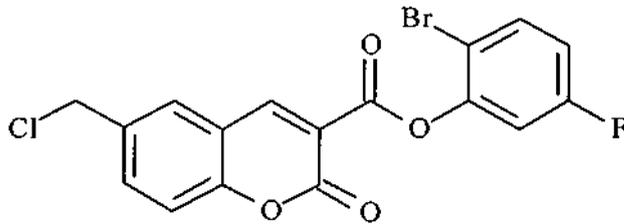
(LP42)



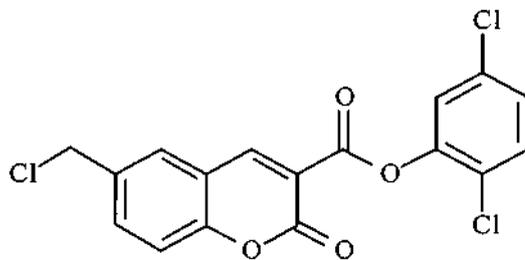
(MFS7)



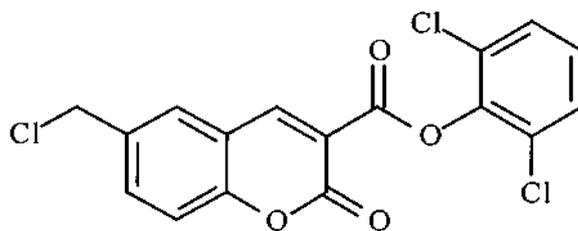
(LP51)



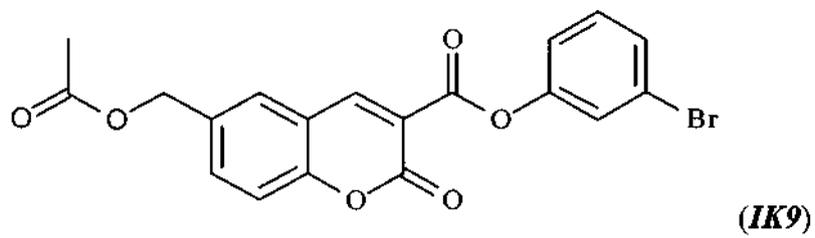
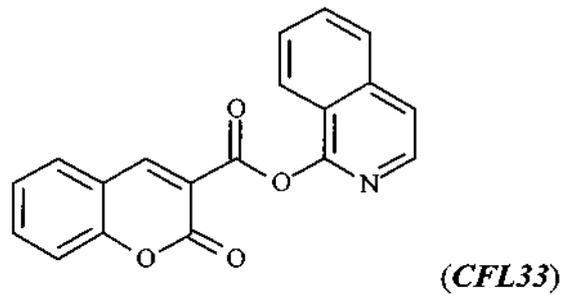
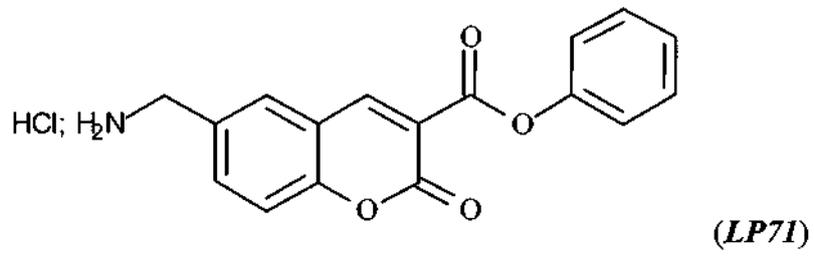
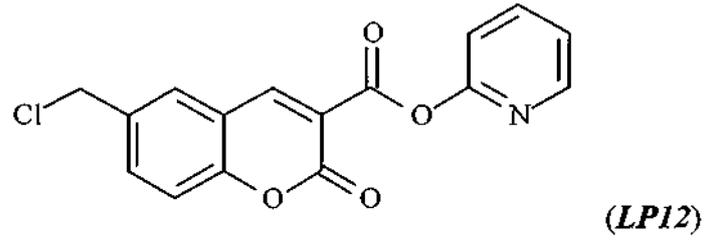
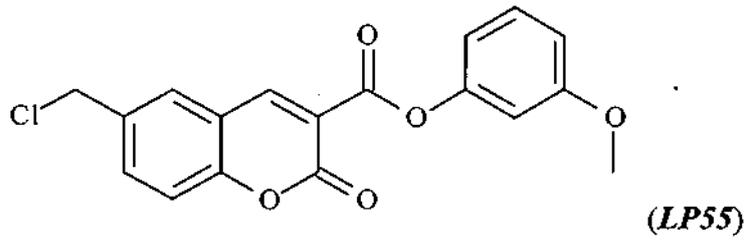
(CFL15)

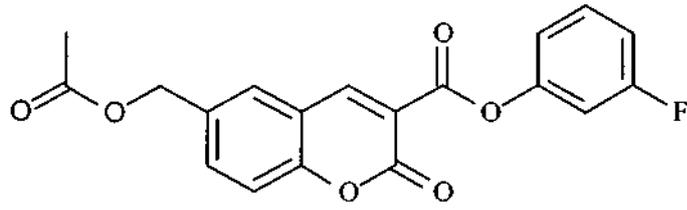


(LP74)

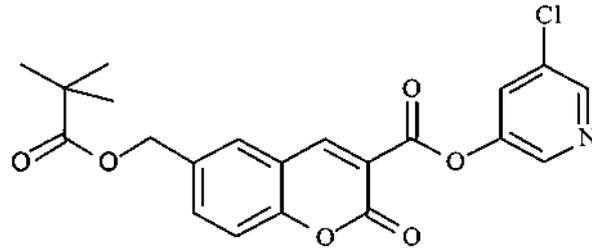


(LP72)

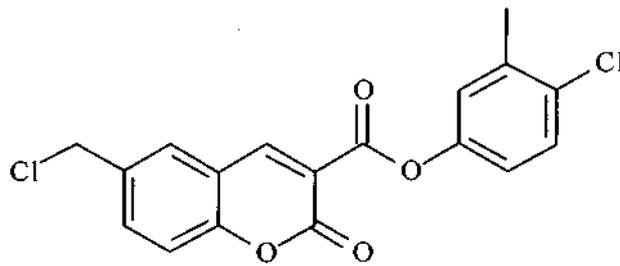




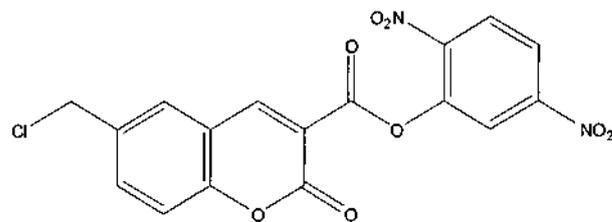
(IK10)



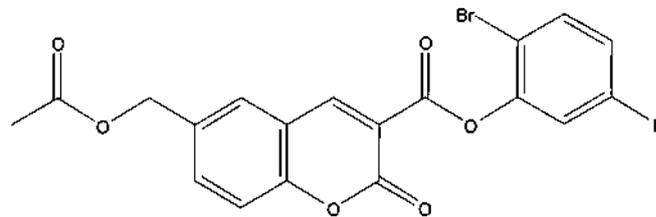
(LP65)



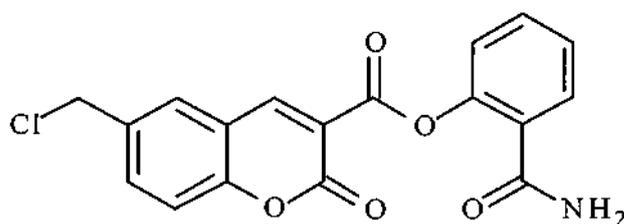
(MFS35)



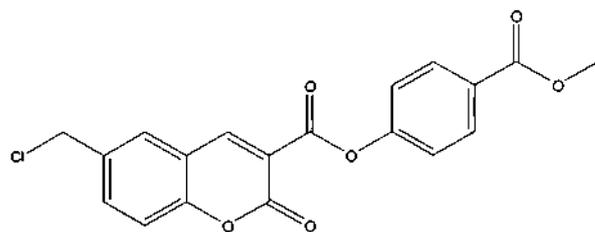
(CFL21)



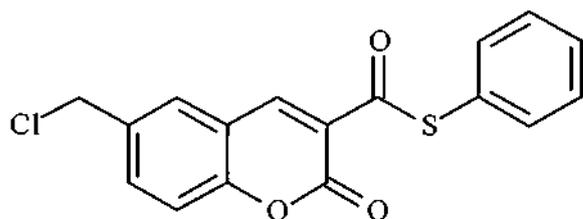
(CFL17)



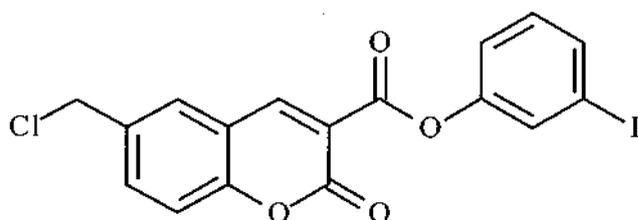
(IK3)



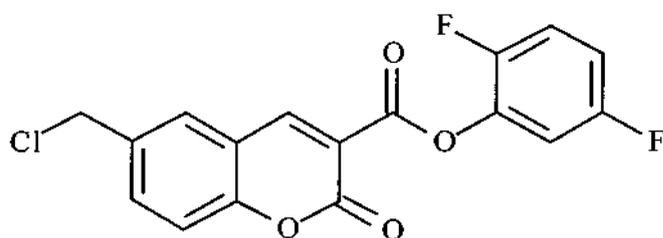
(IK13)



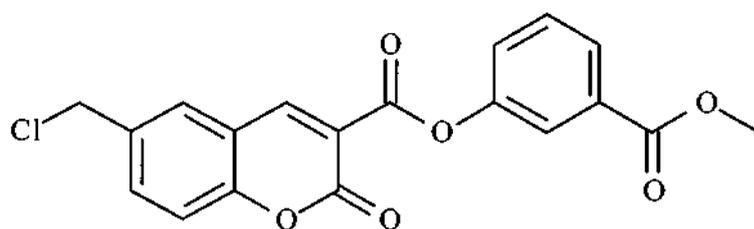
(LP41)



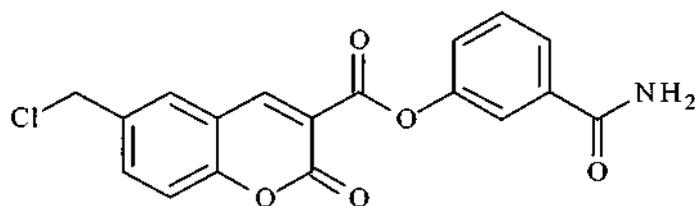
(LP14)



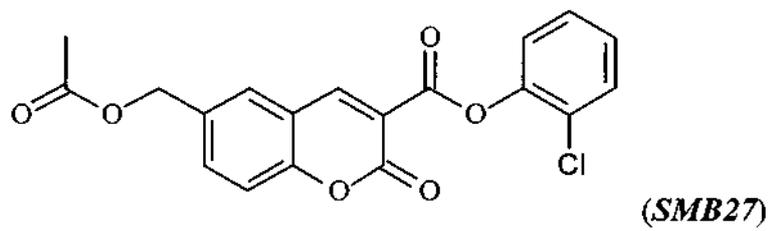
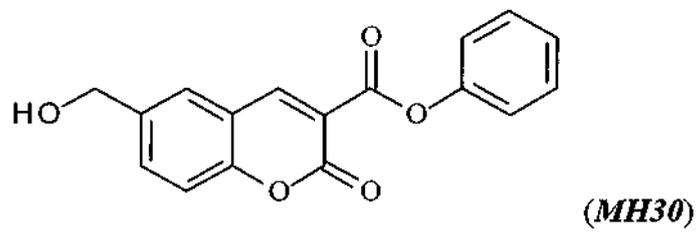
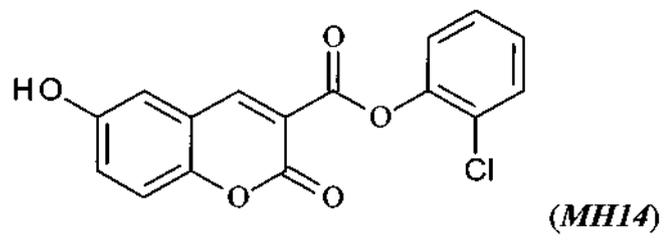
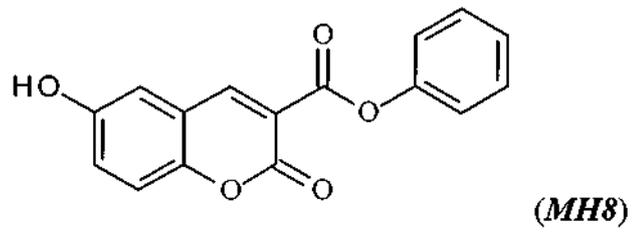
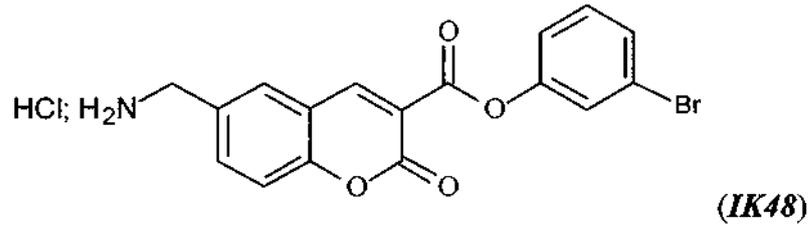
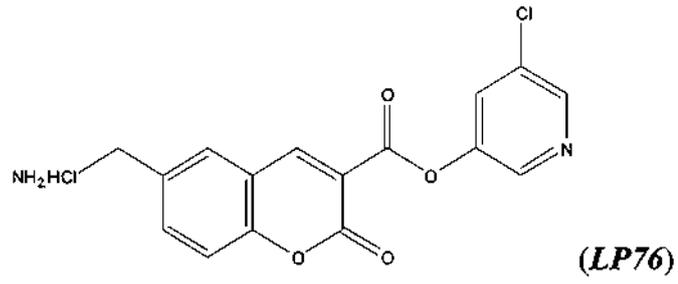
(CFL5)

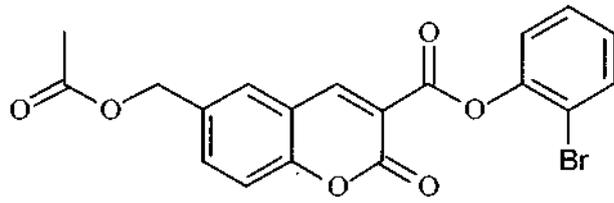


(IK2)

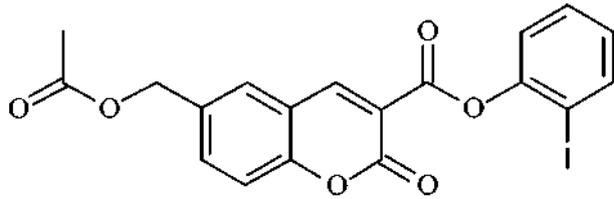


(IK4)

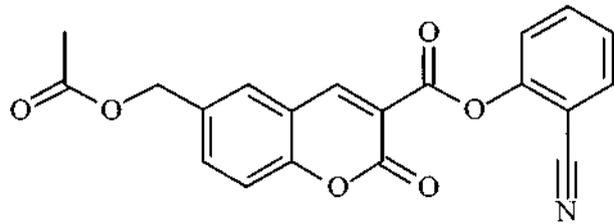




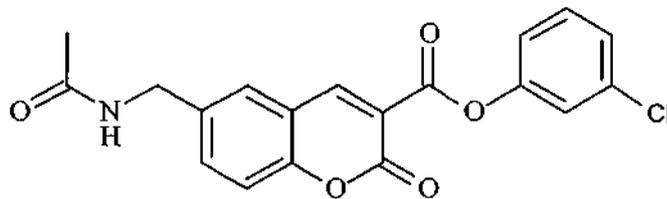
(SMB26)



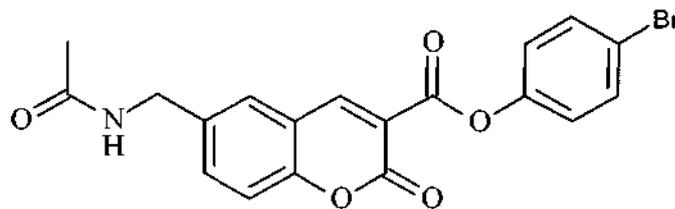
(SMB28)



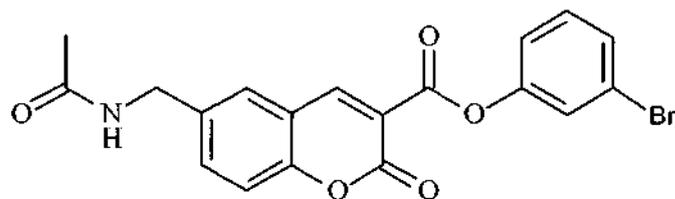
(SMB33)



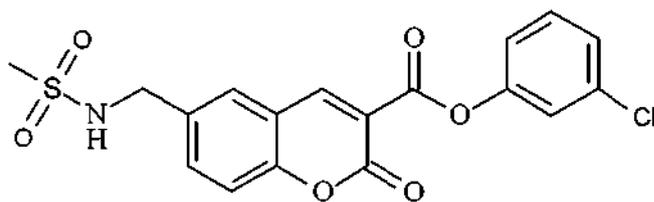
(IK53)



(MH52)

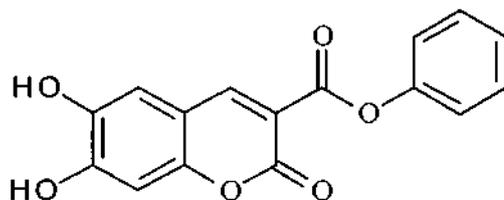


(IK49)



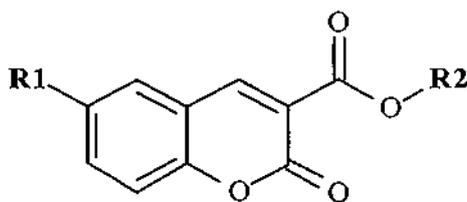
(MH24),

y



(MH22)

2. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo dicho compuesto la siguiente fórmula (II):



(II),

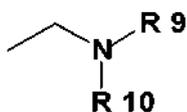
5

en la que

R1 representa:

10

- un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
- -CH<sub>2</sub>-Cl,
- -CH<sub>2</sub>OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, o
- un grupo



o una sal del mismo, en el que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

15

- hidrógeno,
- un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
- -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,

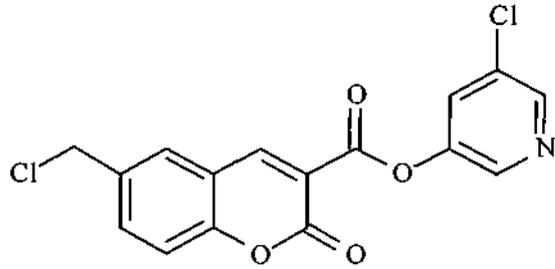
20

y

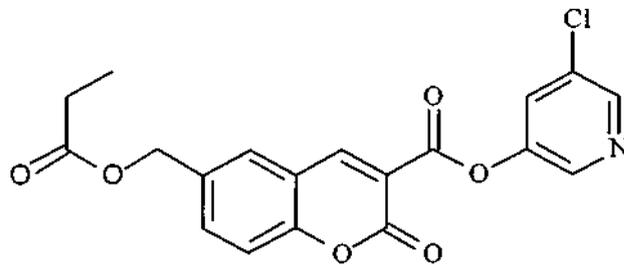
R2 representa

- un piridilo sustituido con un Cl, o
- un fenilo sustituido, o no, con un grupo -OCH<sub>3</sub> o con uno o dos halógenos seleccionados entre Cl, Br o I,

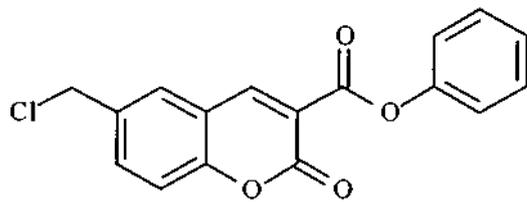
con la condición de que al menos uno de R9 y R10 representa -CO-R5 o -SO<sub>2</sub>-R11, siendo R9 preferentemente -CO-R5 y siendo R10 hidrógeno o siendo R9 -SO<sub>2</sub>-R11 y siendo R10 hidrógeno, seleccionándose dichos compuestos en particular entre el grupo que consiste en:



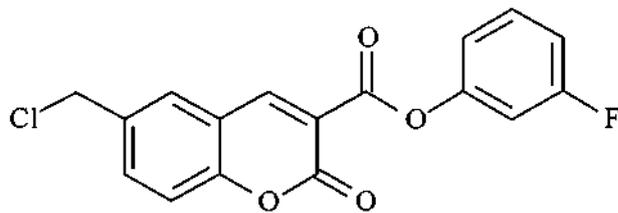
(LP2)



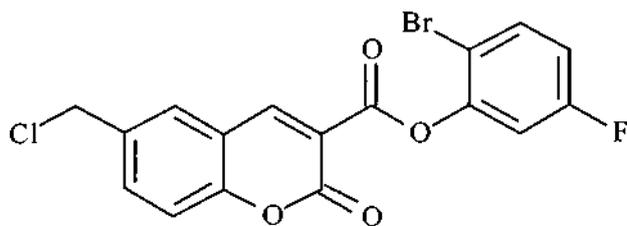
(LP42)



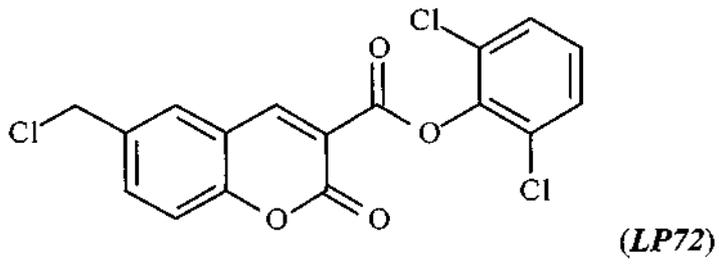
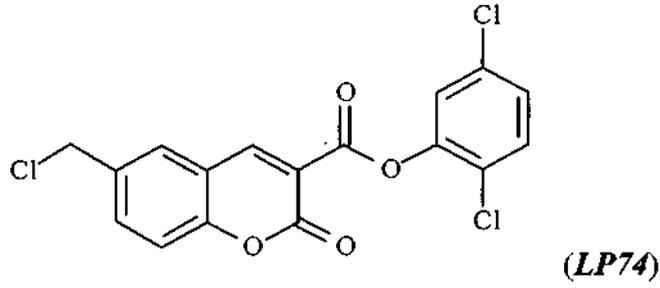
(MFS7)



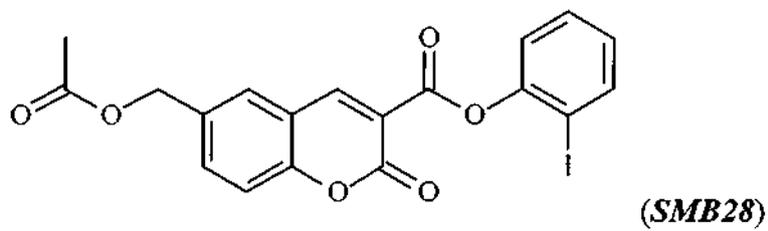
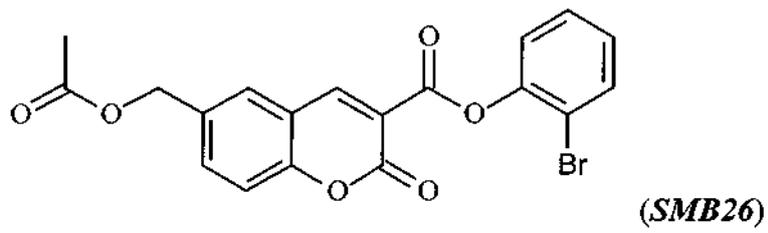
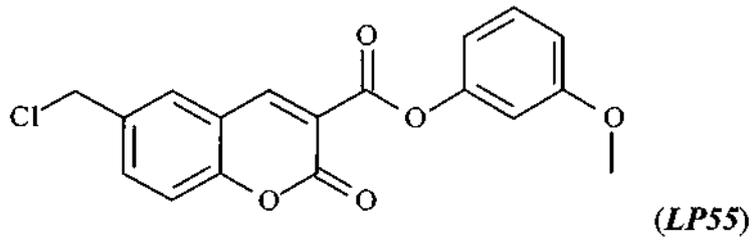
(LP51)

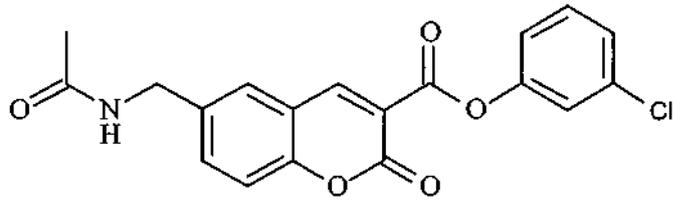


(CFL15)

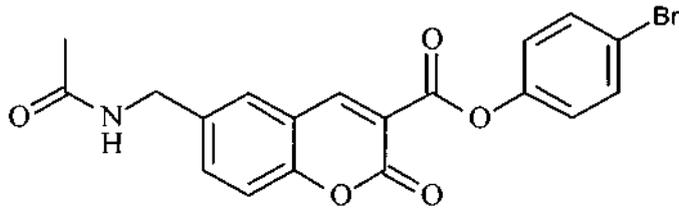


y

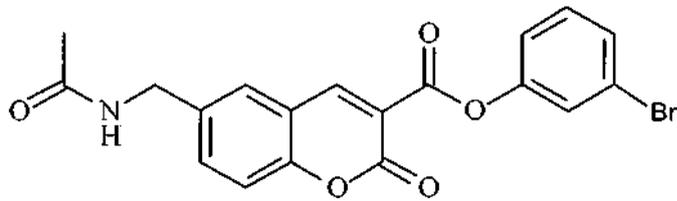




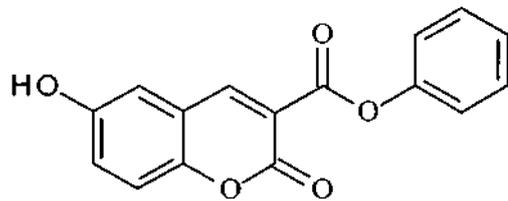
(IK53)



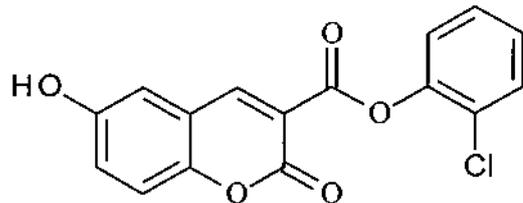
(MH52)



(IK49)

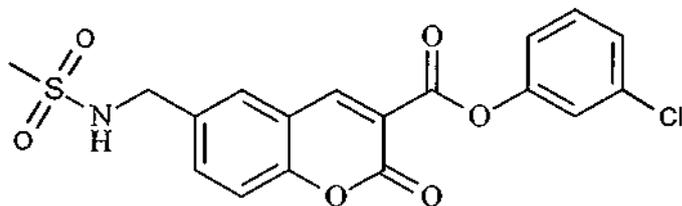


(MH8)



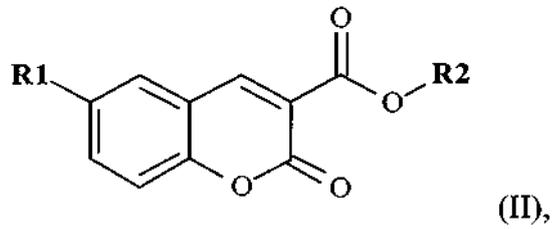
(MH14),

y



(MH24)

3. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo dicho compuesto la siguiente fórmula (II):



en la que

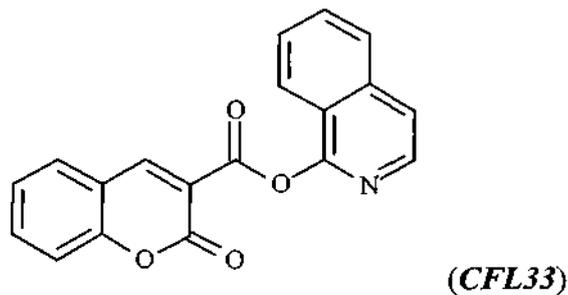
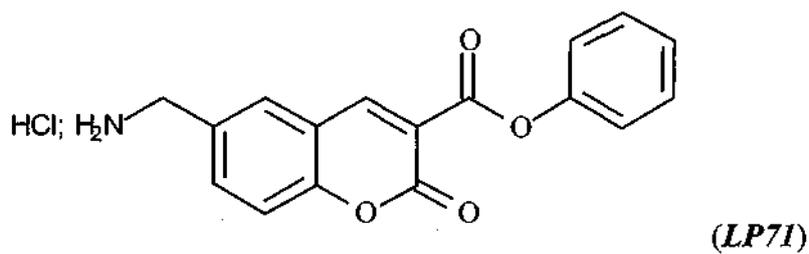
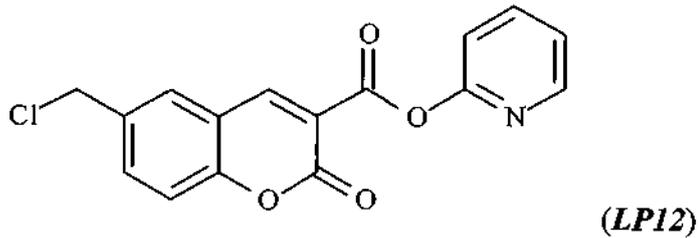
5 R1 representa -CH<sub>2</sub>-Cl, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, y las sales de la misma, o H, y R2 representa:

- un isoquinolinilo, o
- -CH<sub>3</sub>, o
- un piridilo, o
- un fenilo, sustituido o no con un halógeno,

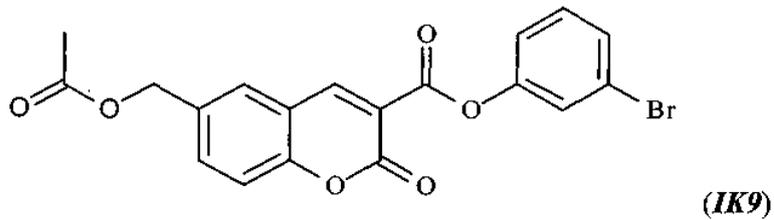
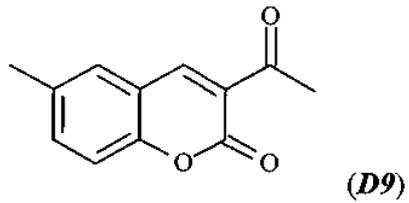
10 con la condición de que

- si R1 = H, R2 solo puede representar un isoquinolinilo, y
- si R1 = CH<sub>3</sub>, R2 solo puede representar un CH<sub>3</sub>,

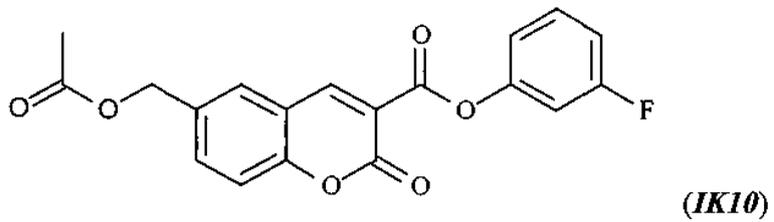
seleccionándose dichos compuestos en particular entre el grupo que consiste en:



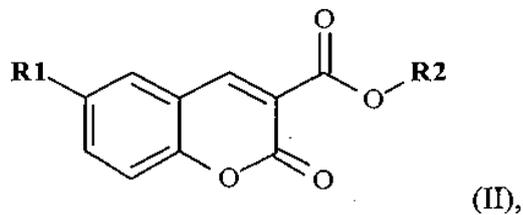
15



y



4. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo dicho compuesto la siguiente fórmula (II):



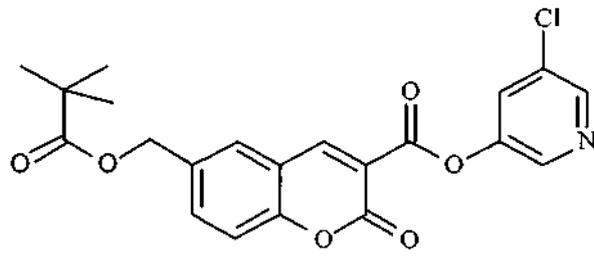
5

en la que

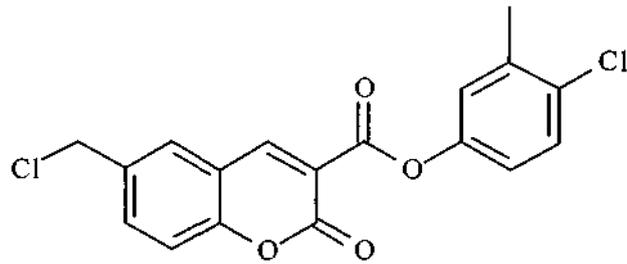
R1 representa  $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  o  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ , y

R2 representa un piridilo o un fenilo, estando dicho piridilo o fenilo mono o disustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un halógeno, una amida, un  $-\text{CH}_3$ , un  $-\text{NO}_2$  o un  $-\text{CN}$ ,

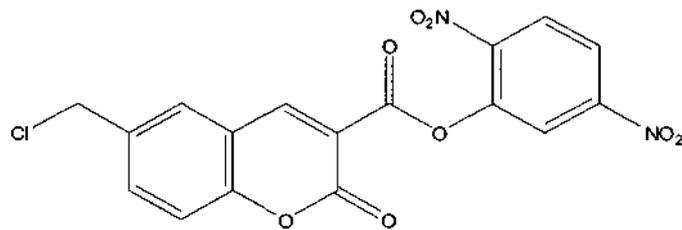
10 seleccionándose dichos compuestos en particular entre el grupo que consiste en:



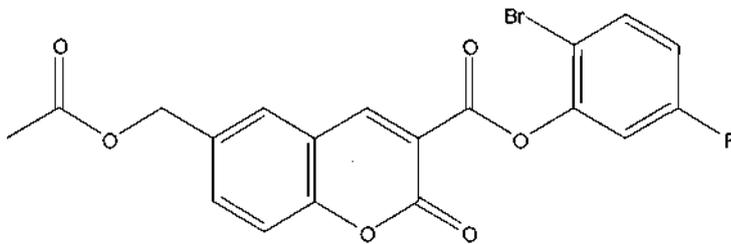
(LP65)



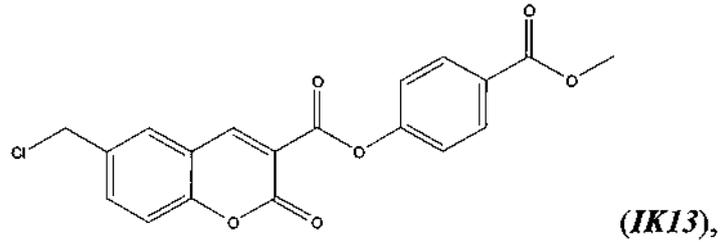
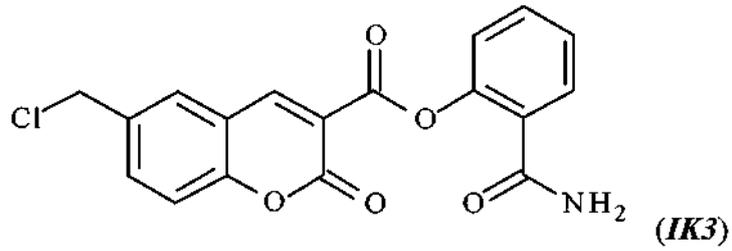
(MFS35)



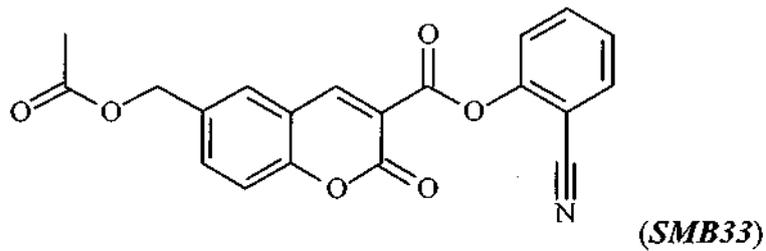
(CFL21)



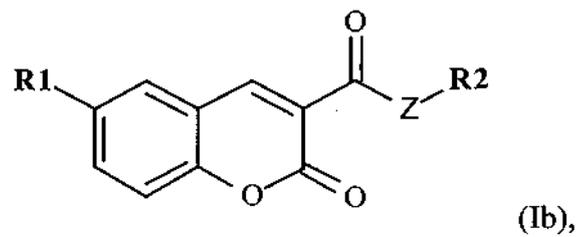
(CFL17)



y



5. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo dicho compuesto la siguiente fórmula (Ib):



5

en la que

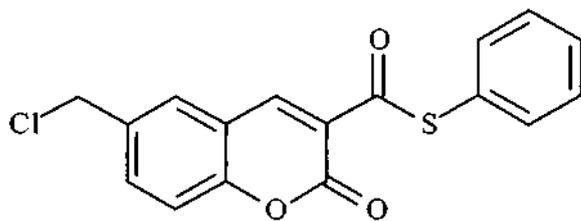
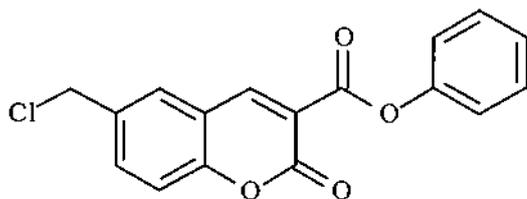
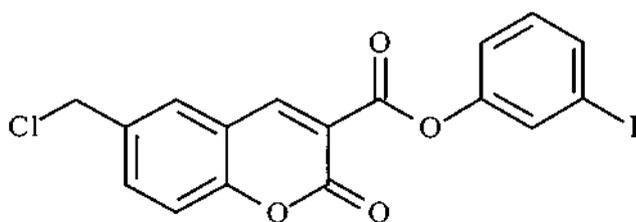
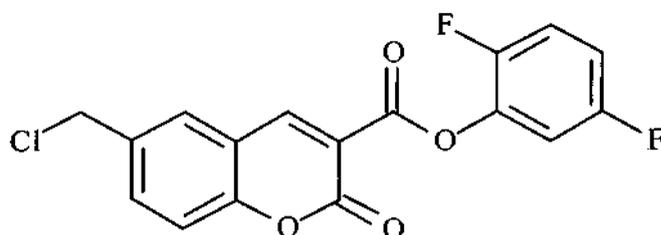
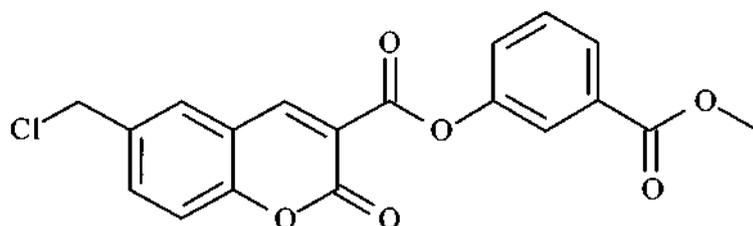
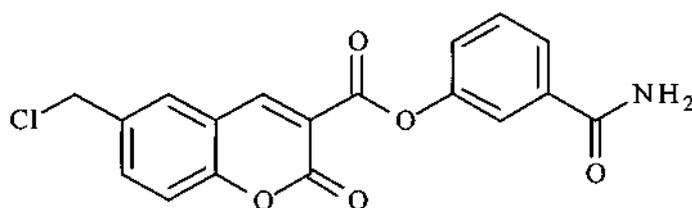
Z representa O o S,

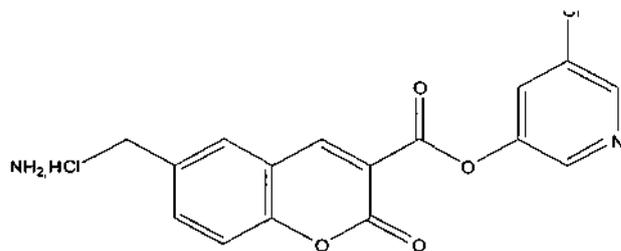
R1 representa -CH<sub>2</sub>Cl o -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> o las sales de la misma, y

R2 representa un piridilo o un fenilo, estando dicho piridilo o fenilo sustituido o no con uno o dos halógenos, una amida o un éster,

10

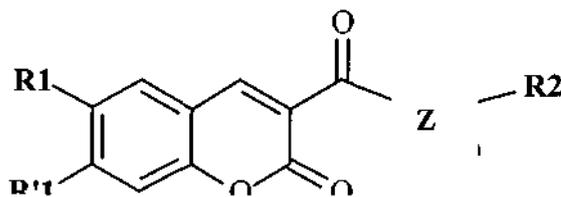
seleccionándose dichos compuestos en particular entre el grupo que consiste en:

**(LP41)****(MFS7)****(LP14)****(CFL5)****(IK2)****(IK4)**



(Ib7), (LP76)

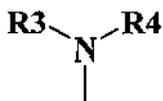
6. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo dicho compuesto la siguiente fórmula (I-1):



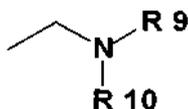
(I-1b),

en la que

- 5       ♦ Z representa O o S,  
 ♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:
- hidrógeno
  - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido, o no, con un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - 10       - un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo,
  - un grupo -CH<sub>2</sub>-O-CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
  - 15       - un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
  - una amina



- 20       o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,  
 - un grupo



o una sal del mismo, en la que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

- 25       ◦ hidrógeno,  
 ◦ un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,  
 ◦ -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,  
 ◦ -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,

♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno,

con la condición de que R'1 representa hidrógeno cuando R1 no representa un grupo -O-R13,

y

♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -NO<sub>2</sub>,
- un grupo -CN,
- una combinación de los anteriores,

y

- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

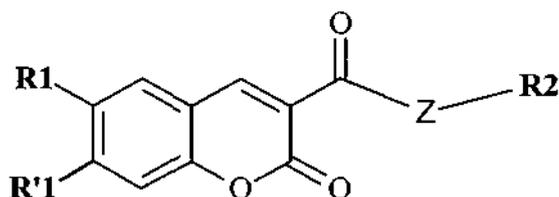
con la condición de que

\* si R1 = H, entonces R2 solo puede representar un isoquinolinilo o un fenilo sustituido con dos halógenos, y

\* si R1 ≠ H, entonces si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,

para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK14, siendo las patologías mencionadas anteriormente síndrome de Netherton.

7. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo dicho compuesto la siguiente fórmula (I-1b):



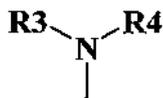
(I-1b),

en la que

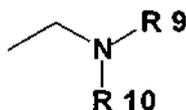
♦ Z representa O o S,

♦ R1 representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un grupo metilo, sustituido con un hidroxilo o un grupo -O-R12, en el que R12 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un hidroxilo,
- un grupo -O-R13, en el que R13 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R13 preferentemente un hidrógeno,
- una amina



o una sal de la misma, en la que R3 y R4, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,  
- un grupo



5

o una sal del mismo, en la que R9 y R10, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre:

- hidrógeno,
- un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no,
- -CO-R5, en el que R5 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, sustituido o no con al menos un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br,
- -SO<sub>2</sub>-R11, en el que R11 es un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no,

10

♦ R'1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y -O-R14, en el que R14 se selecciona entre hidrógeno y un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, siendo R14 preferentemente un hidrógeno, siendo R'1 preferentemente un hidrógeno,

15

con la condición de que R'1 representa hidrógeno cuando R1 no representa un grupo -O-R13,

y

♦ R2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

20

- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, preferentemente un alquilo C1-C3,
- un cicloalquilo C3-C6, preferentemente un cicloalquilo C4-C6, más preferentemente un ciclohexilo,
- un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

25

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -NO<sub>2</sub>,
- un grupo -CN,
- una combinación de los anteriores,

30

y

- un grupo heteroarilo, preferentemente un piridilo o un isoquinolinilo, posiblemente mono o polisustituido, en particular disustituido, con

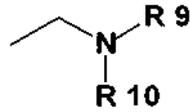
35

- un halógeno seleccionado entre Cl, F, I y Br, o
- un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -CO-R6, seleccionándose R6 entre el grupo que consiste en: -OH, -NH<sub>2</sub>, o una sal de la misma, y -O-R7, siendo R7 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- un grupo -O-R8, siendo R8 un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, o
- una combinación de los anteriores,

con la condición de que:

40

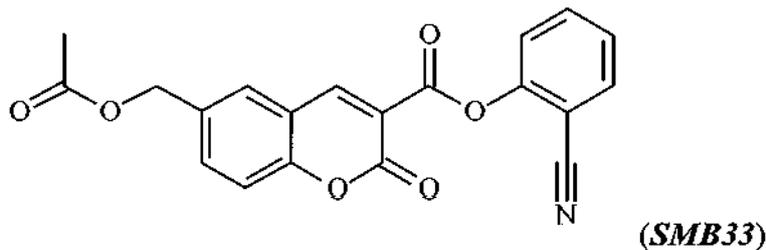
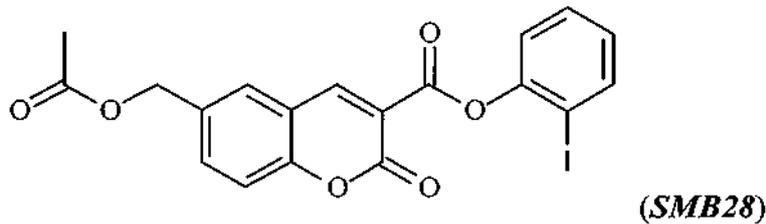
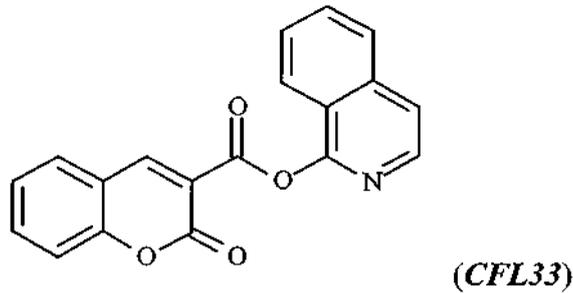
- \* si R2 es un arilo o un heteroarilo sustituido con un alquilo C1-C7 lineal o ramificado, saturado o no, dicho arilo o heteroarilo también está sustituido con al menos otro grupo diferente de un alquilo C1-C7,
- \* si R1 representa un grupo



en la que R9 y R10 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, saturado o no, o una sal de la misma, R2 es diferente de un piridilo, y representa en particular un fenilo,

5 para su uso para el tratamiento de patologías que implican un exceso de actividad de al menos un miembro de la familia de la calicreína, que pertenece preferentemente al grupo que consiste en KLK5, KLK7 y KLK 14, siendo las patologías mencionadas anteriormente eccema atópico.

8. Compuesto seleccionado entre el grupo que comprende:



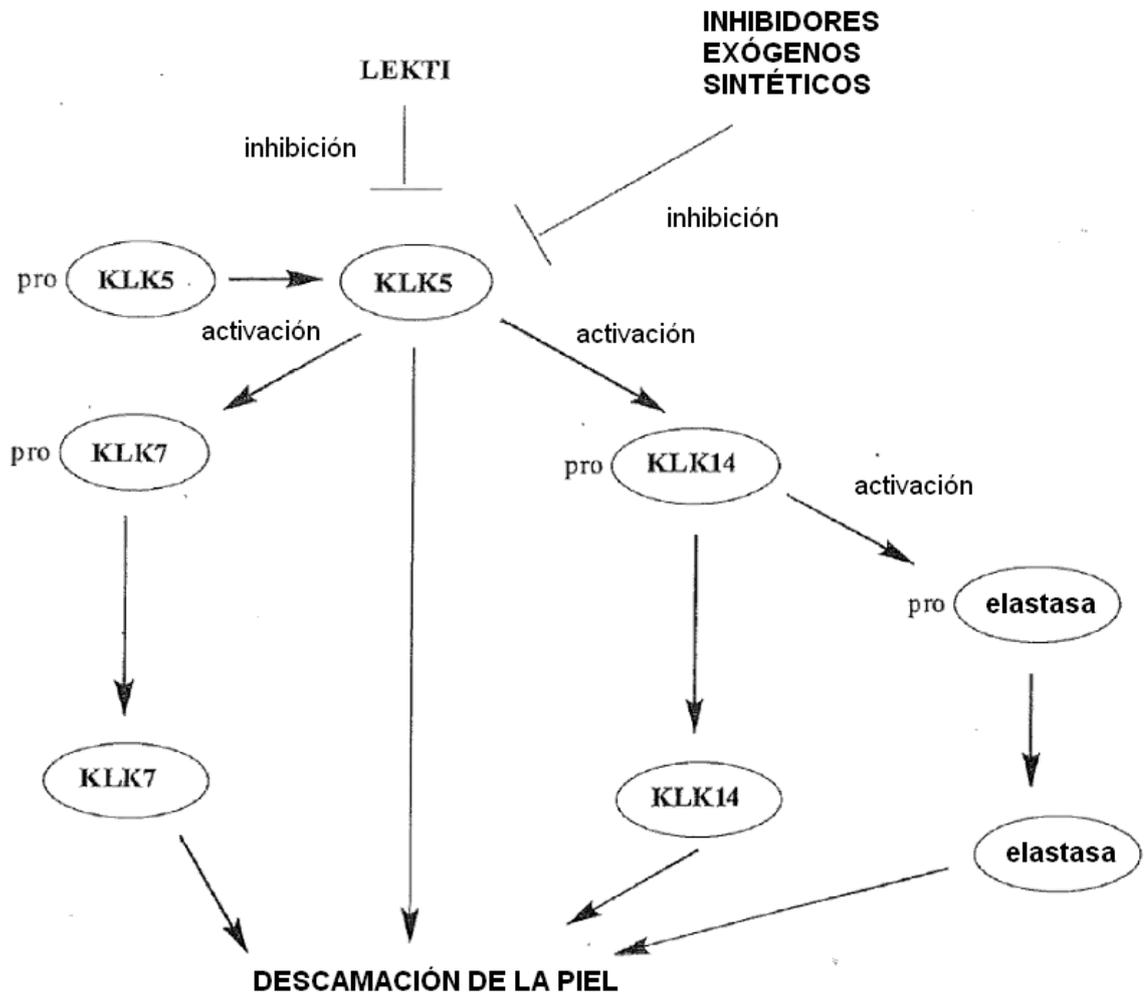
9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso como fármaco.

10 10. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso para el tratamiento de patologías de la piel, perteneciendo dichas patologías de la piel al grupo que consiste en síndrome de Netherton y eccema atópico.

15

Figura 1: cascada de activación que implica las caliceínas 5, 7 y 14



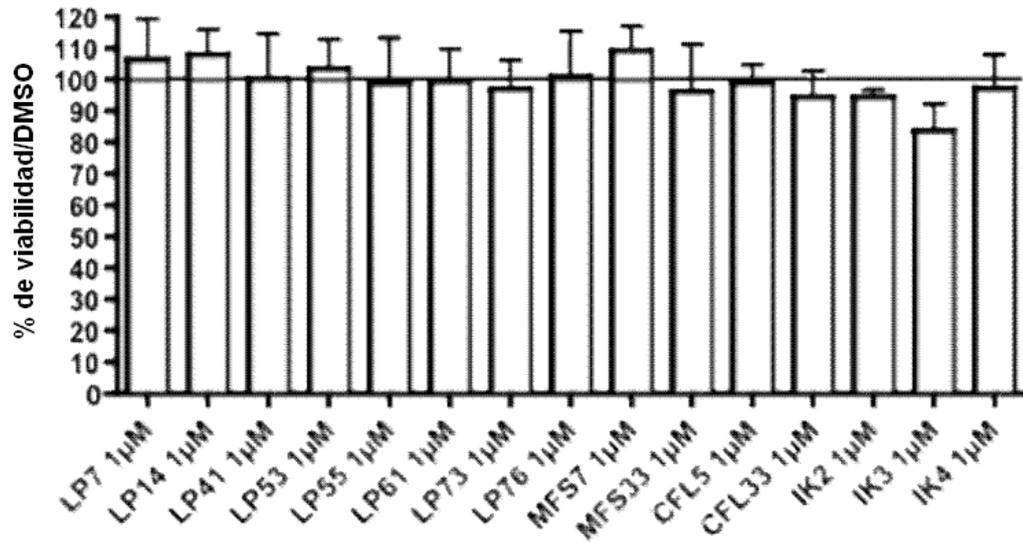


Figura 2: viabilidad celular media después de tratamiento +/- SD comparada con la viabilidad media de células tratadas con el vehículo solo (DMSO), a 1 µM

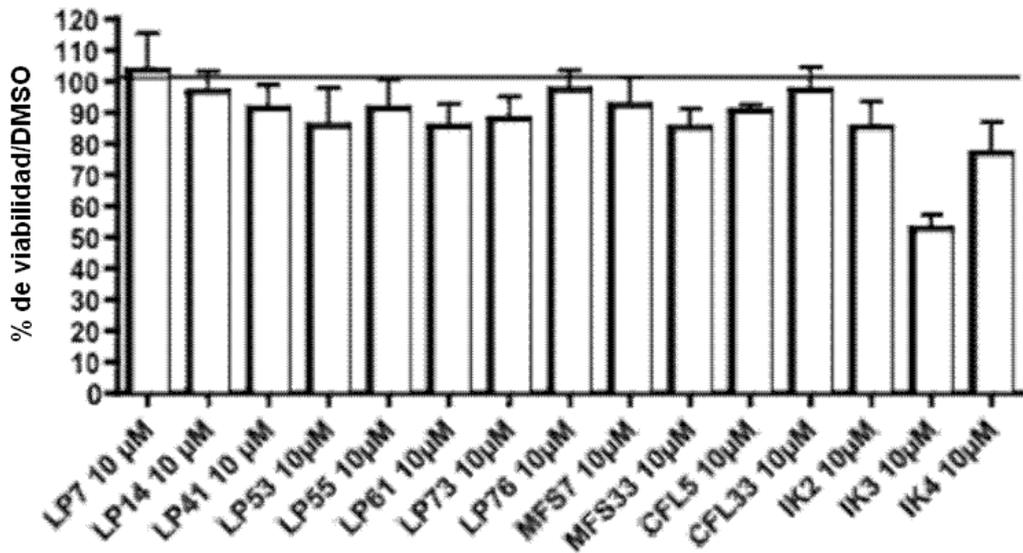


Figura 3: viabilidad celular media después de tratamiento +/- SD comparada con la viabilidad media de células tratadas con el vehículo solo (DMSO), a 10 µM

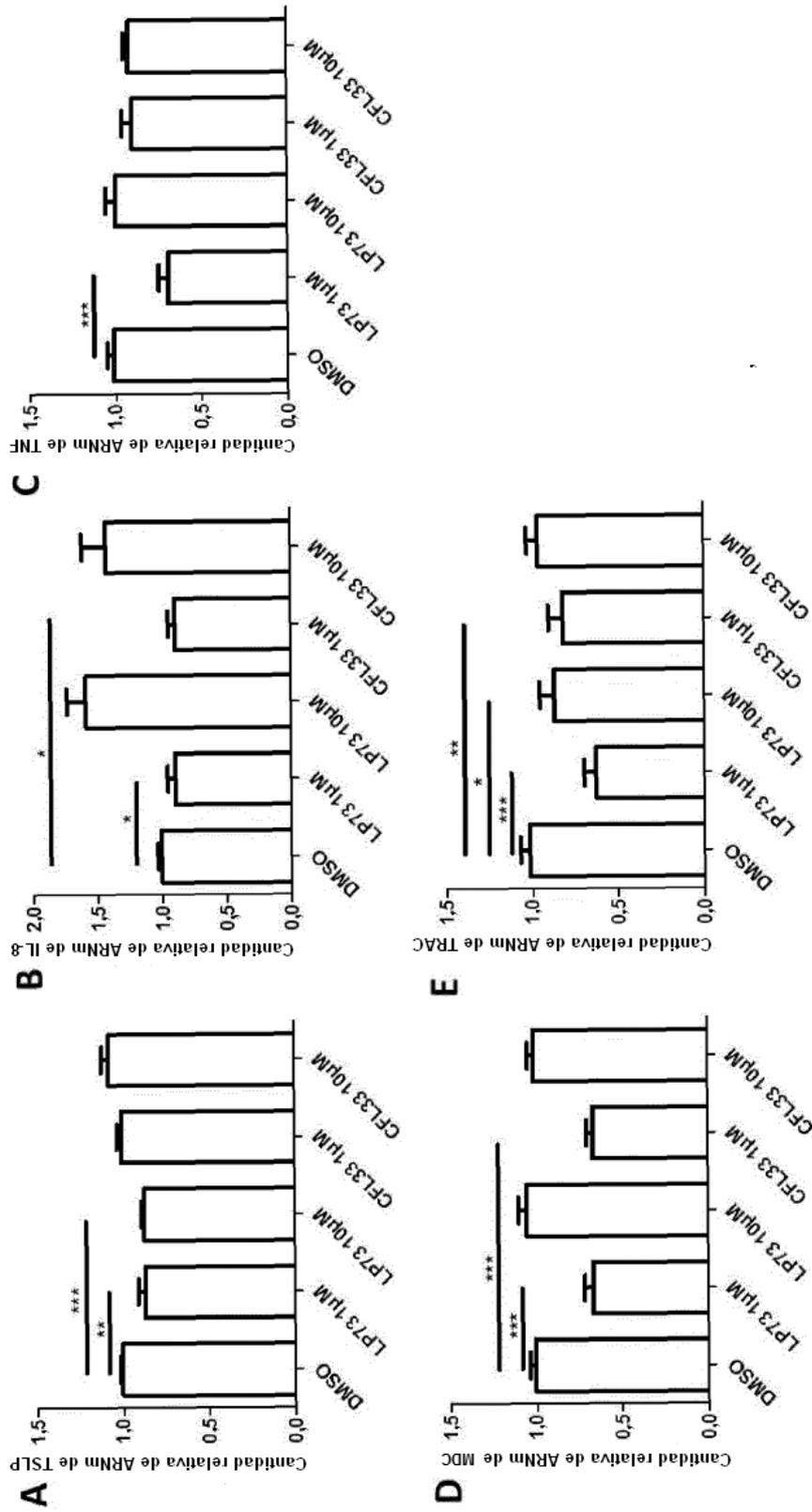


Figura 4