

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 364**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01) **A61P 37/02** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2022** **PCT/EP2022/068216**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2023** **WO23275336**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2022** **E 22741487 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024** **EP 4192813**

54 Título: **Inhibidores de las transglutaminasas**

30 Prioridad:

30.06.2021 EP 21182956
01.07.2021 EP 21183316
02.07.2021 US 202163217783 P
17.12.2021 WO PCT/EP2021/086674
07.06.2022 WO PCT/EP2022/065430

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2024

73 Titular/es:

ZEDIRA GMBH (100.0%)
Rösslerstrasse 83
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

PASTERNAK, RALF;
BÜCHOLD, CHRISTIAN;
HILS, MARTIN;
STIELER, MARTIN y
GERLACH, UWE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 991 364 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

Inhibidores de las transglutaminasas

La invención se refiere a nuevos inhibidores de las transglutaminasas, en particular de la transglutaminasa 2, a métodos para su síntesis y a su uso para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con las transglutaminasas, en particular a la transglutaminasa 2. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

Antecedentes de la invención

Las transglutaminasas forman parte de la clase de las transferasas y de conformidad con la nomenclatura de la EC se designan correctamente como "proteína-glutamina: amina γ -glutamil transferasas" (EC 2.3.2.13). Estas unen el grupo ϵ -amino del aminoácido lisina y el grupo γ -glutamil del aminoácido glutamina formando un enlace isopeptídico mientras se libera amoníaco. En ausencia de aminos adecuadas y/o en determinadas condiciones, puede producirse la desamidación de la glutamina dando lugar al correspondiente ácido glutámico.

Además, las transglutaminasas desempeñan un papel importante en muchas áreas terapéuticas, como las enfermedades cardiovasculares (trombosis y aterosclerosis), las enfermedades autoinmunes (enfermedad celíaca, enfermedad de Dühring-Brocq, ataxia por gluten), las enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington), las enfermedades dermatológicas (ictiosis, psoriasis, acné), así como en la cicatrización de heridas y las enfermedades inflamatorias (por ej.g. fibrosis tisular) (J.M. Wodzinska, *Mini-Reviews in Medical Chemistry*, 2005, 5, 279 - 292).

La enfermedad celíaca, una intolerancia al gluten, es una de las indicaciones más importantes.

La enfermedad celíaca se caracteriza por una inflamación crónica de la mucosa del intestino delgado. En los pacientes susceptibles, el epitelio intestinal se destruye sucesivamente tras la ingestión de alimentos que contienen gluten, lo que provoca una reducción de la absorción de nutrientes que, de nuevo, repercute masivamente en los pacientes afectados y se asocia, por ejemplo, a síntomas como pérdida de peso, anemia, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de apetito y fatiga. Debido a estos hallazgos, existe una gran demanda para el desarrollo de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad celíaca, así como de otras enfermedades asociadas a la transglutaminasa tisular (transglutaminasa 2, TG2, tTG). La transglutaminasa tisular es un elemento central durante la patogénesis. La enzima endógena cataliza la desamidación del gluten/gliadina en la mucosa del intestino delgado y desencadena así la respuesta inflamatoria. Por ello, los inhibidores de la transglutaminasa tisular son adecuados para usarse como agentes activos para la medicación.

Otro grupo muy importante de indicaciones para los inhibidores de la transglutaminasa tisular son los trastornos fibróticos. Los trastornos fibróticos se caracterizan por la acumulación de proteínas de la matriz extracelular reticuladas. La nefropatía diabética, la fibrosis quística, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis renal, así como la fibrosis hepática pertenecen a los trastornos fibróticos más importantes que se abordarán con los compuestos divulgados.

El documento US 9,434,763 B2 divulga derivados de piridinona que tienen una cabeza que comprende al menos un doble enlace sustituido por aceptor, como un sistema Michael, como inhibidores irreversibles de la transglutaminasa. Las alquilacetamido y arilacetamido piridinonas mostraron una actividad inhibidora respecto a la transglutaminasa tisular TG2 en el rango nanomolar (IC)₅₀.

Tse et al. (*J. Med. Chem.* 2020, 63, 11585-11601) informan de la sustitución de grupos de fenilo por bioisósteros no clásicos, como el cubano y el biciclo[1.1.1]pentano (BCP), en compuestos de triazolopirazina antipalúdicos con el fin de alterar la solubilidad y la estabilidad metabólica del compuesto. Los autores evaluaron además la actividad antiplasmódica *in vitro* de las triazolopirazinas modificadas bioisotéricamente frente a la cepa 3D7 de *P. falciparum*. La sustitución del fenilo por grupos heterocíclicos saturados bioisotéricos dio lugar a una pérdida completa de la actividad. Los grupos de adamantilo, así como otros derivados encapsulados con hidrocarburos, dieron lugar a potencias hasta 2-9 veces inferiores a las de los compuestos de triazolopirazina de fenilo correspondientes. Por el contrario, se consiguieron potencias más elevadas sustituyendo el fenilo por isómeros de closo-1,2- y 1,7-carborano. Los autores concluyeron que el efecto de la sustitución de bioisósteros no clásicos sobre las propiedades biológicas no puede predecirse con exactitud y que primero hay que probar una gama considerable de posibles bioisósteros para identificar un reemplazo adecuado que conduzca a las propiedades deseadas de una molécula dada.

Subbaiah et al. (*J. Med. Chem.* 2021, 64, 19, 14046-14128) informan sobre los bioisósteros del anillo de fenilo en la optimización de compuestos líderes y el diseño de fármacos. Se señala que la sustitución bioisotérica del anillo fenilo por grupos heterocíclicos y carbocíclicos puede mejorar la potencia, la solubilidad y la estabilidad metabólica, al tiempo que reduce la lipofilia, la unión a proteínas plasmáticas, el potencial de fosfolipidosis y la inhibición de las enzimas del citocromo P450 y del canal hERG. Sin embargo, este efecto depende en gran medida de las propiedades del propio compuesto y de la diana a la que se dirige.

El documento US 11,072,634 B2 divulga inhibidores reversibles de la transglutaminasa que comprenden un aldehído, una cetona, un α -cetoaldehído, una α -cetocetona, un α -cetoácido, un α -cetoéster, una α -cetoamida o una halogenmetilcetona como cabeza. Los inhibidores mostraron una actividad inhibidora respecto a la transglutaminasa tisular TG2 en el rango nanomolar y micromolar (IC_{50}).

El objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores novedosos, muy probablemente reversibles, de las transglutaminasas, en particular de la transglutaminasa 2 y métodos para la síntesis de dichos inhibidores, así como varios usos de estos inhibidores.

Dicho objetivo se resuelve mediante las enseñanzas técnicas de las reivindicaciones independientes. Otras modalidades ventajosas, aspectos y detalles de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes, la descripción y los ejemplos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los inhibidores reversibles que tienen una cabeza química como la divulgada en el presente documento inhiben eficazmente las transglutaminasas, incluida la transglutaminasa tisular denominada transglutaminasa 2 o TG2. En el presente documento estos términos se usan como sinónimos.

Preferentemente, dicho fragmento de cabeza química se selecciona particularmente de cabezas reversibles como las α -cetoamidas. Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores selectivos de la transglutaminasa 2.

Para demostrar la inventiva de los compuestos de la presente solicitud, se sintetizaron compuestos de referencia y se probaron en comparación con los compuestos más similares de la presente solicitud. Un experto podría fijarse en el compuesto A8 de nuestra patente US 9,434,763 B2 que presentamos como Ref. 3 para destacar las características inventivas y preferidas de los compuestos reivindicados. Del documento US 9,434,763 B2 se desprende claramente que los grupos aromáticos (C-terminal) restringen la eficacia de esos compuestos (compárese con A1, A8, A37, A44, A47). Por el contrario, son muy preferidos los grupos alquílicos ramificados, como indican los compuestos más potentes (A28, A29, A59, A61, A63, A67, A68, A79).

Para ilustrar la ventaja de los grupos alquilo ramificados sobre los aromáticos, nos remitimos a los compuestos de referencia Ref. 2 (ZED1227, US 9,434,763 B2) y Ref. 3 (A8, ZED1047). Los datos de inhibición se determinaron mediante el ensayo clásico de transamidación fluorescente (incorporación de la dansilcadaverina en caseína metilada, ensayo DCC), tal como se describe [Büchold, C.; Hils, M.; Gerlach, U.; Weber, J.; Pelzer, C.; Heil, A.; Aeschlimann, D.; Pasternack, R. Características de ZED1227: El primer Inhibidor de Transglutaminasa Tisular de su Clase en Fase de Evaluación Clínica para el Tratamiento de la Enfermedad Celíaca. *Cells* **2022**, *11*, 1667. <https://doi.org/10.3390/cells11101667>]. La caseína es uno de los sustratos proteicos de alto peso molecular (24 kDa) más conocidos para las transglutaminasas. Tenga en cuenta que el valor IC_{50} de la Ref. 3 (A8) publicado en US 9,434,763 B2 no puede compararse con los datos actuales, ya que se basa en un ensayo de isopeptidasa fluorogénica. Medido en el ensayo DCC, Ref. 2 (IC_{50} = 53 nM) es 80 veces más potente en comparación con la Ref. 3 (IC_{50} = 4,268 nM).

Por consiguiente, una persona experta en la técnica de la química medicinal elegiría estructuras principales los grupos alquilo ramificados, excluyendo los grupos aromáticos, por ejemplo, el grupo fenilo. Es de conocimiento común, que los grupos cicloalquilo puenteados son bioisómeros no clásicos del grupo fenilo. Mediante la sustitución del grupo fenilo en A8 por, por ejemplo, un grupo adamantano, una persona experta esperaría propiedades fisicoquímicas o bioquímicas similares excluyendo invertir esfuerzos. Dado que claramente no se prefieren los grupos aromáticos, no se consideraría la posibilidad de mejorar los compuestos con grupos cicloalquilo puenteados.

Esto está respaldado adicionalmente por otros compuestos de referencia. El ZED3641 (Ref. 1, según se divulga en el documento US 11,072,634 B2; análogo de la α -cetometilamida de acción reversible de la Ref. 2, ZED1227) es aproximadamente 15 veces más potente en comparación con la Ref. 4 (compare en la tabla 1). La Ref. 4 es análogo al compuesto A8 divulgado en US 9,434,763 B2 con respecto a la estructura principal demostrando de nuevo la superioridad de los grupos alquilo ramificados en comparación con los derivados aromáticos en combinación con cabezas de acción reversible.

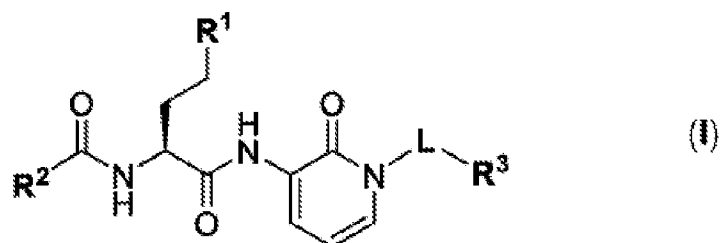
Sin embargo, sorprendentemente, la sustitución de los grupos preferidos alquilo ramificados por grupos cicloalquilo puenteados mejora aún más de forma significativa la potencia de los compuestos como se muestra en la tabla 1. Por lo tanto, acreditamos a los grupos cicloalquilo puenteados tal y como se divulgan con una inventiva sobresaliente.

En resumen, los compuestos inventivos clasificados como "A" muestran eficacias de aproximadamente 30 veces superiores en comparación con la Ref. 3 (A8, compárese con la tabla 1).

Además, los compuestos con actividades clasificadas como "B" o "C" siguen siendo preferibles (valores de IC_{50} más bajos) a los de la Ref. 3 (A8). Estos compuestos también pueden considerarse inventivos, ya que los ligandos

periféricos afectan a las propiedades fisicoquímicas o bioquímicas. Por lo tanto, también los compuestos menos potentes podrían ser de gran valor, dependiendo de la aplicación.

Así, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I):



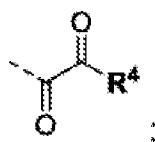
en donde

L representa $-L^1-L^2-$;

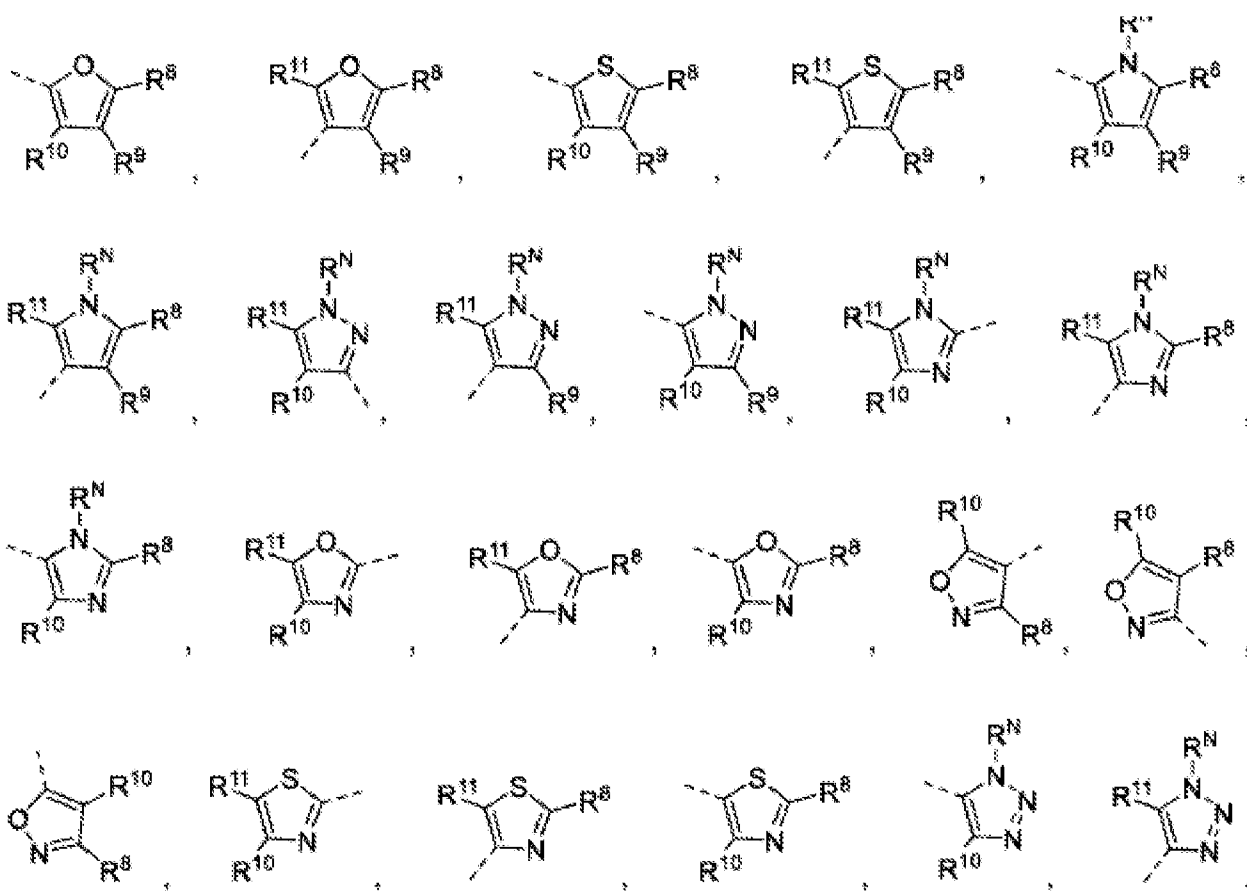
L^1 representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$;

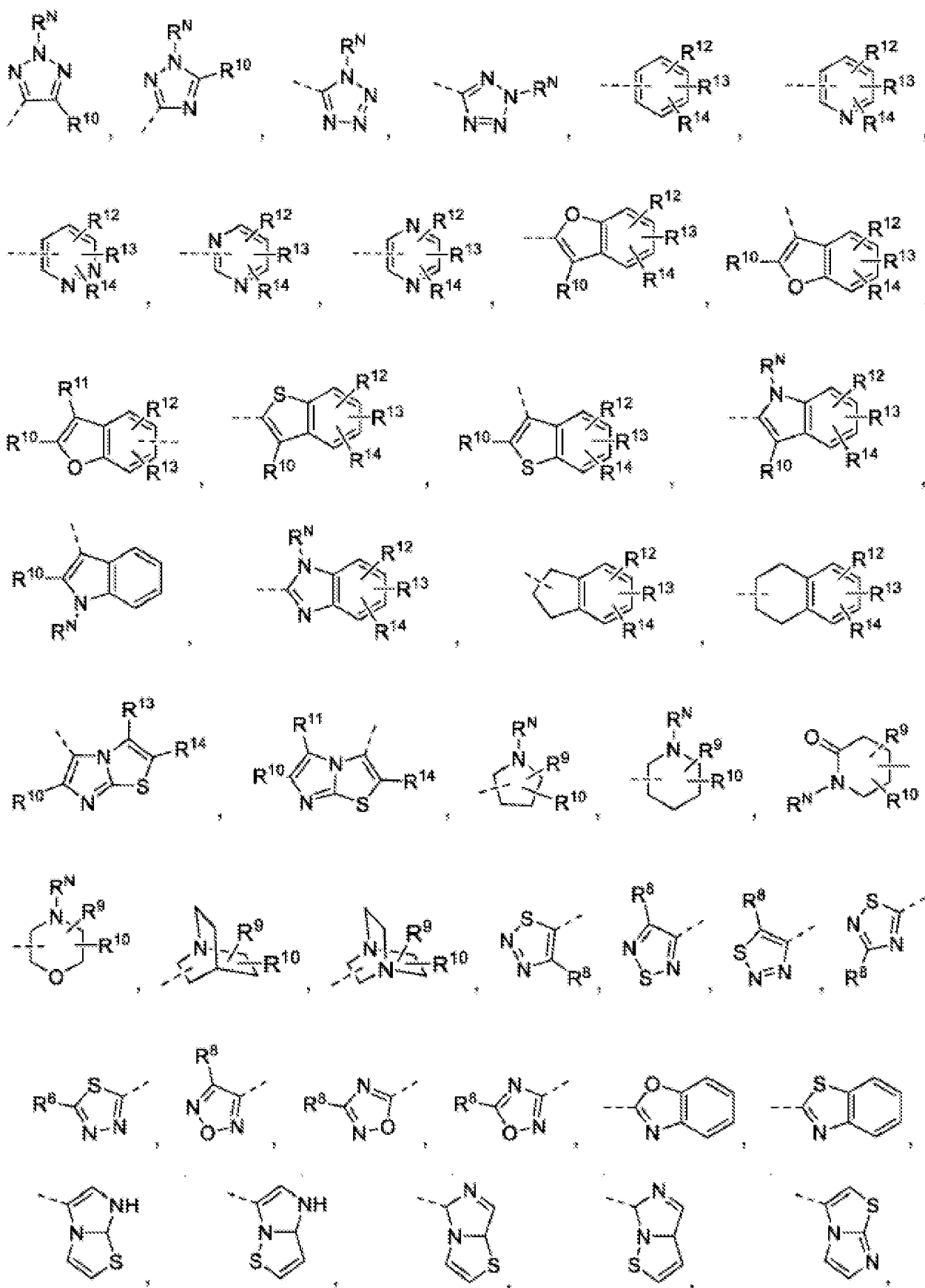
L^2 representa un enlace, $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

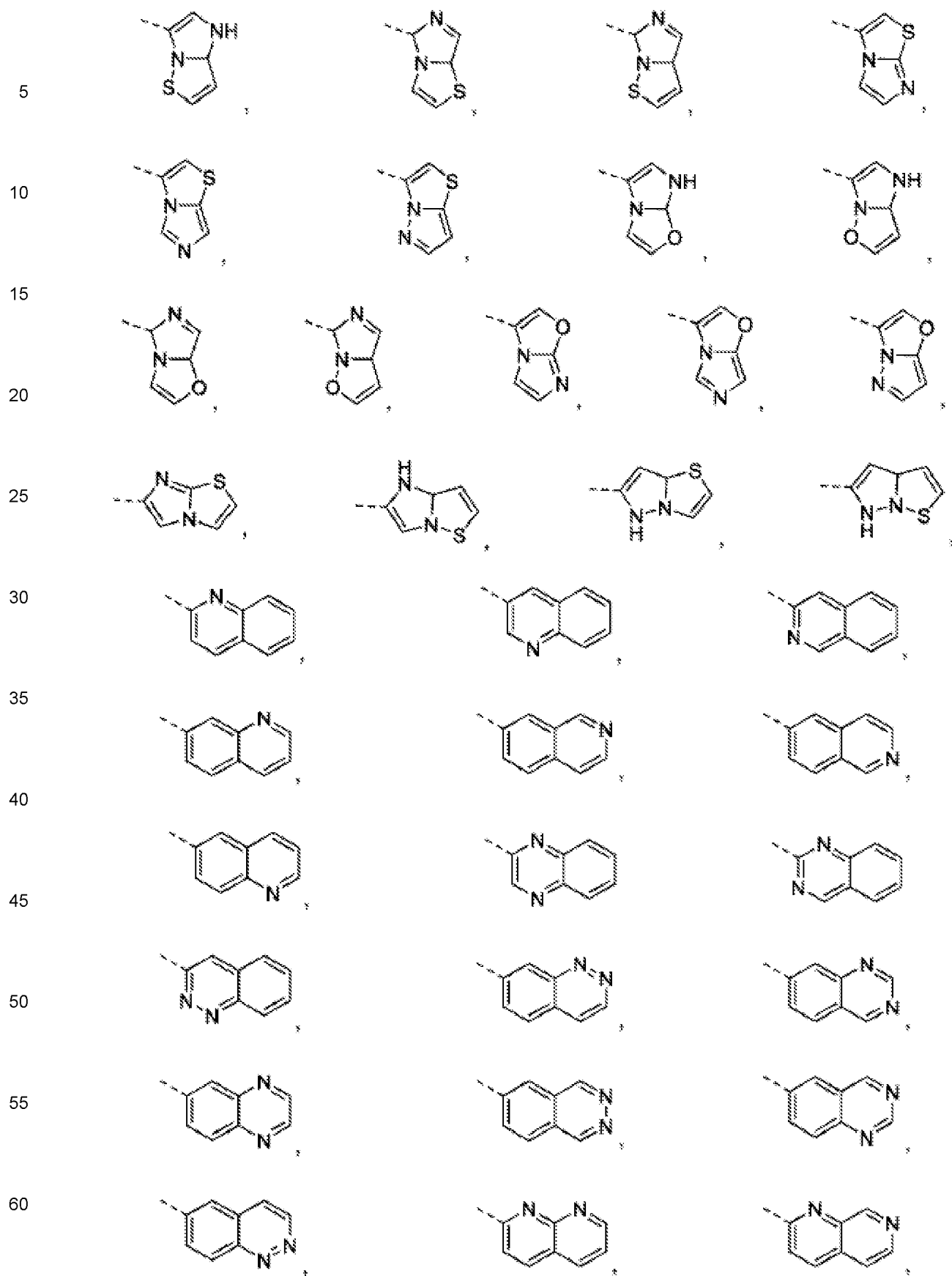
R^1 representa

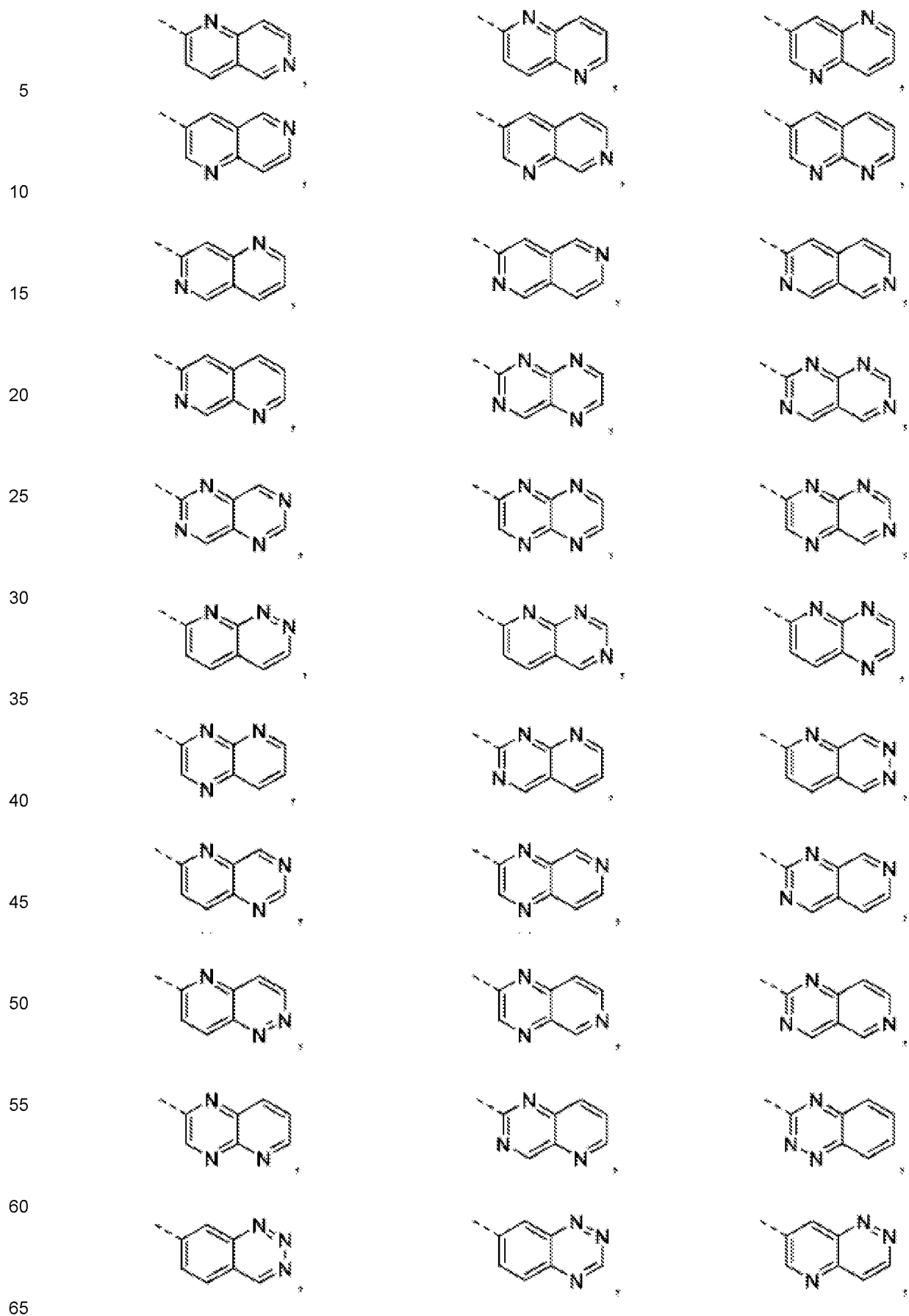


R^2 representa

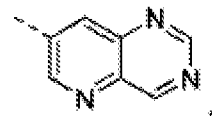
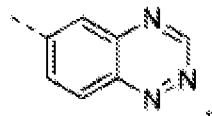
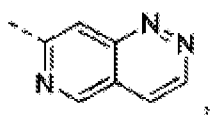




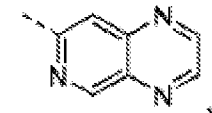
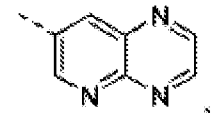
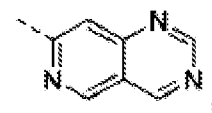




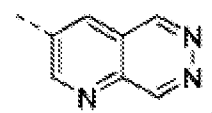
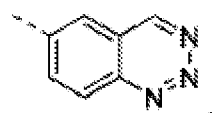
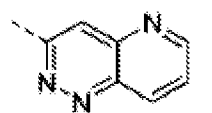
5



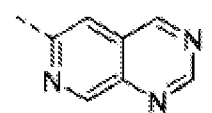
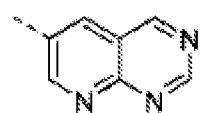
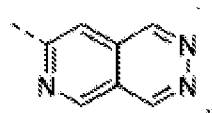
10



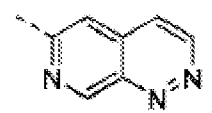
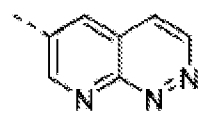
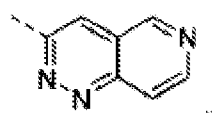
15



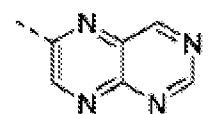
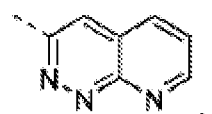
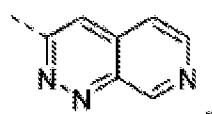
20



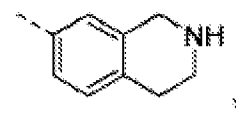
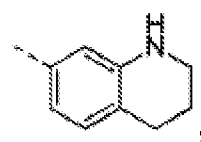
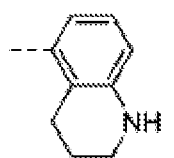
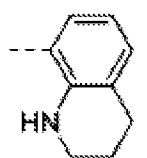
25



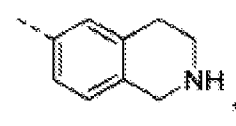
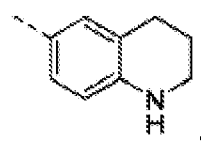
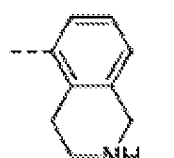
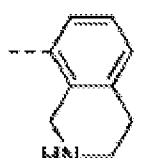
30



35



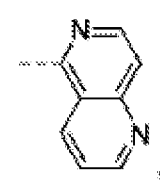
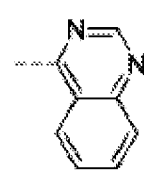
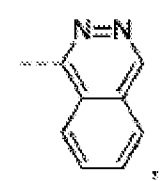
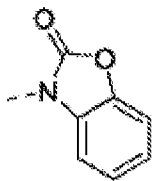
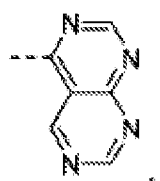
40



45

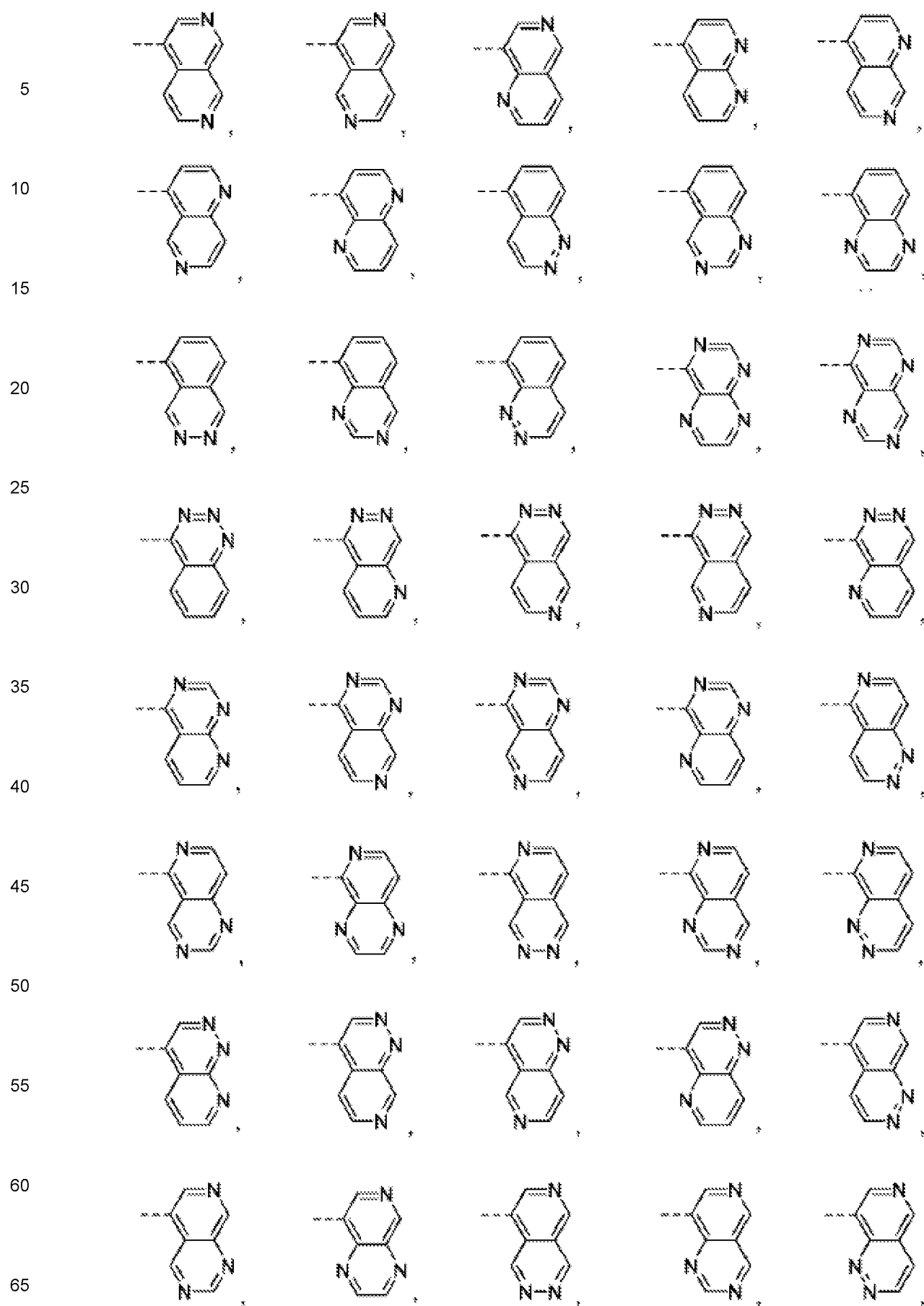
50

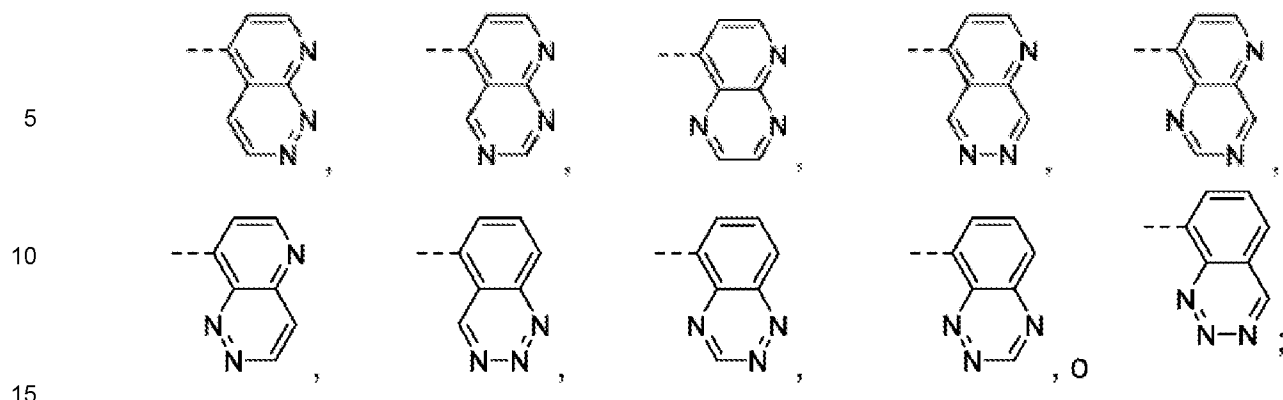
55



60

65





en donde los grupos bicíclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9 - R^{14} , y R^N y preferentemente con 1 a 3 de los sustituyentes R^{11} - R^{13} ;

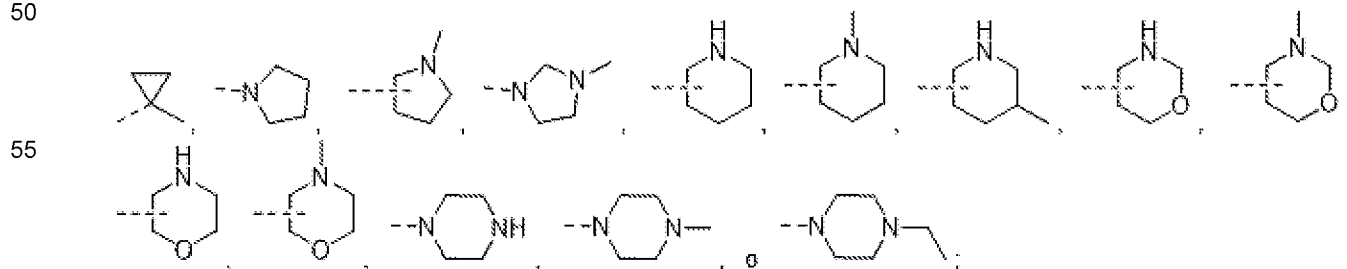
20 **R³** representa biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, 4-homoisotwistilo, adamantilo, diamantilo, o hexametilentetraminilo y los grupos mencionados contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces C=C y/o están opcionalmente sustituidos uno o más de **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^d** y **R^e**.

25 **R^a, R^b, R^c, R^d, y R^e** representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₅, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂C₂H₅, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CONHC₂H₅, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOCF₃, -NHCOCH₂CF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂CHF₂, -NHSO₂CF₃, o -NHSO₂CH₂CF₃;

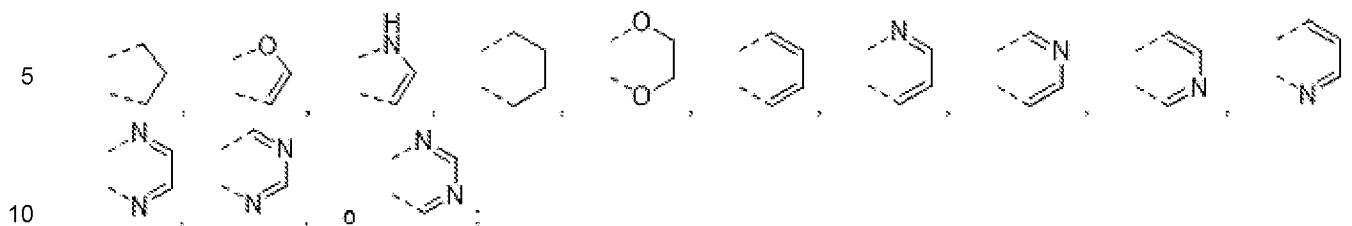
R^4 representa $-NR^6R^7$.

R⁶ representa -CH₂CH₃, y **R⁷** representa -H;

35 **R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, y R¹⁴** representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂,
-CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -cyclo-C₃H₅, -CH₂-cyclo-
C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-
CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃,
40 -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-cyclo-C₃H₅, -OCH₂-cyclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-cyclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃,
-COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇,
-COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-
C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂,
-N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂,
-NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-cyclo-C₃H₅,
45 -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂,
-SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-cyclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃,
-SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃,
-NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂C₃H₇, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂,
-CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -Ph, -O-Ph, -O-CH₂-Ph,



o R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} pueden formar juntos uno de los siguientes anillos de cinco o seis miembros:



o R^{12} y R^{13} o R^{13} y R^{14} pueden formar juntos uno de los siguientes anillos de cinco o seis miembros:



R^N representa $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-cyclo-C_3H_5$, $-cyclo-C_4H_7$, $-cyclo-C_5H_9$, $-CH_2-cyclo-C_3H_5$, $-CH_2-cyclo-C_4H_7$, $-CH_2-cyclo-C_5H_9$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO-cyclo-C_3H_5$, $-CO-cyclo-C_4H_7$, $-CO-cyclo-C_5H_9$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2H_5$, $-SO_2C_3H_7$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2-cyclo-C_3H_5$, o $-SO_2C(CH_3)_3$;

R^{N1} representa $-H$, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$;

o un diastereómero, un enantiómero, una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

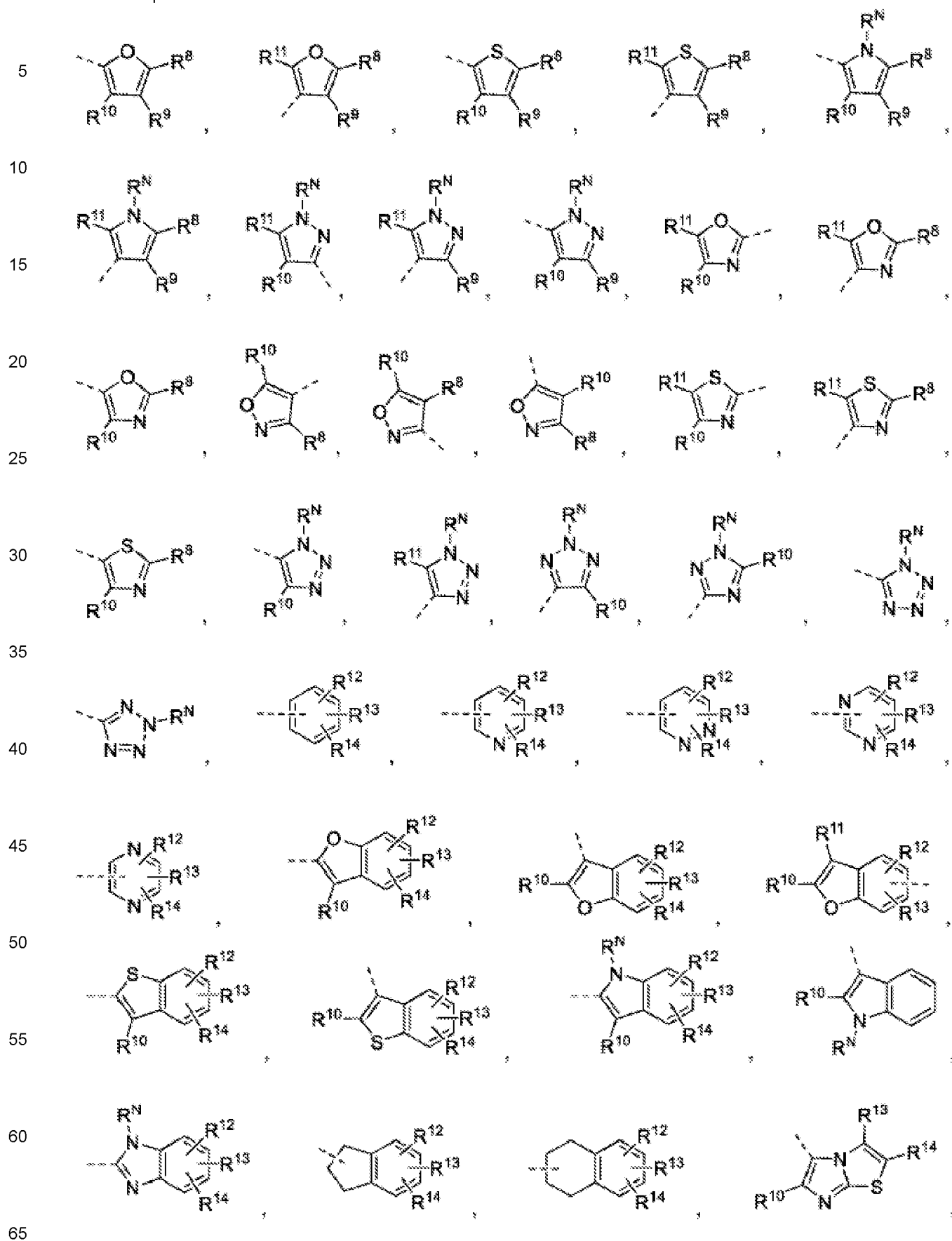
Los inventores han descubierto que los inhibidores reversibles de fórmula (I) divulgados en el presente documento que tienen un grupo bicíclico puenteado R^3 presentan una mayor potencia en comparación con los compuestos de la técnica anterior. En particular, se demuestra en el presente documento que los compuestos inventivos tienen una actividad inhibidora mejorada en comparación con los compuestos conocidos que tienen grupos aromáticos R^3 en lugar de grupos bicíclicos puenteados. Para demostrar la inventiva de los compuestos de la presente solicitud, se sintetizaron compuestos conocidos de los documentos US 9,434,763 B2 y US 11,072,634 B2 (Referencia 1 (E16 de US 11,072,634 B2), Referencia 3 (A8 de US 9,434,763 B2), y Referencia 4) y se probaron como compuestos de referencia en comparación con los compuestos más similares de la presente solicitud. Para ello, se determinaron los datos de inhibición utilizando el ensayo clásico de transamidación fluorescente (incorporación de dansilcadaverina en caseína metilada, ensayo DCC) como se describe en Büchold et al. [Büchold, C.; Hils, M.; Gerlach, U.; Weber, J.; Pelzer, C.; Heil, A.; Aeschlimann, D.; Pasternack, R. Características de ZED1227: El primer Inhibidor de Transglutaminasa Tisular de su Clase en Fase de Evaluación Clínica para el Tratamiento de la Enfermedad Celíaca. *Cells* 2022, 11, 1667. <https://doi.org/10.3390/cells11101667>]. La caseína es uno de los sustratos proteicos de alto peso molecular (24 kDa) más conocidos para las transglutaminasas. Los datos de inhibición de los compuestos inventivos se compararon con la inhibición de los compuestos divulgados en US 9,434,763 B2, en particular, el compuesto A8, que se denota en el presente documento como Referencia 3. Cabe destacar que los valores de IC_{50} de los compuestos A8 publicados en el documento US 9,434,763 B2 y E16 del documento US 11,072,634 B2 no pueden compararse con los datos actuales, ya que se basan en un ensayo de isopeptidasa fluorogénica.

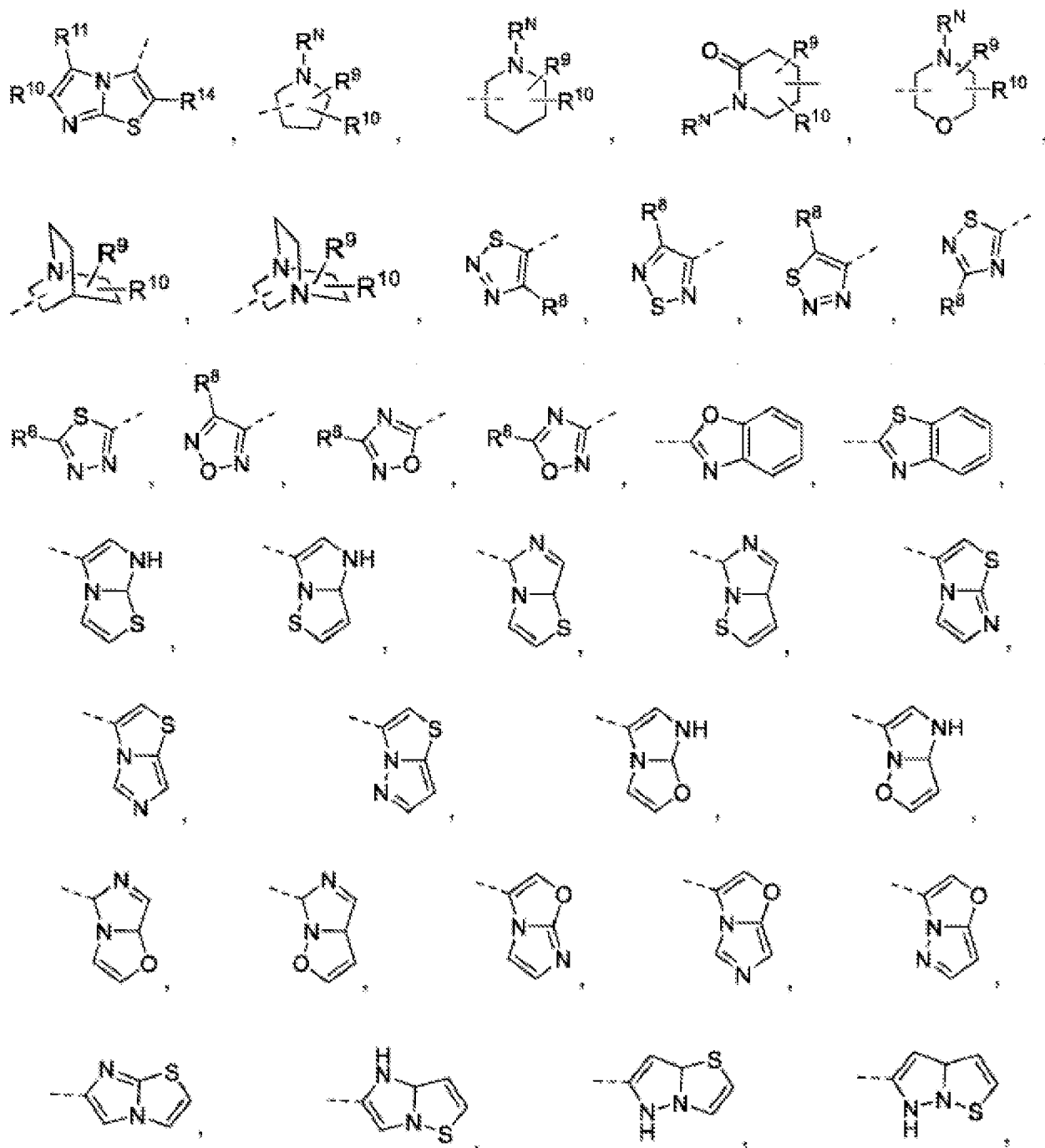
Así, los compuestos inventivos de fórmula (I) calificados "A" mostraron eficacias aproximadamente 100 veces superiores en comparación con la Ref. 3 (A8). La misma argumentación se aplica a la Ref. 4. La Ref. 4 muestra también que el grupo aromático de este compuesto de referencia reduce fuertemente la actividad inhibidora contra la TG2.

Por consiguiente, un experto en la materia excluiría las moléculas aromáticas, por ejemplo, el grupo fenilo. Es de conocimiento común, que los grupos cicloalquilo puenteados son bioisotrópicos no clásicos del grupo fenilo. Mediante la sustitución del grupo fenilo en A8 por, por ejemplo, un grupo adamantano, una persona experta esperaría propiedades fisicoquímicas o bioquímicas similares excluyendo invertir esfuerzos. Dado que claramente no se prefieren los motivos aromáticos, no se consideraría la posibilidad de mejorar los compuestos con grupos cicloalquilo puenteados.

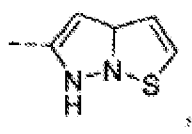
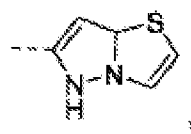
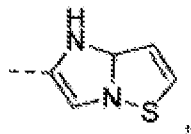
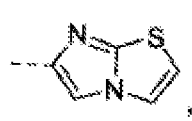
Sorprendentemente, los compuestos inventivos demuestran que los grupos cicloalquilo puenteados mejoran la potencia de los compuestos en órdenes de magnitud en comparación con los compuestos aromáticos de referencia. Por lo tanto, acreditamos a los grupos cicloalquilo puenteados divulgados una inventiva sobresaliente.

En otra serie de compuestos preferidos

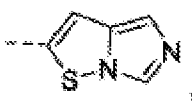
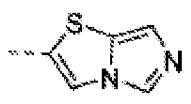
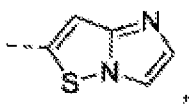
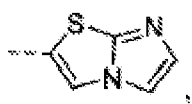
R² representa



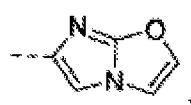
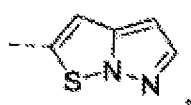
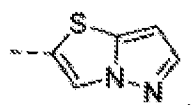
5



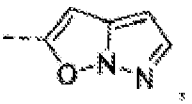
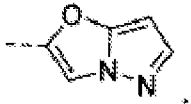
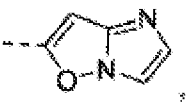
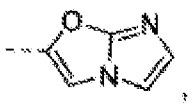
10



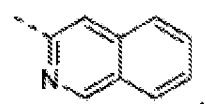
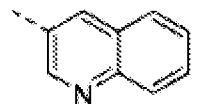
15



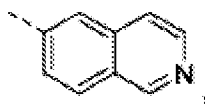
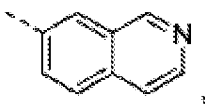
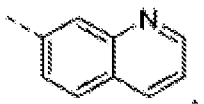
20



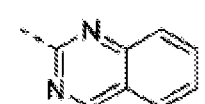
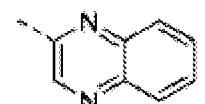
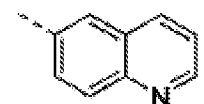
25



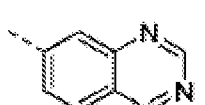
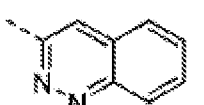
30



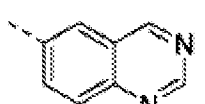
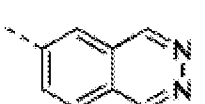
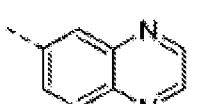
35



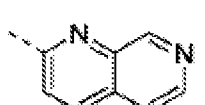
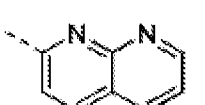
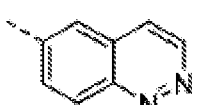
40



45



50

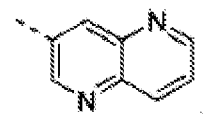
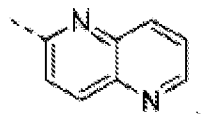
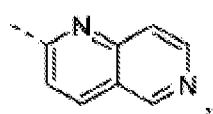


55

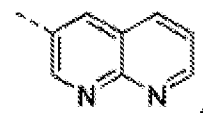
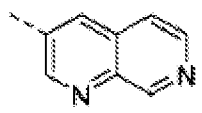
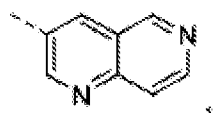
60

65

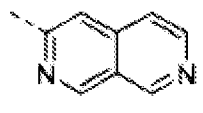
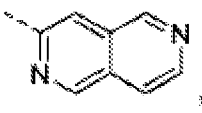
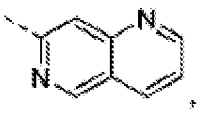
5



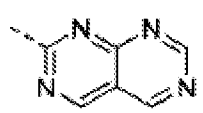
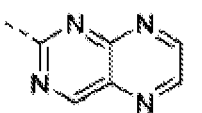
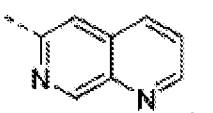
10



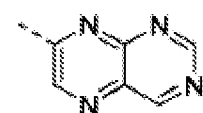
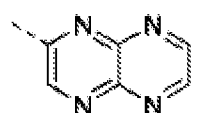
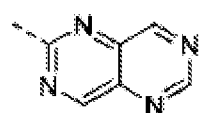
15



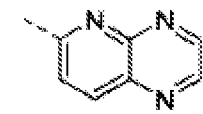
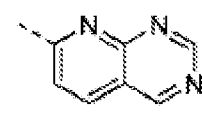
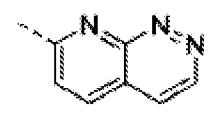
20



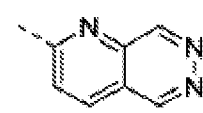
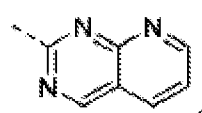
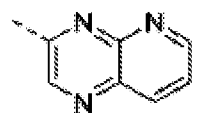
25



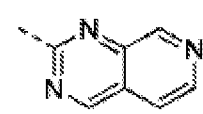
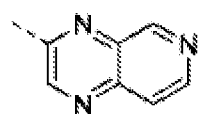
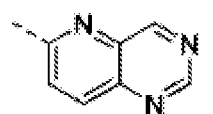
30



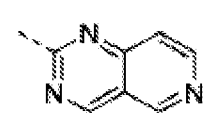
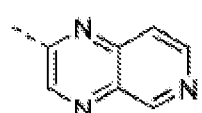
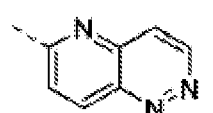
35



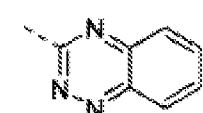
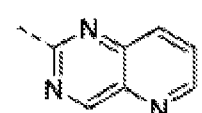
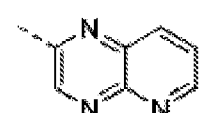
40



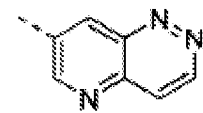
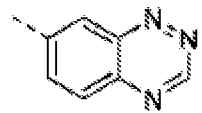
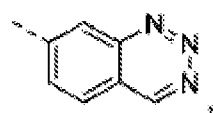
45



50

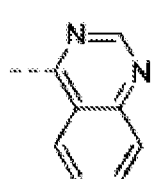
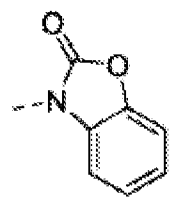
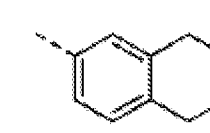
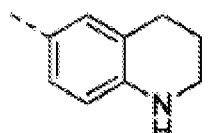
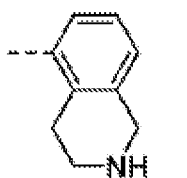
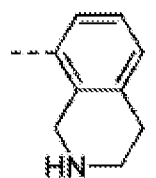
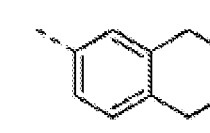
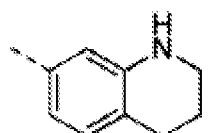
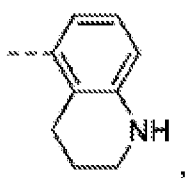
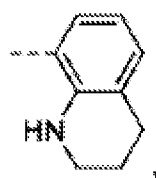
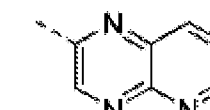
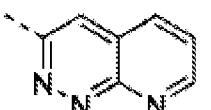
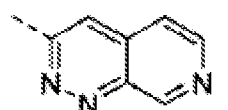
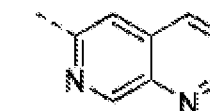
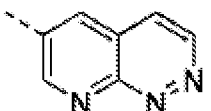
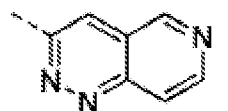
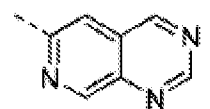
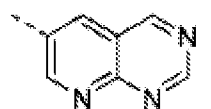
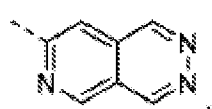
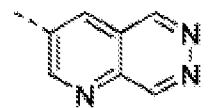
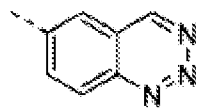
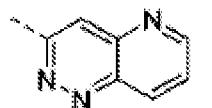
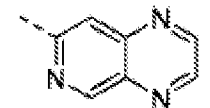
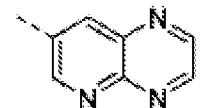
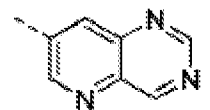
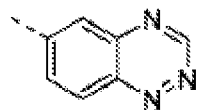
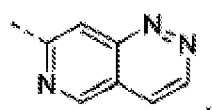


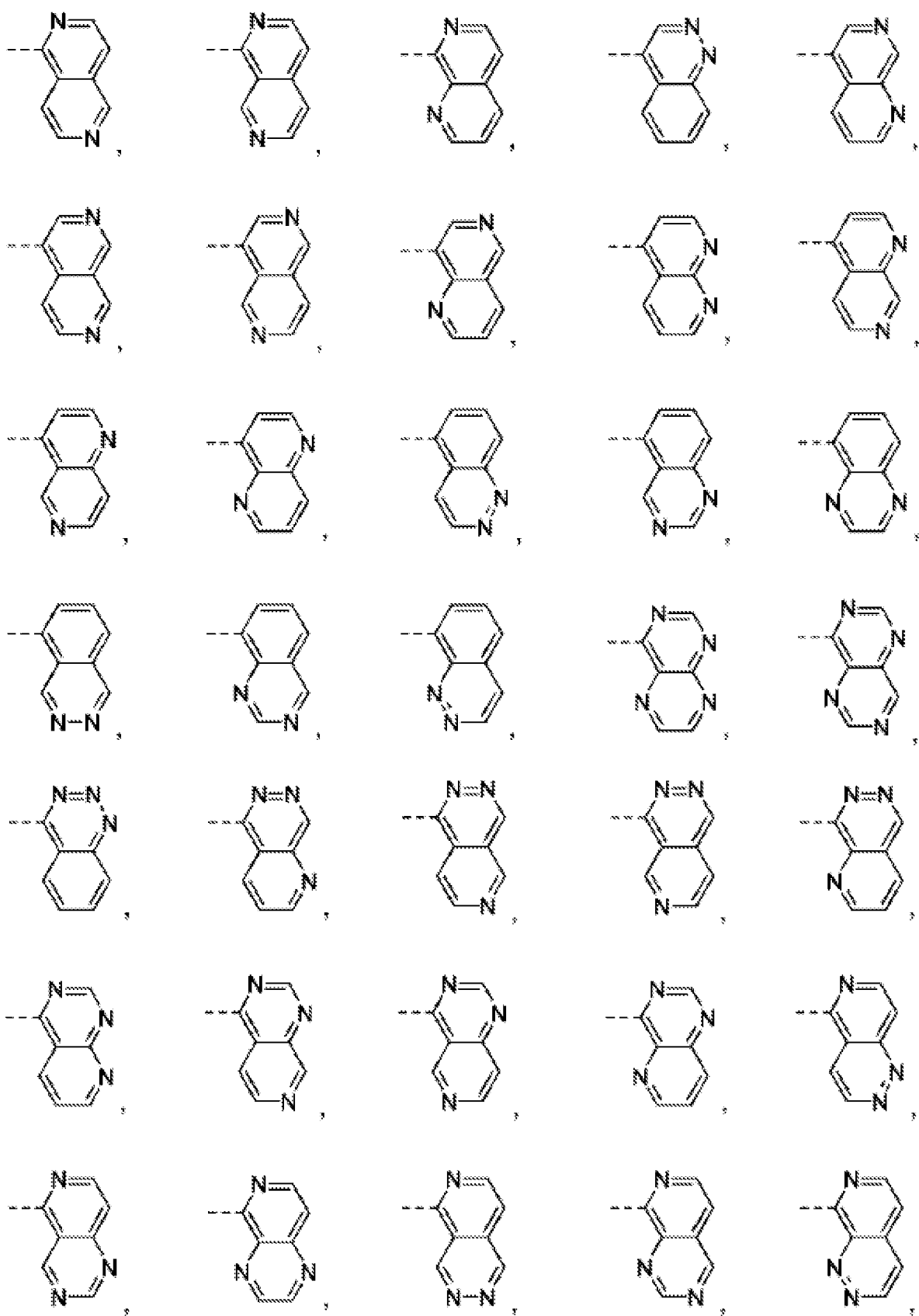
55

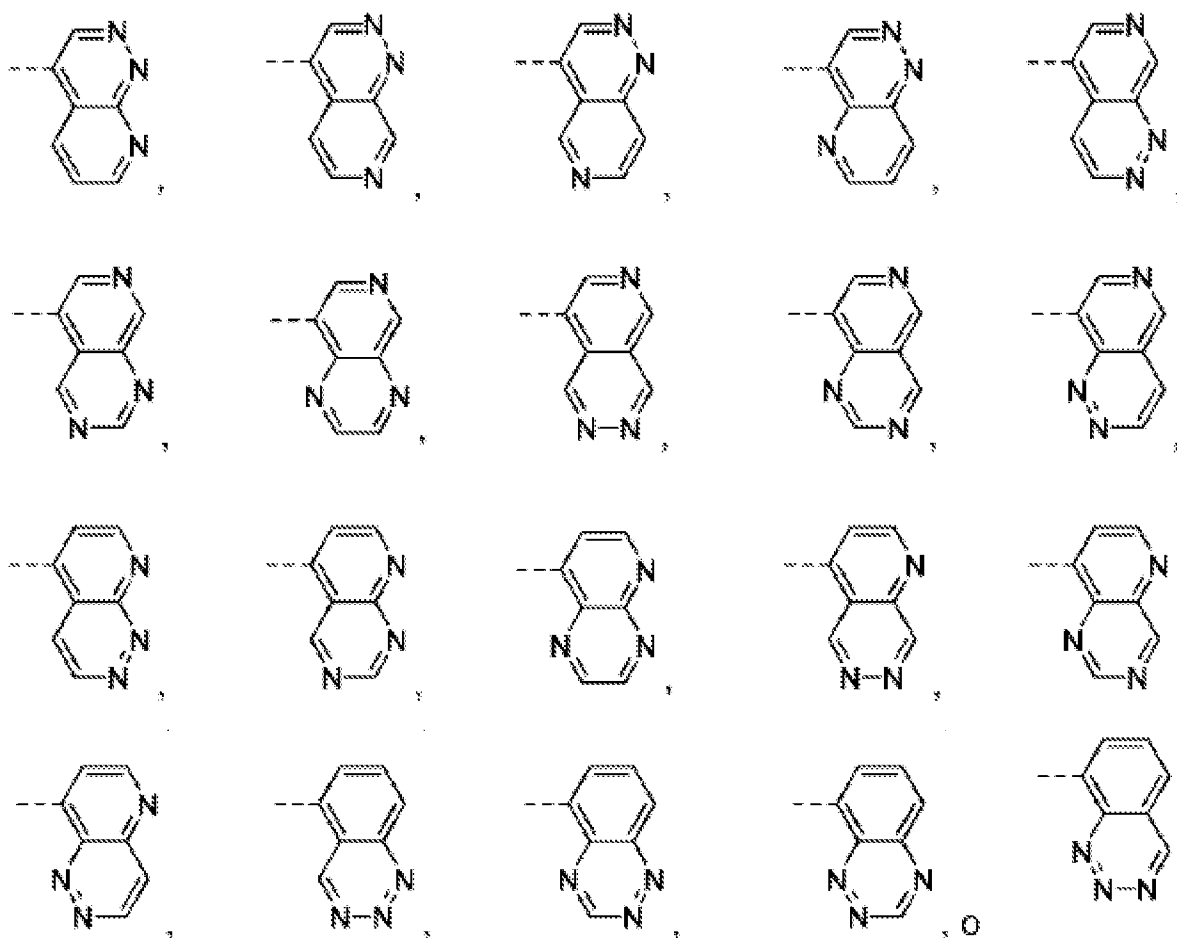


60

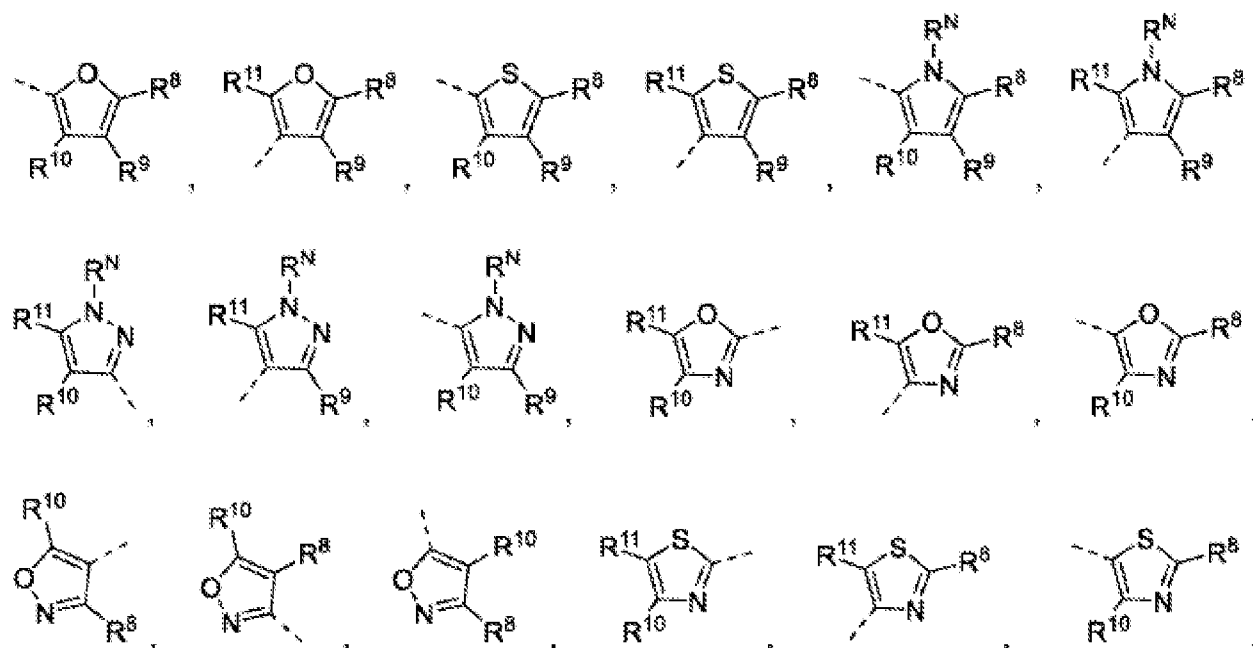
65

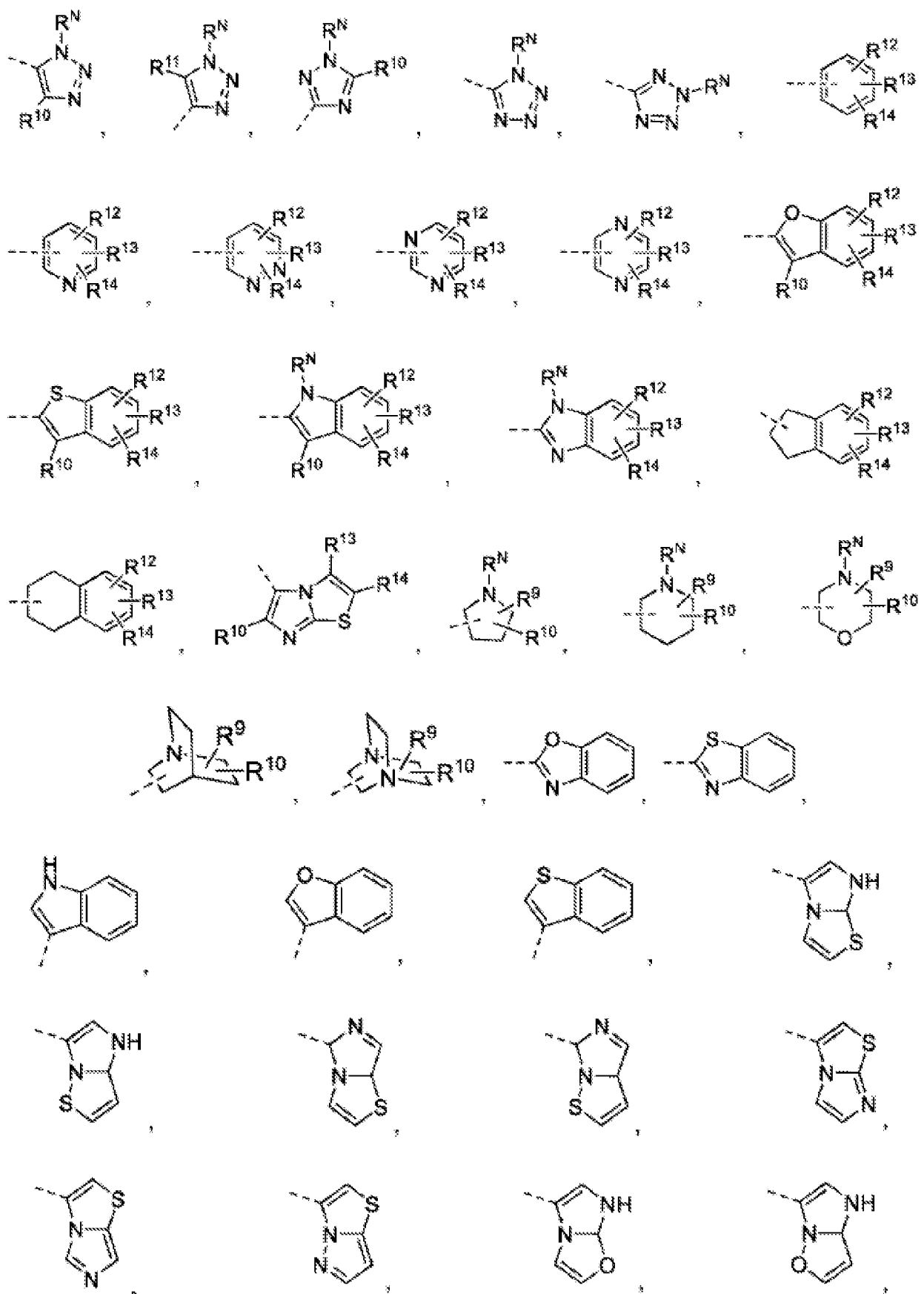


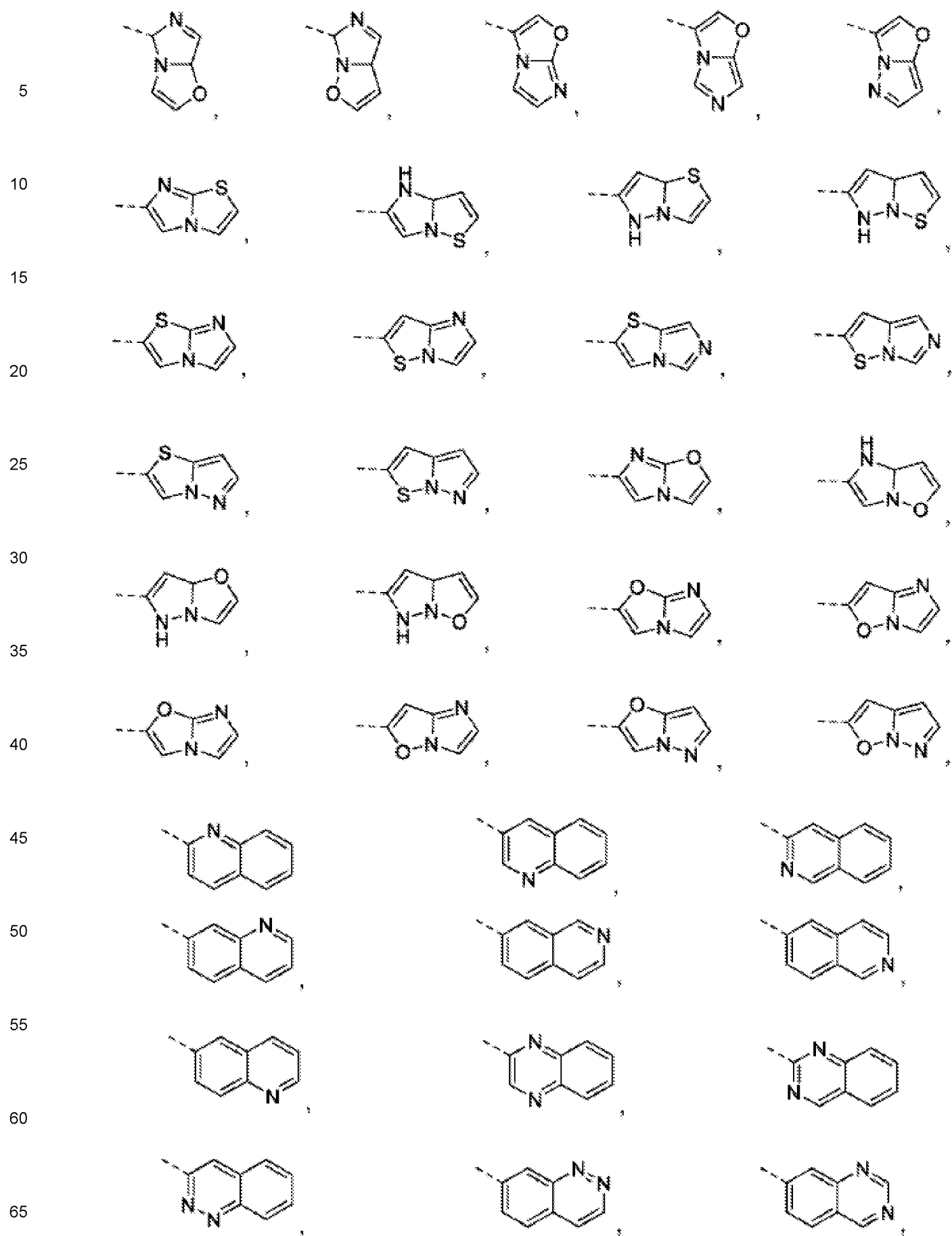


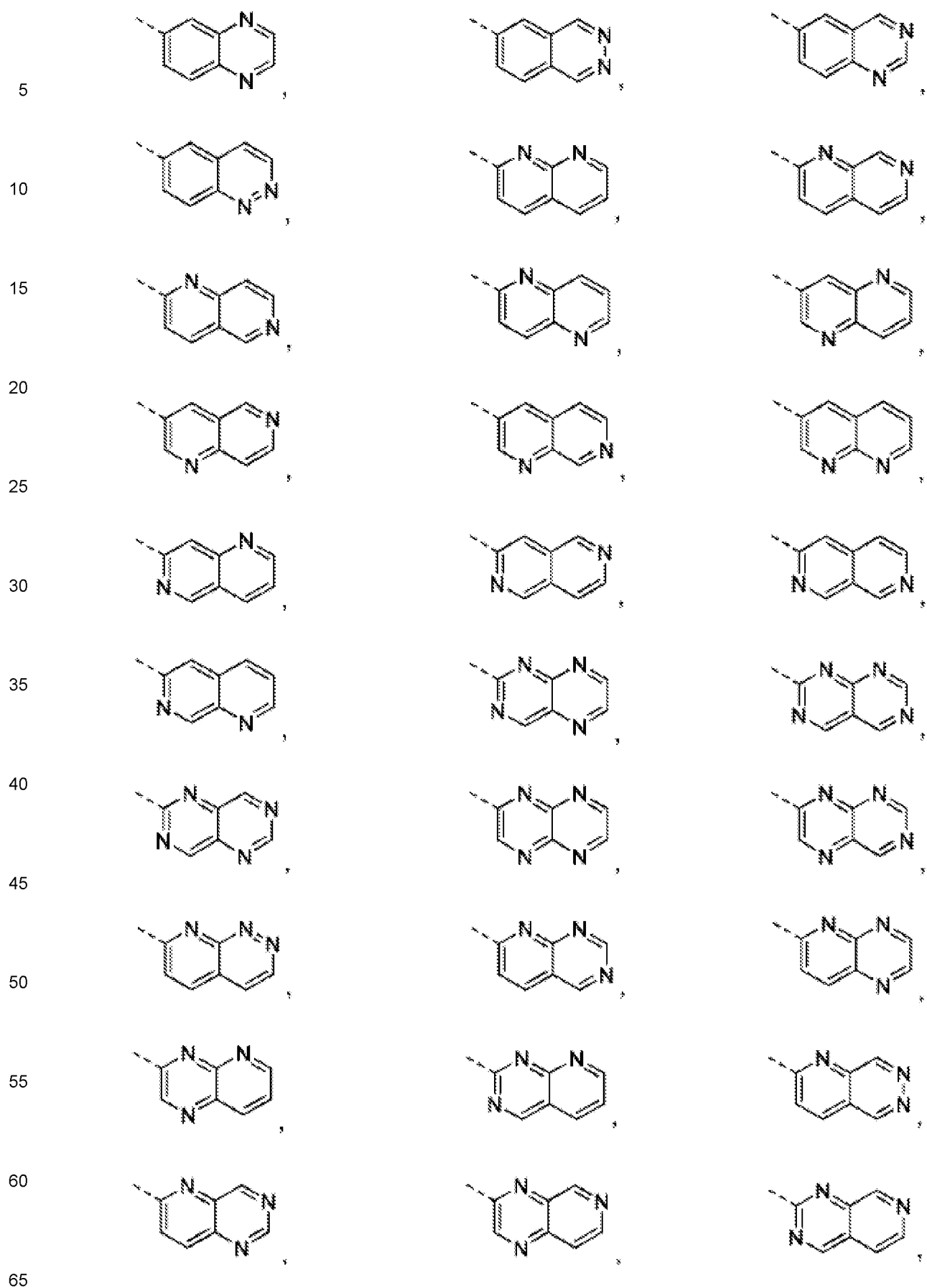


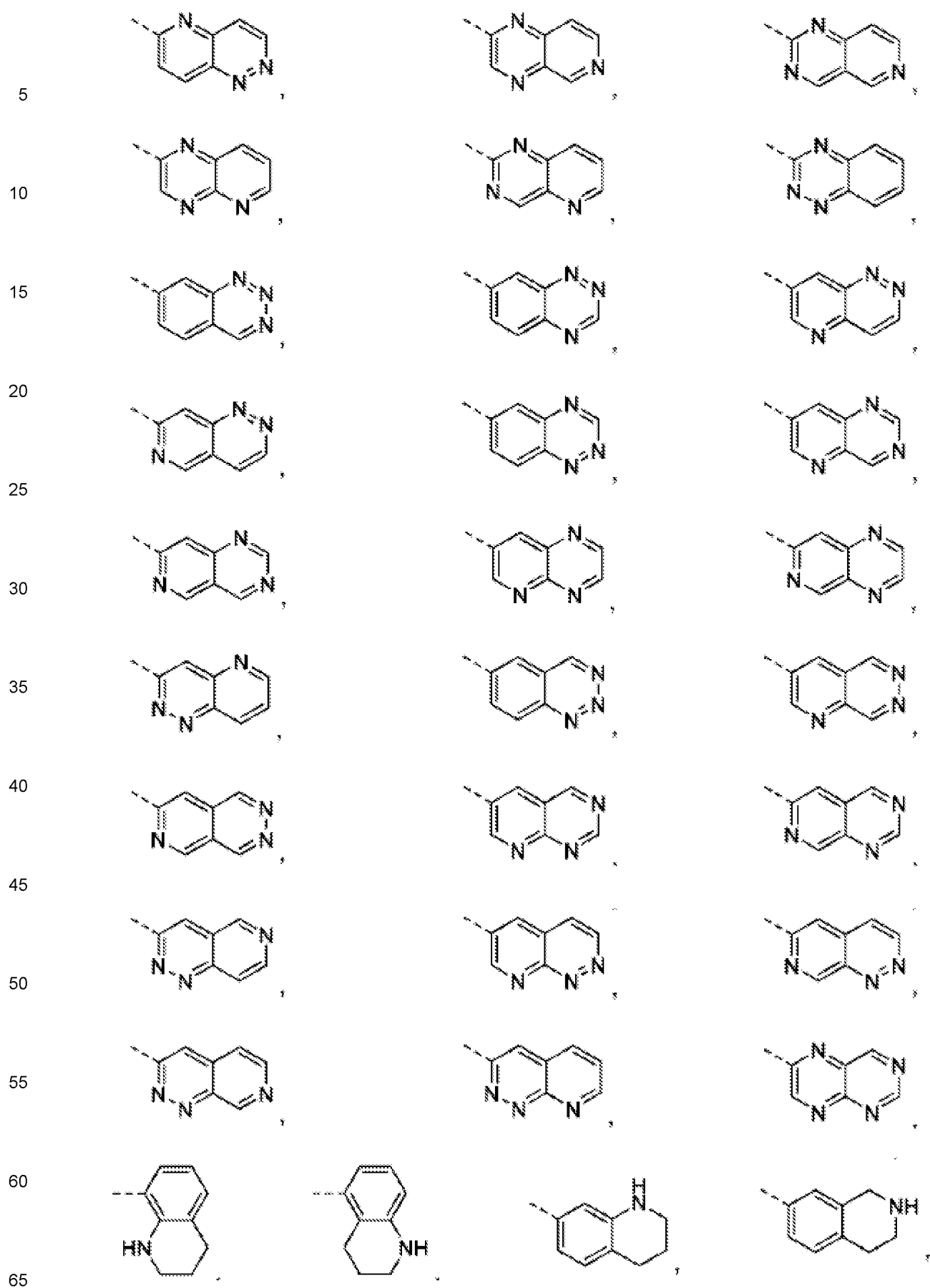
en donde los grupos bicyclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes $R^9 - R^{14}$, y R^N ; y preferentemente con 1 a 3 de los sustituyentes $R^{11} - R^{13}$; y los sustituyentes $R^9 - R^{14}$, y R^N tienen los significados definidos en la informula (I); y más preferentemente R^2 representa a

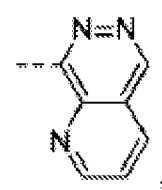
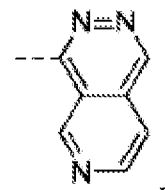
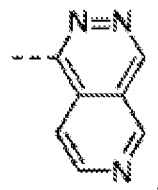
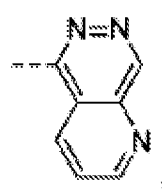
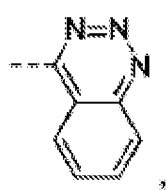
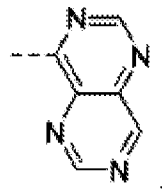
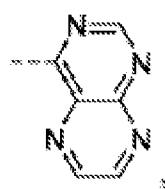
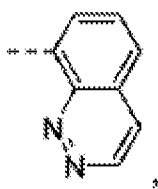
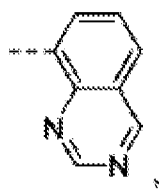
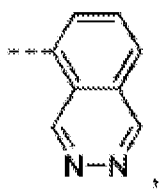
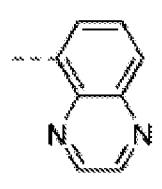
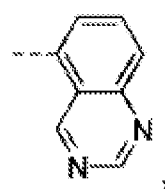
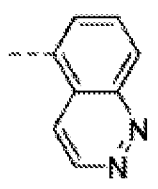
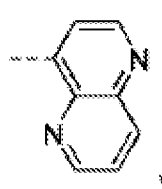
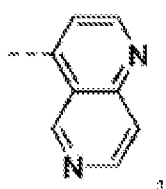
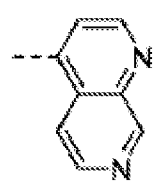
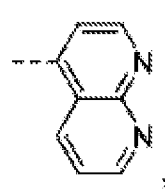
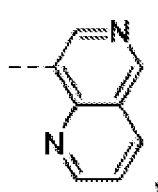
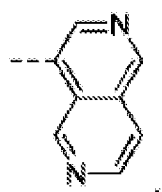
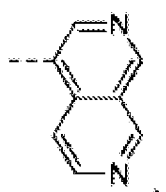
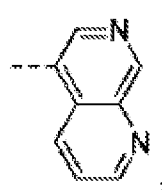
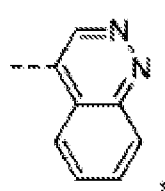
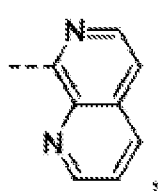
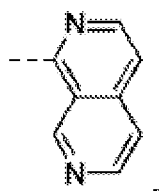
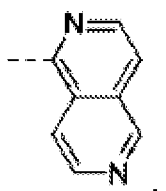
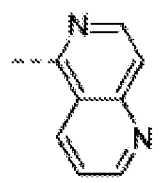
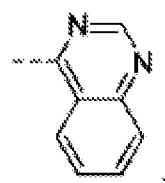
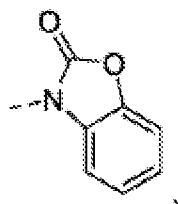
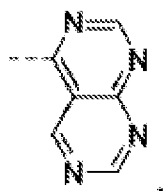
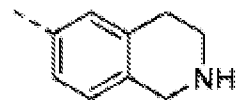
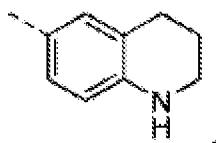
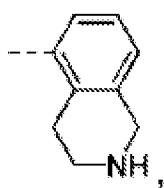
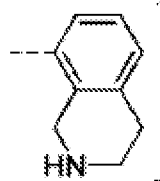


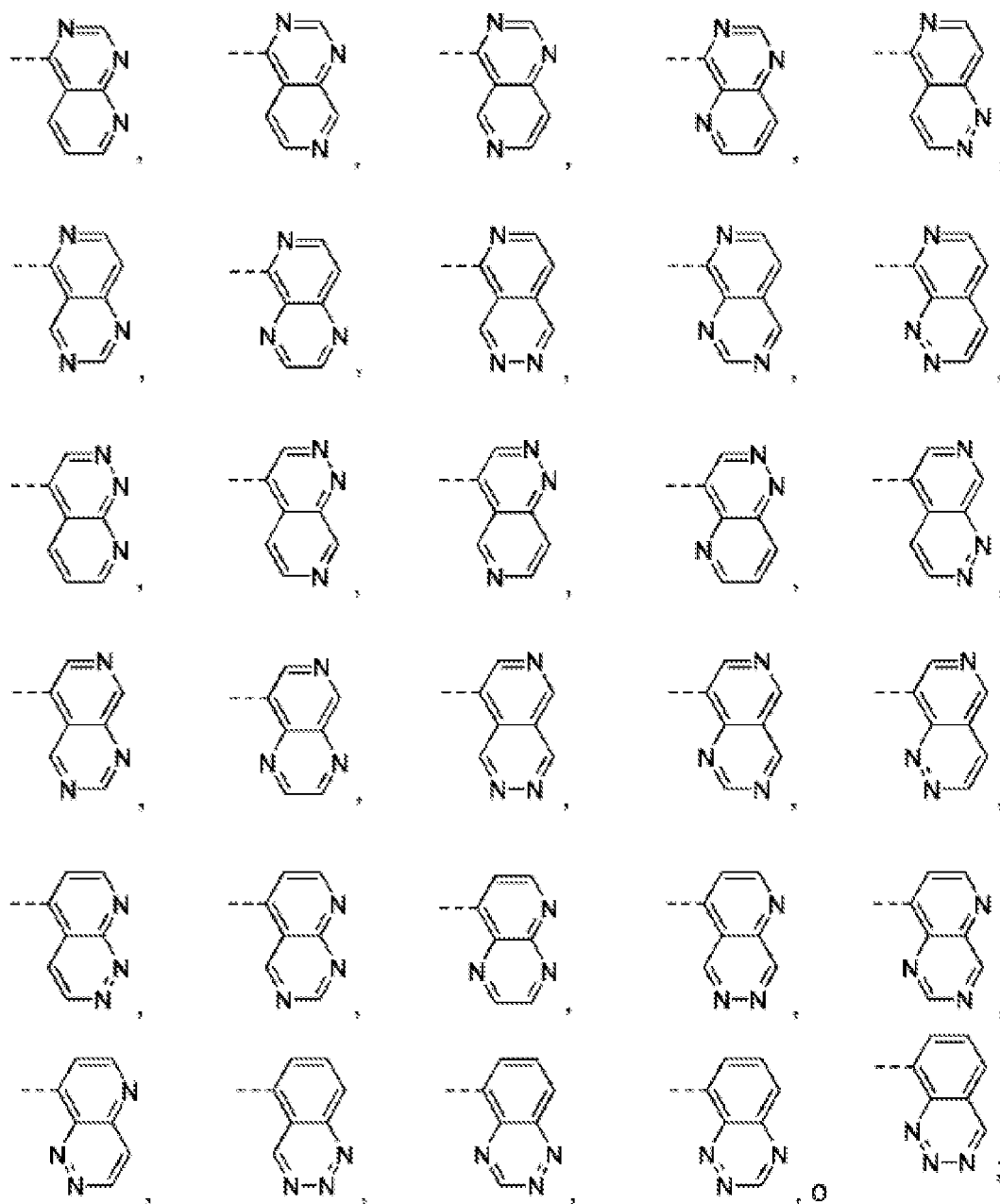






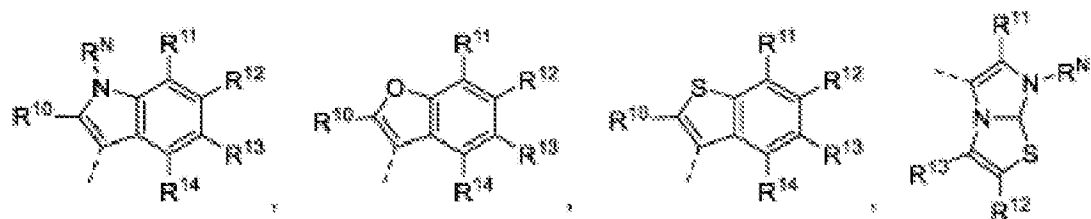


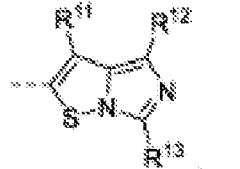
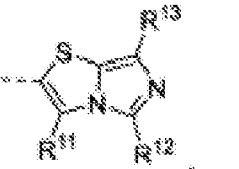
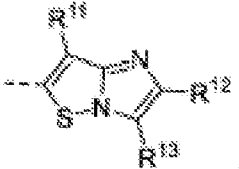
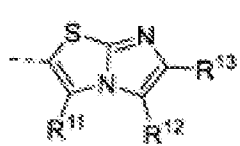
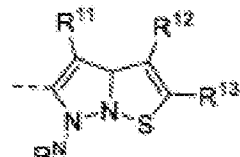
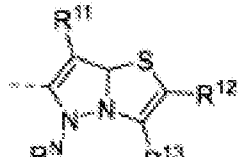
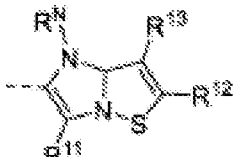
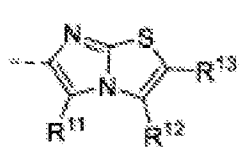
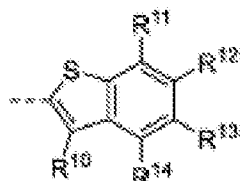
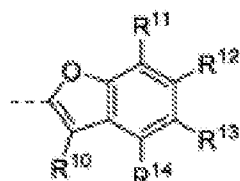
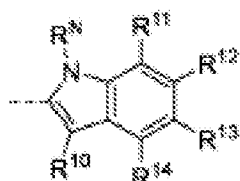
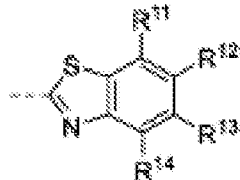
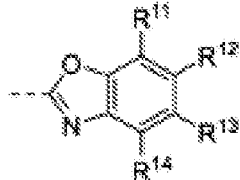
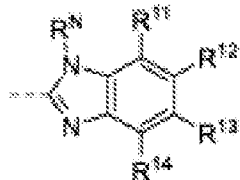
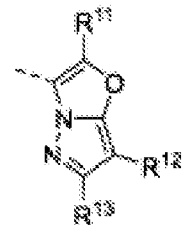
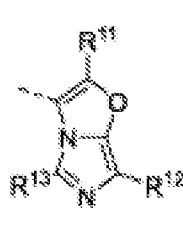
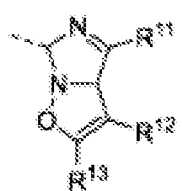
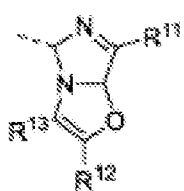
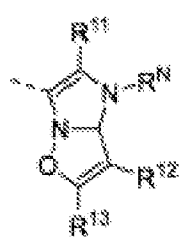
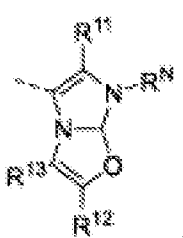
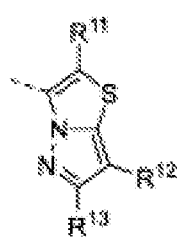
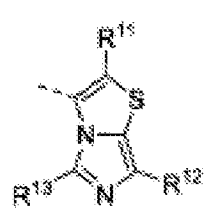
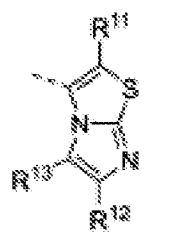
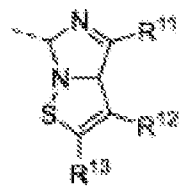
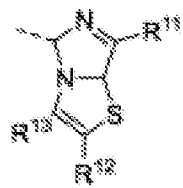
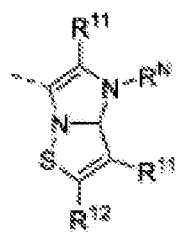


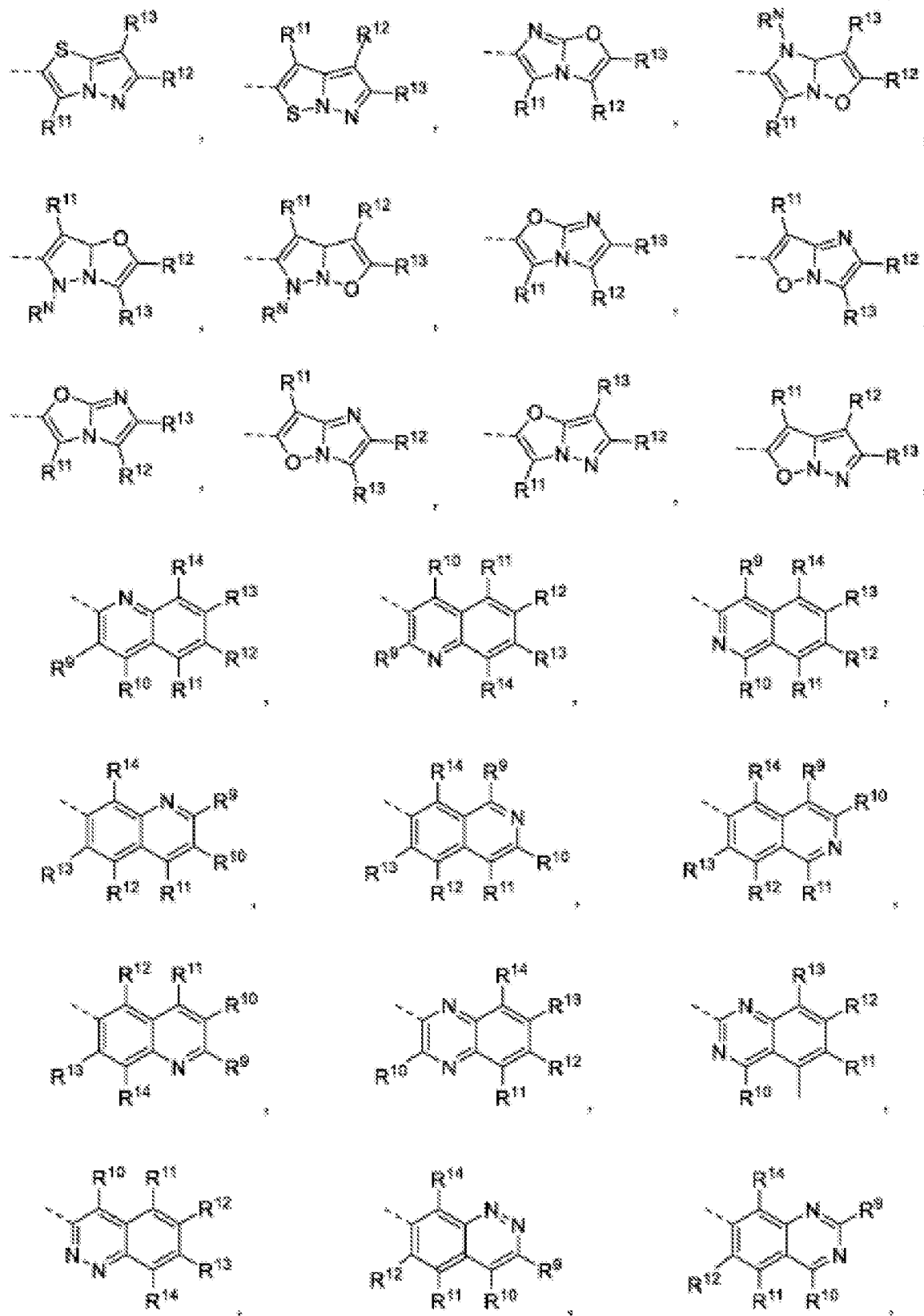


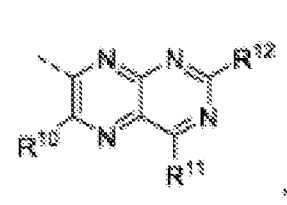
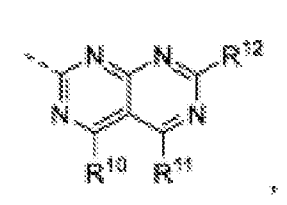
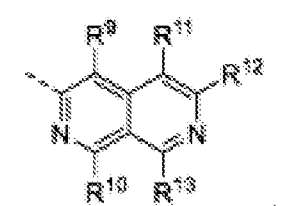
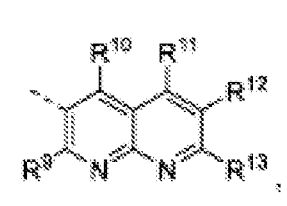
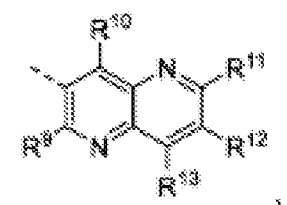
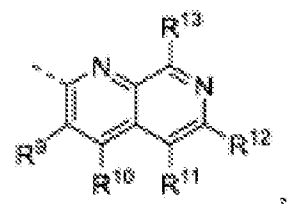
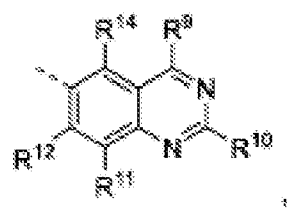
en donde los grupos bicyclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9 - R^{14} y R^N ; y preferentemente con 1 a 3 de los sustituyentes R^{11} - R^{13} ; y los sustituyentes R^9 - R^{14} y R^N tienen los significados definidos en el presente documento.

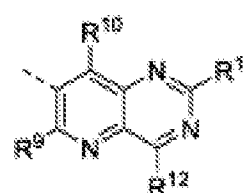
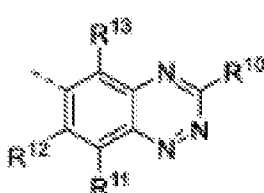
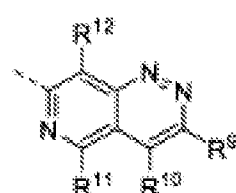
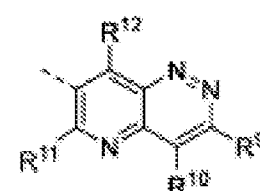
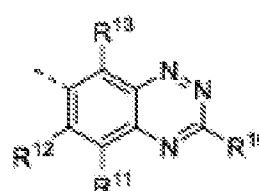
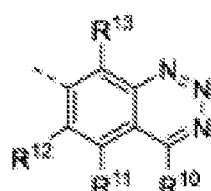
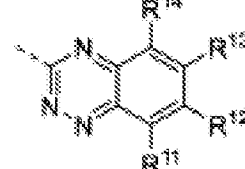
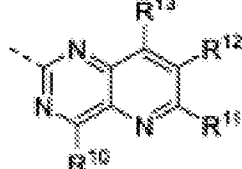
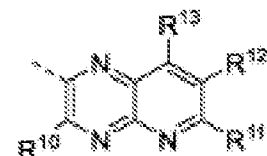
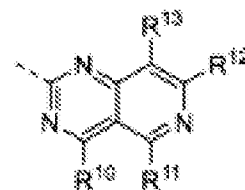
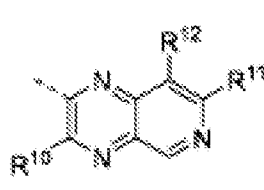
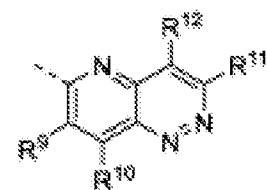
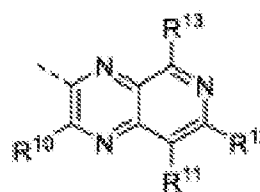
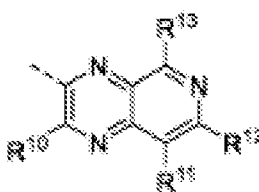
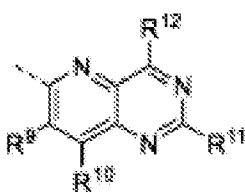
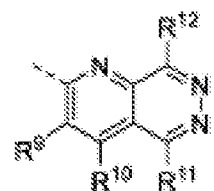
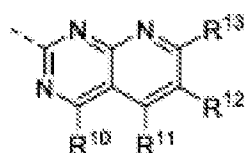
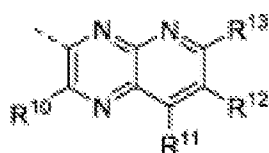
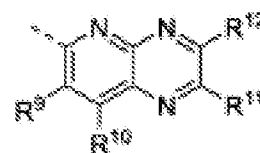
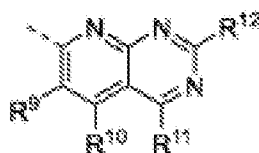
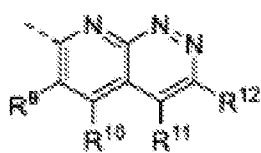
Preferentemente, los grupos bicyclicos no sustituidos que pueden ser sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9 - R^{14} y R^N ; tienen la siguiente estructura y los sustituyentes R^9 - R^{14} y R^N tienen los significados definidos en el presente documento:

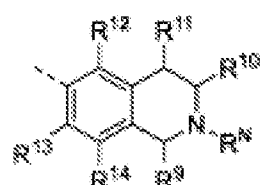
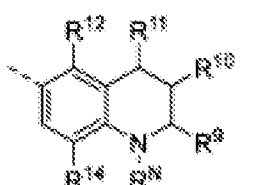
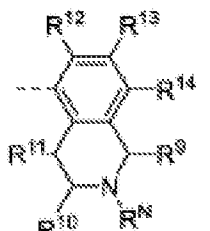
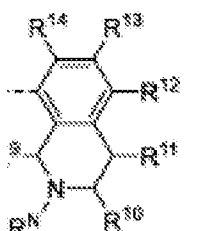
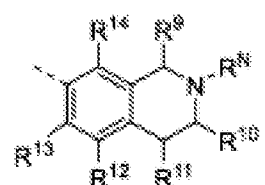
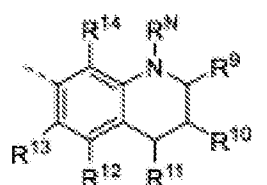
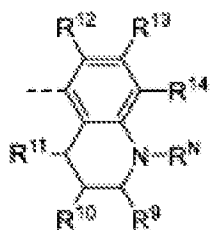
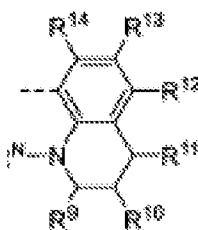
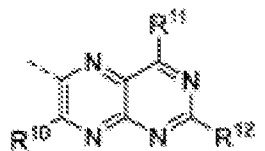
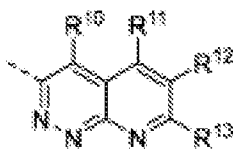
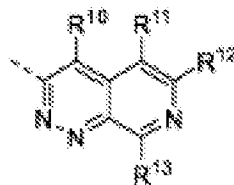
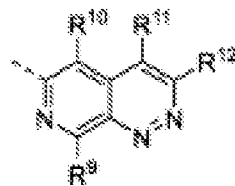
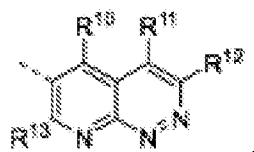
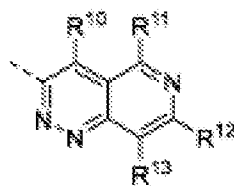
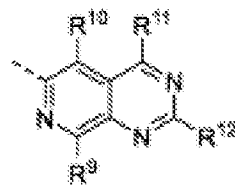
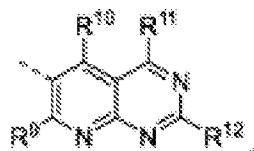
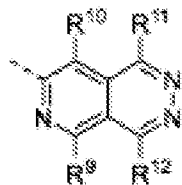
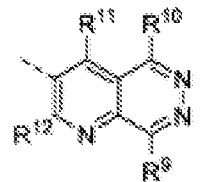
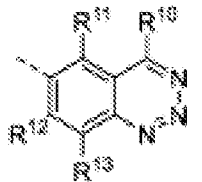
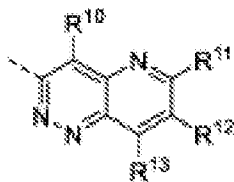
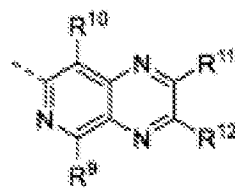
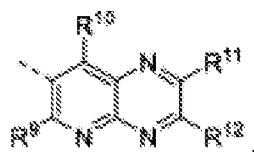
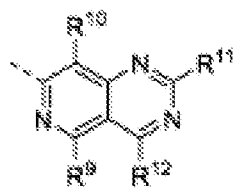


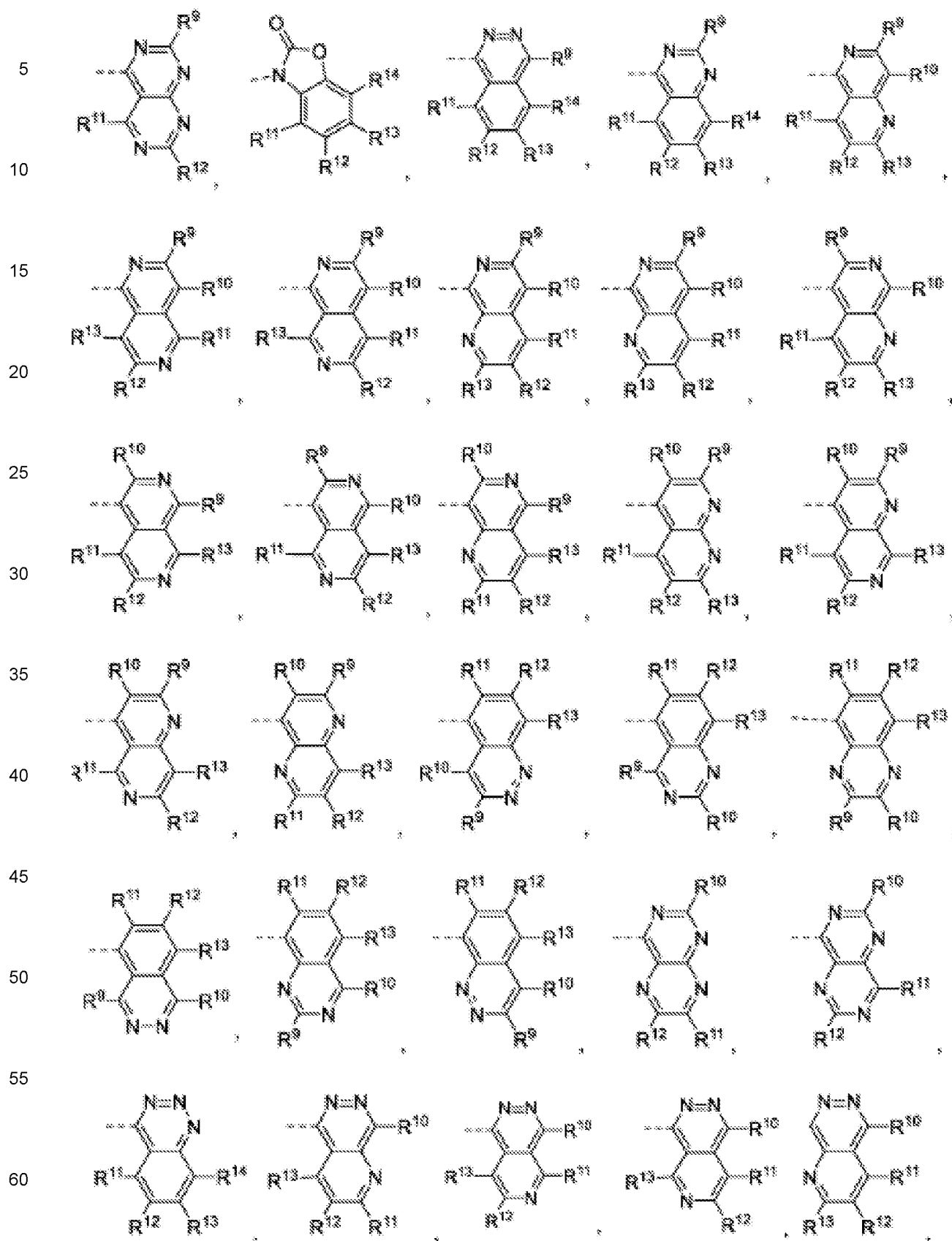


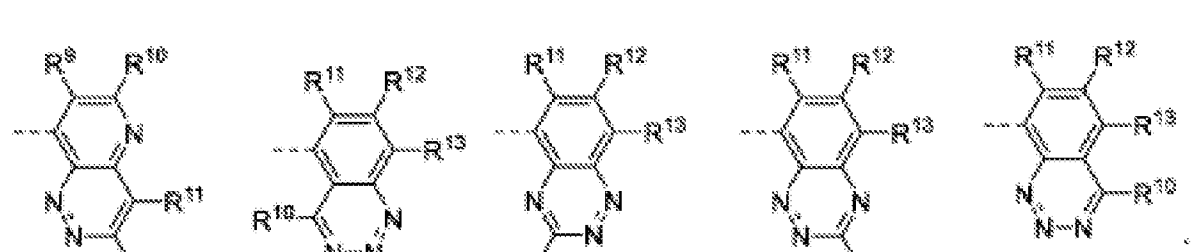
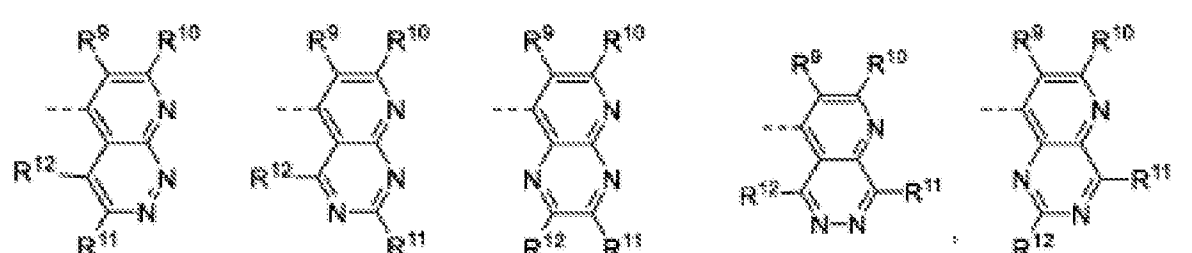
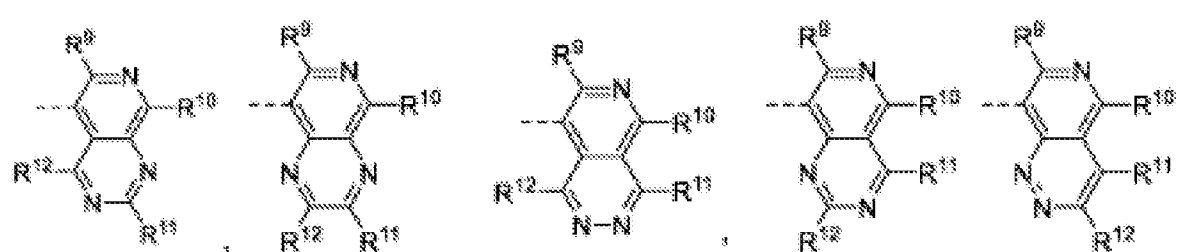
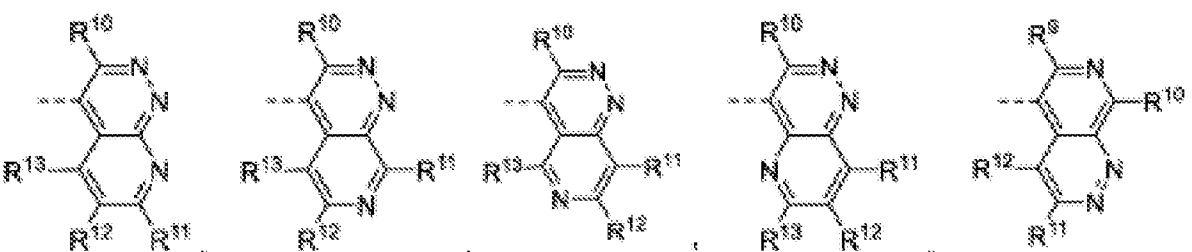
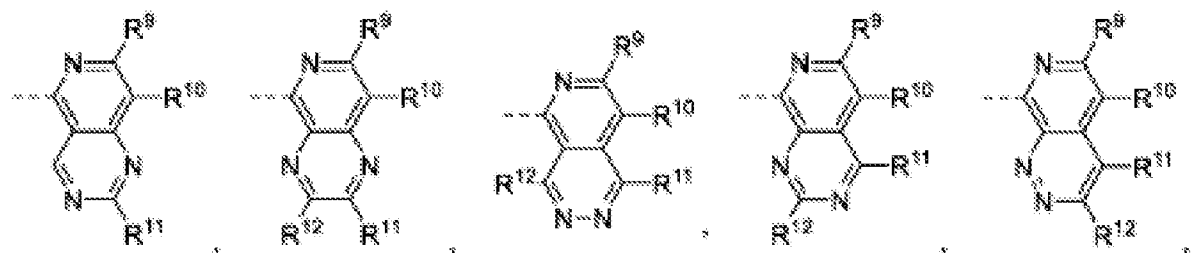
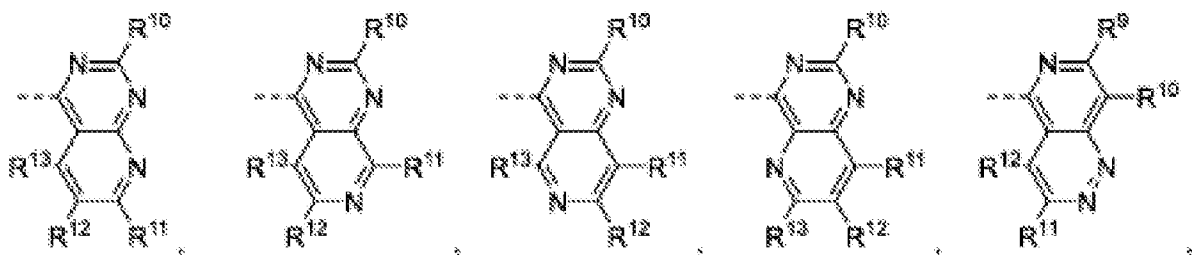




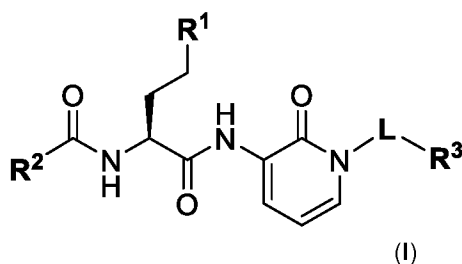








También se prefieren los compuestos de la formula general (I)



en donde

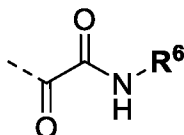
L representa $-L^1-L^2-$;

L^1 representa $-\text{CH}_2\text{CO}-$;

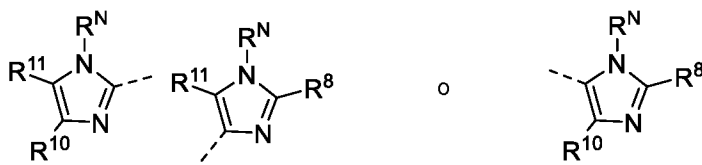
L^2 representa $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, y R^3 representa 1-adamantilo; o bien

L^2 representa $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, y R^3 representa 2-biciclo[3.1.1]heptilo, y los mencionados grupos de 1-adamantilo y 2-biciclo[3.1.1]heptilo contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces C=C y/o están opcionalmente sustituidos uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e ;

R^1 representa



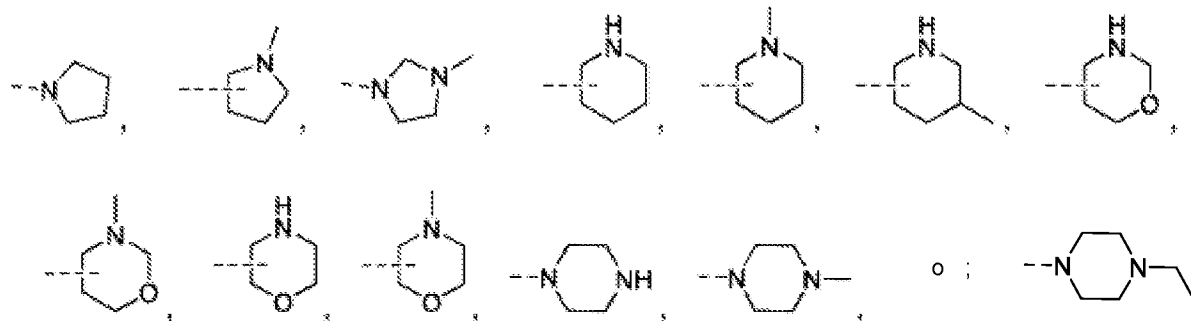
R^2 representa



R^6 representa $-\text{C}_2\text{H}_5$;

R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e representan independientemente entre sí H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₅, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂C₂H₅, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CONHC₂H₅, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOCF₃, -NHCOCH₂CF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂CHF₂, -NHSO₂CF₃, o -NHSO₂CH₂CF₃;

R^8 , R^{10} , y R^{11} representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -cyclo-C₃H₅, -CH₂-cyclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-cyclo-C₃H₅, -OCH₂-cyclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-cyclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-cyclo-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-cyclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂C₃H₇, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -Ph, -O-Ph, -O-CH₂-Ph,

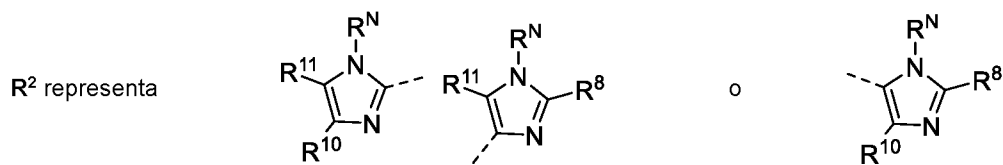


R^N representa $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-cyclo-C_3H_5$, $-cyclo-C_4H_7$, $-cyclo-C_5H_9$, $-CH_2-cyclo-C_3H_5$, $-CH_2-cyclo-C_4H_7$, $-CH_2-cyclo-C_5H_9$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO-cyclo-C_3H_5$, $-CO-cyclo-C_4H_7$, $-CO-cyclo-C_5H_9$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2H_5$, $-SO_2C_3H_7$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2-cyclo-C_3H_5$, o $-SO_2C(CH_3)_3$;

R^{N1} representa $-H$, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$;

o un diastereómero, un enantiómero, una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un conjunto preferido de compuestos



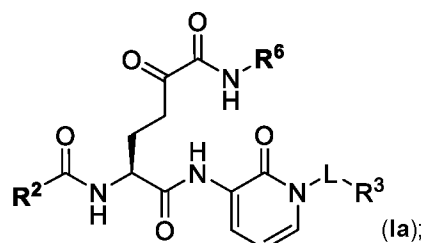
y R^8 , R^{10} , R^{11} , y R^N tienen los significados definidos en el presente documento.

Los grupos biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, 4-homoisotwistilo, adamantilo, diamantilo, hexametilentetraminilo utilizados en el presente documento, tienen respectivamente las siguientes estructuras parentales:

biciclo[1.1.1]pentilo	biciclo[2.1.1]hexilo	biciclo[2.2.1]heptilo
biciclo[3.1.1]heptilo	biciclo[2.2.2]octilo	biciclo[3.2.1]octilo
biciclo[3.2.2]nonilo	biciclo[3.3.2]decilo	biciclo[3.3.3]undecilo
4-homoisotwistilo	adamantilo	diamantilo
hexametilentetraminilo		

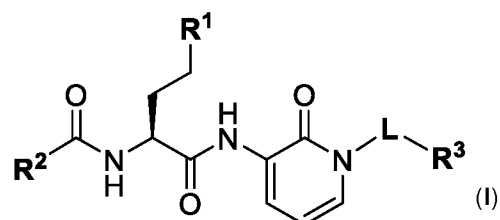
y los grupos mencionados contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces C=C y/o están sustituidos opcionalmente uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e .

Se prefieren los compuestos de la fórmula (Ia):



y L , R^2 , R^3 , R^6 tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I)

Preferentemente, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I)



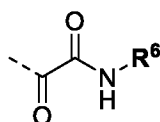
en donde

L representa $-L^1-L^2-$;

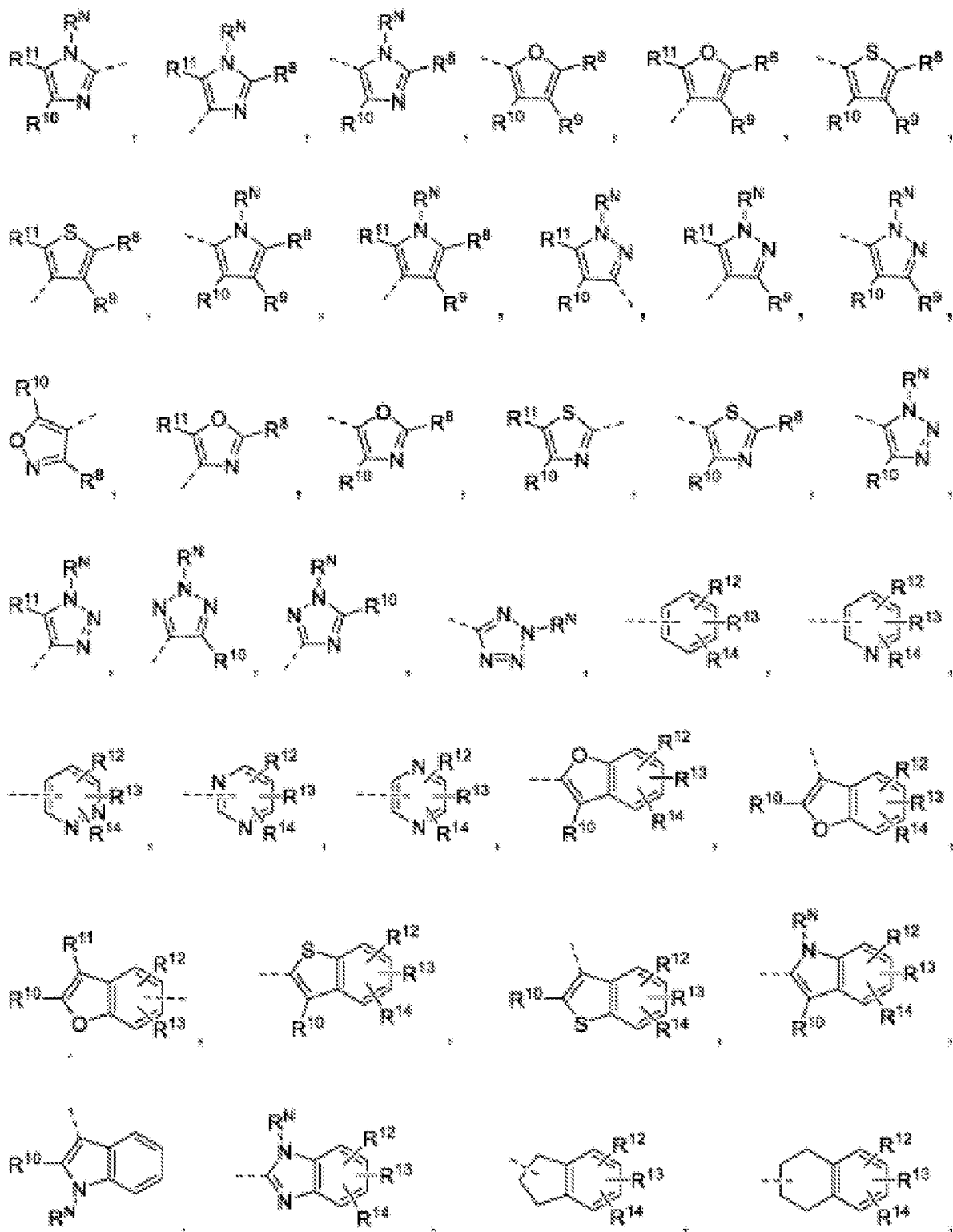
L^1 representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CO}-$,

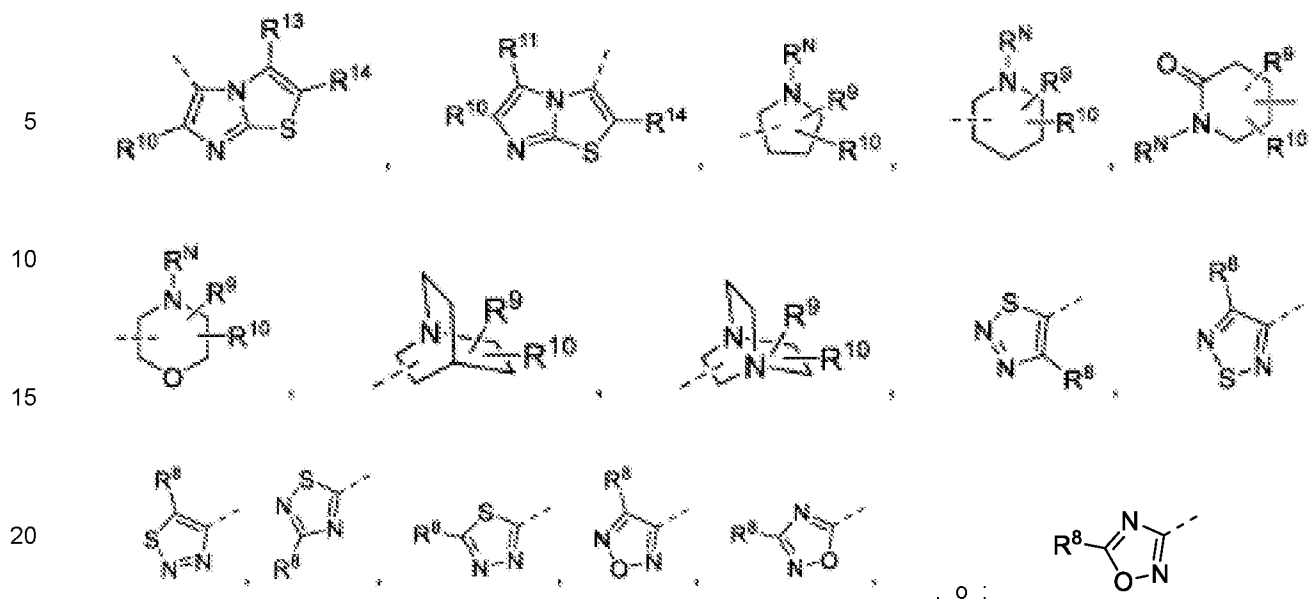
L^2 representa $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, o $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$; y preferentemente L representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$

R^1 representa



R² representa



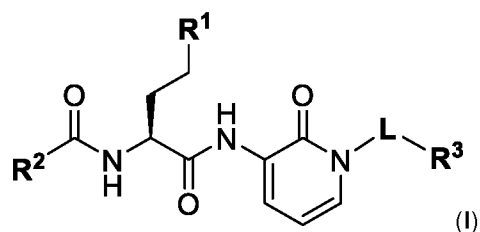


R³ representa biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.1]hexan-1-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo, biciclo[2.2.1]heptan-7-il, biciclo[2.2.1]heptan-2-il, biciclo[2.2.2]octan-2-il, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-homoisotwistilo, 1-diamantilo o 4-diamantilo, y los mencionados grupos biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.1]hexan-1-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo, biciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octan-2-ilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-homoisotwistilo, 1-diamantilo o 4-diamantilo contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces C=C y/o están opcionalmente sustituidos uno o más de **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^d** y **R^e**.

R⁶ representa $-\text{C}_2\text{H}_5$;

y **R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^N y R^{N1}** tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I) o un diastereómero, un enantiómero una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, la presente invención se refiere al comopón de la fórmula (I)



en donde

L representa $-L^1-L^2$;

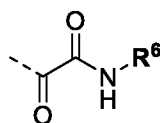
L^1 representa $-\text{CH}_2\text{CO}-$,

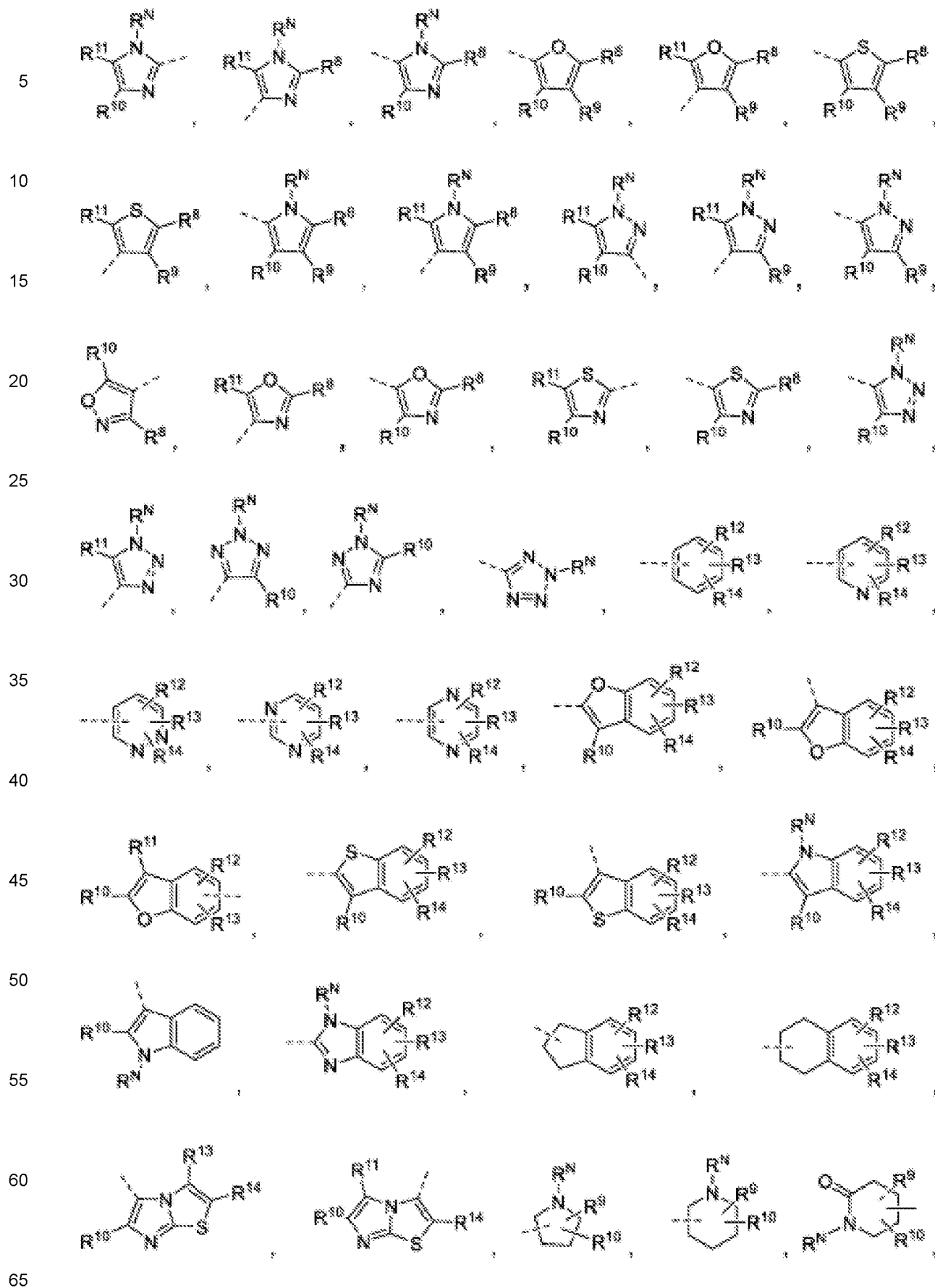
$\mathbf{L}^2$ representa $-\text{NR}^{\text{N1}}-$, y $\mathbf{R}^3$ representa 1-adamantilo; o bien

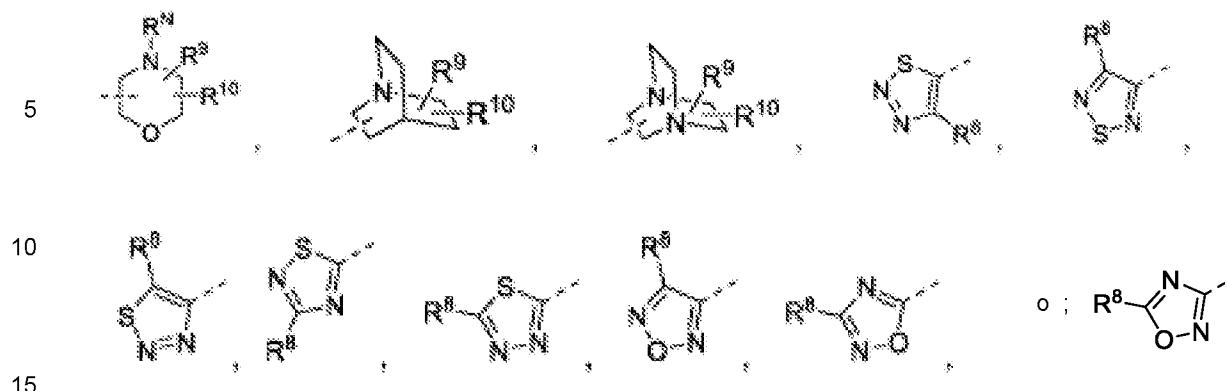
L^2 representa $-NR^{N1}CH_2-$, y R^3 representa 2-biciclo[3.1.1]heptilo,

y los mencionados grupos de 1-adamantilo y 2-biciclo[3.1.1]heptilo contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces C=C y/o están opcionalmente sustituidos uno o más de R^a, R^b, R^c, R^d, y R^e;

R¹ representa

R² representa

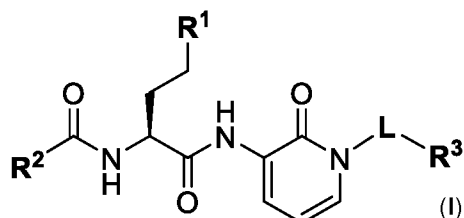




R^6 representa $-C_2H_5$;

y $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^N$ y R^{N1} tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I) o un diastereómero, un enantiómero una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, la presente invención se refiere al compoón de la fórmula (I)



en donde

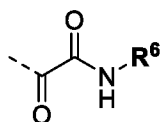
L representa $-L^1-L^2-$;

L^1 representa $-CH_2CO-$;

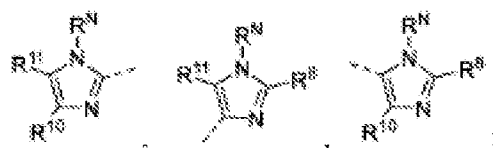
L^2 representa $-NR^{N1}-$, y R^3 representa 1-adamantilo; o bien

L^2 representa $-NR^{N1}CH_2-$, y R^3 representa 2-biciclo[3.1.1]heptilo, y los mencionados grupos de 1-adamantilo y 2-biciclo[3.1.1]heptilo contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces $C=C$ y/o están opcionalmente sustituidos uno o más de R^a, R^b, R^c, R^d , y R^e ;

R^1 representa



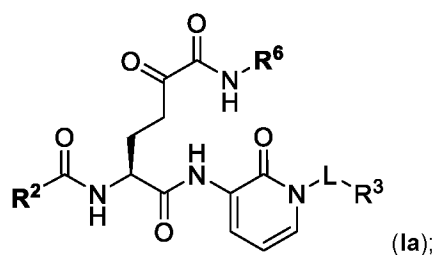
R^2 representa



R^6 representa $-C_2H_5$;

y $R^8, R^{10}, R^{11}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^N$ y R^{N1} tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I) o un diastereómero, un enantiómero, una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (Ia):



en donde

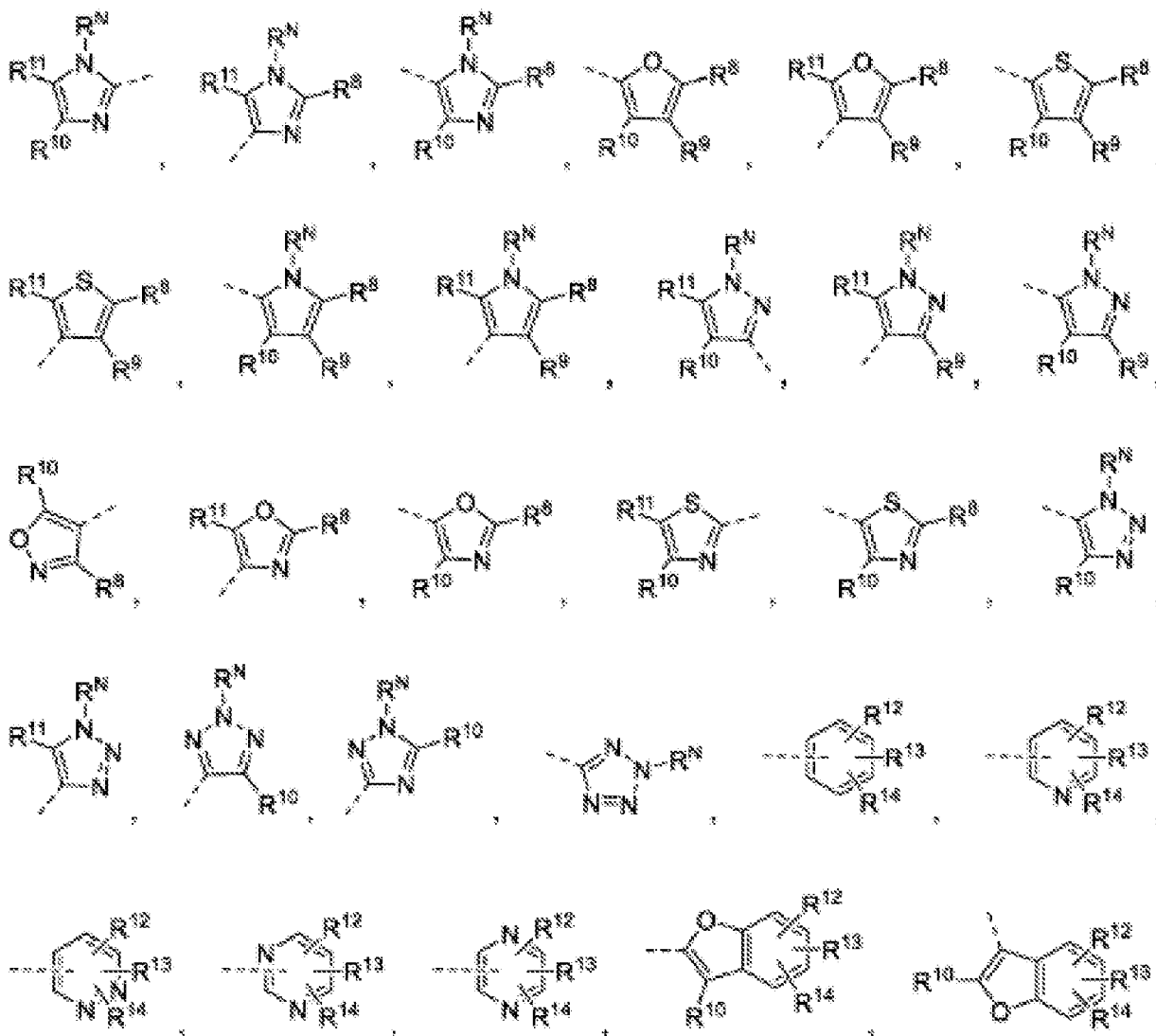
L representa $-L^1-L^2-$;

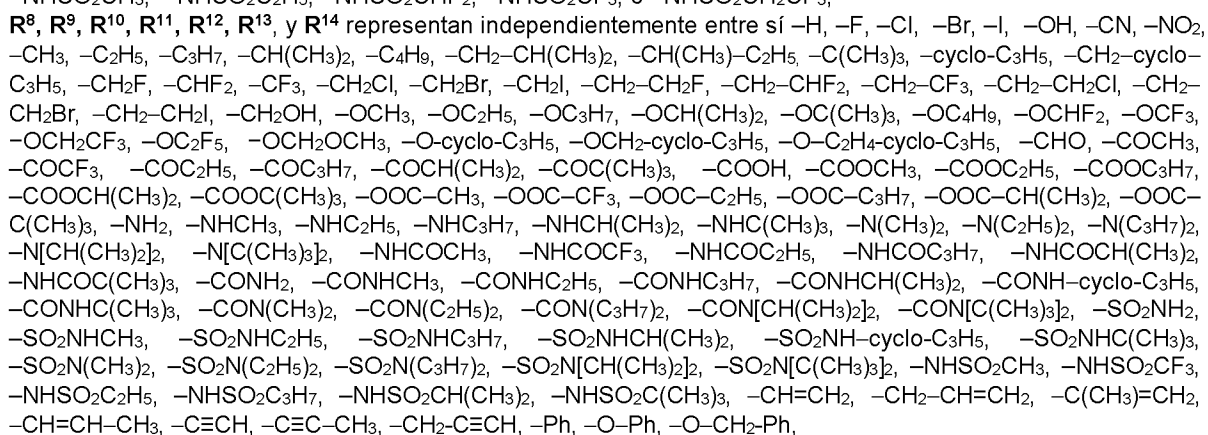
L^1 representa $-\text{CH}_2\text{CO}-$;

L^2 representa $-\text{NR}^{\text{N1}}-$, y R^3 representa 1-adamantilo; o bien

L^2 representa $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{CH}_2-$, y R^3 representa 2-biciclo[3.1.1]heptilo, y los mencionados grupos de 1-adamantilo y 2-biciclo[3.1.1]heptilo contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$ y/o están opcionalmente sustituidos uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e ;

R^2 representa







15

20

25



35

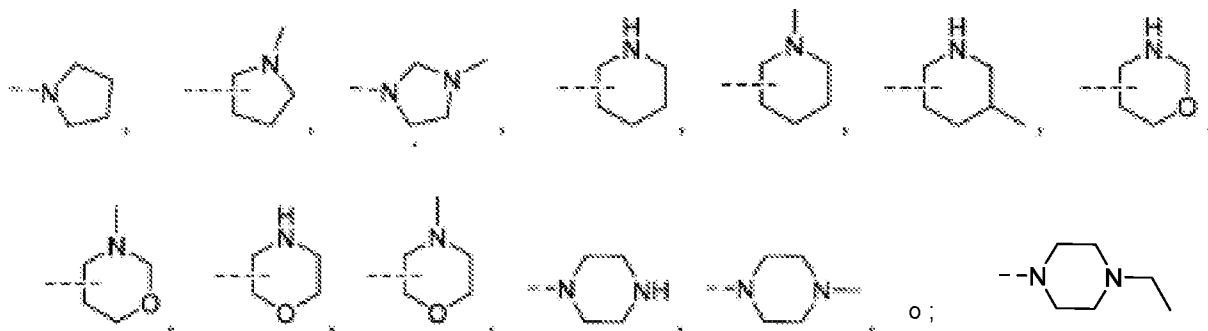
R² representa

55

60

65

$-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$,
 $-\text{N}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOC}_3\text{H}_7$, $-\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CONH}_2$,
 $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{CONHC}_3\text{H}_7$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH-cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CON}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{CON}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{CON}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$,
 $-\text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH-cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{SO}_2\text{N}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$
 CH_3 , $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{Ph}$, $-\text{O}-\text{Ph}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$,

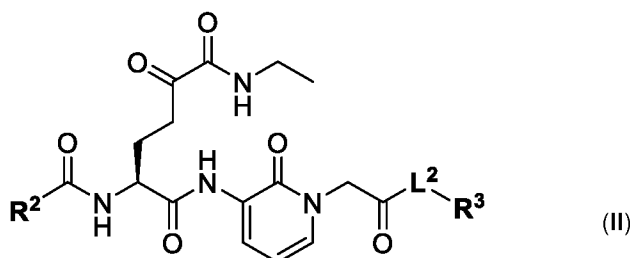


R^n representa $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$,
 $-\text{cyclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{cyclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{cyclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{cyclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_2\text{H}_5$, $-\text{COC}_3\text{H}_7$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CO-cyclo-C}_3\text{H}_5$,
 $-\text{CO-cyclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{CO-cyclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{COOCH}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$, o $-\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

R^{n1} representa $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, o $-\text{C}_2\text{H}_5$;

o un diastereómero, un enantiómero, una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, el compuesto de la invención tiene la fórmula (II):

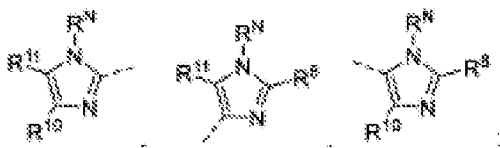


en donde

L^2 representa $-\text{NR}^{n1}-$, y R^3 representa 1-adamantilo; o bien

L^2 representa $-\text{NR}^{n1}\text{CH}_2-$, y R^3 representa 2-biciclo[3.1.1]heptilo, y los grupos de adamantilo y biciclo[3.1.1]heptilo mencionados anteriormente contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$ y/o están opcionalmente sustituidos uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e ;

R^2 representa



R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e representan independientemente entre sí $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$,
 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CHF}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$, o $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

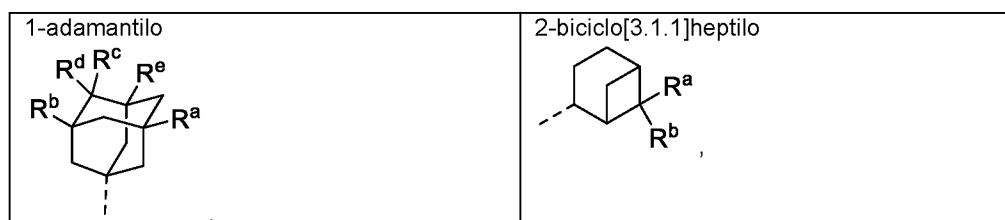
R^N representa $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-cyclo-C_3H_5$, $-cyclo-C_4H_7$, $-cyclo-C_5H_9$, $-CH_2-cyclo-C_3H_5$, $-CH_2-cyclo-C_4H_7$, $-CH_2-cyclo-C_5H_9$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO-cyclo-C_3H_5$, $-CO-cyclo-C_4H_7$, $-CO-cyclo-C_5H_9$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2H_5$, $-SO_2C_3H_7$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, o $-SO_2C(CH_3)_3$;

R^{N1} representa $-H$, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$;

R^8 , R^{10} , y R^{11} representan independientemente entre sí $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-cyclo-C_3H_5$, $-CH_2-cyclo-C_3H_5$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OC_4H_9$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OC_2F_5$, $-OCH_2OCH_3$, $-O-cyclo-C_3H_5$, $-OCH_2-cyclo-C_3H_5$, $-O-C_2H_4-cyclo-C_3H_5$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, o $-Ph$;

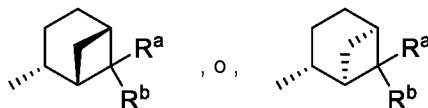
o un diastereómero, un enantiómero, una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los términos "1-adamantilo" y "2-biciclo[3.1.1]heptilo" tienen las siguientes estructuras respectivamente:



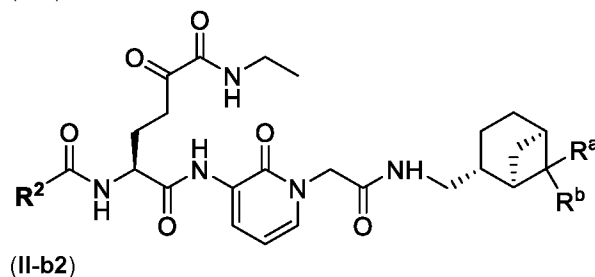
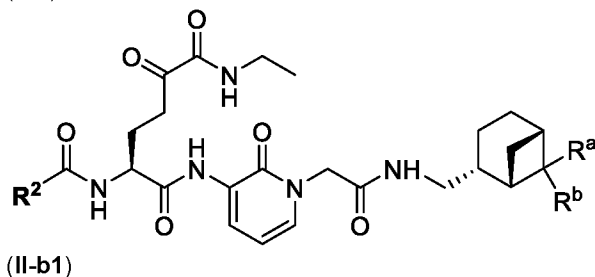
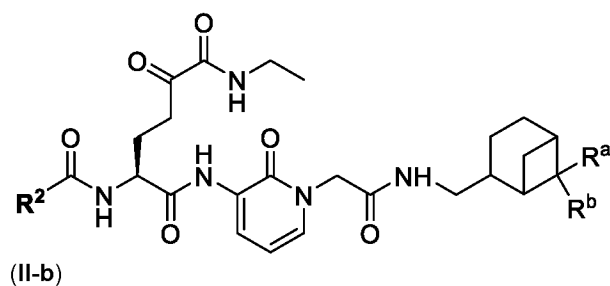
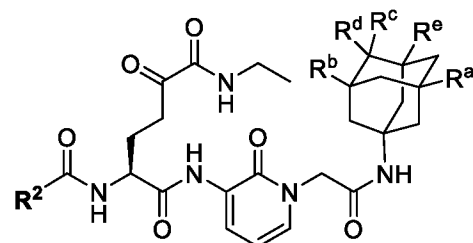
y R^a , R^b , R^c , R^d y R^e tienen los mismos significados que se definen en el presente documento.

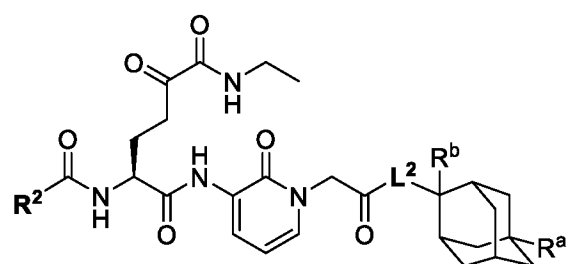
Preferentemente, los 2-biciclo[3.1.1]heptilo tienen la siguiente estructura:



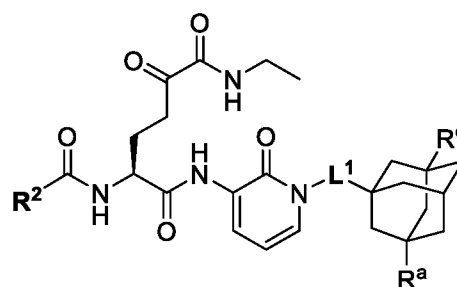
y R^a y R^b tienen los mismos significados que se definen en el presente documento.

Más preferido, el compuesto tiene cualquiera de las fórmulas (II-a) - (II-I), (II-b1) - (II-b2), y (III-a) - (III-I):

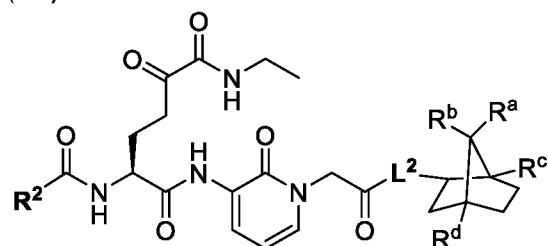




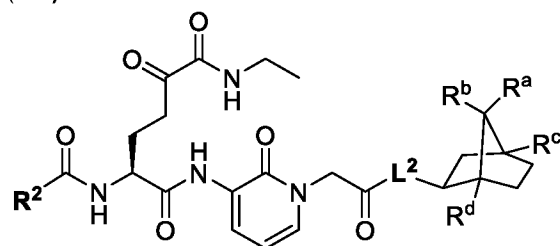
(II-c)



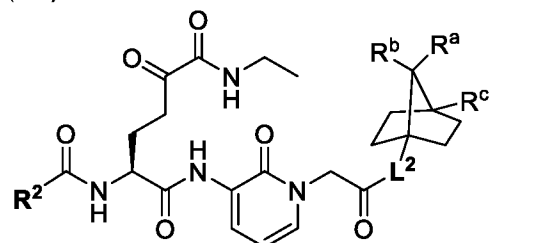
(II-d)



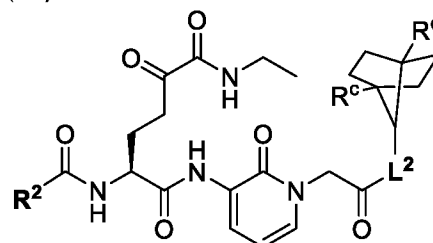
(II-e)



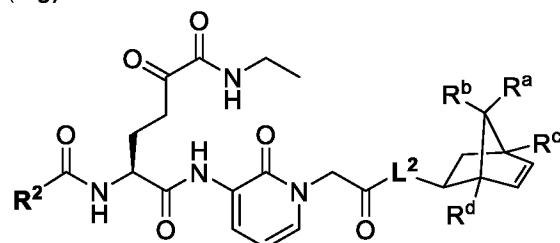
(II-f)



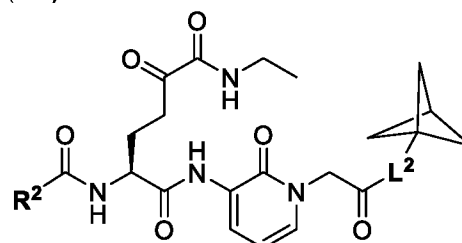
(II-g)



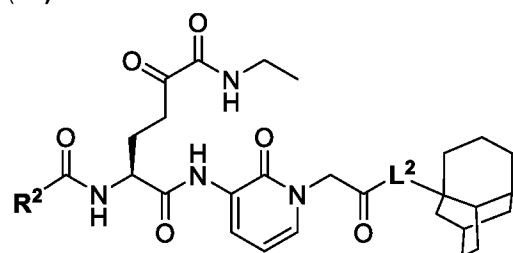
(II-h)



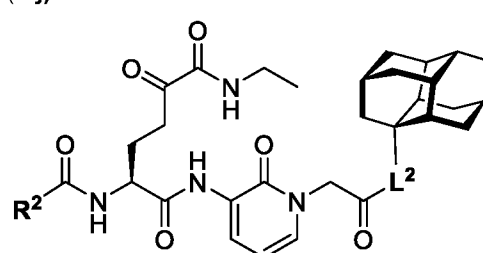
(II-i)



(II-j)



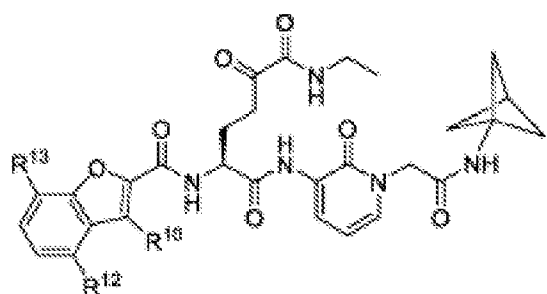
(II-k)



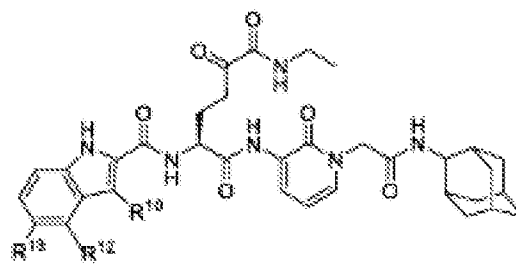
(II-l)

en donde L^1 , L^2 , R^2 , R^N , R^a , R^b , R^c , R^d y R^e tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula (I), preferidos en la fórmula (Ia), más preferidos en la fórmula (II).





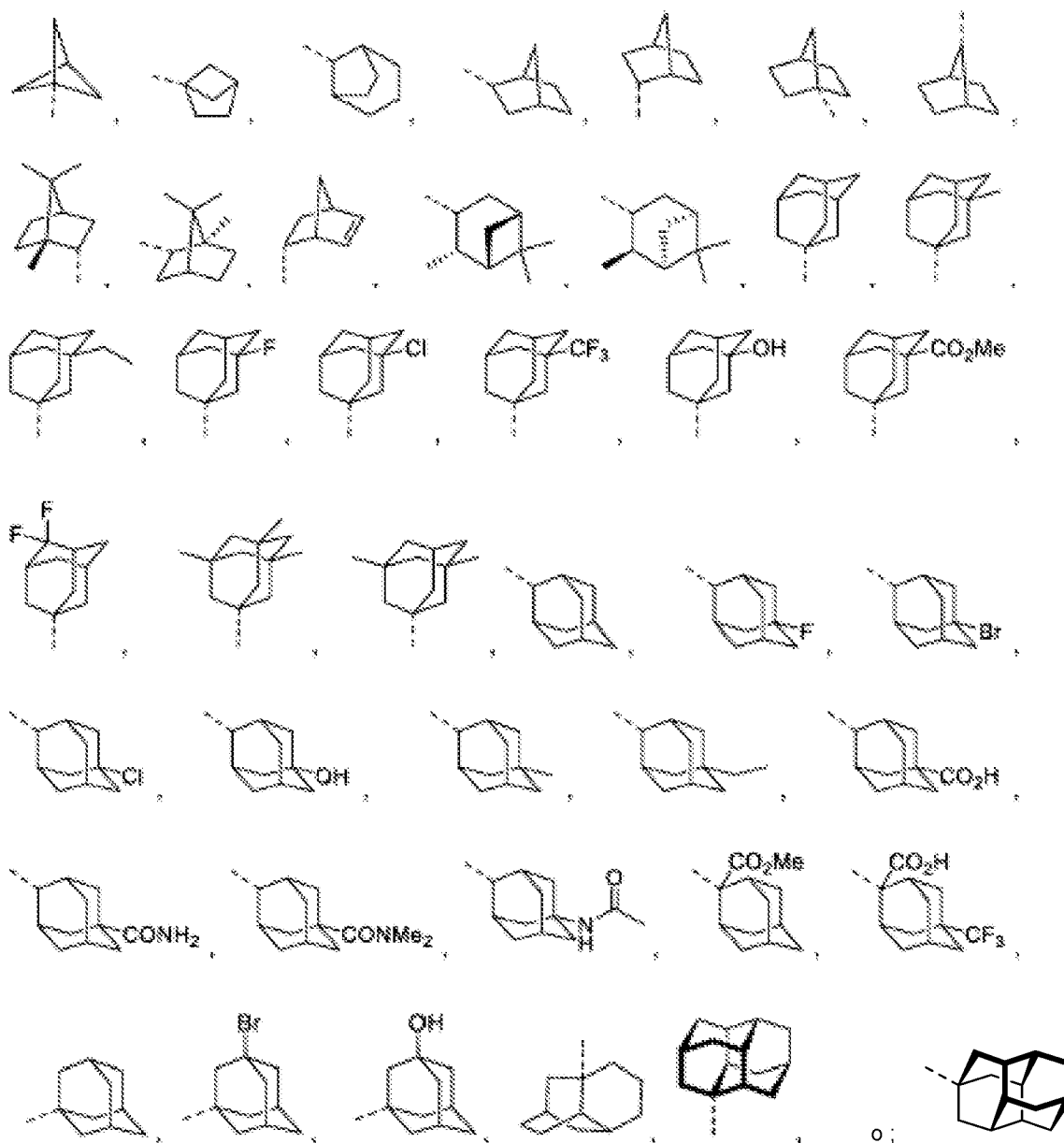
(III-k)



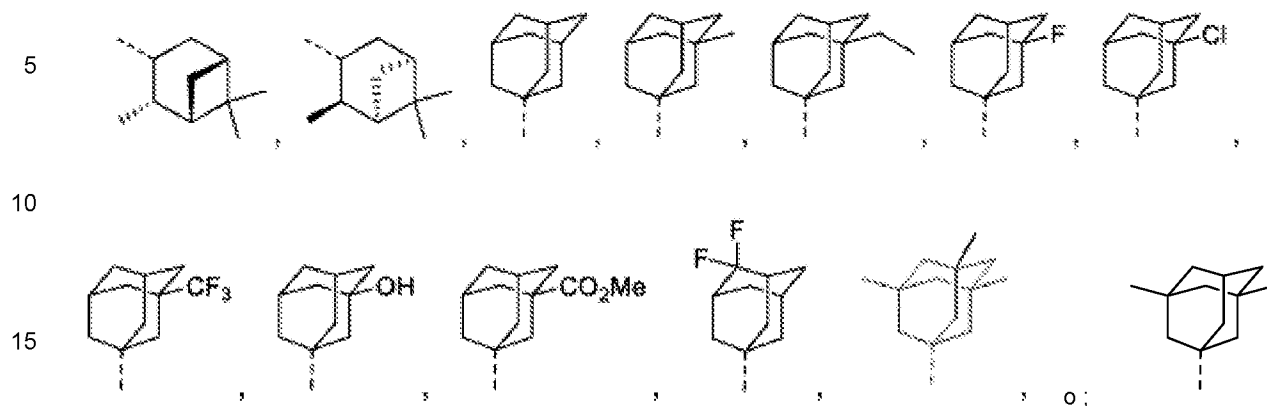
(III-l)

en donde L^1 , L^2 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^N , R^a , R^b , R^c , R^d y R^e tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula (I), preferentemente en la fórmula (Ia).

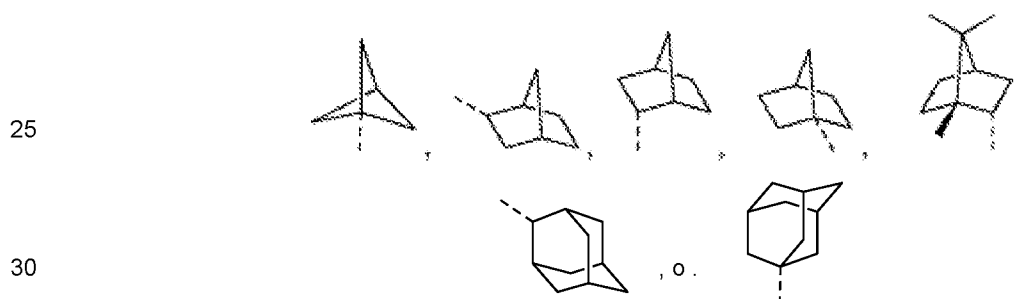
En una modalidad preferida, la invención se refiere al compuesto de las fórmulas (I), (Ia) y (II), en donde R^3 representa



También se prefiere que R^3 represente

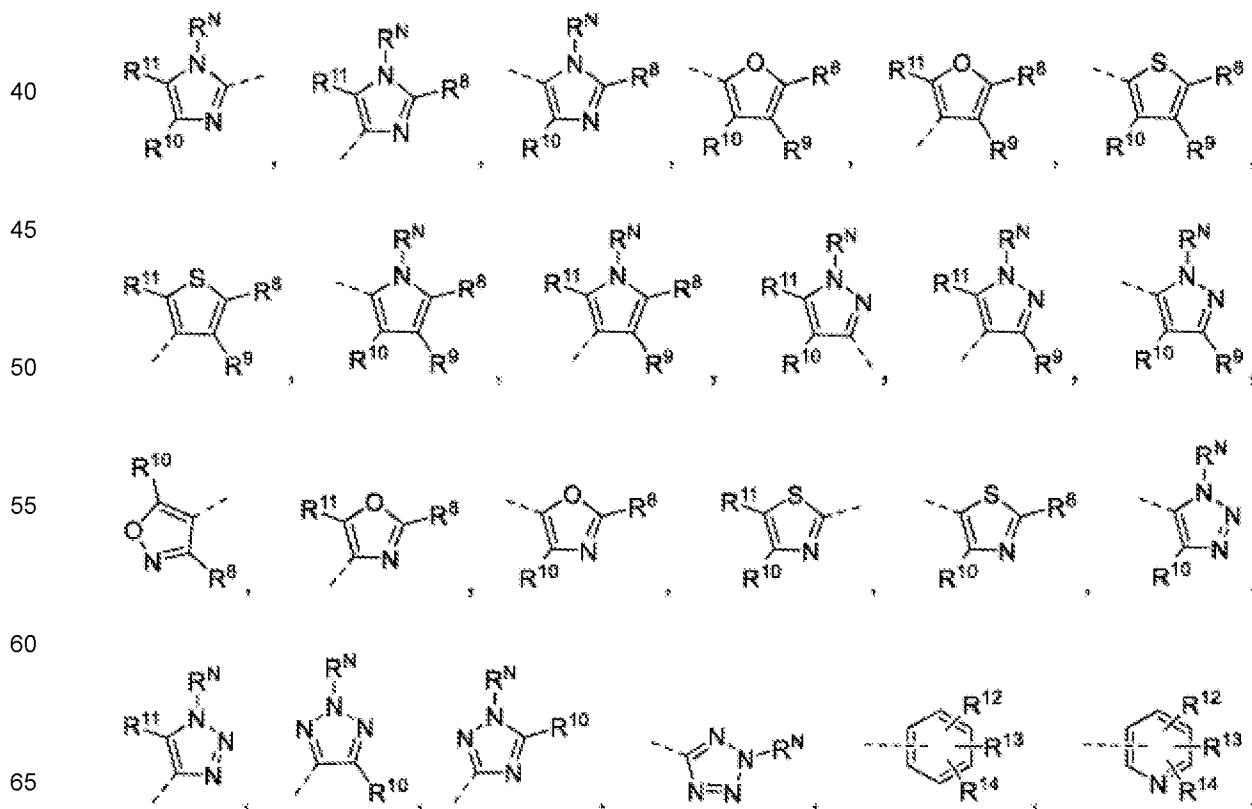


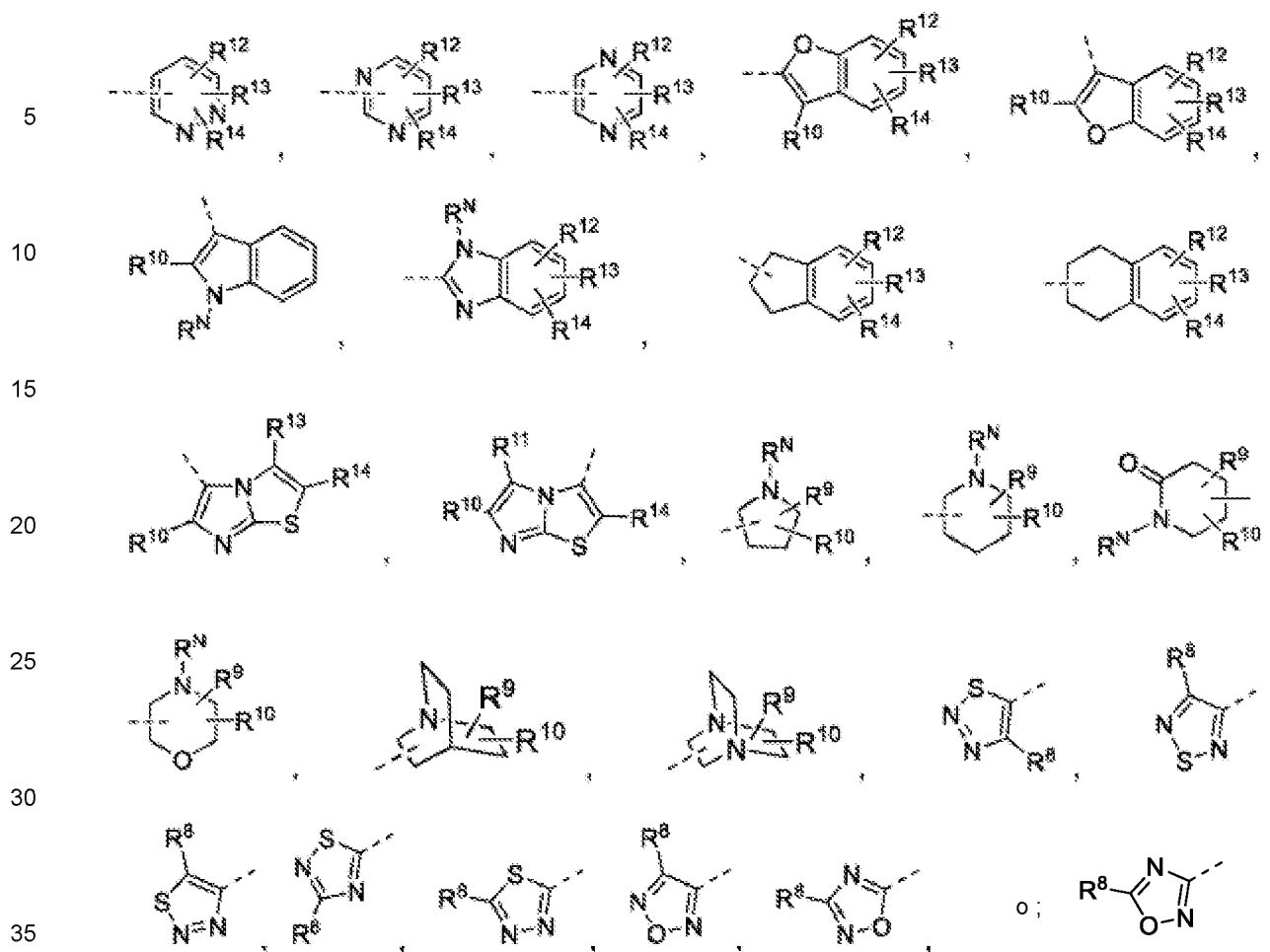
Preferentemente, R^3 representa,



En una modalidad preferida, la invención se refiere al compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia) y (II), (II-a) - (II-I), (II-b1) - (II-b2), en donde

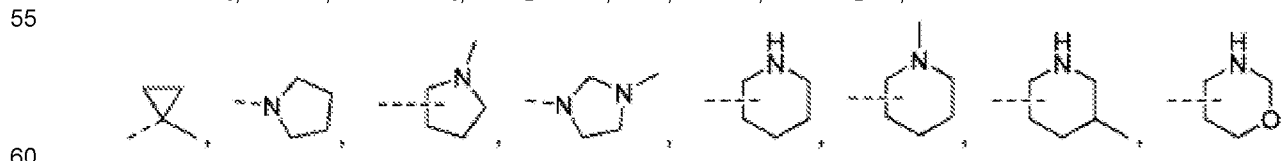
R^2 representa





en donde

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, y R¹⁴, representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -cyclo-C₃H₅, -CH₂-cyclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-cyclo-C₃H₅, -OCH₂-cyclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-cyclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-cyclo-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-cyclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂C₃H₇, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -Ph, -O-Ph, -O-CH₂-Ph,





10



25



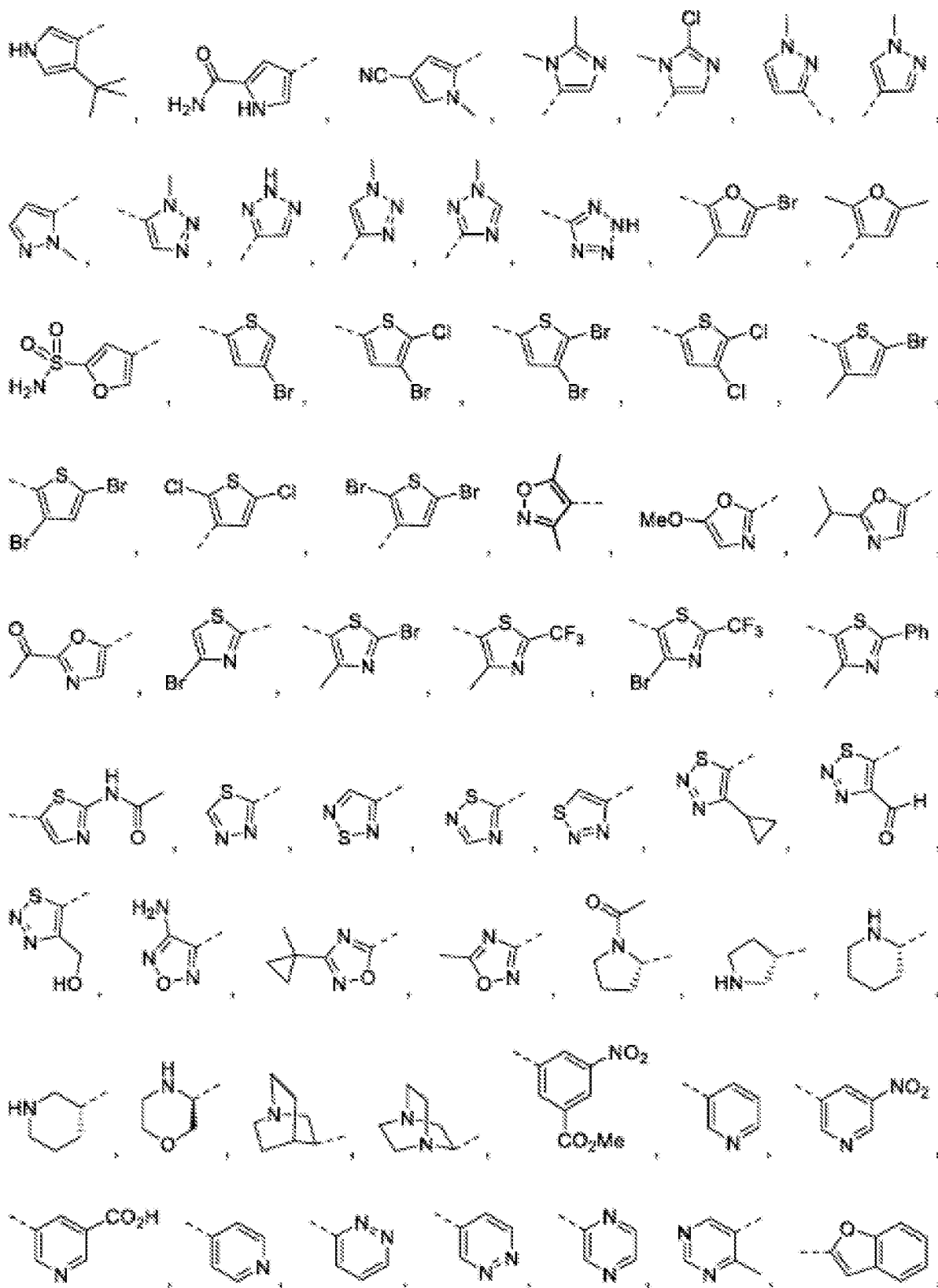
35

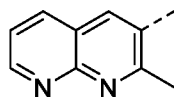
40

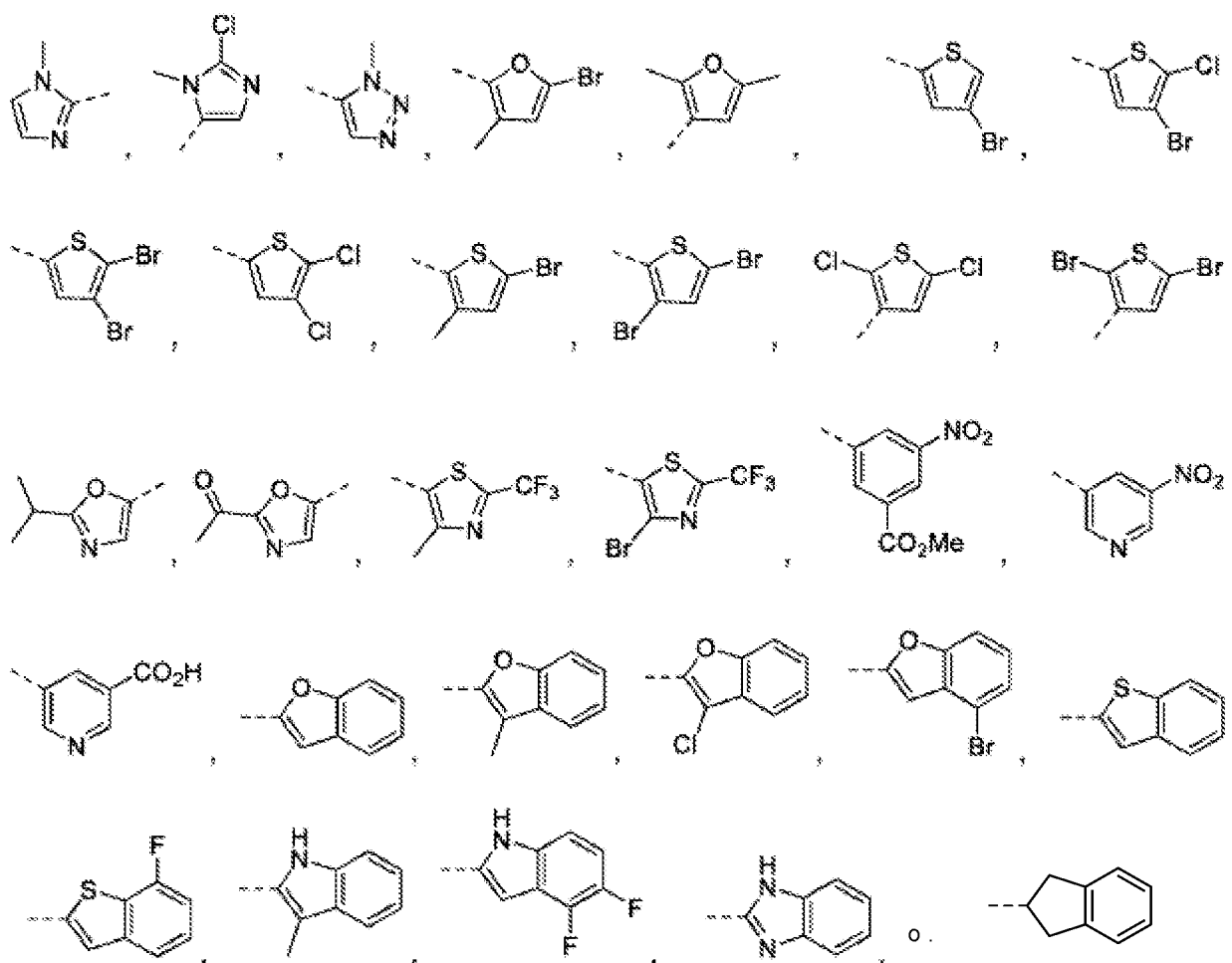


60

65







En una modalidad preferida, la invención se refiere al compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia) y (II), (II-a) - (II-I), (II-b1) - (II-b2), en donde

L representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$

Los más preferidos son los siguientes compuestos de fórmula (I):

CPD	Estructura	Nombre
I-1:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-2:		(S)-N1-etil-5-(1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-3:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(1-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-4:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-5:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-6:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-trifluorometiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-7:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-hidroxiadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-8:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-fluoroadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-9:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-cloroadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-10:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-bromoadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-11:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-metiladamantan-3-carboxilato-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-12:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(4,4-difluoroadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-13:		(S)-N1-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicio[3.1.1]heptan-2-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-14:		(S)-N1-(1-(2-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbicio[3.1.1]heptan-2-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-15:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-16:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-17:		(S)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-18:		(S)-N1-etil-5-(1-isobutil-1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida
I-19:		(S)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-20:		(S)-2-(1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-21:		(S)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-22:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-23:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida

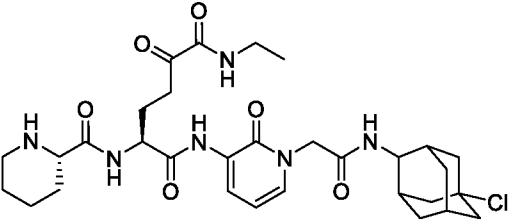
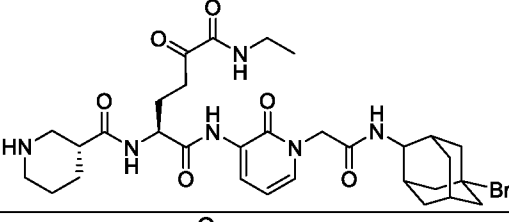
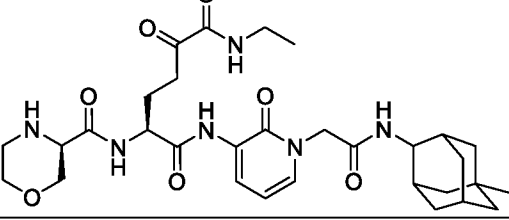
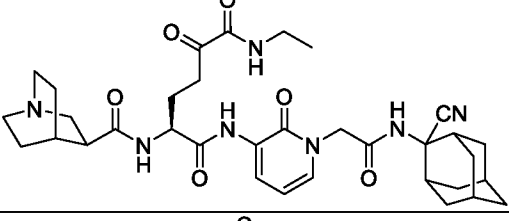
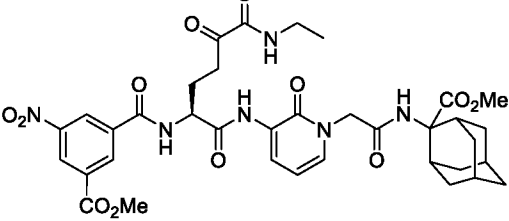
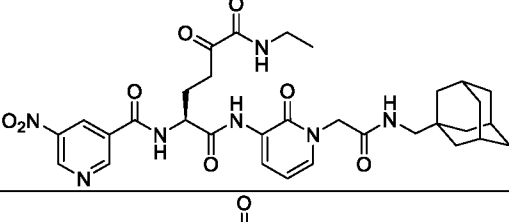
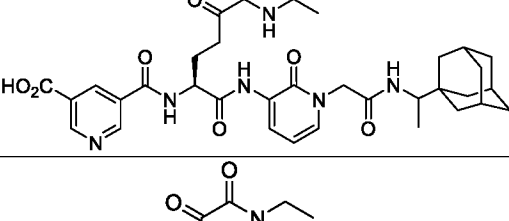
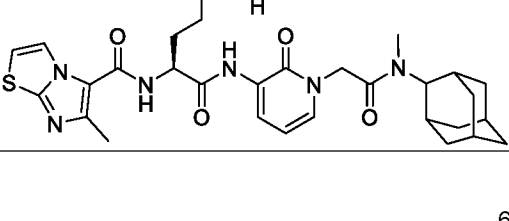
CPD	Estructura	Nombre
I-24:		(S)-2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-25:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-metiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-26:		(S)-2-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-27:		(S)-2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-metiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-28:		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-29:		(S)-2-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-30		(S)-2-(benzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

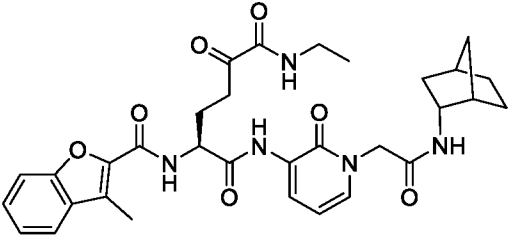
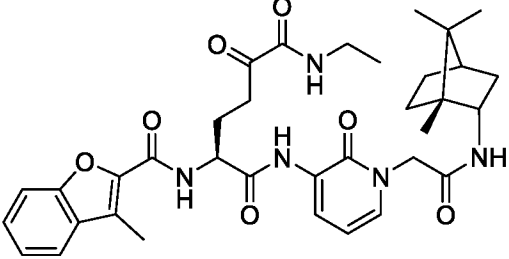
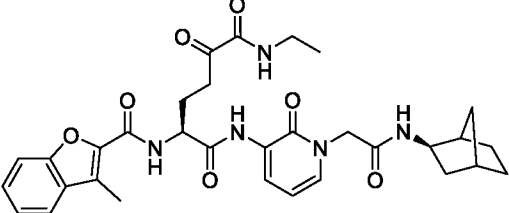
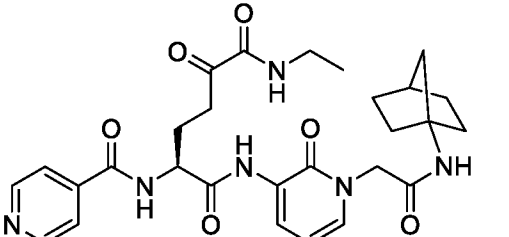
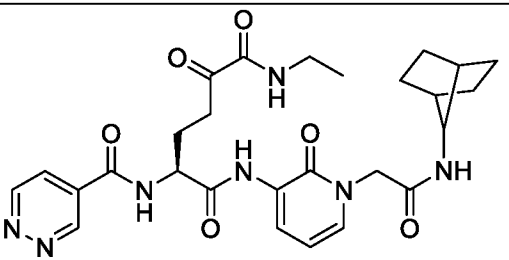
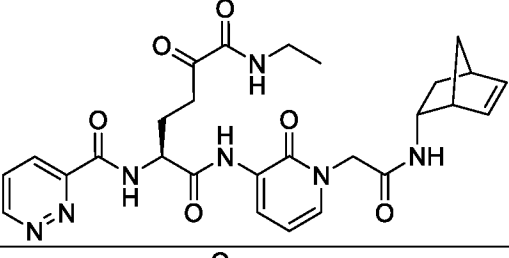
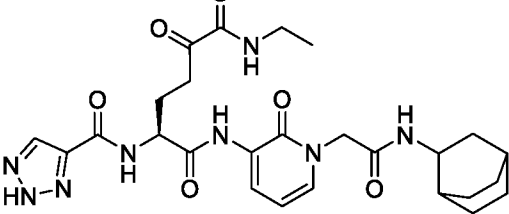
CPD	Estructura	Nombre
I-31		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-32		(S)-2-(3-clorobenzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-33		(S)-2-(4-bromobenzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-34		(S)-2-(benzo[b]tiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-35		(S)-N1-etil-5-(7-fluorobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida
I-36		(S)-2-(4,5-difluoro-1H-indol-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-37		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(3-metil-1H-indol-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-38		(S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)-N6-ethyl-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-39		(S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamido)-N6-ethyl-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-40		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-41		(S)-2-(4-bromo-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-42		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-43		(S)-2-(5-bromo-3-metiltiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-44		(S)-2-(3,5-dibromotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-45		(S)-2-(5-bromo-3-metilfuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

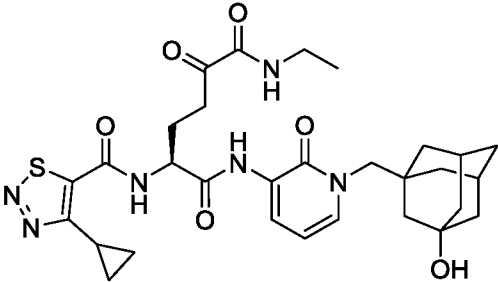
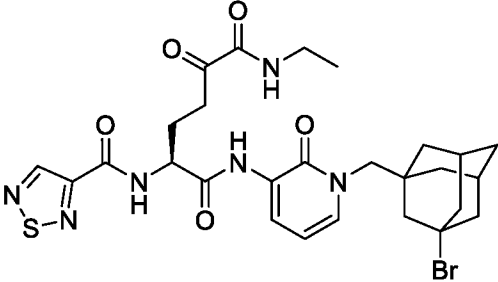
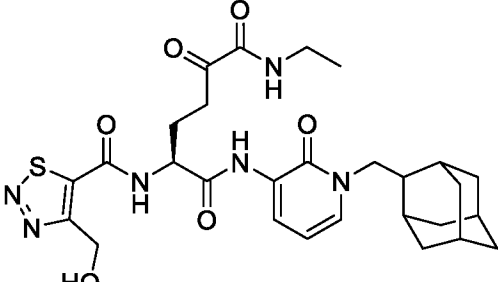
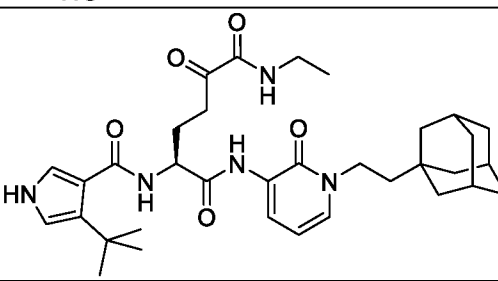
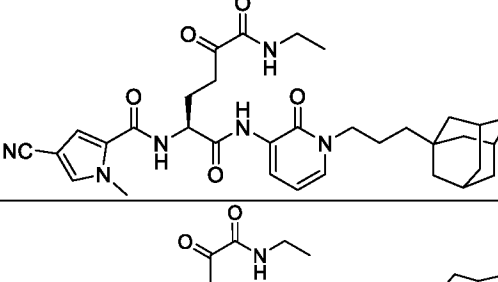
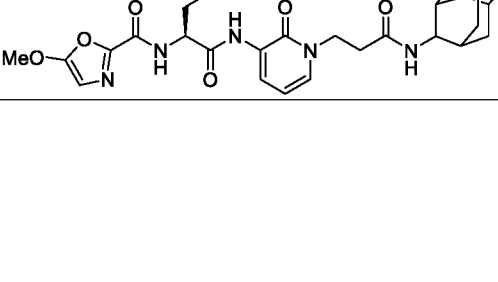
CPD	Estructura	Nombre
I-46		(S)-2-(2,5-diclorotiofen-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-47		(S)-2-(2,5-dibromotiofen-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-48		(S)-2-(2,5-diclorotiazol-4-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-49		(S)-2-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-50		(S)-2-(4-bromotiazol-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-51		(S)-2-(4-bromotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-52		(S)-2-(4-bromo-5-clorotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

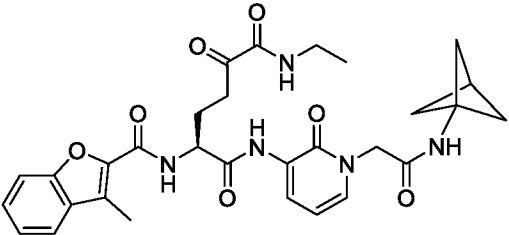
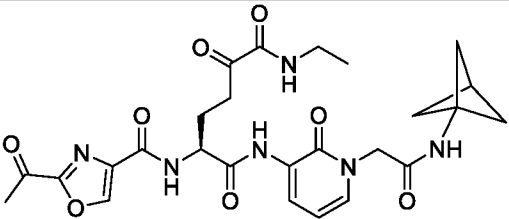
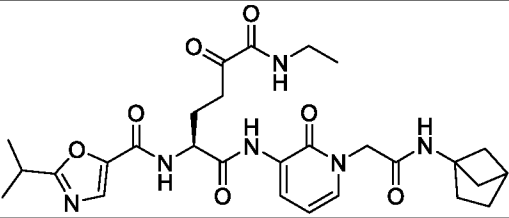
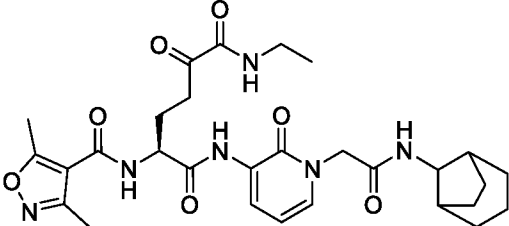
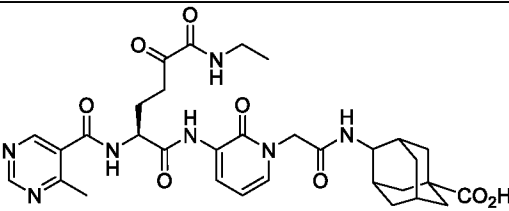
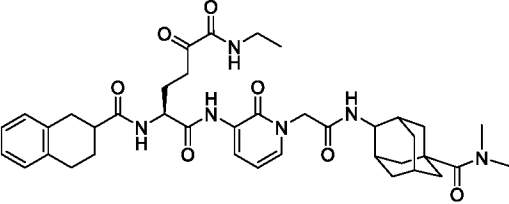
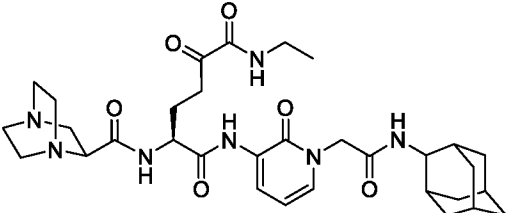
CPD	Estructura	Nombre
I-53		(S)-2-(4,5-dibromotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-54		(S)-2-(4,5-diclorotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-55		(S)-2-((S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-56		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-57		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(2H-tetrazol-5-carboxamido)hexandiamida
I-58		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-hidroxiadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(pirazin-2-carboxamido)hexandiamida
I-59		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-fluoroadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((S)-pirrolidin-3-carboxamido)hexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-60		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-cloroadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((S)-piperidin-2-carboxamido)hexandiamida
I-61		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-bromoadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((R)-piperidin-3-carboxamido)hexandiamida
I-62		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-metiladamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-((R)-morfolin-3-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-63		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-carbonitriladamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((3S,4R)-quinuclidin-3-carboxamido)hexandiamida
I-64		3-(6-(etilamino)-1-(1-(2-(2-aminoadamantan-2-carboxilato de metil)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)-5-nitrobenzoato de (S) metilo
I-65		(S)-N1-(1-(2-(1-adamantilmetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(5-nitronicotinamido)-5-oxohexandiamida
I-66		Ácido 5-((2S)-1-(1-(2-(1-adamantilmetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(etilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico
I-67		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

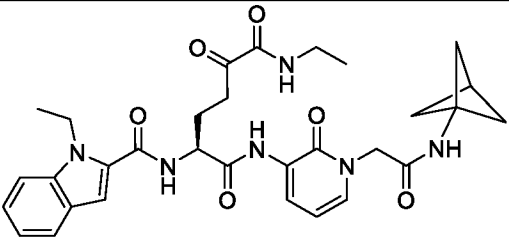
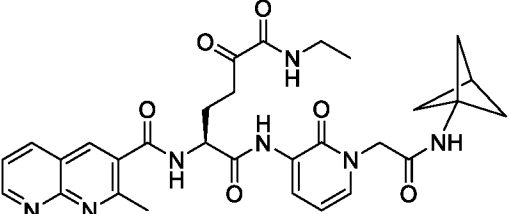
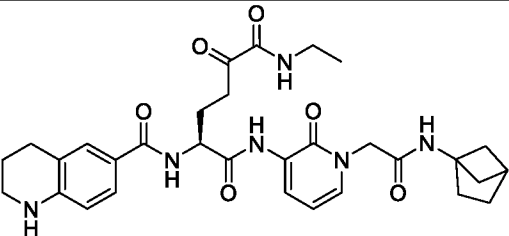
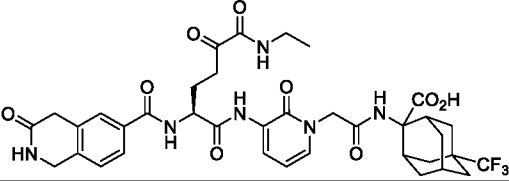
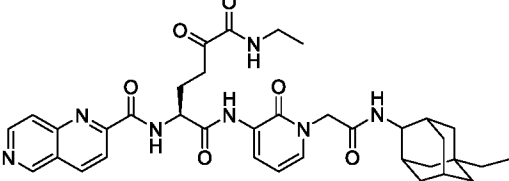
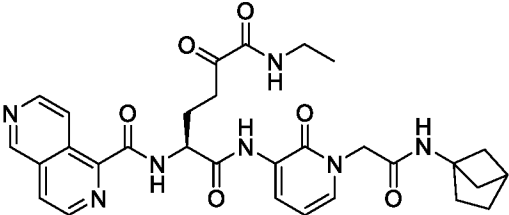
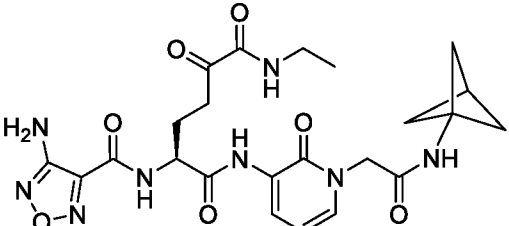
CPD	Estructura	Nombre
I-68		(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptán-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-69		(S)-N1-etil-5-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida
I-70		(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptán-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-71		(S)-N1-(1-(2-((1s,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(isonicotinamido)-5-oxohexandiamida
I-72		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-7-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(piridazin-4-carboxamido)hexandiamida
I-73		(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(piridazin-3-carboxamido)hexandiamida
I-74		(2S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.2.2]octan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-75		(S)-N1-etil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida
I-76		(S)-N1-etil-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida
I-77		(S)-2-(benzofuran-3-carboxamido)-N6-etil-5-oxo-N1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida
I-78		(S)-2-(benzo[b]tiofen-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(4-homoisotwistan-3-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-79		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(diamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-80		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(diamantan-4-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-81		(S)-N1-(1-(1-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-82		(S)-N1-(1-((3-hidroxi-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(4-ciclopropil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida
I-83		(S)-N1-(1-((3-bromo-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,5-tiadiazol-3-carboxamido)hexandiamida
I-84		(S)-N1-(1-(2-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(4-(hidroximetil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-85		(S)-2-(4-tert-butil-1H-pirrol-3-carboxamido)-N1-(1-(2-(1-adamantilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida
I-86		(S)-2-(4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-N1-(1-(1-adamantilamino)propil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida
I-87		(S)-N1-(1-(3-(2-adamantilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(5-metoxioxazol-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-88		(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-89		(S)-2-(2-acetiloxazol-4-carboxamido)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida
I-90		(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(2-isopropiloxazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-91		(2S)-N1-(1-(2-(bicyclo[3.2.1]octan-8-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida
I-92		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-carboxi-2-aminoadamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(4-metilpirimidin-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-93		(5S)-N1-etil-N6-(1-(2-(4-aminoadamantan-N,N-dimetil-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamido)hexandiamida
I-94		(S)-2-((S)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-95		(S)-N1-etil-5-(1H-indol-3-carboxamido)-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida
I-96		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-97		(S)-2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida
I-98		(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-99		(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(4-hidroxi-6-(trifluorometoxi)quinolin-3-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-100		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(cinolin-3-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida
I-101		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-etilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida

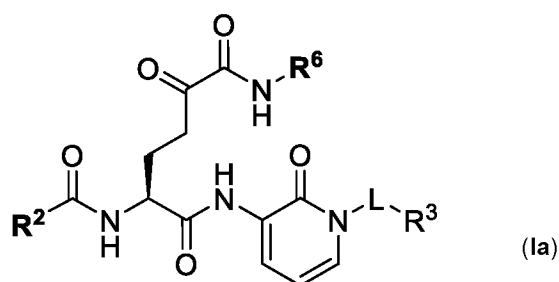
CPD	Estructura	Nombre
I-102		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-etil-1H-indol-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-103		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-104		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamido)hexandiamida
I-105		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-carboxi-2-amino-5-(trifluorometil)adamantan-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxamido)hexandiamida
I-106		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-etiladamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1,6-naftiridin-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-107		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(2,6-naftiridin-1-carboxamido)-5-oxohexandiamida
I-108		(S)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamido)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-109		(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(6-(dimetilamino)benzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida
I-110		(S)-2-(2-acetamidotiazol-5-carboxamido)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida
I-111		(S)-N4-(1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(etilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-il)-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida
I-112		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(5-sulfamoylfuran-3-carboxamido)hexandiamida
I-113		(S)-2-(benzofuran-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-114		(S)-2-(benzofuran-6-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(4-aminoadamantan-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida
I-115		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(4-aminoadamantan-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida
I-116		(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-5-oxohexandiamida

CPD	Estructura	Nombre
I-117		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,3-tiadiazol-4-carboxamido)hexandiamida
I-118		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,4-tiadiazol-5-carboxamido)hexandiamida
I-119		(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,3,4-tiadiazol-2-carboxamido)hexandiamida
I-120		(S)-N1-etil-5-(4-formil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida
I-121		(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(nicotinamido)-2-oxohexandiamida

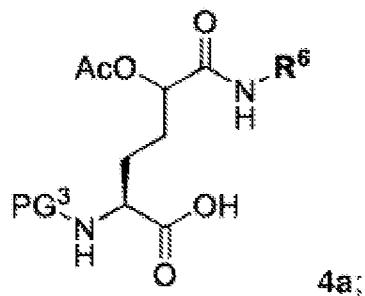
Método de producción de compuestos inventivos

En algunas modalidades, la presente invención se refiere a un método para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), especialmente cualquier compuesto de la fórmula (Ia):

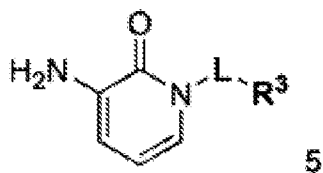


Como se muestra en el **esquema 1**,
un método para producir el compuesto de la fórmula (**1a**) que comprende:

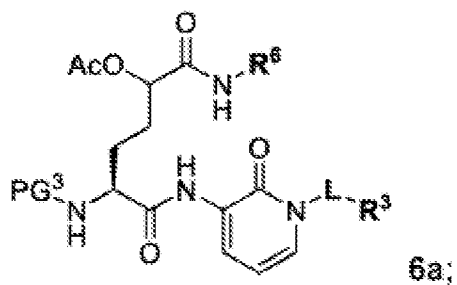
Etapla 1A: obtención del compuesto **4a**



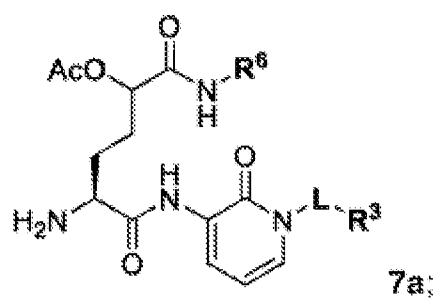
Etapla 2A: realización de la reacción de acoplamiento del compuesto **4a** con un compuesto **5**



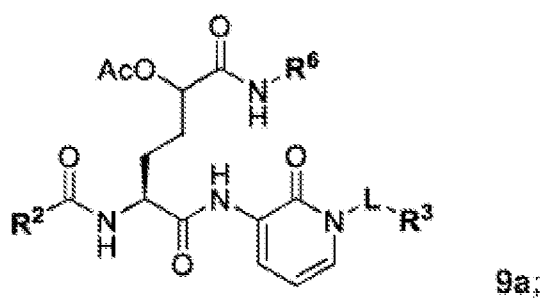
para obtener un compuesto **6a**



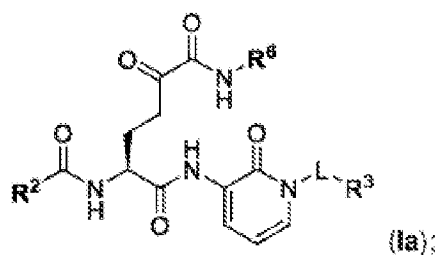
Etapla 3A: desprotección de un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **7a**



Etapla 4A: realización de la reacción de acoplamiento del compuesto **7a** con un ácido carboxílico (**R-CO₂H** **8**) para obtener un compuesto **9a**



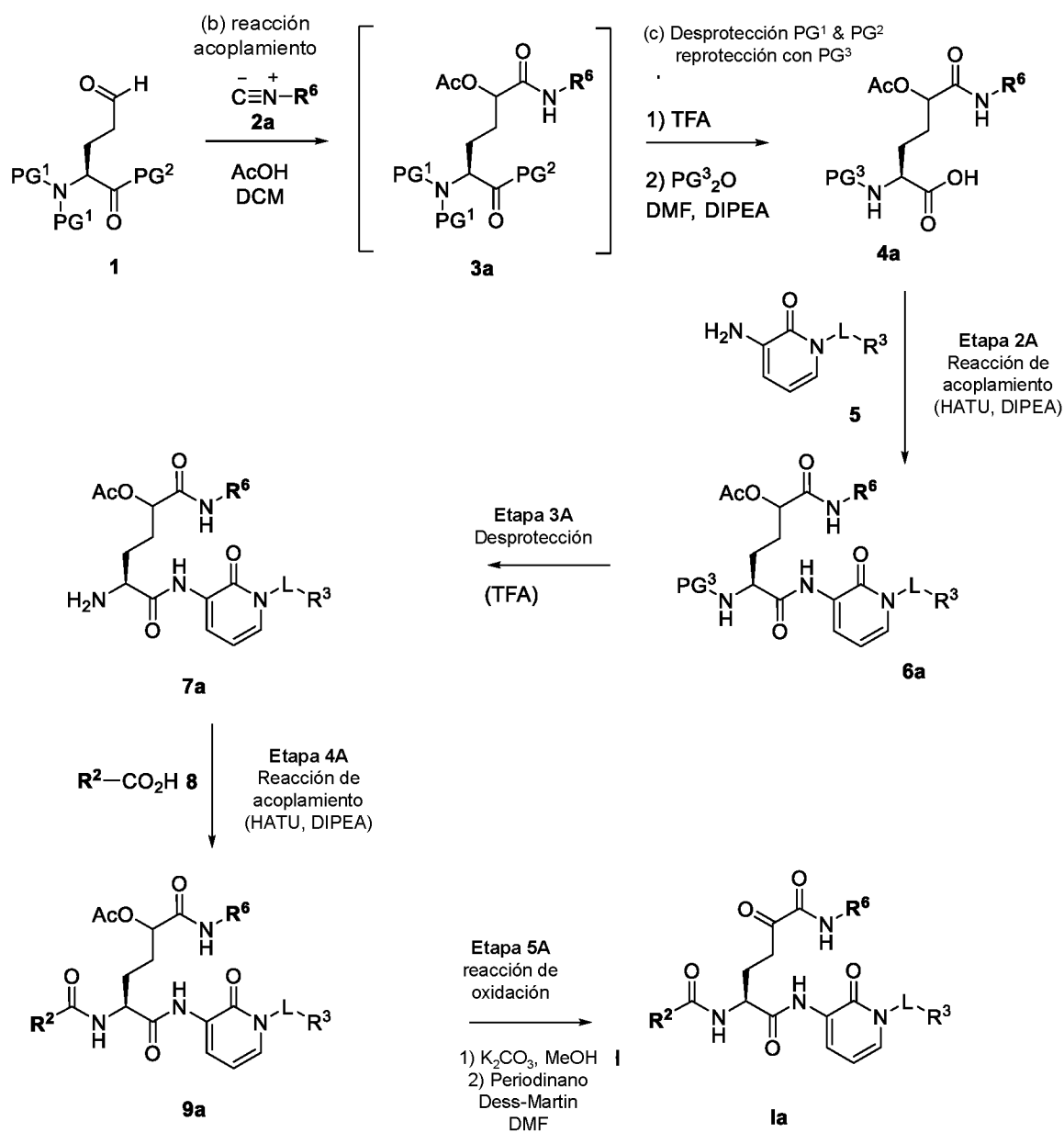
Etapla 5A: realización de la reacción de oxidación del compuesto **9a** para producir el compuesto de fórmula (**1a**)



en donde L, R², R³, y R⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente en la fórmula (**1a**), y

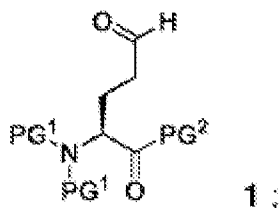
PG³ es un grupo amino protector.

Esquema 1

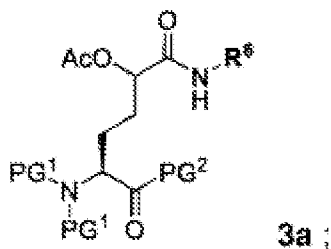


Opcionalmente, la etapa **1A'** se lleva a cabo antes de la etapa **1A**:

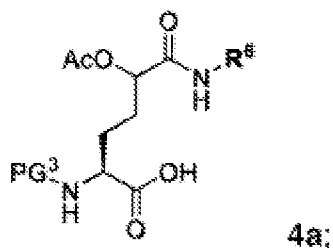
(a) introducir un aldehído protegido **1**



(b) realizar una reacción de acoplamiento del aldehído **1** con un isocianuro (CN-R⁶) **2a** para obtener un compuesto intermediario **3a**



(c) desproteger los grupos protectores PG¹ y PG² del compuesto **3a** preferentemente en condiciones ácidas e introducir un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **4a**

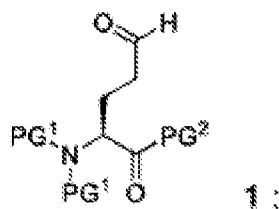


en donde **R²**, **R⁶** tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula (**Ia**),
PG¹ y PG³ son grupos protectores amino,
PG² es un grupo carboxilo protector.

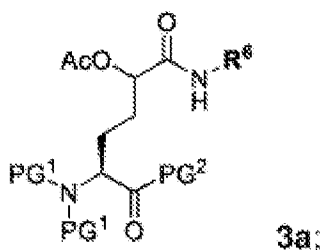
Por lo tanto, se prefiere el siguiente método para la producción de compuestos de la fórmula (**Ia**):

Etapa **1A'**:

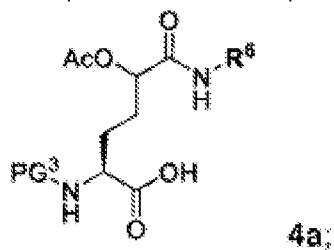
(a) introducir un aldehído protegido **1**



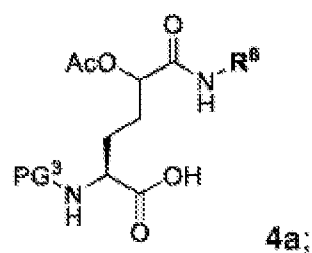
(b) realizar una reacción de acoplamiento del aldehído **1** con un isocianuro (CN-R⁶) **2a** para obtener un compuesto intermediario **3a**



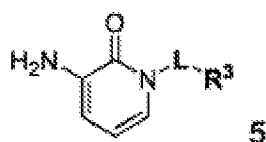
(c) desproteger los grupos protectores PG¹ y PG² del compuesto **3a** preferentemente en condiciones ácidas e introducir un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **4a**



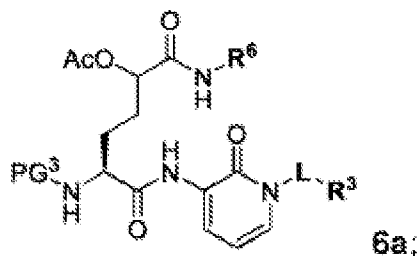
Etapla 1A: obtención del compuesto **4a**



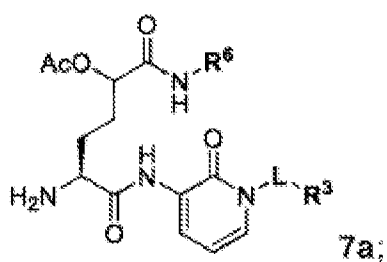
Etapla 2A: realización de la reacción de acoplamiento del compuesto **4a** con un compuesto **5**



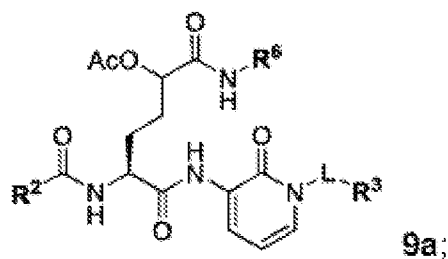
para obtener un compuesto **6a**



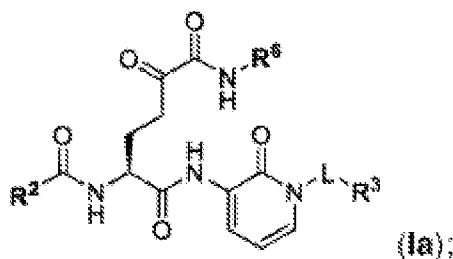
Etapla 3A: desprotección del grupo amino protector PG³ para obtener un compuesto **7a**



Etapla 4A: realización de la reacción de acoplamiento del compuesto **7a** con un ácido carboxílico (R²-CO₂H **8**) para obtener un compuesto **9a**



Etapa 5A: realización de la reacción de oxidación del compuesto **9a** para producir el compuesto de fórmula **(Ia)**



en donde **L**, **R²**, **R³**, y **R⁶** tienen los mismos significados que los definidos anteriormente en la fórmula **(Ia)**, y **PG¹** y **PG³** son grupos protectores amino,

PG² es un grupo carboxilo protector.

En una ruta alternativa, primero se eliminan simultáneamente todos los grupos protectores **PG¹** y **PG²** y se introduce selectivamente el grupo protector **PG³**. Preferentemente, **PG¹** y **PG³** son iguales.

El término "grupos protectores", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a grupos protectores de uso común en síntesis orgánica, preferentemente para grupos amino y carboxilo. **PG¹**, **PG³**, y **PG⁵** preferentemente son grupos protectores adecuados para grupos amino. **PG²** y **PG⁴** preferentemente son grupos protectores adecuados para grupos carboxilo. Preferentemente, **PG¹**, **PG³**, y **PG⁵** pueden seleccionarse del grupo que consiste en o comprenden: acetilo, benzoilo, benzoiloxicarbonilo (Cbz), tert-butilcarbonilo, tert-butiloxicarbonilo (Boc), y grupo fluorenilmetileno (Fmoc). **PG²** y **PG⁴** pueden seleccionarse del grupo que consiste en o comprenden: metoxi, etoxi, isobutoxi, tert-butoxi, benciloxi; preferentemente, grupo tert-butoxi.

En el paso **2A**, para promover la reacción de acoplamiento con el grupo amino del compuesto intermediario, se suelen utilizar reactivos activadores para activar el ácido carboxílico ("*Reactivos de acoplamiento peptídico, más que una sopa de letras*", Ayman El-Faham y Fernando Albericio, *Chemical Reviews*, 2011, 111(11), p.6557-6602). La activación puede introducirse por reacción separada o por reacción *in situ*. Preferentemente, puede usarse cualquiera de los siguientes reactivos de acoplamiento para activar el grupo del ácido carboxílico: BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), AOP (hexafluorofosfato de 7-(azabenzotriazol-1-il)oxi-tris(dimetilamino)fosfonio), PyAOP (hexafluorofosfato de 7-(azabenzotriazol-1-il)oxi-tris(pirrolidino)fosfonio), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio), EEDQ (*N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina), Ácido polifosfórico (PPA), DPPA (Difenil fosforil azida), HATU (3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HOBT (1-hidroxibenzotriazol), HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), DCC (*N,N'*-ciclohexilcarbodiimida), EDC (o EDAC o EDCI, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), BOP-Cl (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil) fosfónico), TFFH (hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio), BroP (hexafluorofosfato de bromo-tris(dimetilamino) fosfonio), PyBroP (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio) y CIP (hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio), u otros reactivos de acción similar, que proporcionen un intermediario activado, o una mezcla de los mismos

Composición farmacéutica y uso médico

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de conformidad con la fórmula general **(I)** como medicamento, así como a su uso en medicina. Se prefiere especialmente su uso como inhibidores de las transglutaminasas, en particular de la transglutaminasa 2 (TG2).

Así, los compuestos de fórmula **(I)** descritos en el presente documento o de acuerdo con la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una sal farmacológicamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden formar una sal farmacológicamente aceptable con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados para dicha formación de sales de adición ácida son el: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido málico, ácido fumárico, el ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido sulfónico, ácido fosfónico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido nitroso, ácido hidroxietansulfónico, ácido etilensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftilsulfónico, ácido sulfanílico, ácido canforsulfónico, ácido chino, ácido mandélico, ácido o-metilmandélico, ácido hidrógeno-bencensulfónico, ácido pícrico, ácido adipico, ácido d-o-toliltartárico, ácido tartrónico, ácido (o, m, p)-toluico, ácido naftilamina sulfónico, ácido trifluoroacético y otros ácidos minerales o carboxílicos bien conocidos por los expertos en la materia. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una

sal de la manera convencional. Se prefieren la sal de mesilato, la sal de clorhidrato y la sal de trifluoroacetato, y se prefiere especialmente la sal de trifluoroacetato y la sal de clorhidrato.

En el caso de que los compuestos inventivos lleven grupos ácidos, también podrían formarse sales con bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de bases inorgánicas u orgánicas adecuadas son, por ejemplo, NaOH, KOH, NH₄OH, hidróxido de tetraalquilamonio, lisina o arginina y similares. Las sales pueden prepararse de manera convencional utilizando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante el tratamiento de una solución del compuesto de la fórmula general (I) con una solución de un ácido, seleccionado del grupo mencionado anteriormente.

Métodos de usarse

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos novedosos de conformidad con la fórmula general (I) se usan como agente farmacéuticamente activo, es decir, el compuesto de la fórmula (I) se usa en medicina.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la fórmula general (I), como principio activo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo, junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacológicamente aceptable.

Los compuestos de conformidad con la fórmula general (I) descritos en el presente documento son especialmente adecuados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades asociadas y/o causadas por la transglutaminasa 2.

La enfermedad celíaca, una intolerancia al gluten, está asociada a la transglutaminasa tisular (TG 2). Otro grupo muy importante de indicaciones para los inhibidores de la transglutaminasa tisular son los trastornos fibróticos. Los trastornos fibróticos se caracterizan por la acumulación de proteínas de la matriz extracelular reticuladas. La nefropatía diabética, la fibrosis quística, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis renal, así como la fibrosis hepática, pertenecen a los trastornos fibróticos más importantes que se abordarán con los compuestos divulgados.

En el ejemplo biológico B-1, se demuestra que los compuestos inventivos, como inhibidores reversibles, inhiben eficazmente la actividad de las TG, especialmente de la TG2.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" o "inhibición" se refiere a la capacidad de un compuesto para regular a la baja, disminuir, reducir, suprimir, inactivar o inhibir, al menos parcialmente, la actividad de una enzima o la expresión de una enzima o proteína.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos inventivos de la fórmula general (I), o la composición farmacéutica de los mismos como se describe en el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades hepáticas colestásicas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos de la piel.

Otros aspectos de la presente invención se refieren al uso de los compuestos de fórmula general (I) para la preparación de una composición farmacéutica útil para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades hepáticas colestásicas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos cutáneos.

En otro aspecto de la presente invención, un método para prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades hepáticas colestásicas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos cutáneos, dicho método comprende administrar a un sujeto, en particular un humano, una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula general (I), para prevenir y/o tratar dichas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades hepáticas colestásicas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos cutáneos.

Preferentemente, las enfermedades autoinmunes e inflamatorias comprenden la esclerosis múltiple, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Dühring-Brocq (dermatitis herpetiforme), la ataxia por gluten, la neuropatía por gluten, la diabetes, la artritis reumatoide, la enfermedad de Graves, la enfermedad inflamatoria intestinal, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis y la gingivitis;

las enfermedades vasculares comprenden la aterosclerosis, la trombosis y la rigidez vascular;

las enfermedades fibróticas que afectan al pulmón, el riñón, el hígado, la piel o el intestino como la fibrosis quística, la fibrosis renal y la nefropatía diabética, la fibrosis intestinal, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis hepática;

las enfermedades hepáticas como la hepatitis alcohólica, la esteatohepatitis alcohólica, la esteatohepatitis no alcohólica, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la cirrosis hepática, la hepatitis autoinmune o la inflamación hepática;

las hepatopatías colestásicas comprenden la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria;

el cáncer comprende el glioblastoma, el melanoma, el cáncer de páncreas, el carcinoma de células renales, el meningioma y el cáncer de mama;

las enfermedades neurodegenerativas comprenden la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer;

las enfermedades oculares comprenden el glaucoma, las cataratas, la degeneración macular o la uveítis;

los trastornos cutáneos comprenden el acné, la psoriasis, las cicatrices y el envejecimiento de la piel.

Más preferido, el compuesto de la fórmula (I), o la composición farmacéutica del mismo es útil en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad celíaca.

Además, los compuestos de la fórmula general (I), pueden administrarse en forma de sus sales farmacéuticamente activas, usándose opcionalmente portadores, adyuvantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables esencialmente no tóxicos. Los medicamentos se preparan de manera conocida en un portador sólido o fluido convencional o en diluyentes y un adyuvante/expediente farmacéuticamente aceptable convencional en una dosis adecuada. Los preparados preferidos se suministran en una forma administrable adecuada para la aplicación oral, como píldoras, tabletas, tabletas con película, tabletas recubiertas, cápsulas y polvos.

Las tabletas, las tabletas con película, las tabletas recubiertas, las cápsulas de gelatina y las cápsulas opacas son las formulaciones farmacéuticas preferidas. Cualquier composición farmacéutica contiene al menos un compuesto de la fórmula general (I), y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad de 5 mg a 500 mg, preferentemente de 10 mg a 250 mg y más preferentemente en una cantidad de 10 a 100 mg por formulación.

Además, el objeto de la presente invención también incluye preparados farmacéuticos para aplicación oral, parenteral, dérmica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravascular, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrabucal, percutánea, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, transdérmica o inhalatoria, que contienen, además de los vehículos y diluyentes típicos, un compuesto de la fórmula general (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como componente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen uno de los compuestos de la fórmula (I) divulgados en el presente documento como componente activo, típicamente mezclado con materiales portadores adecuados, seleccionados con respecto a la forma de administración prevista, es decir, tabletas para administración oral, cápsulas (reellenas con un sólido, un semisólido o un líquido), polvos, geles administrables por vía oral, elixires, granulados dispersables, jarabes, suspensiones y similares, de conformidad con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse como componente activo con cualquier portador oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte, como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares para la administración oral en forma de tabletas o cápsulas. Además, si es necesario, pueden añadirse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, desintegrantes y colorantes adecuados. Los polvos y las tabletas pueden consistir en dichos portadores inertes en una proporción de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 95% en peso de la composición inventiva.

Entre los aglutinantes adecuados se encuentran el almidón, la gelatina, los azúcares naturales, los edulcorantes de maíz, las gomas naturales y sintéticas, como la goma de acacia, el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol y las ceras. Entre los posibles lubricantes para usarse en dichas formas de dosificación se incluyen el ácido bórico, el benzoato sódico, el acetato sódico, el cloruro sódico y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, ciclodextrinas, goma guar y similares. Si es necesario, también pueden incluirse edulcorantes y aditivos de sabor y conservadores. Algunos de los términos utilizados anteriormente, a saber, desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se tratan con más detalle a continuación.

Además, las composiciones de la presente invención pueden formularse en una forma con liberación sostenida para proporcionar una tasa de liberación controlada de uno o más componentes o componentes activos, con el fin de optimizar el efecto terapéutico, es decir, la actividad inhibidora y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen tabletas estratificadas que contienen capas con distintos índices de degradación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y en forma de tableta o cápsula que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Los preparados en forma fluida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Se mencionan a modo de ejemplo las soluciones de agua o agua propilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales.

Los preparados en aerosol adecuados para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo que pueden combinarse con un portador farmacéuticamente aceptable, como un gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

Para la preparación de supositorios se funde primero una cera de baja fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, por ejemplo manteca de cacao, y se dispersa homogéneamente en ella el componente activo

mediante agitación u operaciones de mezcla similares. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte en formas adecuadas, se enfría y, de este modo, se endurece.

Se incluyen otros preparados en forma sólida que deben convertirse en preparados en forma fluida para su administración oral o parenteral poco antes de usarse. Dichas formas fluidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante aplicación transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones.

El término cápsula se refiere a un recipiente o cubierta especial compuesto de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas o almidones desnaturalizados, en el que se pueden encerrar los agentes activos. Normalmente, las cápsulas de cubierta dura se preparan a partir de mezclas de huesos y gelatinas de piel porcina que tienen una fuerza de gelificación comparativamente alta. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, opacificantes, agentes suavizantes y conservantes.

Por tableta se entiende una forma farmacéutica sólida comprimida o moldeada que contiene los componentes activos con los diluyentes adecuados. La tableta puede producirse comprimiendo mezclas o granulados obtenidos por granulación húmeda, granulación seca o compactación, que son conocidos por el experto en la materia.

Los geles orales hacen referencia a los componentes activos dispersos o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila.

Los polvos para composiciones se refieren a mezclas en polvo que contienen los componentes activos y diluyentes adecuados que pueden suspenderse en agua o zumos.

Los diluyentes adecuados son sustancias que suelen formar la mayor parte de la composición o forma de dosificación. Entre los diluyentes adecuados se incluyen azúcares como la lactosa, la sacarosa, el manitol y el sorbitol; almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz y la patata; y celulosas como la celulosa microcristalina. La cantidad de diluyentes en la composición puede oscilar desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente el 95% en peso de la composición total, preferentemente desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 75% en peso y, aún más preferentemente, desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente el 60% en peso.

El término desintegrantes se refiere a los materiales añadidos a la composición para favorecer la desintegración y liberación de la sustancia medicinal. Entre los desintegrantes adecuados se incluyen almidones, almidones modificados solubles en agua fría, como el carboximetilalmidón sódico; gomas naturales y sintéticas como la goma de algarrobo, la goma caraya, la goma guar, el tragacanto y el agar; derivados de la celulosa como la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa sódica, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas como la croscarmelosa sódica; alginatos como el ácido alginico y el alginato sódico; arcillas como las bentonitas y mezclas espumantes. La cantidad de desintegrantes utilizados en la composición puede oscilar desde aproximadamente 2 hasta 20% por peso de la composición y, además, se prefiere desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10% por peso.

Los aglutinantes caracterizan a las sustancias que unen o "pegan" los polvos entre sí y, en consecuencia, sirven de "pegamento" en la formulación. Los aglutinantes añaden un almidón de cohesión que ya está disponible en los diluyentes o el desintegrante. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen el azúcar, como la sacarosa; almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz y la patata; gomas naturales, como la goma de acacia, la gelatina y el tragacanto; derivados de algas marinas, como el ácido alginico, el alginato sódico y el alginato cálcico de amonio; materiales celulósicos, como la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa sódica y la hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona y compuestos inorgánicos, como el silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinantes en la composición puede oscilar desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20% en peso de la composición total, preferentemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10% en peso y, aún más preferentemente, desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6% en peso.

El término lubricante se refiere a una sustancia añadida a la forma de dosificación para permitir que la tableta, granulado, etc. se libere del molde de fundición o de prensado, tras la compresión, reduciendo la fricción. Entre los lubricantes adecuados se incluyen los estearatos metálicos, como el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el estearato de potasio; el ácido esteárico; las ceras con puntos de fusión elevados y los lubricantes solubles en agua, como el cloruro de sodio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el oleato de sodio, los polietilenglicoles y la D,L-leucina. Debido al hecho de que los lubricantes tienen que estar presentes en la superficie de los granulados, así como entre los granulados y las partes de la tableteadora, se suelen añadir durante el último paso previo a la compresión. La cantidad de lubricantes en la composición puede oscilar desde aproximadamente 0.2 hasta 5% en peso de la composición total, preferentemente desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 2% en peso y, aún más preferentemente, desde aproximadamente 0.3 hasta aproximadamente 1.5% en peso.

Los lubricantes son materiales que evitan el apelmazamiento y mejoran las características de fluidez de los granulados para que el flujo sea suave y uniforme. Entre los lubricantes adecuados se incluyen el dióxido de silicio y el

talco. La cantidad de lubricantes en la composición puede oscilar desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 5% en peso de la composición total, preferentemente desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 2% en peso.

Los colorantes son adyuvantes que colorean la composición o la forma de dosificación. Dichos adyuvantes pueden incluir colorantes de calidad alimentaria que se adsorben en un medio de adsorción adecuado, como la arcilla o el óxido de aluminio. La cantidad de colorante utilizada puede variar desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5% por peso de la composición y, preferentemente, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1% por peso.

Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad farmacéuticamente efectiva" de un inhibidor de la transglutaminasa es la cantidad o actividad eficaz para lograr el resultado fisiológico deseado, ya sea en células tratadas *in vitro* o en un paciente tratado *in vivo*. Específicamente, una cantidad farmacéuticamente efectiva es aquella cantidad que es suficiente para inhibir, durante un cierto periodo de tiempo, uno o varios de los procesos patológicos clínicamente definidos asociados a la transglutaminasa 2. La cantidad efectiva puede variar de acuerdo con el compuesto específico de la fórmula (I) y depende además de una pluralidad de factores y condiciones relacionados con el sujeto a tratar y la gravedad de la enfermedad. Si, por ejemplo, se va a administrar un inhibidor *in vivo*, entre los datos que deben tenerse en cuenta se encuentran factores como la edad, el peso y el estado de salud de los pacientes, así como las curvas de reacción a la dosis y los datos relativos a la toxicidad obtenidos en estudios preclínicos con animales. Si el inhibidor en forma del compuesto de la fórmula (I) descrito en el presente documento se va a poner en contacto con las células *in vivo*, se diseñaría una pluralidad de estudios preclínicos *in vitro* para determinar parámetros como la absorción, la semivida, la dosis, la toxicidad, etc. La determinación de una cantidad farmacéuticamente efectiva para un ingrediente farmacéuticamente activo dado forma parte de las habilidades ordinarias del experto en la materia.

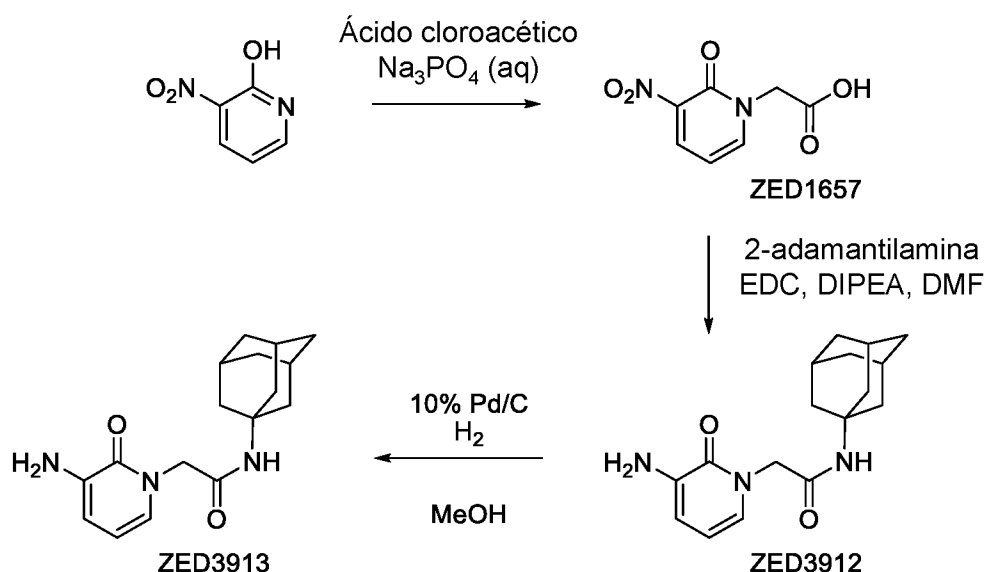
Ejemplos

Las siguientes abreviaturas que se utilizan en los ejemplos tienen el siguiente significado. Boc (tert-butoxicarbonilo), BocOSu (N-tert-butoxicarboniloxisuccinimida) DCM (diclorometano), DMAP (4-(dimetilamino)-piridina), TEA (triethylamina), DMF (dimetilformamida), DMP (periodinano Dess-Martin), DIPEA (N-etildisopropilamina), Glu (ácido glutámico), EDC (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahydrofurano), EtOAc (acetato de etilo), HATU (1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridin 3-oxid hexafluorofosfato), HOBT (hidroxibenzotriazol), MTBE (metil tert-butil éter), tBu (tert-butilo).

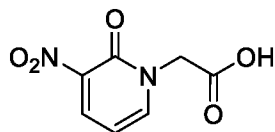
Ejemplos químicos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención con compuestos seleccionados sin limitar el alcance de protección del presente derecho de propiedad intelectual a estos ejemplos concretos. Es evidente para un experto en la materia que los compuestos análogos y los compuestos producidos de acuerdo con formas sintéticas análogas caen dentro del alcance de protección del presente derecho de propiedad intelectual.

Ejemplo I. Método sintético I Esquema I-1



Preparación del compuesto ZED1657



Ácido 2-(3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético

Fórmula química: $C_7H_6N_2O_5$

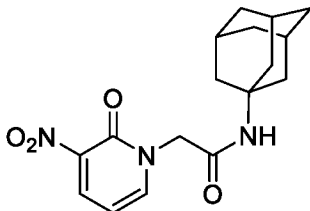
Masa exacta: 198.03

Peso molecular: 198.13

Se suspendieron 30.0 g (214 mmol) de 2-hidroxi-3-nitropiridina y 40.5 g (2 eq) de ácido cloroacético en 600 mL de agua. A 40°C, se añadieron 245 g (3 eq) de fosfato trisódico dodecahidratado, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron 250 mL de HCl (32%), y la suspensión se agitó otra noche a 4°C. El precipitado se filtró y se secó.

Rendimiento: 41.2 g, 97%; ESI-MS: 199.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto ZED3912



N-(1-adamantil)-2-(3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamida

Fórmula química: $C_{17}H_{21}N_3O_4$

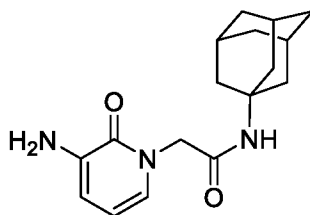
Masa exacta: 331.15

Peso molecular: 331.37

Se disolvieron 7.0 g (35.3 mmol) de ZED1657, 6.63 g (1 eq) de clorhidrato de 1-adamantanamina y 4.77 g (1 eq) de HOBt en 80 mL de DMF y 7.38 mL (1.2 eq) de DIPEA. Se añadieron 7.45 g (1.1 eq) de hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en 200 mL de DCM. La solución se lavó con cada 100 mL de solución de ácido cítrico (10%), solución de $NaHCO_3$ (10%) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó.

Rendimiento: 10.3 g, 88%; ESI-MS: 332.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto ZED3913



2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(1-adamantil)acetamida

Fórmula química: $C_{17}H_{23}N_3O_2$

Masa exacta: 301.18

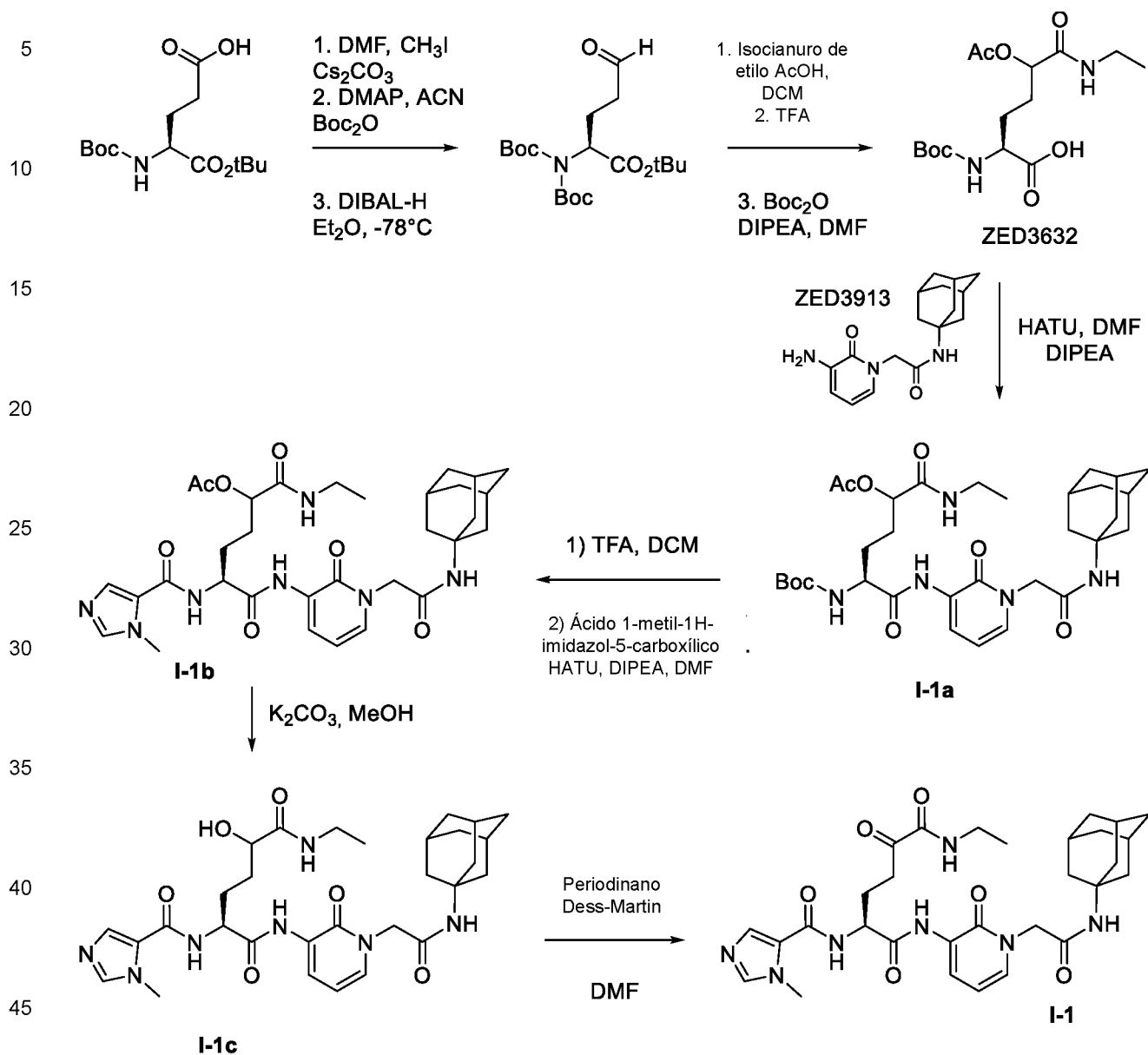
Peso molecular: 301.38

Se suspendieron 10.3 g (31.0 mmol) de ZED3912 en 200 mL de MeOH antes de añadir 1.0 g de paladio (10%) sobre carbón activado (sin reducir). La suspensión se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente.

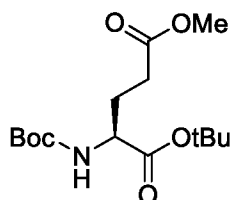
Rendimiento: 7.51 g, 78%.

ESI-MS: 302.3 [M+H].⁺

Esquema. I-2



Preparación del compuesto ZED788

5-metil—2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentandioato de (*S*)-1-*tert*-butiloFórmula química: C₁₅H₂₇NO₆

Masa exacta: 317.18

Peso molecular: 317.38

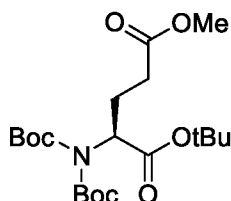
Se suspendieron 12.0 g de Boc-L-Glu-OtBu (39.6 mmol) y 7.09 g de carbonato de cesio (21.8 mmol, 0.55 eq) en 100 ml de DMF y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadieron 2.47 ml de yodometano (39.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en

acetato de etilo y se lavó dos veces con sendas soluciones de ácido cítrico (10%), NaHCO₃ (10%) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto crudo se usó sin más purificación.

Rendimiento: 13.4 g, >100%.

ESI-MS: 318.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto ZED720



5-metil-2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)pentandioato de (*S*)-1-*tert*-butilo

Fórmula química: C₂₀H₃₅NO₈

Masa exacta: 417.24

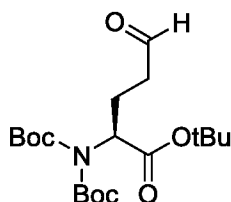
Peso molecular: 417.49

Se disolvieron 13.4 g de ZED788 (~ 39.6 mmol) y 986 mg de N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) en 30 ml de acetonitrilo. Se añadieron 17.6 g de bicarbonato de di-*tert*-butilo (77.1 mmol) en 100 ml de acetonitrilo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con cada solución de ácido cítrico (10%), solución de NaHCO₃ (10%) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto crudo se usó sin más purificación.

Rendimiento: 13.7 g, 83%.

ESI-MS: 418.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto ZED721



2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoato de (*S*)-*tert*-butilo

Fórmula química: C₁₉H₃₃NO₇

Masa exacta: 387.23

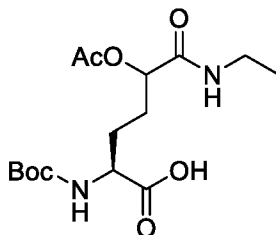
Peso molecular: 387.47

Se disolvieron 13.7 g de ZED720 (32.8 mmol) en 200 ml de éter dietílico seco y se enfriaron a -78°C bajo atmósfera de argón. Se añadieron gota a gota 36.1 ml de hidruro de diisobutilaluminio (1M en hexano) y la solución se agitó durante 30 min a -78°C antes de apagarse con solución de tartrato sódico potásico (sal de Rochelle). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se usó sin más purificación.

Rendimiento: 13.3 g, >100%.

ESI-MS: 388.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto ZED3221



Ácido (2*S*)-5-acetoxi-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-(etilamino)-6-oxohexanoico

Fórmula química: C₁₅H₂₆N₂O₇

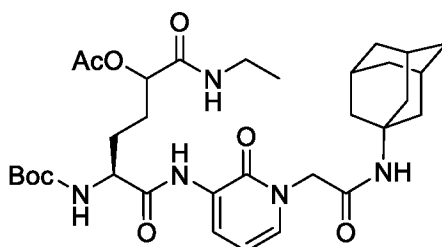
Masa exacta: 346.17

Peso molecular: 346.38

Se disolvieron 7.0 g (18.1 mmol) del aldehído (S)-tert-butil 2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoato (ZED721) en 30 mL de DCM. A 0°C se añadieron 1.04 g (1.05 eq) de isocianuro de etilo y 1.09 mL (1.05 eq) de ácido acético, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron 35 mL de TFA, y la reacción se agitó durante otras 3 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en 20 mL de DMF. Se añadieron 6.29 mL (2 eq) de DIPEA y 4.73 g (1.2 eq) de dicarbonato de di-tert-butilo en 5 mL de DMF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en DCM. Tras la extracción con solución de NaHCO₃ (1.05 eq en agua), se añadió 1.5 eq de ácido cítrico a la fase acuosa, seguido de una nueva extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash.

Rendimiento: 5.77 g, 92%.
ESI-MS: 347.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-1a



(5S)-5-(tert-butoxicarbonilamino)-1-(etilamino)-6-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,6-dioxohexan-2-il acetato

Fórmula química: C₃₂H₄₇N₅O₈

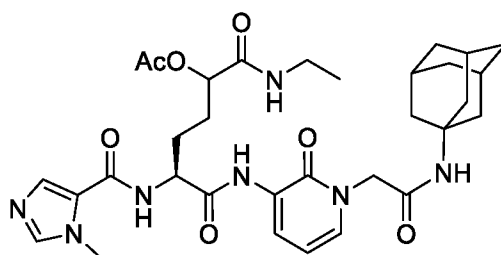
Masa exacta: 629.34

Peso molecular: 629.74

Se disolvieron 5.77 g (16.7 mmol) de ZED3221, 6.33 g (1 eq) de HATU y 5.02 g (1 eq) de ZED3913 en 100 mL de DMF y 5.80 mL de DIPEA (2 eq) y se agitó a 45°C durante la noche. El disolvente se evaporó; el residuo se disolvió en 50 mL de EtOAc y se lavó dos veces con cada 35 mL de solución de ácido cítrico (10%), solución de NaHCO₃ (10%) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 7.41 g, 71%.
ESI-MS: 630.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-1b



(5S)-1-(etilamin)-6-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-1,6-dioxohexan-2-il acetato

Fórmula química: C₃₂H₄₃N₇O₇

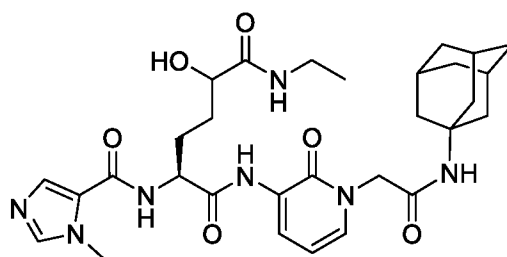
Masa exacta: 637.32

Peso molecular: 637.73

Se disolvieron 600 mg (0.95 mmol) de I-1a en 5 mL de DCM/TFA (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en 5 mL de DMF. Se añadieron 120 mg (1 eq) de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico, 362 mg (1 eq) de HATU y 332 µL (2 eq) de DIPEA, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó; el residuo se disolvió en 25 mL de EtOAc y se lavó con cada 15 mL de solución de ácido cítrico (10%), solución de NaHCO₃ (10%) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 527 mg, 87%.
ESI-MS: 638.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-1c



(5S)-N1-etil-2-hidroxi-N6-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{41}N_7O_6$

Masa exacta: 595.31

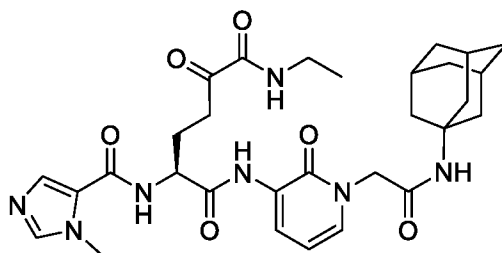
Peso molecular: 595.69

Se disolvieron 527 mg (0.83 mmol) de **I-1b** en 7 ml de MeOH. Se añadieron 171 mg (1.5 eq) de carbonato potásico y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 469 mg, 95%.

ESI-MS: 596.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-1



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{39}N_7O_6$

Masa exacta: 593.30

Peso molecular: 593.67

Se disolvieron 469 mg (0.60 mmol) de **I-1c** en 5 ml de DMF. Se añadieron 534 mg (1.6 eq) de Periodinano Dess-Martin (DMP) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC.

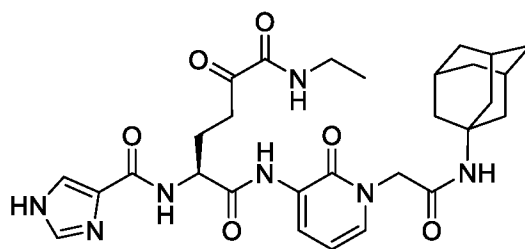
Rendimiento: 362 mg, 77%.

ESI-MS: 594.5 $[M+H]^+$

^1H -RMN (DMSO- D_6 , 500 MHz, δ [ppm]: 1.27 (t, 3H, etil- CH_3), 1.74 (m, 6H, adamantilo-C4- H_2), 1.97 // 2.15 (m // m, 1H // 1H, β - CH_2), 2.09 (m, 3H, adamantilo-C3- H), 2.17 (m, 6H, adamantilo-C2- H_2), 3.23 (m, 2H, etilo- CH_2), 2.91 (t, 2H, γ - CH_2), 3.74 (s, 3H, imidazole-N- CH_3), 4.54 (ddd, 1H, α - CH_2), 4.61 (s, 2H, N- CH_2), 6.26 (t, 1H, piridinona-C5- H), 7.31 (d, 1H, piridinona-C6- H), 7.69 (s, 1H, imidazol-CH), 7.77 (s, 1H, imidazol-CH), 8.04 (d, 1H, adamantilo-NH), 8.17 (d, 1H, piridinona-C4- H), 8.44 (q, 1H, etilamida-NH), 8.56 (d, 1H, α -NH), 9.16 (s, 1H, piridinona-NH).

^{13}C -RMN (DMSO- D_6 , 500 MHz, δ [ppm]: 15.14 (etilo- CH_3), 24.54 (β - CH_2), 29.19 (adamantilo-C3- H), 33.54 (imidazol-N- CH_3), 33.71 (γ - CH_2), 34.41 (etilo- CH_2), 35.89 (adamantilo-C4- H_2), 40.77 (adamantilo-C2- H_2), 44.12 (adamantilo-C1), 51.74 (N- CH_2), 52.42 (α - CH_2), 104.66 (piridinona-C5- H), 122.39 (piridinona-C4- H), 125.22 (imidazol-Cq), 127.92 (piridinona-N-Cq), 132.85 (imidazol-CH), 133.27 (piridinona-C6- H), 142.23 (imidazol-CH), 156.63 (piridinona-C=O), 160.32 (imidazol-C=O), 161.10 (C=O-NH- CH_2 CH_3), 165.75 (C=O-adamantilamida), 170.56 (C=O-NH-piridinona), 198.43 (C=O-etilamida).

Preparación del compuesto I-2



(S)-N1-etil-5-(1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{29}H_{37}N_7O_6$

Masa exacta: 579.28

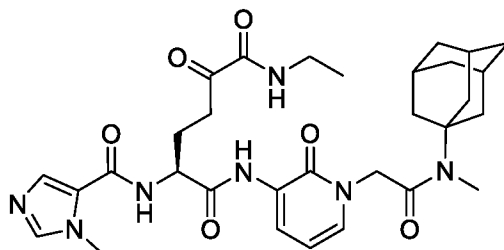
Peso molecular: 579.65

La síntesis del compuesto **I-2** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose ácido 1-Boc-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico. El producto final se obtuvo por desprotección (DCM/TFA) como se ha descrito anteriormente y se purificó por HPLC.

Rendimiento: 45 mg, 63% (último paso)

ESI-MS: 580.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-3**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(1-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{31}H_{41}N_7O_6$

Masa exacta: 607.31

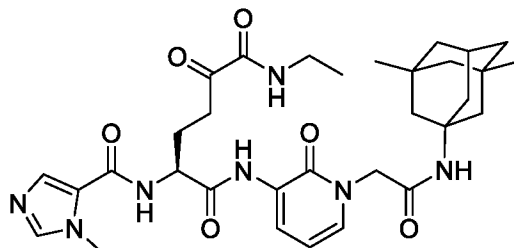
Peso molecular: 607.70

La síntesis del compuesto **I-3** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose N-metil-1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 26 mg, 52% (último paso)

ESI-MS: 608.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-4**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{32}H_{43}N_7O_6$

Masa exacta: 621.33

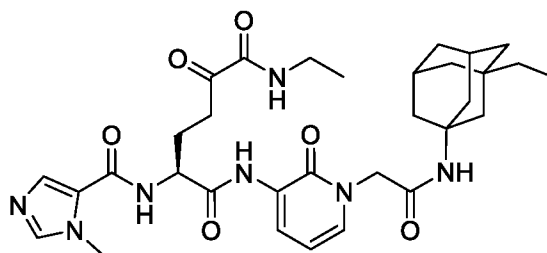
Peso molecular: 621.73

Al precursor α -hidroxiéster del compuesto **I-4** (382 mg, 0.61 mmol, preparado usando 3,5-dimetil-1-adamantanamina en el paso 2 de acuerdo con el compuesto ZED3912) en 10 mL de acetonitrilo, se añadieron 1 mg de

TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, 1 mol%). Se añadieron 88 mg de hipoclorito de calcio (1 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La suspensión se filtró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de NaHCO₃ (10%) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC.

Rendimiento: 176 mg, 46%.
ESI-MS: 622.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-5



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₂H₄₃N₇O₆

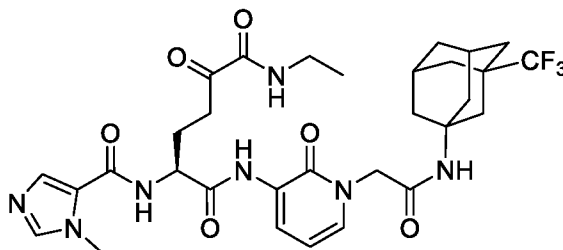
Masa exacta: 621.33

Peso molecular: 621.73

Al precursor α-ηδροξιστερ del compuesto I-5 (162 mg, 0.26 mmol, preparado usando 3-etil-1-adamantanamina en el paso 2 de acuerdo con el compuesto ZED3912) en 5 ml DMSO, Se añadieron 145 mg de ácido 2-yodoxibenzoico (IBX, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución de NaHCO₃ (10%) y la suspensión se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC.

Rendimiento: 59 mg, 37% (último paso)
ESI-MS: 622.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-6



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-trifluorometiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₁H₃₈F₃N₇O₆

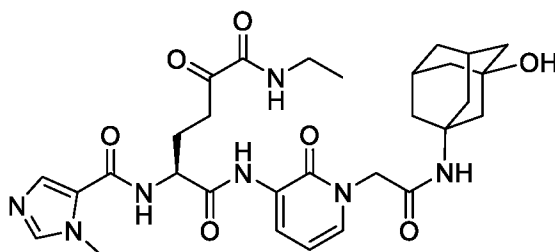
Masa exacta: 661.28

Peso molecular: 661.67

La síntesis del compuesto I-6 se realizó de acuerdo con el compuesto I-1, usándose 3-trifluorometil-1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 36 mg, 51% (último paso)
ESI-MS: 662.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-7



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-hidroxiadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{39}N_7O_7$

Masa exacta: 609.29

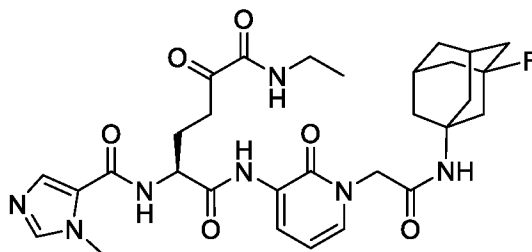
Peso molecular: 609.67

La síntesis del compuesto **I-7** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 3-hidroxi-1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 21 mg, 45% (último paso)

ESI-MS: 610.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-8



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-fluoroadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{38}FN_7O_6$

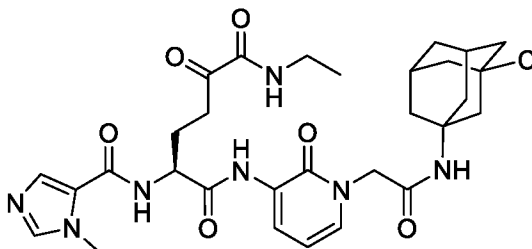
Masa exacta: 611.29

Peso molecular: 611.66

La síntesis del compuesto **I-8** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 3-fluoro-1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 52 mg, 61% (último paso) ESI-MS: 612.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-9



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-cloroadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{38}ClN_7O_6$

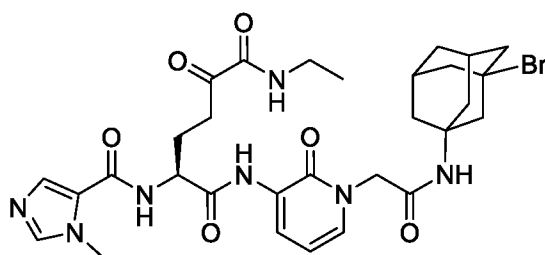
Masa exacta: 627.26

Peso molecular: 628.12

La síntesis del compuesto **I-9** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 3-cloro-1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 49 mg, 68% (último paso) ESI-MS: 628.3 / 630.3 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-10



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-bromo-1-adamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{38}BrN_7O_6$

Masa exacta: 671.21

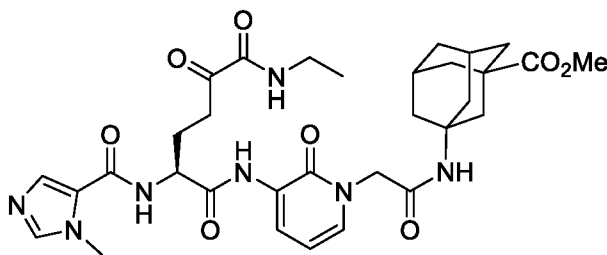
Peso molecular: 672.57

La síntesis del compuesto **I-10** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 3-bromo-1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 59 mg, 71% (último paso)

ESI-MS: 672.3 / 674.3 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-11



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-metiladamantan-3-carboxilato-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{32}H_{41}N_7O_8$

Masa exacta: 651.30

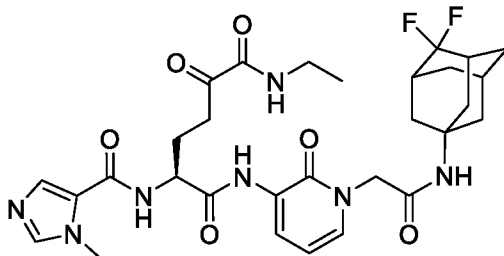
Peso molecular: 651.71

La síntesis del compuesto **I-11** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 3-aminoadamantan-1-carboxilato de metilo en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 85 mg, 74% (último paso)

ESI-MS: 652.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-12



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(4,4-difluoroadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{37}F_2N_7O_6$

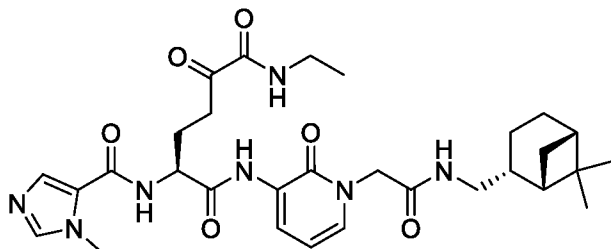
Masa exacta: 629.28

Peso molecular: 629.65

La síntesis del compuesto **I-12** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 4,4-difluoro-1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 23 mg, 47% (último paso)
ESI-MS: 630.4 [M+H]⁺

Preparación del compuesto I-13



(S)-N1-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₀H₄₁N₇O₆

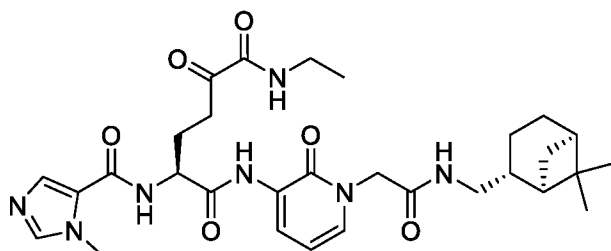
Masa exacta: 595.31

Peso molecular: 595.69

La síntesis del compuesto **I-13** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose (-)-cis-mirtanilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 74 mg, 68% (último paso) ESI-MS: 596.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto I-14



(S)-N1-(1-(2-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₀H₄₁N₇O₆

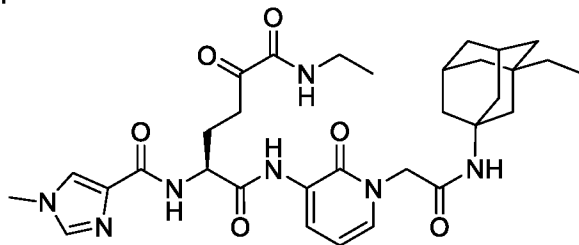
Masa exacta: 595.31

Peso molecular: 595.69

La síntesis del compuesto **I-14** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose (-)-cis-(pinan-2-ilmetil)amina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 52 mg, 63% (último paso) ESI-MS: 596.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto I-15



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-carboxamido)-2-oxohexandiamida

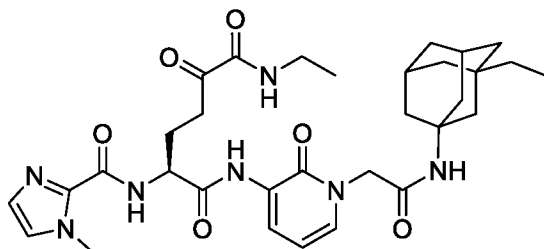
Fórmula química: C₃₂H₄₃N₇O₆

Masa exacta: 621.33

Peso molecular: 621.73

La síntesis del compuesto **I-15** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-5**, usándose ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 26 mg, 67% (último paso)

ESI-MS: 622.5 [M+H].⁺**Preparación del compuesto I-16**

(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida

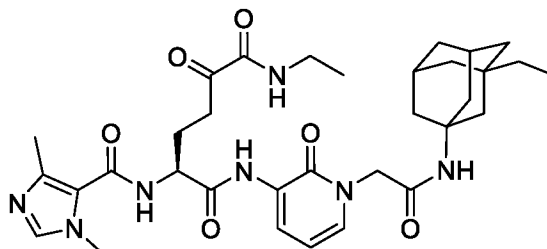
Fórmula química: C₃₂H₄₃N₇O₆

Masa exacta: 621.33

Peso molecular: 621.73

La síntesis del compuesto **I-16** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-5**, usándose ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 46 mg, 71% (último paso)

ESI-MS: 622.5 [M+H].⁺**Preparación del compuesto I-17**

(S)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

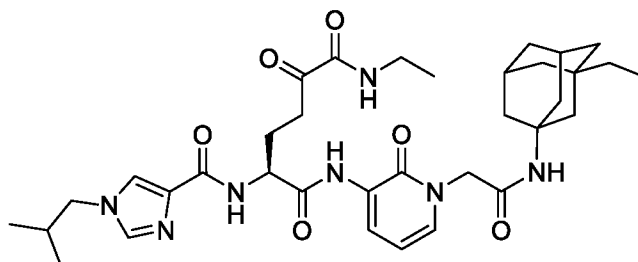
Fórmula química: C₃₃H₄₅N₇O₆

Masa exacta: 635.34

Peso molecular: 635.75

La síntesis del compuesto **I-17** se realizó según el compuesto **I-5**, usándose ácido 1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 69 mg, 75% (último paso)

ESI-MS: 636.5 [M+H].⁺**Preparación del compuesto I-18**

(S)-N1-etil-5-(1-isobutil-1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₅H₄₉N₇O₆

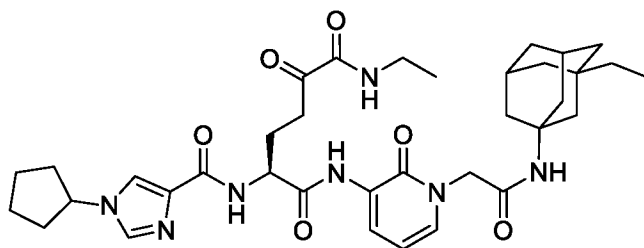
Masa exacta: 666.37

Peso molecular: 663.81

La síntesis del compuesto **I-18** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-5**, usándose ácido 1-isobutil-1H-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 38 mg, 62% (último paso) ESI-MS: 664.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **I-19**



(S)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₆H₄₉N₇O₆

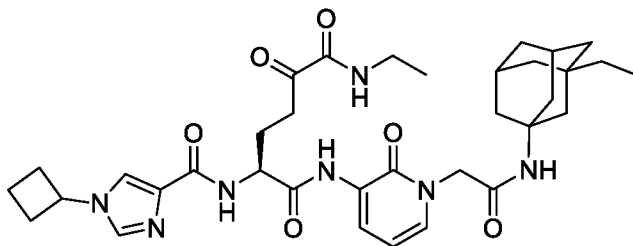
Masa exacta: 675.37

Peso molecular: 675.82

La síntesis del compuesto **I-19** se realizó según el compuesto **I-5**, usándose ácido 1-ciclopentil-1H-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 24 mg, 57% (último paso) ESI-MS: 676.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **I-20**



(S)-2-(1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₅H₄₇N₇O₆

Masa exacta: 661.36

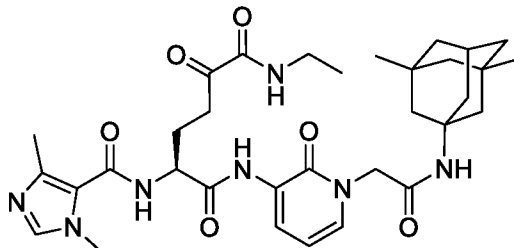
Peso molecular: 661.79

La síntesis del compuesto **I-20** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-5**, usándose ácido 1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 32 mg, 66% (último paso)

ESI-MS: 662.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **I-21**



(S)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₃H₄₅N₇O₆

Masa exacta: 635.34

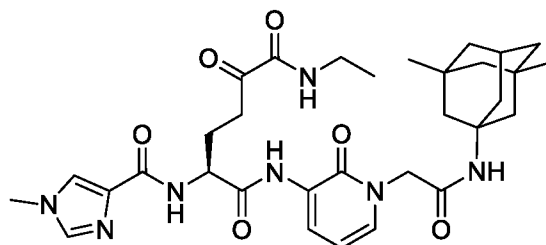
Peso molecular: 635.75

La síntesis del compuesto **I-21** se realizó según el compuesto **I-4**, usándose ácido 1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 25 mg, 56% (último paso)

ESI-MS: 636.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-22**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₂H₄₃N₇O₆

Masa exacta: 621.33

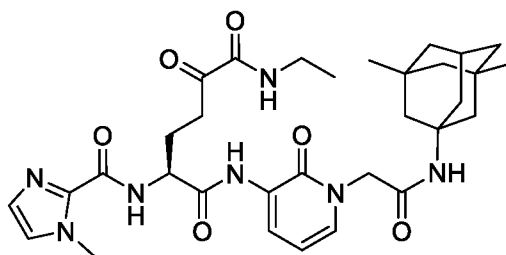
Peso molecular: 621.73

La síntesis del compuesto **I-22** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-4**, usándose ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 45 mg, 77% (último paso)

ESI-MS: 622.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-23**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₂H₄₃N₇O₆

Masa exacta: 621.33

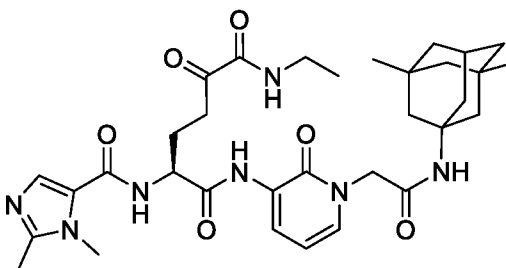
Peso molecular: 621.73

La síntesis del compuesto **I-23** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-4**, usándose ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 18 mg, 50% (último paso)

ESI-MS: 622.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-24**



(S)-2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

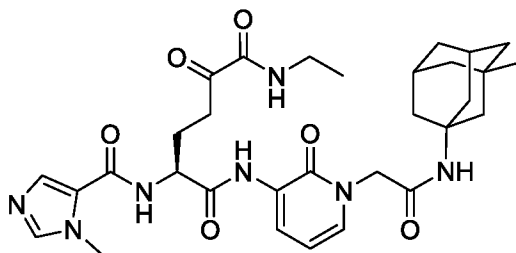
Fórmula química: $C_{33}H_{45}N_7O_6$

Masa exacta: 635.34

Peso molecular: 635.75

La síntesis del compuesto **I-24** se realizó según el compuesto **I-4**, usándose ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 44 mg, 72% (último paso)

ESI-MS: 636.5 $[M+H]^+$ **Preparación del compuesto I-25**

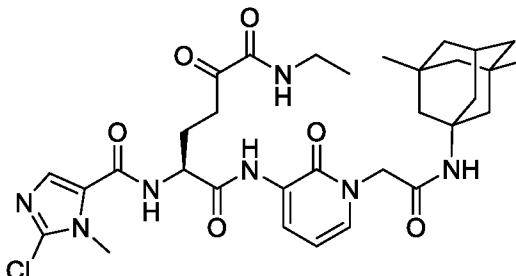
(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-metiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{31}H_{41}N_7O_6$

Masa exacta: 607.31

Peso molecular: 607.70

La síntesis del compuesto **I-25** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 3-metil-1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912). Rendimiento: 37 mg, 59% (último paso) ESI-MS: 608.5 $[M+H]^+$.

Preparación del compuesto I-26

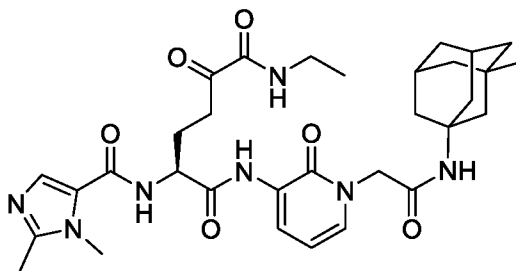
(S)-2-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{32}H_{42}ClN_7O_6$

Masa exacta: 655.29

Peso molecular: 656.17

La síntesis del compuesto **I-26** se realizó según el compuesto **I-4**, usándose ácido 2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**). Rendimiento: 57 mg, 71% (último paso) ESI-MS: 656.5 / 658.5 $[M+H]^+$.

Preparación del compuesto I-27

(S)-2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-metiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

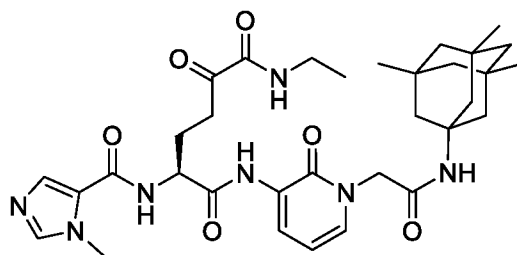
Fórmula química: $C_{32}H_{43}N_7O_6$

Masa exacta: 621.33
Peso molecular: 621.73

La síntesis del compuesto **I-27** se realizó según el compuesto **I-25**, usándose ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 29 mg, 52% (último paso)
ESI-MS: 622.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **I-28**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₃H₄₅N₇O₆

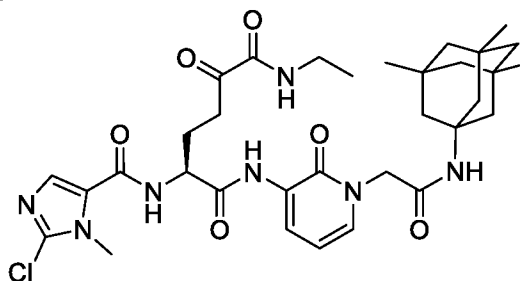
Masa exacta: 635.34

Peso molecular: 635.75

La síntesis del compuesto **I-28** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 3,5,7-trimetil-1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912).

Rendimiento: 48 mg, 63% (último paso)
ESI-MS: 636.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **I-29**



(S)-2-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₃H₄₄ClN₇O₆

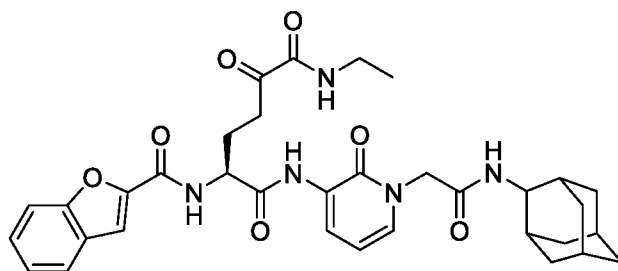
Masa exacta: 669.30

Peso molecular: 670.20

La síntesis del compuesto **I-29** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-28**, usándose ácido 2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 23 mg, 52% (último paso)
ESI-MS: 670.5 / 672.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **I-30**



(S)-2-(benzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{34}H_{39}N_5O_7$

Masa exacta: 629.28

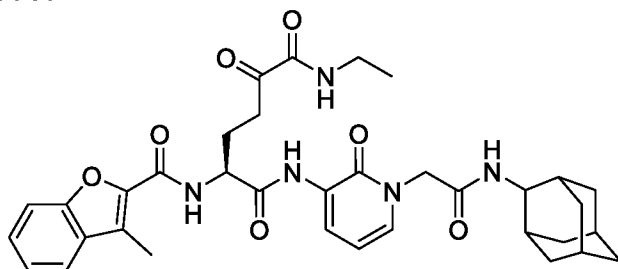
Peso molecular: 629.70

La síntesis del compuesto **I-30** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (según ZED3912) y ácido benzofuran-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (según el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 73 mg, 68% (último paso)

ESI-MS: 630.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-31**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{35}H_{41}N_5O_7$

Masa exacta: 643.30

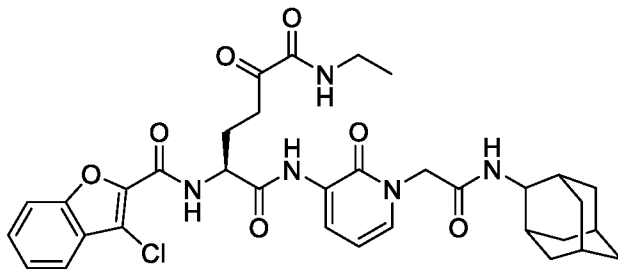
Peso molecular: 643.73

La síntesis del compuesto **I-31** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 90 mg, 77% (último paso)

ESI-MS: 644.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-32**



(S)-2-(3-clorobenzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{34}H_{38}ClN_5O_7$

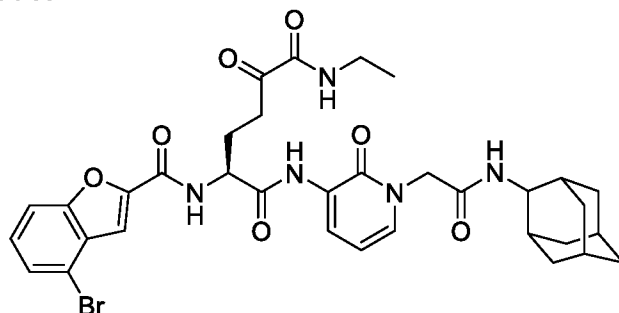
Masa exacta: 663.25

Peso molecular: 664.15

La síntesis del compuesto **I-32** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 3-clorobenzofuran-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 56 mg, 72% (último paso)
ESI-MS: 664.4 / 666.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-33**



(S)-2-(4-bromobenzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₄H₃₈BrN₅O₇

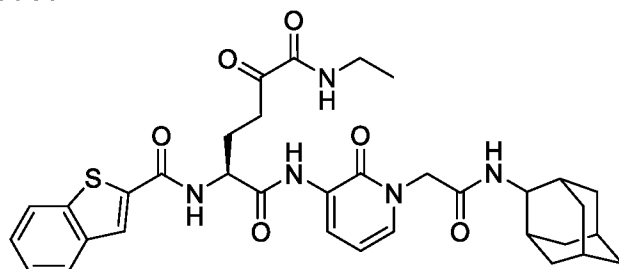
Masa exacta: 707.20

Peso molecular: 708.60

La síntesis del compuesto **I-33** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4-bromo-1-benzofuran-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 64 mg, 69% (último paso)
ESI-MS: 708.3 / 710.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-34**



(S)-2-(benzo[b]tiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₄H₃₉N₅O₆S

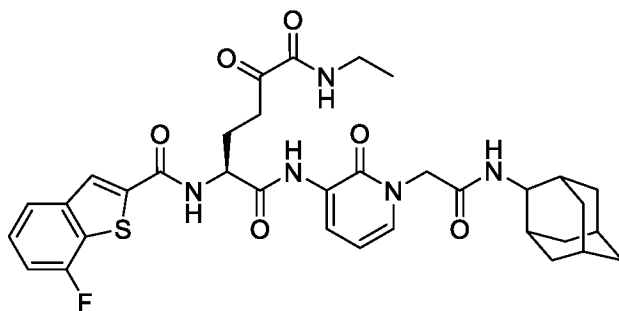
Masa exacta: 645.26

Peso molecular: 645.77

La síntesis del compuesto **I-34** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 51 mg, 67% (último paso)
ESI-MS: 646.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-35**



(S)-N1-etil-5-(7-fluorobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{34}H_{38}FN_5O_6S$

Masa exacta: 663.25

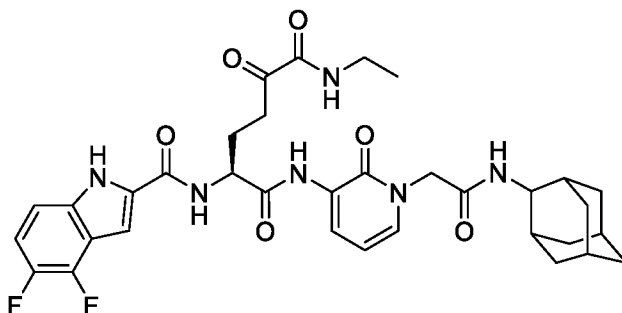
Peso molecular: 663.76

La síntesis del compuesto **I-35** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 7-fluorobenzo[b]tiofen-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 36 mg, 64% (último paso)

ESI-MS: 664.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-36



(S)-2-(4,5-difluoro-1H-indol-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{34}H_{38}F_2N_6O_6$

Masa exacta: 664.28

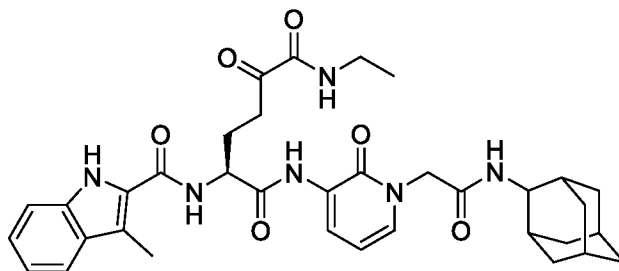
Peso molecular: 664.70

La síntesis del compuesto **I-36** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4,5-difluoro-1H-indol-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 48 mg, 67% (último paso)

ESI-MS: 665.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-37



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(3-metil-1H-indol-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida

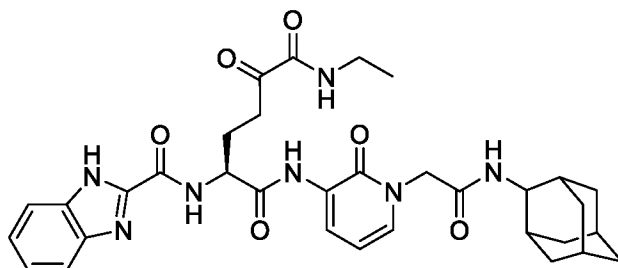
Fórmula química: $C_{35}H_{42}N_6O_6$

Masa exacta: 642.32
Peso molecular: 642.74

La síntesis del compuesto **I-37** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 3-metil-1H-indol-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 42 mg, 64% (último paso)
ESI-MS: 643.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **I-38**



(S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₃H₃₉N₇O₆

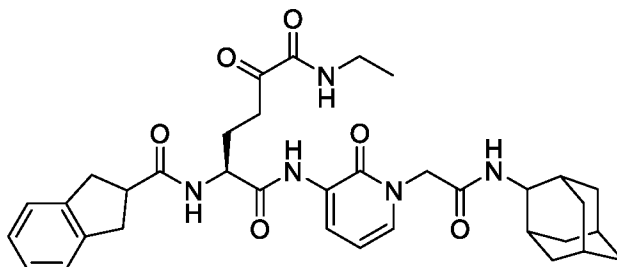
Masa exacta: 629.30

Peso molecular: 629.71

La síntesis del compuesto **I-38** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 26 mg, 55% (último paso)
ESI-MS: 630.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **I-39**



(S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₅H₄₃N₅O₆

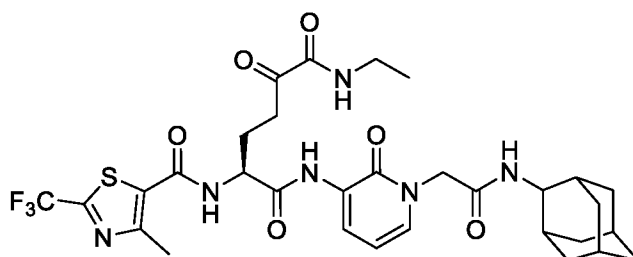
Masa exacta: 629.32

Peso molecular: 629.75

La síntesis del compuesto **I-39** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 19 mg, 46% (último paso)
ESI-MS: 630.5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **I-40**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{31}H_{37}F_3N_6O_6S$

Masa exacta: 678.24

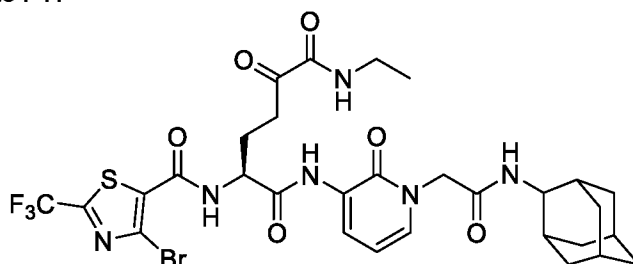
Peso molecular: 678.72

La síntesis del compuesto **I-40** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 34 mg, 61% (último paso)

ESI-MS: 679.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-41**



(S)-2-(4-bromo-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{34}BrF_3N_6O_6S$

Masa exacta: 742.14

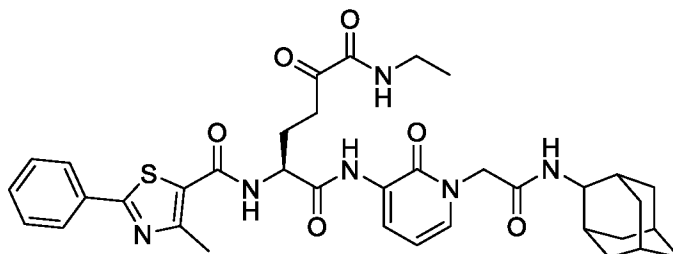
Peso molecular: 743.59

La síntesis del compuesto **I-41** se realizó según el compuesto **I-30**, usándose ácido 4-bromo-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 39 mg, 56% (último paso)

ESI-MS: 743.3 / 745.3 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-42**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{36}H_{42}N_6O_6S$

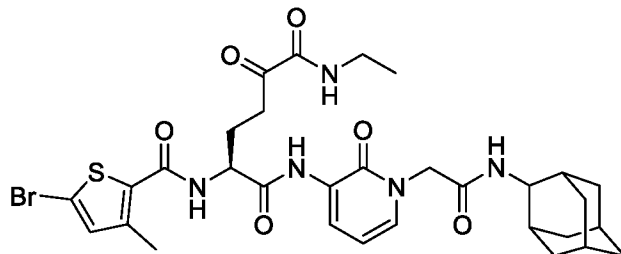
Masa exacta: 686.29

Peso molecular: 686.82

La síntesis del compuesto **I-42** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4-metil-2-feniltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 43 mg, 69% (último paso)
ESI-MS: 687.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-43



(S)-2-(5-bromo-3-metiltiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₁H₃₈BrN₅O₆S

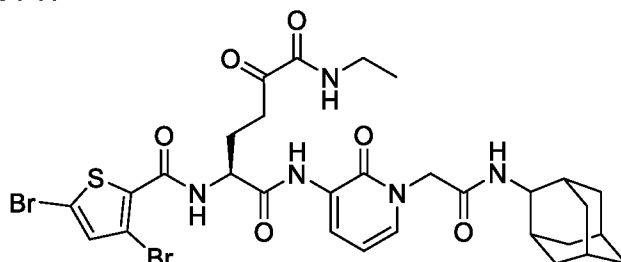
Masa exacta: 687.17

Peso molecular: 688.63

La síntesis del compuesto **I-43** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 5-bromo-3-metiltiofen-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto I-1b).

Rendimiento: 55 mg, 67% (último paso)
ESI-MS: 688.3 / 690.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-44



(S)-2-(3,5-dibromotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₀H₃₅Br₂N₅O₆S

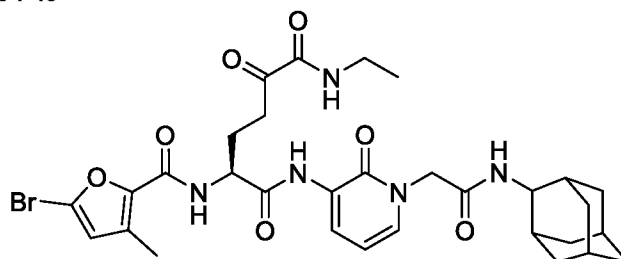
Masa exacta: 751.07

Peso molecular: 753.50

La síntesis del compuesto **I-44** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 3,5-dibromotiofen-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto I-1b).

Rendimiento: 43 mg, 60% (último paso)
ESI-MS: 752.2 / 754.2 / 756.2 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-45



(S)-2-(5-bromo-3-metiltiofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₁H₃₈BrN₅O₇

Masa exacta: 671.20

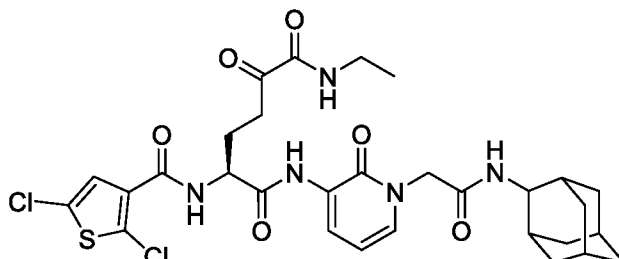
Peso molecular: 672.57

La síntesis del compuesto **I-45** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 5-bromo-3-metilfuran-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 52 mg, 71% (último paso)

ESI-MS: 672.3 / 674.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-46**



(S)-2-(2,5-diclorotiofen-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₆S

Masa exacta: 663.17

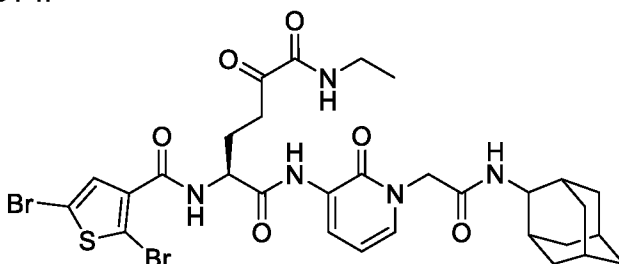
Peso molecular: 664.60

La síntesis del compuesto **I-46** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 2,5-diclorotiofen-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 85 mg, 72% (último paso)

ESI-MS: 664.3 / 666.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-47**



(S)-2-(2,5-dibromotiofen-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₀H₃₅Br₂N₅O₆S

Masa exacta: 751.07

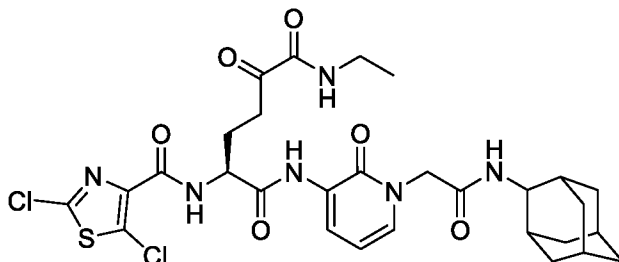
Peso molecular: 753.50

La síntesis del compuesto **I-47** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 2,5-dibromotiofen-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 64 mg, 68% (último paso)

ESI-MS: 752.2 / 754.2 / 756.2 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-48**



(S)-2-(2,5-diclorotiazol-4-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

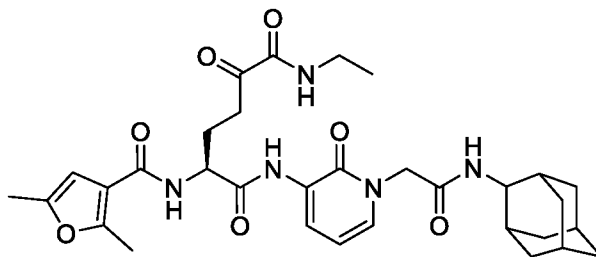
Fórmula química: C₂₉H₃₄Cl₂N₆O₆S

Masa exacta: 664.16
Peso molecular: 665.59

La síntesis del compuesto **I-48** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 2,5-diclorotiazol-4-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 26 mg, 48% (último paso)
 ESI-MS: 665.3 / 667.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-49**



(S)-2-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₂H₄₁N₅O₇

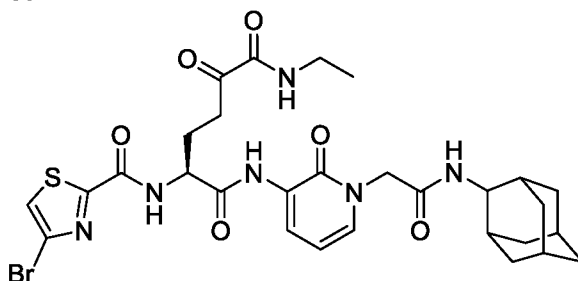
Masa exacta: 607.30

Peso molecular: 607.70

La síntesis del compuesto **I-49** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 53 mg, 74% (último paso)
 ESI-MS: 608.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-50**



(S)-2-(4-bromotiazol-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₂₉H₃₅BrN₆O₆S

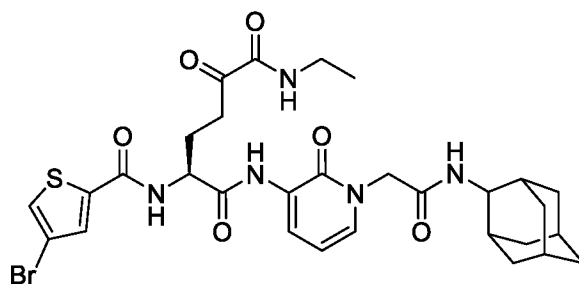
Masa exacta: 674.15

Peso molecular: 675.59

La síntesis del compuesto **I-50** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 37 mg, 59% (último paso)
 ESI-MS: 675.3 / 677.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-51**



(S)-2-(4-bromotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{36}BrN_5O_6S$

Masa exacta: 673.16

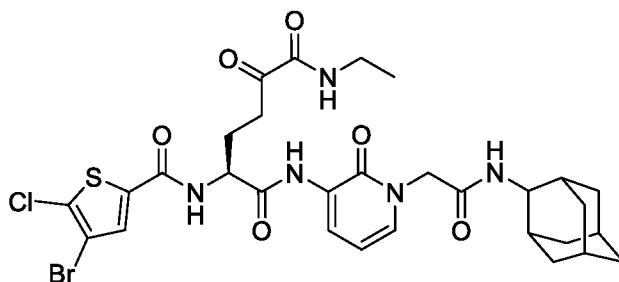
Peso molecular: 674.61

La síntesis del compuesto **I-51** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4-bromotiofen-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 52 mg, 66% (último paso)

ESI-MS: 674.3 / 676.3 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-52**



(S)-2-(4-bromo-5-clorotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{35}BrClN_5O_6S$

Masa exacta: 707.12

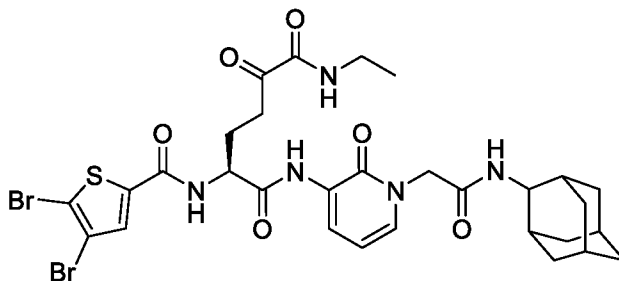
Peso molecular: 709.05

La síntesis del compuesto **I-52** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4-bromo-5-clorotiofen-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 48 mg, 65% (último paso)

ESI-MS: 708.2 / 710.2 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-53**



(S)-2-(4,5-dibromotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{35}Br_2N_5O_6S$

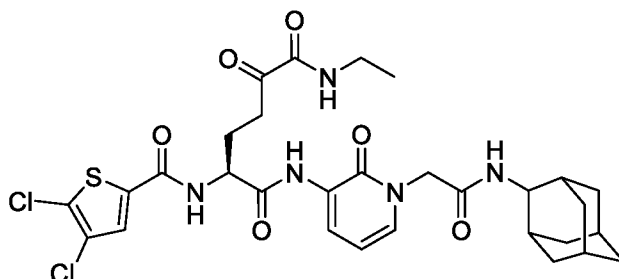
Masa exacta: 751.07

Peso molecular: 753.50

La síntesis del compuesto **I-53** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4,5-dibromotiofen-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 52 mg, 63% (último paso)
ESI-MS: 752.2 / 754.2 / 756.2 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-54**



(S)-2-(4,5-diclorotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₆S

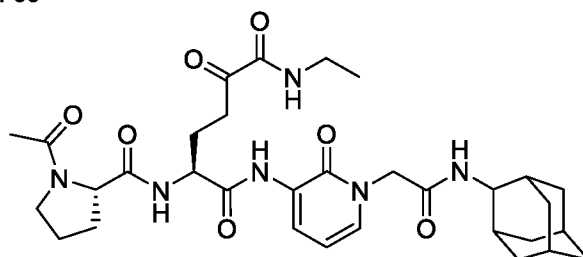
Masa exacta: 663.17

Peso molecular: 664.60

La síntesis del compuesto **I-54** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4,5-diclorotiofen-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 63 mg, 68% (último paso)
ESI-MS: 664.2 / 666.2 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-55**



(S)-2-((S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₂H₄₄N₆O₇

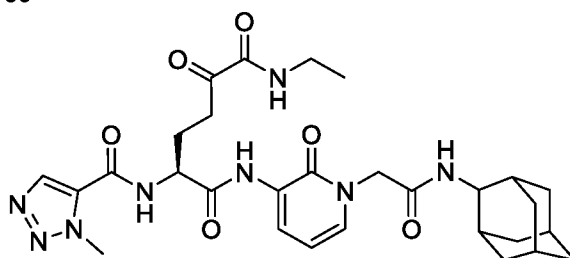
Masa exacta: 624.33

Peso molecular: 624.73

La síntesis del compuesto **I-55** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido (S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 76 mg, 73% (último paso)
ESI-MS: 625.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-56**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

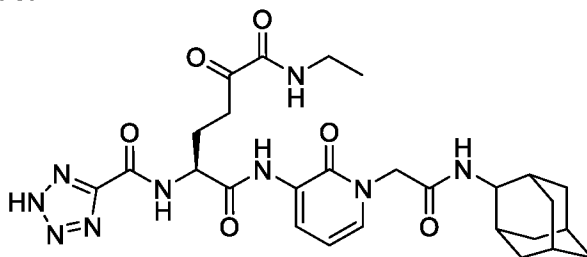
Fórmula química: $C_{29}H_{38}N_8O_6$

Masa exacta: 594.29

Peso molecular: 594.66

La síntesis del compuesto **I-56** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 50 mg, 61% (último paso)

ESI-MS: 595.5 $[M+H]^+$ **Preparación del compuesto I-57**

(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(2H-tetrazol-5-carboxamido)hexandiamida

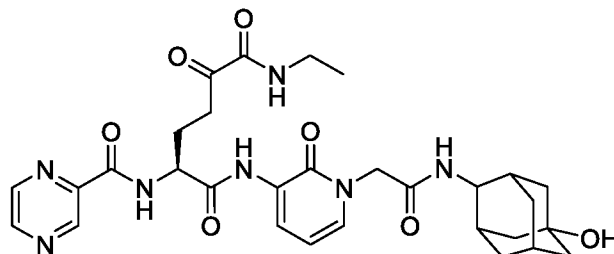
Fórmula química: $C_{27}H_{35}N_9O_6$

Masa exacta: 581.27

Peso molecular: 581.62

La síntesis del compuesto **I-57** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 2H-tetrazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 32 mg, 48% (último paso)

ESI-MS: 582.4 $[M+H]^+$ **Preparación del compuesto I-58**

(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-hidroxiadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(pirazin-2-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{37}N_7O_7$

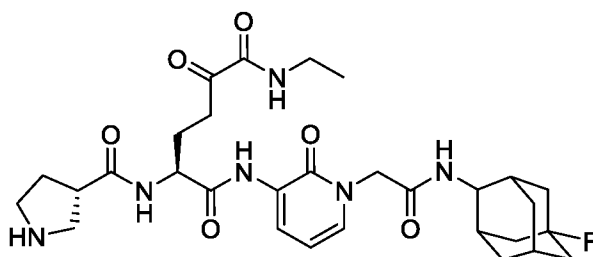
Masa exacta: 607.28

Peso molecular: 607.66

La síntesis del compuesto **I-58** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 5-hidroxi-2-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido pirazin-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 26 mg, 53% (último paso)

ESI-MS: 608.5 $[M+H]^+$ **Preparación del compuesto I-59**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-fluoroadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((S)-pirrolidin-3-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{41}FN_6O_6$

Masa exacta: 600.31

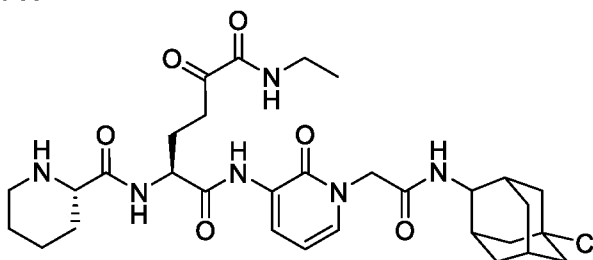
Peso molecular: 600.68

La síntesis del compuesto **I-59** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 5-fluoro-2-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido (S)-1-Boc-pirrolidin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**). El producto final se obtuvo por desprotección (DCM/TFA) como se ha descrito anteriormente y se purificó por HPLC.

Rendimiento: 35 mg, 83% (último paso)

ESI-MS: 601.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-60**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-cloroadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((S)-piperidin-2-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: $C_{31}H_{43}ClN_6O_6$

Masa exacta: 630.29

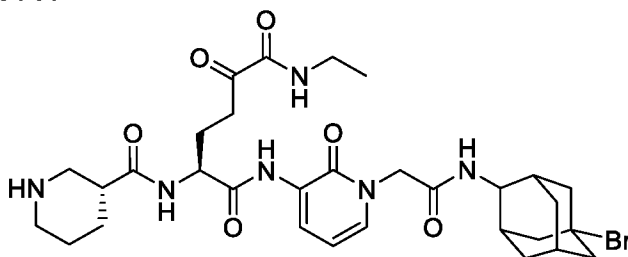
Peso molecular: 631.16

La síntesis del compuesto **I-60** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 5-cloro-2-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido (S)-1-Boc-piperidina-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**). El producto final se obtuvo por desprotección (DCM/TFA) como se ha descrito anteriormente y se purificó por HPLC.

Rendimiento: 37 mg, 78% (último paso)

ESI-MS: 631.4 / 633.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-61**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-bromoadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((R)-piperidin-3-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: $C_{31}H_{43}BrN_6O_6$

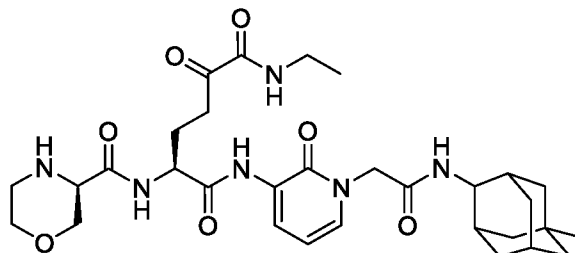
Masa exacta: 674.24

Peso molecular: 675.61

La síntesis del compuesto **I-61** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 5-bromo-2-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido (R)-1-Boc-piperidina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**). El producto final se obtuvo por desprotección (DCM/TFA) como se ha descrito anteriormente y se purificó por HPLC.

Rendimiento: 35 mg, 72% (último paso)
ESI-MS: 675.3 / 677.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-62**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-metiladamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-((R)-morfolin-3-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₁H₄₄N₆O₇

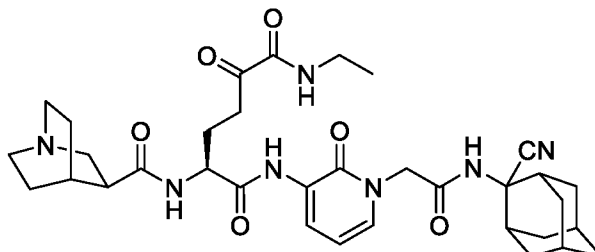
Masa exacta: 612.33

Peso molecular: 612.72

La síntesis del compuesto **I-62** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 5-metil-2-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido (R)-4-Boc-morfolin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**). El producto final se obtuvo por desprotección (DCM/TFA) como se ha descrito anteriormente y se purificó por HPLC.

Rendimiento: 31 mg, 80% (último paso)
ESI-MS: 613.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-63**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-carbonitriladamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((3S,4R)-quinuclidin-3-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: C₃₄H₄₅N₇O₆

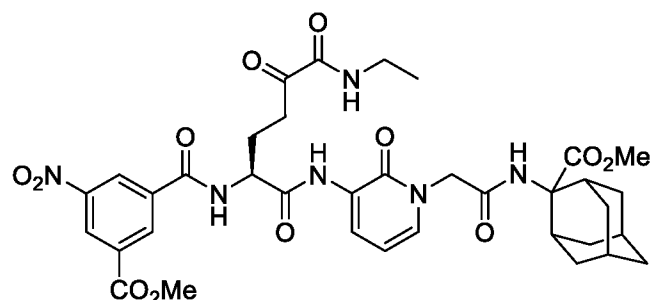
Masa exacta: 647.34

Peso molecular: 647.76

La síntesis del compuesto **I-63** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 2-aminoadamantan-2-carbonitrilo en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido quinuclidina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 24 mg, 56% (último paso)
ESI-MS: 648.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-64**



3-(6-(etilamino)-1-(1-(2-(2-aminoadamantan-2-carboxilato de metil)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)-5-nitrobenzoato de (S)-metilo

Fórmula química: $C_{36}H_{42}N_6O_{12}$

Masa exacta: 750.29

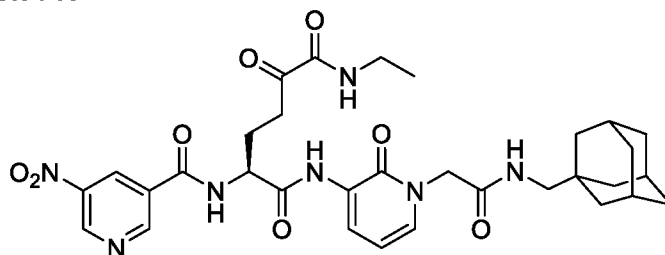
Peso molecular: 750.75

La síntesis del compuesto **I-64** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 2-aminoadamantan-2-carboxilato de 2-metilo en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y 5-nitroisofalato de monometilo en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 46 mg, 71% (último paso)

ESI-MS: 751.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-65**



(S)-N1-(1-(2-(1-adamantilmetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(5-nitronicotinamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{32}H_{39}N_7O_8$

Masa exacta: 649.29

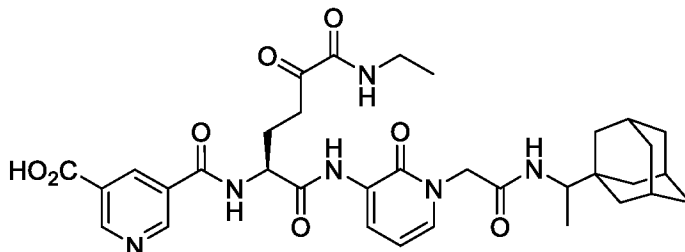
Peso molecular: 649.69

La síntesis del compuesto **I-65** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 1-adamantanimetilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 5-nitronicotínico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 61 mg, 74% (último paso)

ESI-MS: 650.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-66**



Ácido 5-((2S)-1-(1-(2-(1-adamantilmetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(etilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico

Fórmula química: $C_{34}H_{42}N_6O_8$

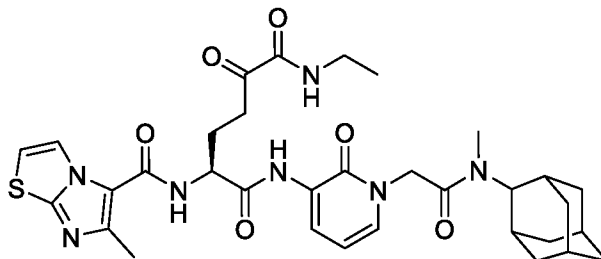
Masa exacta: 662.31

Peso molecular: 662.73

La síntesis del compuesto **I-66** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 1-rimantadina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3,5-piridínicarboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 31 mg, 56% (último paso)
ESI-MS: 663.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-67**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₃H₄₁N₇O₆S

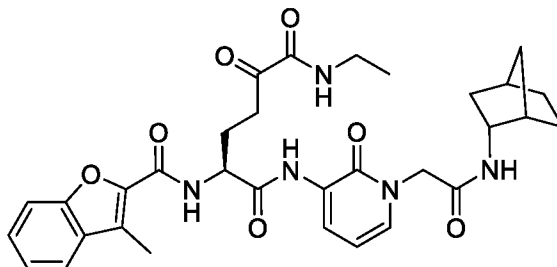
Masa exacta: 663.28

Peso molecular: 663.79

La síntesis del compuesto **I-67** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose -N-metil-2-adamantanamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 23 mg, 52% (último paso)
ESI-MS: 664.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-68**



(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₂H₃₇N₅O₇

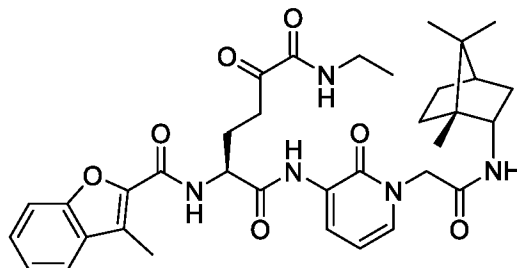
Masa exacta: 603.27

Peso molecular: 603.67

La síntesis del compuesto **I-68** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose (±)-endo-2-norbornilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 106 mg, 78% (último paso)
ESI-MS: 604.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-69**



(S)-N1-etil-5-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida

Fórmula química: C₃₅H₄₃N₅O₇

Masa exacta: 645.32

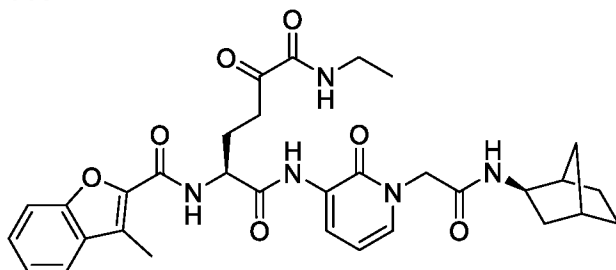
Peso molecular: 645.75

La síntesis del compuesto **I-69** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose (R)-(+)-bornilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 86 mg, 72% (último paso)

ESI-MS: 646.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-70**



(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptán-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₂H₃₇N₅O₇

Masa exacta: 603.27

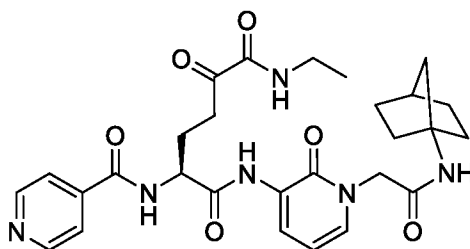
Peso molecular: 603.67

La síntesis del compuesto **I-70** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose exo-2-aminonorborno en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 94 mg, 79% (último paso)

ESI-MS: 604.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-71**



(S)-N1-(1-(2-((1S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(isonicotinamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₂₈H₃₄N₆O₆

Masa exacta: 550.25

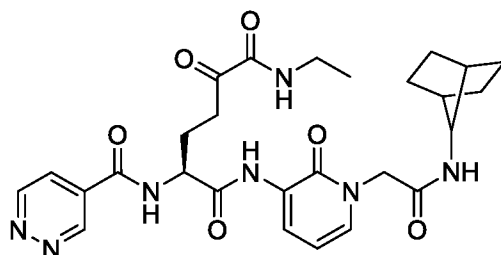
Peso molecular: 550.61

La síntesis del compuesto **I-71** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose biciclo[2.2.1]heptan-1-ilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido isonicotínico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 77 mg, 72% (último paso)

ESI-MS: 551.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-72**



(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[2.2.1]heptan-7-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(piridazin-4-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: C₂₇H₃₃N₇O₆

Masa exacta: 551.25

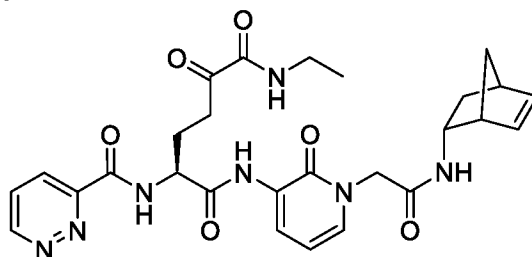
Peso molecular: 551.59

La síntesis del compuesto **I-72** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose bicyclo[2.2.1]heptan-7-ilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido piridazin-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 44 mg, 61% (último paso)

ESI-MS: 552.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-73**



(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(piridazin-3-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: C₂₇H₃₁N₇O₆

Masa exacta: 549.23

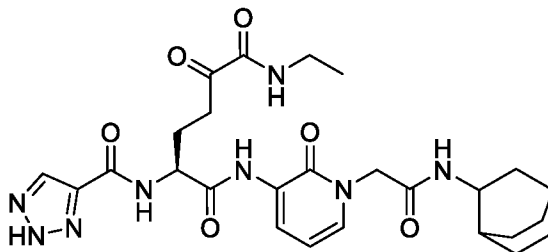
Peso molecular: 549.58

La síntesis del compuesto **I-73** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-amina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido piridazin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 31 mg, 52% (último paso)

ESI-MS: 550.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-74**



(2S)-N1-(1-(2-(bicyclo[2.2.2]octan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: C₂₆H₃₄N₈O₆

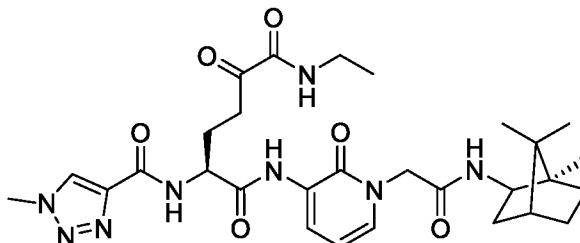
Masa exacta: 554.26

Peso molecular: 554.60

La síntesis del compuesto **I-74** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose biclo[2.2.2]oct-2-ilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 35 mg, 57% (último paso)
ESI-MS: 555.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-75**



(S)-N1-etil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida

Fórmula química: C₂₉H₄₀N₈O₆

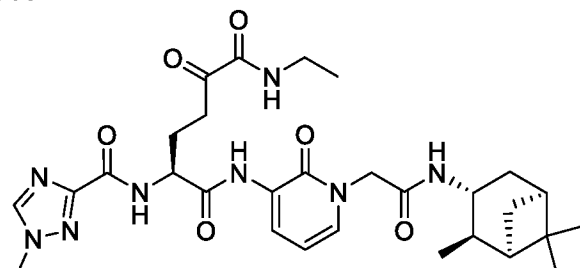
Masa exacta: 596.31

Peso molecular: 596.68

La síntesis del compuesto **I-75** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose (R)-(-)-isobornilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 44 mg, 68% (último paso)
ESI-MS: 597.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-76**



(S)-N1-etil-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbiclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida

Fórmula química: C₂₉H₄₀N₈O₆

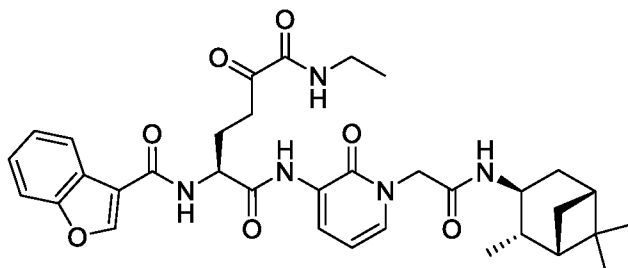
Masa exacta: 596.31

Peso molecular: 596.68

La síntesis del compuesto **I-76** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose (1R,2R,3R,5S)-(-)-isopinocanfelamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 51 mg, 72% (último paso)
ESI-MS: 597.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-77**



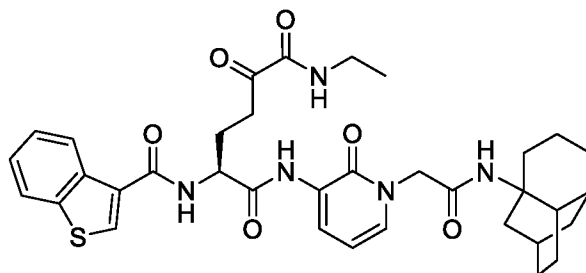
(S)-2-(benzofuran-3-carboxamido)-N6-etil-5-oxo-N1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamidaFórmula química: C₃₄H₄₁N₅O₇

Masa exacta: 631.30

Peso molecular: 631.72

La síntesis del compuesto **I-77** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose (1S,2S,3S,5R)-(+)-isopinocanfelamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido benzofuran-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 66 mg, 75% (último paso)

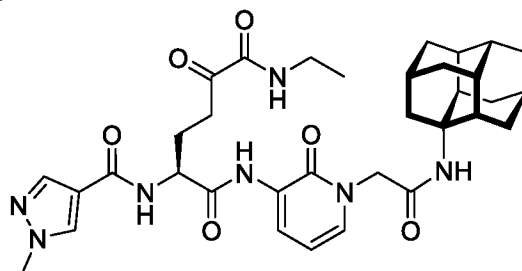
ESI-MS: 632.5 [M+H].⁺**Preparación del compuesto I-78****(S)-2-(benzo[b]tiofen-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(4-homoisotwistan-3-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida**Fórmula química: C₃₅H₄₁N₅O₆S

Masa exacta: 659.28

Peso molecular: 659.79

La síntesis del compuesto **I-78** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 3-amino-4-homoisotwistano en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 42 mg, 59% (último paso)

ESI-MS: 660.4 [M+H].⁺**Preparación del compuesto I-79****(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(diamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-oxohexandiamida**Fórmula química: C₃₄H₄₃N₇O₆

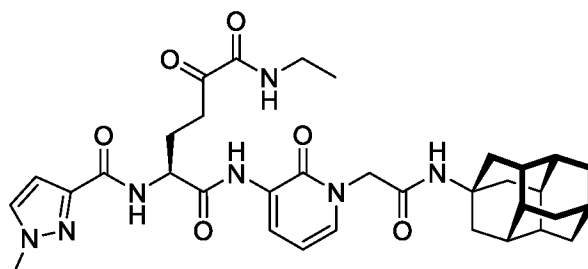
Masa exacta: 645.33

Peso molecular: 645.75

La síntesis del compuesto **I-79** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 1-aminodiamantano en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 28 mg, 53% (último paso)

ESI-MS: 646.5 [M+H].⁺**Preparación del compuesto I-80**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(diamantan-4-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{34}H_{43}N_7O_6$

Masa exacta: 645.33

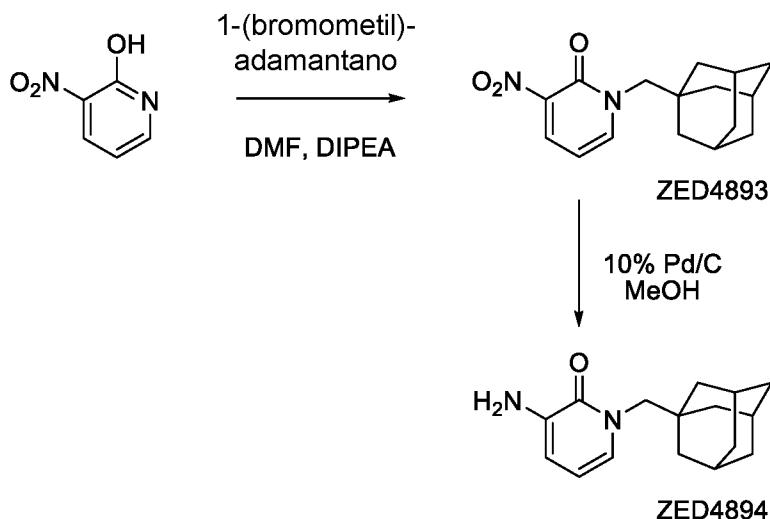
Peso molecular: 645.75

La síntesis del compuesto **I-80** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 4-aminodiamantano en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

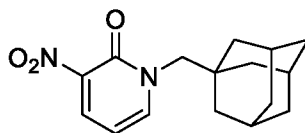
Rendimiento: 36 mg, 59% (último paso)

ESI-MS: 646.5 $[M+H]^+$

Esquema I-3 Nuevo bloque de construcción



1 Preparación del compuesto ZED4893



1-(1-adamantilmetil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona

Fórmula química: $C_{16}H_{20}N_2O_3$

Masa exacta: 288.15

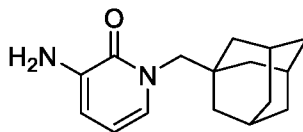
Peso molecular: 288.34

Se disolvieron 500 mg (3.57 mmol) de 2-hidroxi-3-nitropiridina y 818 mg (1 eq) de 1-(bromometil)adamantano en 10 mL de DMF y 1.24 mL de DIPEA (2 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó; el residuo se disolvió en 30 mL de EtOAc y se lavó dos veces con cada 10 mL de solución de ácido cítrico (10%), solución de $NaHCO_3$ (10%) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC.

Rendimiento: 484 mg, 47%.

ESI-MS: 289.3 $[M+H]^+$

2 Preparación del compuesto ZED4894



3-amino-1-(1-adamantilmetil)piridin-2(1H)-ona

Fórmula química: $C_{16}H_{22}N_2O$

Masa exacta: 258.17

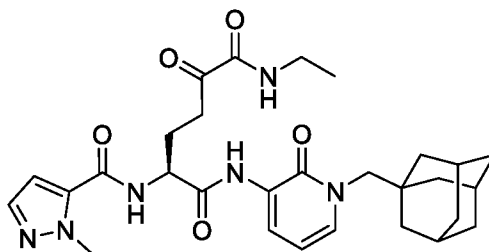
Peso molecular: 258.36

Se suspendieron 484 mg (1.68 mmol) de ZED4893 en 30 mL de MeOH antes de añadir 50 mg de paladio (10%) sobre carbón activado (sin reducir). La suspensión se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 339 mg, 78%.

ESI-MS: 259.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-81



(S)-N1-(1-(1-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{29}H_{38}N_6O_5$

Masa exacta: 550.29

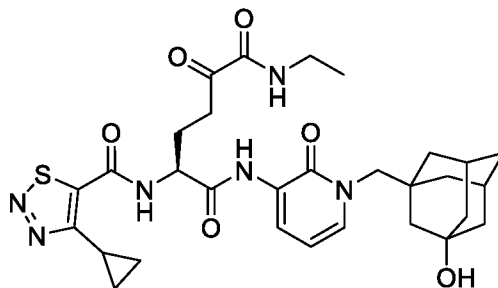
Peso molecular: 550.65

La síntesis del compuesto **I-81** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose **ZED4894** en lugar de **ZED3913** en el paso 5 (de acuerdo con I-1a) y ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto I-1b).

Rendimiento: 43 mg, 65% (último paso)

ESI-MS: 551.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-82



(S)-N1-(1-(3-hidroxi-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(4-ciclopropil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{38}N_6O_6S$

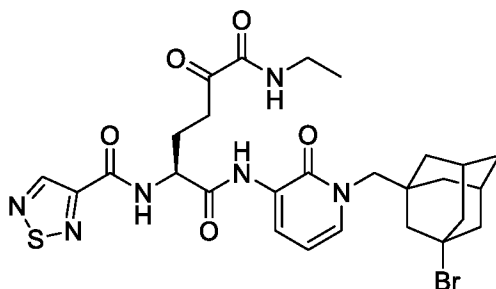
Masa exacta: 610.26

Peso molecular: 610.72

La síntesis del compuesto **I-82** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-81**, usándose 3-(bromometil)-1-adamantanol en lugar de 1-(bromometil)adamantano (de acuerdo con ZED4893) y ácido 4-ciclopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.

Rendimiento: 26 mg, 46% (último paso)
ESI-MS: 611.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-83



(S)-N1-(1-((3-bromo-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,5-tiadiazol-3-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: C₂₇H₃₃BrN₆O₅S

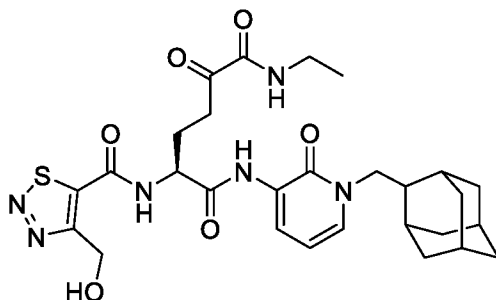
Masa exacta: 632.14

Peso molecular: 633.56

La síntesis del compuesto **I-83** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-81**, usándose 1-bromo-3-(bromometil)adamantano en lugar de 1-(bromometil)adamantano (de acuerdo con ZED4893) y ácido 1,2,5-tiadiazol-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.

Rendimiento: 42 mg, 61% (último paso)
ESI-MS: 633,3 / 635.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-84



(S)-N1-(1-(2-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(4-(hidroximetil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₂₈H₃₆N₆O₆S

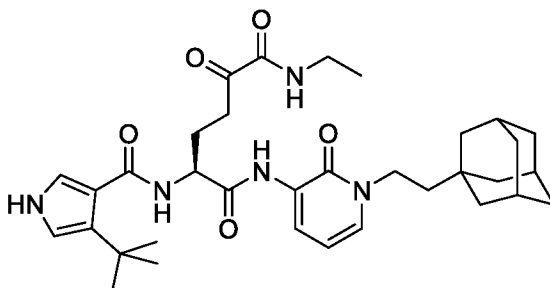
Masa exacta: 584.24

Peso molecular: 584.69

La síntesis del compuesto **I-84** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-81**, usándose 2-(bromometil)adamantano en lugar de 1-(bromometil)adamantano (de acuerdo con ZED4893) y ácido 4-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. El grupo protector tetrahidropiraniolo (Thp) se escindió con TFA en el paso final.

Rendimiento: 15 mg, 68% (último paso)
ESI-MS: 585.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-85



(S)-2-(4-tert-butyl-1H-pirrol-3-carboxamido)-N1-(1-(2-(1-adamantilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{34}H_{47}N_5O_5$

Masa exacta: 605.36

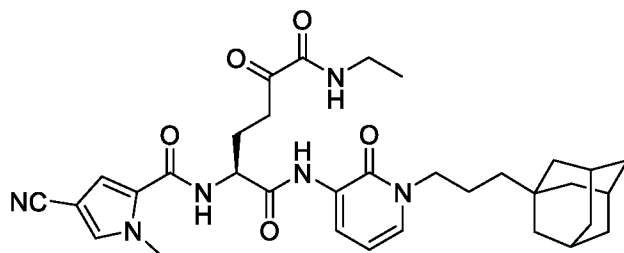
Peso molecular: 605.77

La síntesis del compuesto **I-85** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-81**, usándose 1-(2-bromoetil)adamantano en lugar de 1-(bromometil)adamantano (de acuerdo con ZED4893) y ácido 5-tert-butyl-1H-pirrol-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.

Rendimiento: 32 mg, 58% (último paso)

ESI-MS: 606.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-86



(S)-2-(4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-N1-(1-(1-adamantilamino)propil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{33}H_{42}N_6O_5$

Masa exacta: 602.32

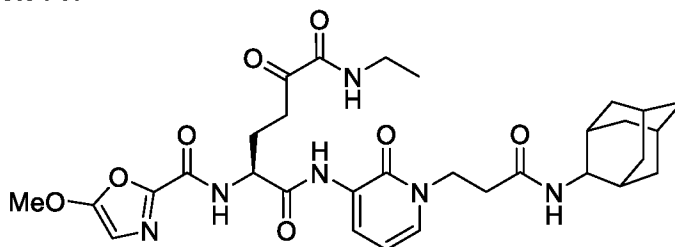
Peso molecular: 602.72

La síntesis del compuesto **I-86** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-81**, usándose 1-(3-bromopropil)adamantano en lugar de 1-(bromometil)adamantano (de acuerdo con ZED4893) y ácido 4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.

Rendimiento: 28 mg, 51% (último paso)

ESI-MS: 603.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-87



(S)-N1-(1-(3-(2-adamantilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(5-metoxioxazol-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{31}H_{40}N_6O_8$

Masa exacta: 624.29

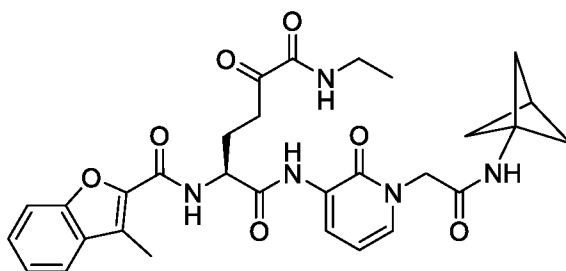
Peso molecular: 624.68

La síntesis del compuesto **I-87** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose ácido 3-cloropropiónico en lugar de ácido cloroacético (de acuerdo con ZED1657) y ácido 5-metoxioxazol-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto I-1b).

Rendimiento: 39 mg, 64% (último paso)

ESI-MS: 625.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto I-88



(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{33}N_5O_7$

Masa exacta: 575.24

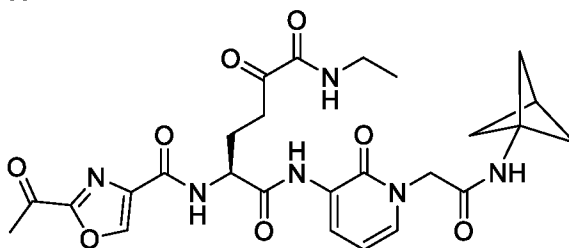
Peso molecular: 575.61

La síntesis del compuesto **I-88** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 107 mg, 81% (último paso)

ESI-MS: 576.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-89**



(S)-2-(2-acetiloxazol-4-carboxamido)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{26}H_{30}N_6O_8$

Masa exacta: 554.21

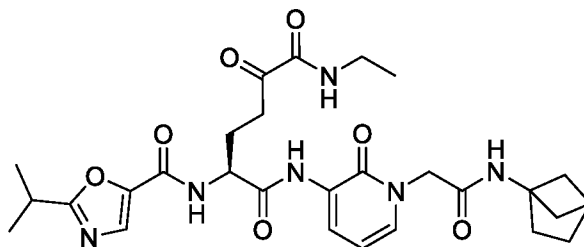
Peso molecular: 554.55

La síntesis del compuesto **I-89** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 2-acetiloxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 68 mg, 75% (último paso)

ESI-MS: 555.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-90**



(S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(2-isopropiloxazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{28}H_{36}N_6O_7$

Masa exacta: 568.26

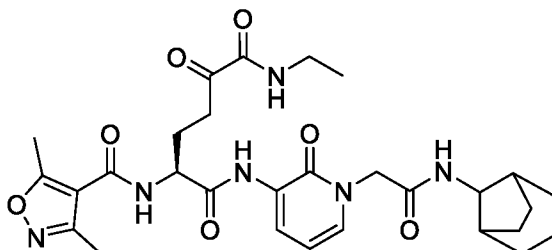
Peso molecular: 568.62

La síntesis del compuesto **I-90** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1- biciclo[2.1.1]hexan-1-amina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 2-isopropiloxazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 46 mg, 60% (último paso)

ESI-MS: 569.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-91**



(2S)-N1-(1-(2-(biciclo[3.2.1]octan-8-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₂₉H₃₈N₆O₇

Masa exacta: 582.28

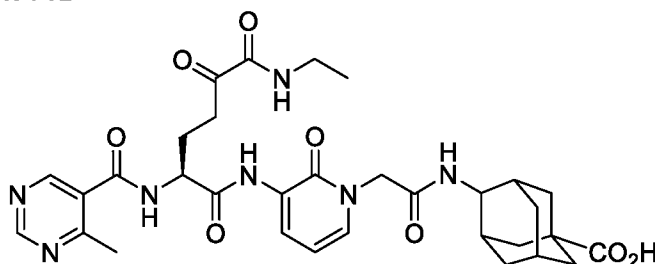
Peso molecular: 582.65

La síntesis del compuesto **I-91** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1- biciclo[3.2.1]octan-8-amina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 32 mg, 54% (último paso)

ESI-MS: 583.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-92**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-carboxi-2-aminoadamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(4-metilpirimidin-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₂H₃₉N₇O₈

Masa exacta: 649.29

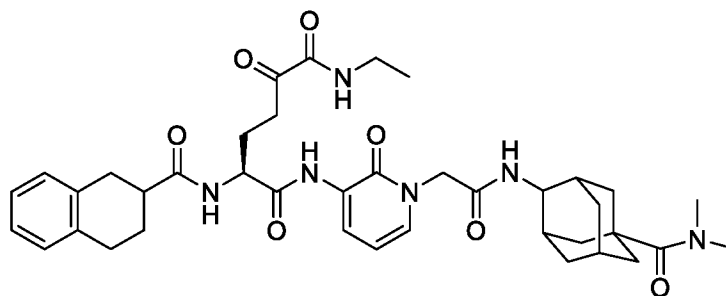
Peso molecular: 649.69

La síntesis del compuesto **I-92** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 4-metilpirimidina-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 35 mg, 46% (último paso)

ESI-MS: 650.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-93**



(5S)-N1-etil-N6-(1-(2-(4-aminoadamantan-N,N-dimetil-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: $C_{37}H_{45}N_5O_7$

Masa exacta: 671.33

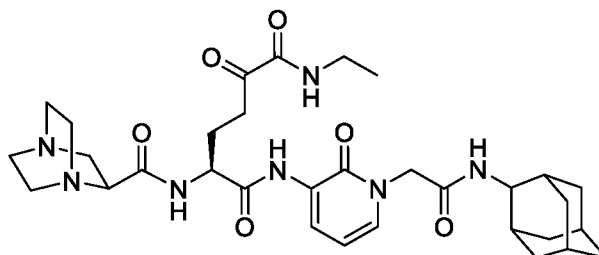
Peso molecular: 671.78

La síntesis del compuesto **I-93** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 4-aminoadamantan-N,N-dimetil-1-carboxamida en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 31 mg, 55% (último paso)

ESI-MS: 672.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-94**



(S)-2-((S)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{32}H_{45}N_7O_6$

Masa exacta: 623.34

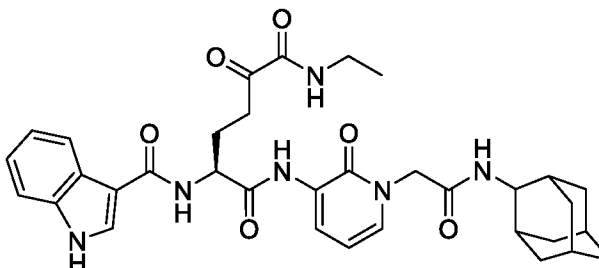
Peso molecular: 623.74

La síntesis del compuesto **I-94** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 39 mg, 58% (último paso)

ESI-MS: 624.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-95**



(S)-N1-etil-5-(1H-indol-3-carboxamido)-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{34}H_{40}N_6O_6$

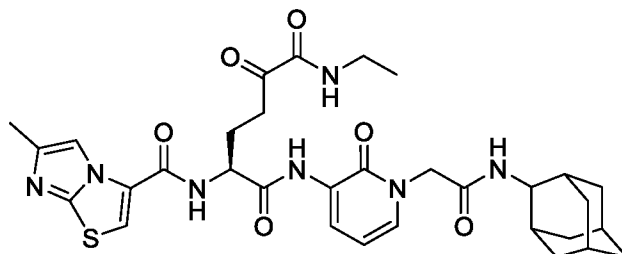
Masa exacta: 628.30

Peso molecular: 628.72

La síntesis del compuesto **I-95** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 1H-indol-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

5 Rendimiento: 56 mg, 74% (último paso)
ESI-MS: 629.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-96**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₂H₃₉N₇O₆S

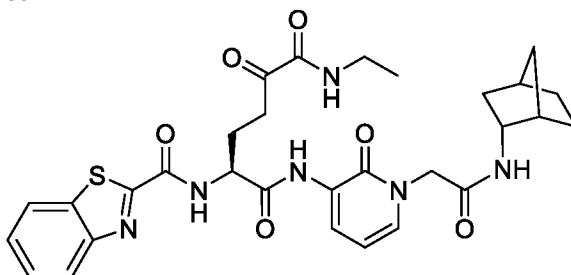
Masa exacta: 649.27

Peso molecular: 649.76

La síntesis del compuesto **I-96** se realizó según el compuesto **I-30**, usándose ácido 6-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 33 mg, 56% (último paso)
ESI-MS: 650.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-97**



(S)-2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₀H₃₄N₆O₆S

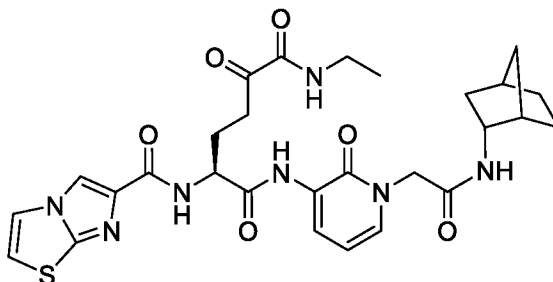
Masa exacta: 606.23

Peso molecular: 606.69

La síntesis del compuesto **I-97** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose (±)-endo-2-norbornilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1,3-benzotiazol-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 45 mg, 73% (último paso)
ESI-MS: 607.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-98**



(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(imidazo[2,1-b]tiazole-6-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{28}H_{33}N_7O_6S$

Masa exacta: 595.22

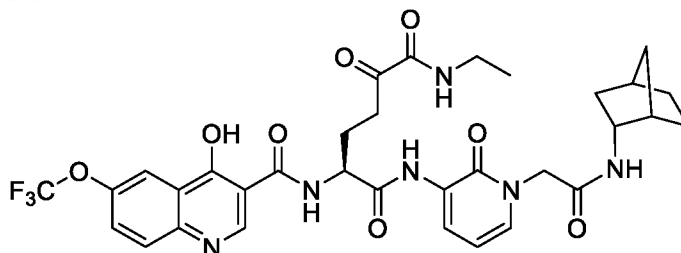
Peso molecular: 595.67

La síntesis del compuesto **I-98** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose ($\pm$)-endo-2-norbornilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 26 mg, 50% (último paso)

ESI-MS: 596.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-99**



(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptán-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(4-hidroxi-6-(trifluorometoxi)quinolin-3-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{33}H_{35}F_3N_8O_8$

Masa exacta: 700.25

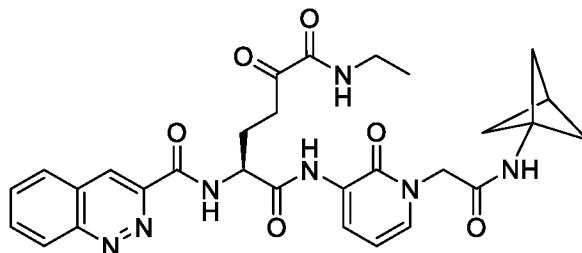
Peso molecular: 700.66

La síntesis del compuesto **I-99** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose ($\pm$)-endo-2-norbornilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 4-hidroxi-6-(trifluorometoxi)quinolin-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 15 mg, 42% (último paso)

ESI-MS: 701.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-100**



(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(cinolin-3-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{29}H_{31}N_7O_6$

Masa exacta: 573.23

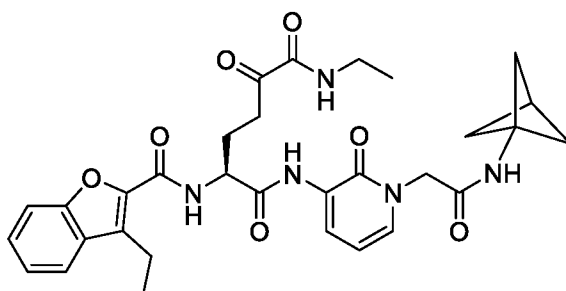
Peso molecular: 573.60

La síntesis del compuesto **I-100** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3-cinnolinecarboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 37 mg, 65% (último paso)

ESI-MS: 574.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-101**



(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-etilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{31}H_{35}N_5O_7$

Masa exacta: 589.25

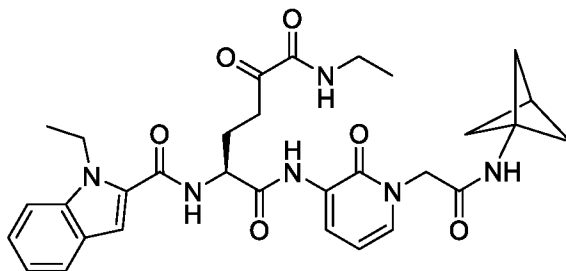
Peso molecular: 589.64

La síntesis del compuesto **I-101** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3-etilbenzofuran-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 55 mg, 73% (último paso)

ESI-MS: 590.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-102**



(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-etil-1H-indol-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{31}H_{36}N_6O_6$

Masa exacta: 588.27

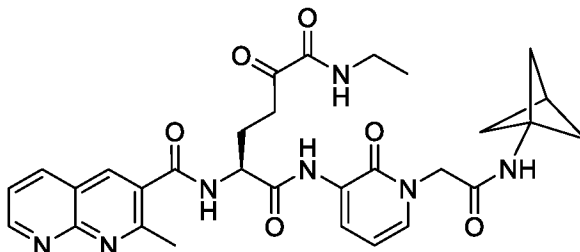
Peso molecular: 588.65

La síntesis del compuesto **I-102** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1-etil-1H-indol-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 43 mg, 68% (último paso)

ESI-MS: 589.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-103**



(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{33}N_7O_6$

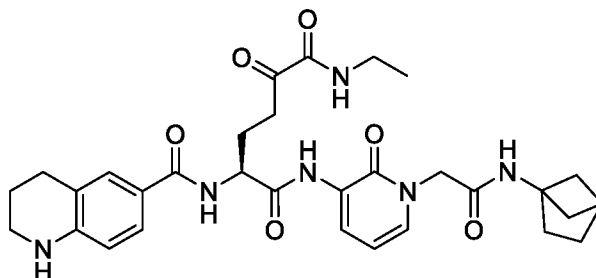
Masa exacta: 587.25

Peso molecular: 587.63

La síntesis del compuesto **I-103** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 40 mg, 64% (último paso)
ESI-MS: 588.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-104**



(S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: C₃₁H₃₈N₆O₆

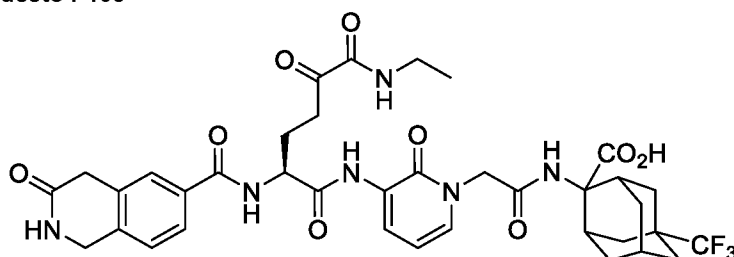
Masa exacta: 590.29

Peso molecular: 590.67

La síntesis del compuesto **I-104** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose biciclo[2.1.1]hexan-1-amina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**). El producto final se obtuvo por desprotección (DCM/TFA) como se ha descrito anteriormente y se purificó por HPLC.

Rendimiento: 27 mg, 73% (último paso)
ESI-MS: 591.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-105**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-carboxi-2-amino-5-(trifluorometil)adamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carboxamido)hexandiamida

Fórmula química: C₃₇H₄₁F₃N₆O₉

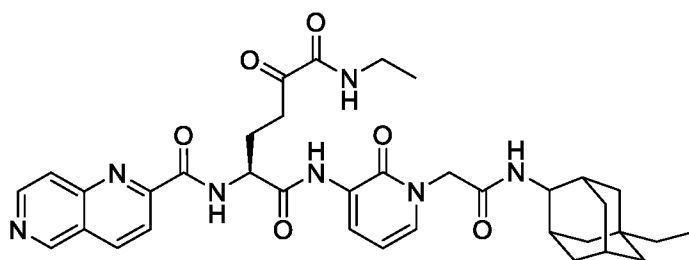
Masa exacta: 770.29

Peso molecular: 770.75

La síntesis del compuesto **I-105** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose ácido 2-amino-5-(trifluorometil)adamantan-2-carboxílico en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 19 mg, 44% (último paso)
ESI-MS: 771.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-106**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-etiladamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1,6-naftiridin-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{36}H_{43}N_7O_6$

Masa exacta: 669.33

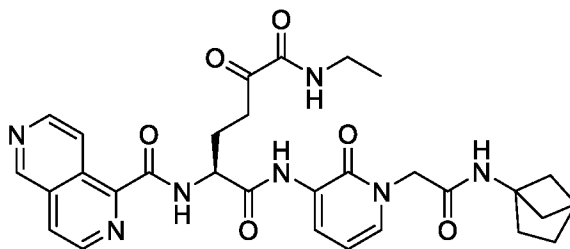
Peso molecular: 669.77

La síntesis del compuesto **I-106** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 5-etiladamantan-2-amina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1,6-naftiridina-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 25 mg, 54% (último paso)

ESI-MS: 670.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-107**



(S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(2,6-naftiridin-1-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{30}H_{33}N_7O_6$

Masa exacta: 587.25

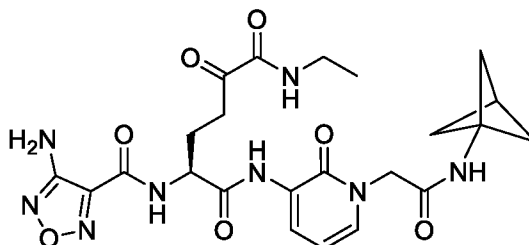
Peso molecular: 587.63

La síntesis del compuesto **I-107** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose biciclo[2.1.1]hexan-1-amina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 2,6-naftiridina-1-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 58 mg, 74% (último paso)

ESI-MS: 588.4 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-108**



(S)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamido)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{23}H_{28}N_8O_7$

Masa exacta: 528.21

Peso molecular: 528.52

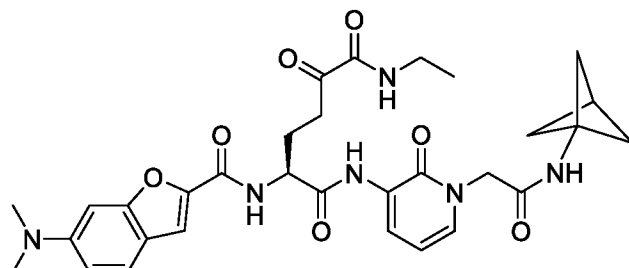
La síntesis del compuesto **I-108** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 4-Boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico

en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto I-1b). El producto final se obtuvo por desprotección (DCM/TFA) como se ha descrito anteriormente y se purificó por HPLC.

Rendimiento: 27 mg, 77% (último paso)

ESI-MS: 529.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-109



(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(6-(dimetilamino)benzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₃₁H₃₆N₆O₇

Masa exacta: 604.26

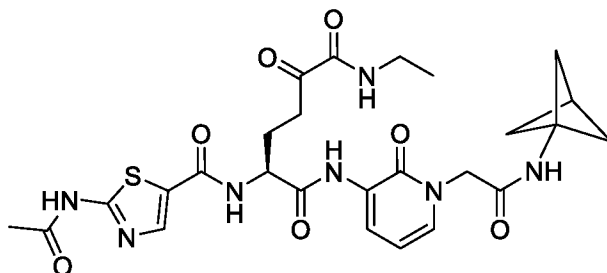
Peso molecular: 604.65

La síntesis del compuesto I-109 se realizó según el compuesto I-1, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 6-(dimetilamino)benzofuran-2-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto I-1b).

Rendimiento: 35 mg, 57% (último paso)

ESI-MS: 605.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-110



(S)-2-(2-(acetamidotiazol-5-carboxamido)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida

Fórmula química: C₂₆H₃₁N₇O₇S

Masa exacta: 585.20

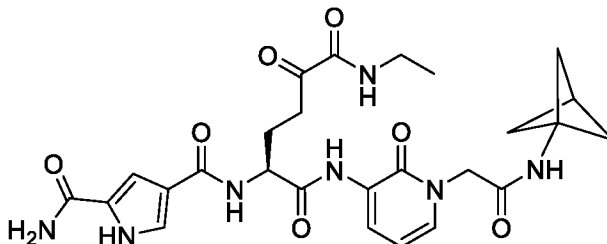
Peso molecular: 585.63

La síntesis del compuesto I-110 se realizó según el compuesto I-1, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 2-acetilamino-5-tiazolecarboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto I-1b).

Rendimiento: 25 mg, 49% (último paso)

ESI-MS: 586.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto I-111



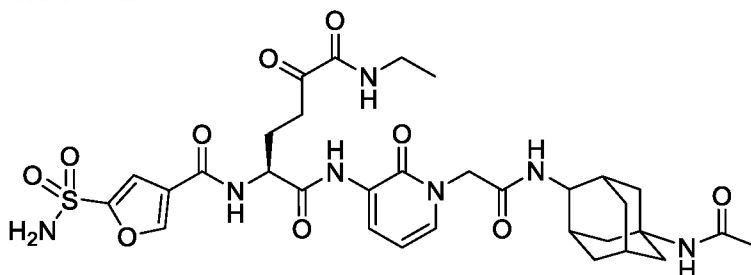
(S)-N4-(1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(etilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-il)-1H-pirrol-2,4-dicarboxamidaFórmula química: $C_{26}H_{31}N_7O_7$

Masa exacta: 553.23

Peso molecular: 553.57

La síntesis del compuesto **I-111** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 5-carbamoil-1H-pirrol-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 19 mg, 42% (último paso)

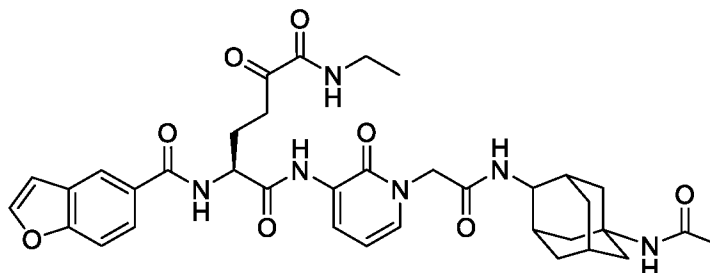
ESI-MS: 554.4 $[M+H]^+$ **Preparación del compuesto I-112****(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(5-sulfamoilfuran-3-carboxamido)hexandiamida**Fórmula química: $C_{32}H_{41}N_7O_{10}S$

Masa exacta: 715.26

Peso molecular: 715.77

La síntesis del compuesto **I-112** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 1-acetilamino-4-aminoadamantan en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 5-sulfamoilfuran-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 24 mg, 53% (último paso)

ESI-MS: 716.4 $[M+H]^+$ **Preparación del compuesto I-113****(S)-2-(benzofuran-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida**Fórmula química: $C_{36}H_{42}N_6O_8$

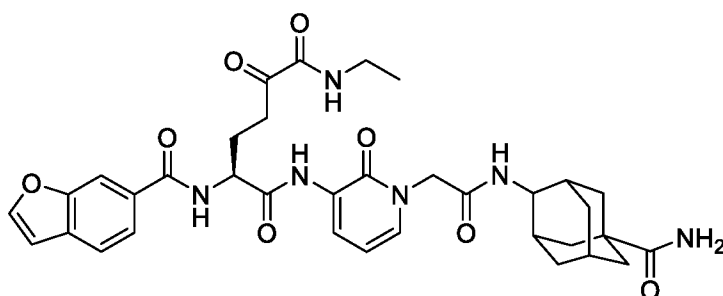
Masa exacta: 686.31

Peso molecular: 686.75

La síntesis del compuesto **I-113** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-acetilamino-4-aminoadamantano en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido benzofuran-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 30 mg, 58% (último paso)

ESI-MS: 687.5 $[M+H]^+$ **Preparación del compuesto I-114**



(S)-2-(benzofuran-6-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(4-aminoadamantan-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{35}H_{40}N_6O_8$

Masa exacta: 672.29

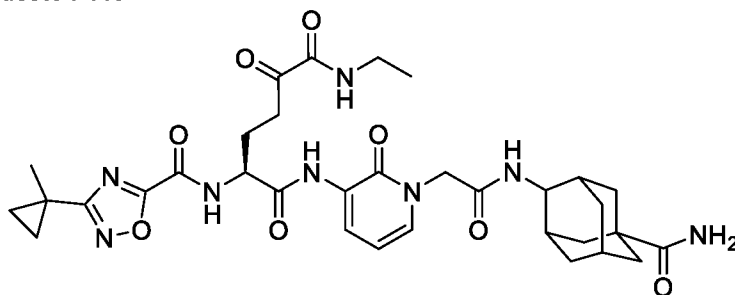
Peso molecular: 672.73

La síntesis del compuesto **I-114** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 4-aminoadamantan-1-carboxamida en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido benzofuran-6-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 37 mg, 65% (último paso)

ESI-MS: 673.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-115**



(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(4-aminoadamantan-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{33}H_{42}N_8O_8$

Masa exacta: 678.31

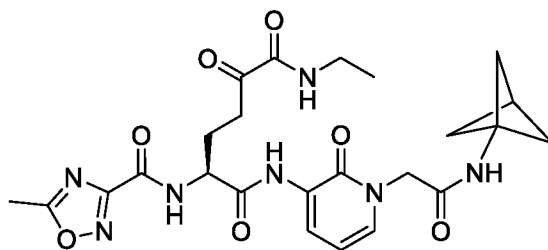
Peso molecular: 678.74

La síntesis del compuesto **I-115** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 4-aminoadamantan-1-carboxamida en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 23 mg, 47% (último paso)

ESI-MS: 679.5 $[M+H]^+$

Preparación del compuesto **I-116**



(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-5-oxohexandiamida

Fórmula química: $C_{24}H_{29}N_7O_7$

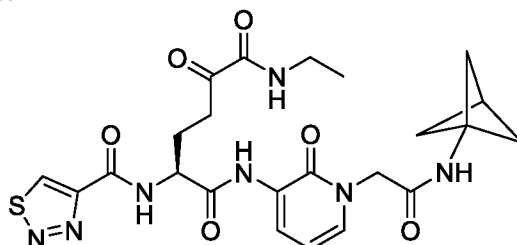
Masa exacta: 527.21

Peso molecular: 527.53

La síntesis del compuesto **I-116** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 36 mg, 62% (último paso)
ESI-MS: 528.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-117**

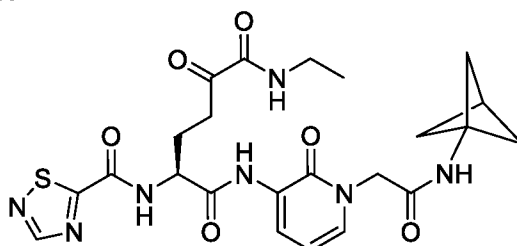


(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,3-tiadiazol-4-carboxamido)hexandiamida
Fórmula química: C₂₃H₂₇N₇O₆S
Masa exacta: 529.17
Peso molecular: 529.57

La síntesis del compuesto **I-117** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 31 mg, 57% (último paso)
ESI-MS: 530.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-118**

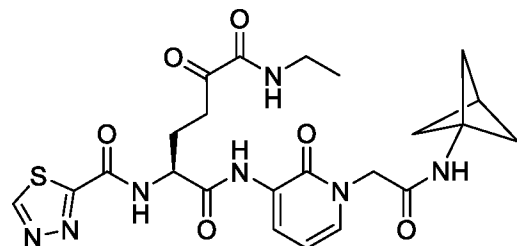


(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,4-tiadiazol-5-carboxamido)hexandiamida
Fórmula química: C₂₃H₂₇N₇O₆S
Masa exacta: 529.17
Peso molecular: 529.57

La síntesis del compuesto **I-118** se realizó según el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1,2,4-tiadiazol-4-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 39 mg, 63% (último paso)
ESI-MS: 530.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-119**



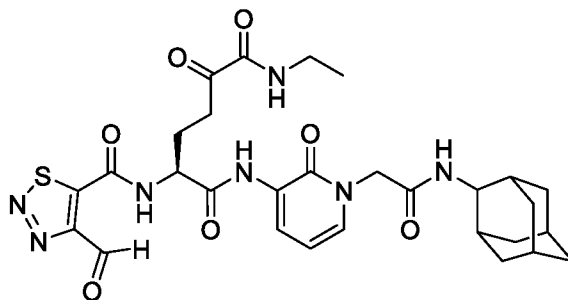
(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,3,4-tiadiazol-2-carboxamido)hexandiamida
Fórmula química: C₂₃H₂₇N₇O₆S

Masa exacta: 529.17
Peso molecular: 529.57

La síntesis del compuesto **I-119** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido 1,3,4-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 28 mg, 52% (último paso)
 ESI-MS: 530.3 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-120**

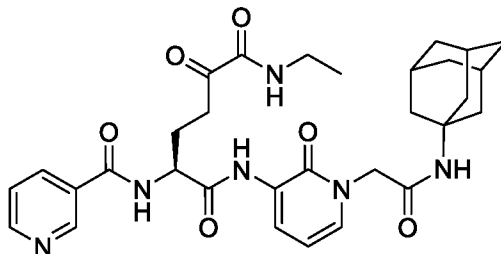


(S)-N1-etil-5-(4-formil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida
Fórmula química: C₂₉H₃₅N₇O₇S
Masa exacta: 625.23
Peso molecular: 625.70

La síntesis del compuesto **I-120** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-30**, usándose ácido 4-(hidroximetil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 17 mg, 41% (último paso)
 ESI-MS: 626.4 [M+H].⁺

Preparación del compuesto **I-121**

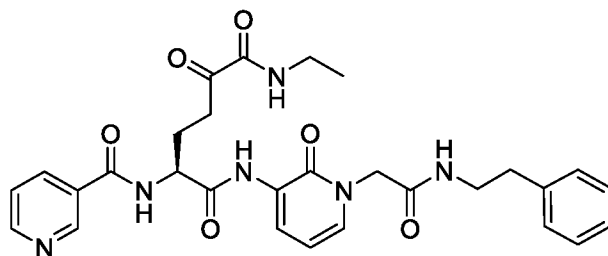


(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(nicotinamido)-2-oxohexandiamida
Fórmula química: C₃₁H₃₈N₆O₆
Masa exacta: 590.29
Peso molecular: 590.67

La síntesis del compuesto **I-120** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose ácido nicotínico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto **I-1b**).

Rendimiento: 56 mg, 60% (último paso)
 ESI-MS: 591.5 [M+H].⁺

Preparación del compuesto de referencia Ref. 4



(S)-N1-etil-5-(nicotinamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(fenetilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida

Fórmula química: C₂₉H₃₂N₆O₆

Masa exacta: 560.24

Peso molecular: 560.60

La síntesis del compuesto de referencia **Ref. 4** se realizó de acuerdo con el compuesto **I-1**, usándose 2-feniletilamina en lugar de 1-adamantanamina en el paso 2 (de acuerdo con ZED3912) y ácido nicotínico en lugar de ácido benzofuran-2-carboxílico en el paso 6 (de acuerdo con el compuesto I-1b).

Rendimiento: 68 mg, 77% (último paso)

ESI-MS: 561.4 [M+H].⁺

Ejemplos biológicos

Ejemplo B-1. Efecto inhibidor de los compuestos de acuerdo con la invención

Ensayo de transglutaminasa

Para determinar la potencia de los inhibidores contra la transglutaminasa tisular, se midió la incorporación de dansilcadaverina en dimetilcaseína (producto T036 de Zedira, Lorand *et al.*, Anal Biochem, 1971, 44:221-31) utilizando transglutaminasa 2 humana recombinante (producto T022 de Zedira).

La transglutaminasa tisular se diluye en amortiguador (50 mM Tris-HCl, 7.5 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, pH = 7.4). La concentración final de TG2 en el ensayo es de 10 nM.

Se prepara una solución madre de inhibidor 10 mM en DMSO, y a partir de ella se prepara una serie de diluciones 1:2 veces también en DMSO. Cada una de las diluciones iniciales se diluye posteriormente 1:50 veces con amortiguador (50 mM Tris-HCl, 7.5 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, pH = 7.4) para obtener las diluciones de trabajo finales que contienen un 2% (v/v) de DMSO. Se añaden 15 µl de dilución de trabajo del inhibidor por pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Como control, se añaden por pocillo 15 µl de una solución de DMSO al 2% (v/v) preparada utilizando el amortiguador mencionado anteriormente.

Inmediatamente antes de iniciar el ensayo, se añaden 600 µl de solución de trabajo de transglutaminasa a 11.4 ml de amortiguador de ensayo (50 mM Tris-HCl, 10 mM CaCl₂, 10 mM glutatión, 2.5% glicerol, 16.7 µM dansilcadaverina, 4 µM N,N-dimetilcaseína, 200 mM NaCl, pH = 8.0). Se añaden 285 µl de esta mezcla de reacción por pocillo que contenga el inhibidor.

El aumento de la fluorescencia se mide utilizando λ_{ex} = 330 nm y λ_{em} = 500 nm a 37°C durante 30 min. Se calcula la pendiente del aumento de la fluorescencia entre 20 y 30 min para determinar el valor IC₅₀ (concentración de inhibidor a la que se bloquea el 50% de la actividad inicial).

El análisis de la actividad enzimática se realiza mediante el cálculo de la pendiente de un aumento de la intensidad de fluorescencia. Los valores de IC₅₀ se calculan trazando la actividad enzimática (como porcentaje respecto al control que contiene un 2% de DMSO en lugar de inhibidor) frente a la concentración de inhibidor. El IC₅₀ se define como la concentración de inhibidor que bloquea el 50% de la actividad enzimática inicial.

La actividad inhibidora de los compuestos inventivos con respecto a la transglutaminasa tisular (TG2) se muestra en la siguiente tabla 1 utilizando los valores IC₅₀.

Tabla 1. eficacia de los inhibidores reversibles de la TG2

A: IC₅₀ < 150 nM, **B:** 150 nM ≤ IC₅₀ < 600 nM, **C:** 600 nM ≤ IC₅₀ < 3500 nM,
D: 3500 nM ≤ IC₅₀ < 10000 nM

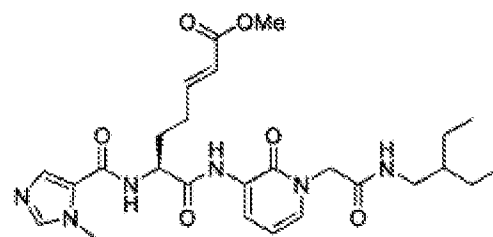
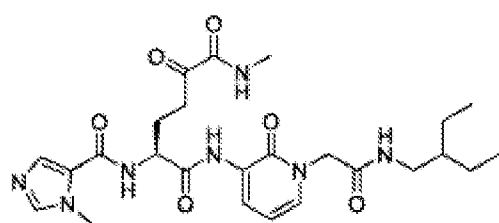
ES 2 991 364 T3

Compuesto	IC ₅₀ TG2 [nM]	Compuesto	IC ₅₀ TG2 [nM]
I-1	C	I-61	B
I-2	C	I-62	B
I-3	C	I-63	B
I-4	A	I-64	A
I-5	B	I-65	A
I-6	B	I-66	B
I-7	C	I-67	C
I-8	B	I-68	A
I-9	B	I-69	B
I-10	B	I-70	A
I-11	B	I-71	B
I-12	B	I-72	B
I-13	C	I-73	B
I-14	B	I-74	B
I-15	C	I-75	B
I-16	C	I-76	B
I-17	C	I-77	B
I-18	C	I-78	B
I-19	C	I-79	B
I-20	C	I-80	B
I-21	C	I-81	B
I-22	C	I-82	B
I-23	C	I-83	B
I-24	B	I-84	B
I-25	B	I-85	C
I-26	B	I-86	C
I-27	C	I-87	C
I-28	A	I-88	A
I-29	A	I-89	A
I-30	A	I-90	A
I-31	A	I-91	B
I-32	A	I-92	B
I-33	A	I-93	B
I-34	A	I-94	C
I-35	A	I-95	B

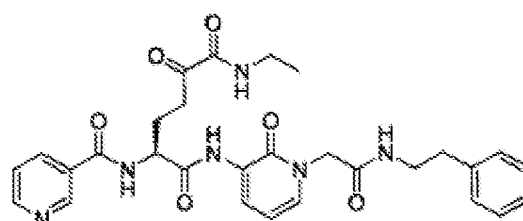
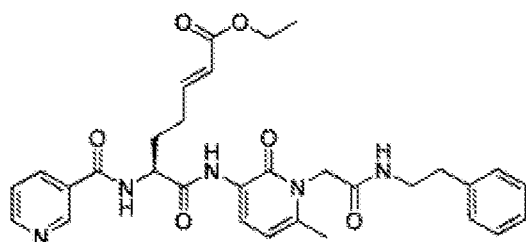
ES 2 991 364 T3

Compuesto	IC ₅₀ TG2 [nM]	Compuesto	IC ₅₀ TG2 [nM]
I-36	A	I-96	C
I-37	A	I-97	B
I-38	A	I-98	C
I-39	A	I-99	C
I-40	A	I-100	C
I-41	A	I-101	B
I-42	B	I-102	B
I-43	A	I-103	C
I-44	A	I-104	C
I-45	A	I-105	C
I-46	A	I-106	C
I-47	A	I-107	C
I-48	B	I-108	C
I-49	A	I-109	B
I-50	A	I-110	C
I-51	A	I-111	C
I-52	A	I-112	C
I-53	A	I-113	B
I-54	A	I-114	B
I-55	B	I-115	C
I-56	A	I-116	C
I-57	C	I-117	B
I-58	B	I-118	B
I-59	B	I-119	B
I-60	B	I-120	B
Ref. 1	C	I-121	A
Ref. 2	A		
Ref. 3	D	Ref. 4	D

Ref. 1 (ZED3641) Ref. 2 (ZED1227)



Ref. 3 (A8, ZED1047) Ref. 4

**Ejemplo B-2. Valores logD de los compuestos inventivos**

Para clasificar los compuestos inventivos de acuerdo con su lipofilia, se determinaron los valores LogD (coeficiente de distribución) mediante el conocido método del matraz agitado, midiendo la partición de un compuesto entre un octanol y una solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7.4) mediante HPLC.

Los compuestos con una lipofilia moderada (valores LogD de 0 a 3) suelen ser ventajosos para la absorción oral, al estar en equilibrio entre solubilidad y permeabilidad. Sin embargo, una formulación sofisticada de un compuesto podría mejorar la biodisponibilidad oral en el caso de compuestos muy lipofílicos.

Tabla 2. Valores logD de los inhibidores reversibles de la TG2A: $\log D < 1$, B: $1 \leq \log D < 3$, C: $3 \leq \log D < 5$

Compuesto	logD	Compuesto	logD
I-1	A	I-61	B
I-2	A	I-62	B
I-3	B	I-63	A
I-4	B	I-64	B
I-5	B	I-65	B
I-6	A	I-66	C
I-7	A	I-67	C
I-8	A	I-68	B
I-9	A	I-69	C
I-10	A	I-70	B
I-11	A	I-71	A
I-12	A	I-72	A
I-13	B	I-73	A
I-14	B	I-74	A

ES 2 991 364 T3

Compuesto	logD	Compuesto	logD
I-15	B	I-75	A
I-16	B	I-76	B
I-17	B	I-77	C
I-18	C	I-78	C
I-19	C	I-79	B
I-20	B	I-80	B
I-21	B	I-81	B
I-22	B	I-82	A
I-23	B	I-83	C
I-24	B	I-84	B
I-25	B	I-85	C
I-26	B	I-86	C
I-27	B	I-87	B
I-28	B	I-88	A
I-29	B	I-89	A
I-30	C	I-90	A
I-31	C	I-91	A
I-32	C	I-92	A
I-33	C	I-93	A
I-34	C	I-94	B
I-35	C	I-95	B
I-36	C	I-96	C
I-37	C	I-97	B
I-38	C	I-98	B
I-39	C	I-99	C
I-40	B	I-100	A
I-41	B	I-101	A
I-42	C	I-102	B
I-43	C	I-103	A
I-44	C	I-104	A
I-45	C	I-105	A
I-46	C	I-106	C
I-47	C	I-107	A
I-48	B	I-108	A
I-49	B	I-109	A

Compuesto	logD	Compuesto	logD
I-50	C	I-110	A
I-51	C	I-111	A
I-52	C	I-112	A
I-53	C	I-113	A
I-54	C	I-114	A
I-55	B	I-115	A
I-56	A	I-116	A
I-57	A	I-117	A
I-58	A	I-118	A
I-59	A	I-119	A
I-60	B	I-120	A
Ref. 1	A	I-121	A
Ref. 2	B		
Ref. 3	B	Ref. 4	A

Ejemplo B-3. Ensayo de permeabilidad en Caco-2 de los compuestos inventivos

Los coeficientes de permeabilidad (valores P_{app}) se obtuvieron a partir de estudios de barrera Caco-2 que predecían la biodisponibilidad oral/intestinal de los compuestos de prueba. Los ensayos se realizaron utilizando los kits listos para usar CacoReady™ de ReadyCell, de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Se considera que los compuestos con valores de P_{app} superiores a 1×10^{-6} cm/s se clasifican como permeables mientras que los compuestos con valores de P_{app} inferiores a 1×10^{-6} cm/s se clasifican como no permeables.

Tabla 3. Ensayo de permeabilidad en Caco2 de los inhibidores reversibles de la TG2

A: $P_{app} < 1 \times 10^{-6}$ cm/s, B: $P_{app} \geq 1 \times 10^{-6}$ cm/s $\leq P_{app} < 10 \times 10^{-6}$ cm/s

Compuesto	P_{app} [cm/s] $\times 10^{-6}$	Compuesto	P_{app} [cm/s] $\times 10^{-6}$
I-1	A	I-61	A
I-2	A	I-62	A
I-3	A	I-63	A
I-4	A	I-64	B
I-5	A	I-65	B
I-6	A	I-66	A
I-7	A	I-67	A
I-8	A	I-68	B
I-9	A	I-69	B
I-10	A	I-70	B
I-11	A	I-71	A

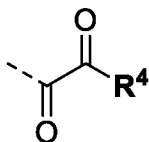
Compuesto	P _{app} [cm/s] x10 ⁻⁶	Compuesto	P _{app} [cm/s] x10 ⁻⁶
I-12	A	I-72	A
I-13	A	I-73	A
I-14	A	I-74	A
I-15	A	I-75	B
I-16	A	I-76	A
I-17	A	I-77	B
I-18	A	I-78	B
I-19	A	I-79	A
I-20	A	I-80	A
I-21	A	I-81	A
I-22	A	I-82	A
I-23	A	I-83	A
I-24	A	I-84	A
I-25	A	I-85	B
I-26	A	I-86	B
I-27	A	I-87	B
I-28	A	I-88	B
I-29	A	I-89	A
I-30	B	I-90	B
I-31	B	I-91	B
I-32	B	I-92	A
I-33	B	I-93	A
I-34	B	I-94	A
I-35	B	I-95	B
I-36	B	I-96	A
I-37	B	I-97	B
I-38	A	I-98	A
I-39	B	I-99	A
I-40	B	I-100	A
I-41	B	I-101	B
I-42	B	I-102	B
I-43	B	I-103	A
I-44	B	I-104	A
I-45	B	I-105	A

ES 2 991 364 T3

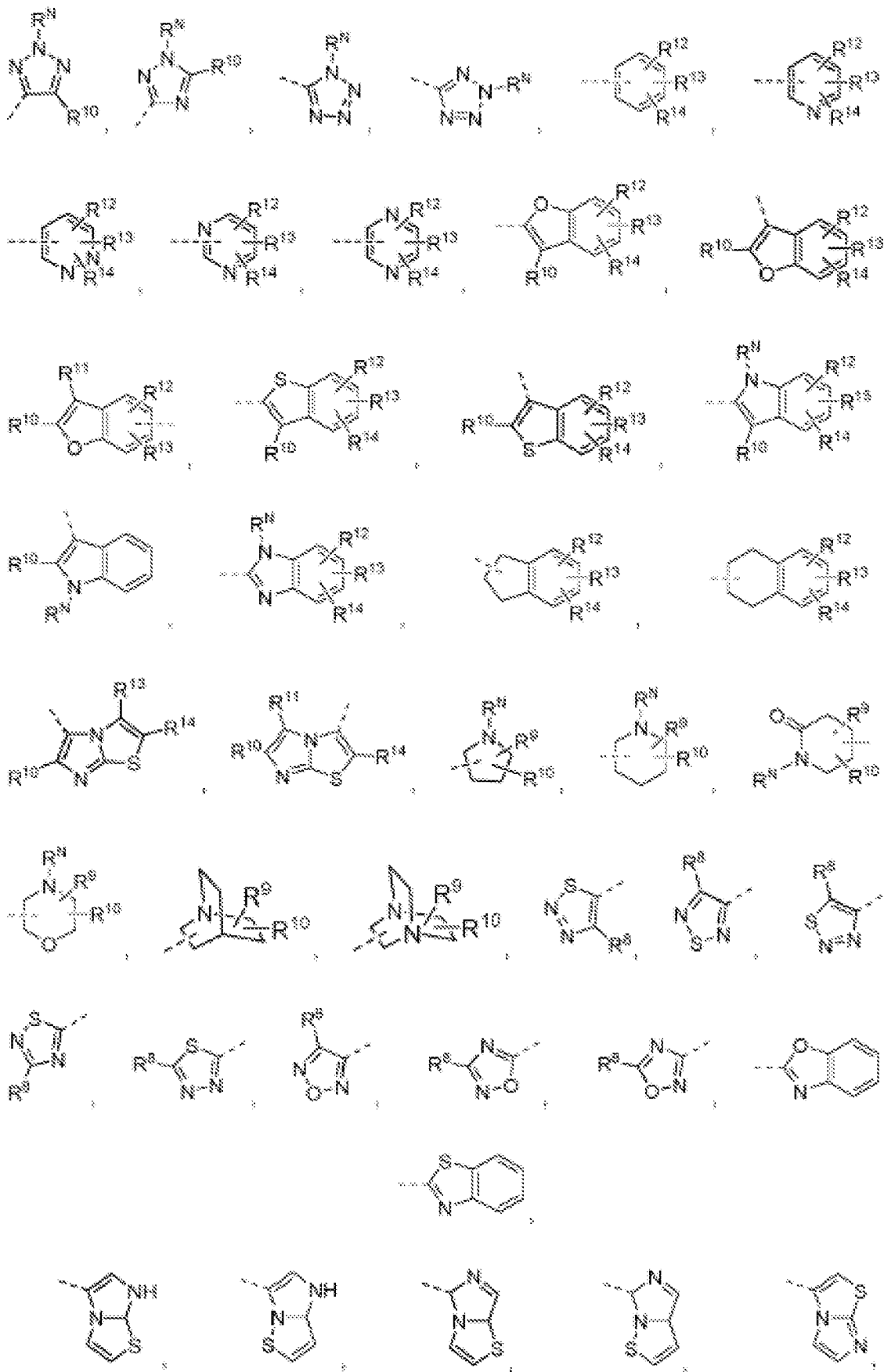
Compuesto	P _{app} [cm/s] x10 ⁻⁶	Compuesto	P _{app} [cm/s] x10 ⁻⁶
I-46	B	I-106	A
I-47	B	I-107	A
I-48	B	I-108	A
I-49	B	I-109	A
I-50	B	I-110	A
I-51	B	I-111	A
I-52	B	I-112	A
I-53	B	I-113	A
I-54	B	I-114	A
I-55	A	I-115	A
I-56	B	I-116	A
I-57	A	I-117	A
I-58	A	I-118	A
I-59	A	I-119	A
I-60	A	I-120	A
Ref. 1	A	I-121	A
Ref. 2	A		
Ref. 3	A	Ref. 4	A

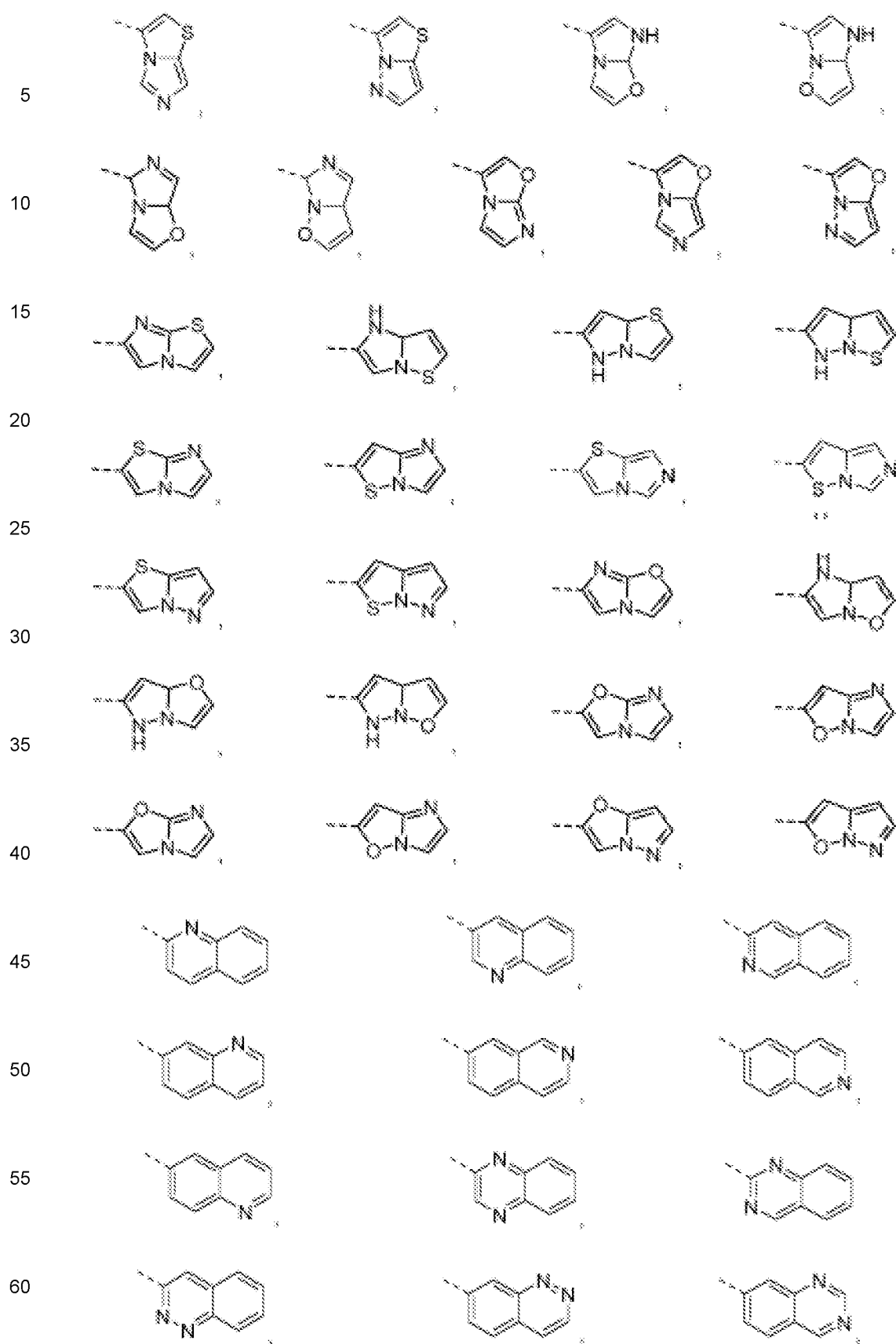
C(=O)N[C@H](C)C(=O)Nc1cccnc1N(*)* (I)

R^1 representa

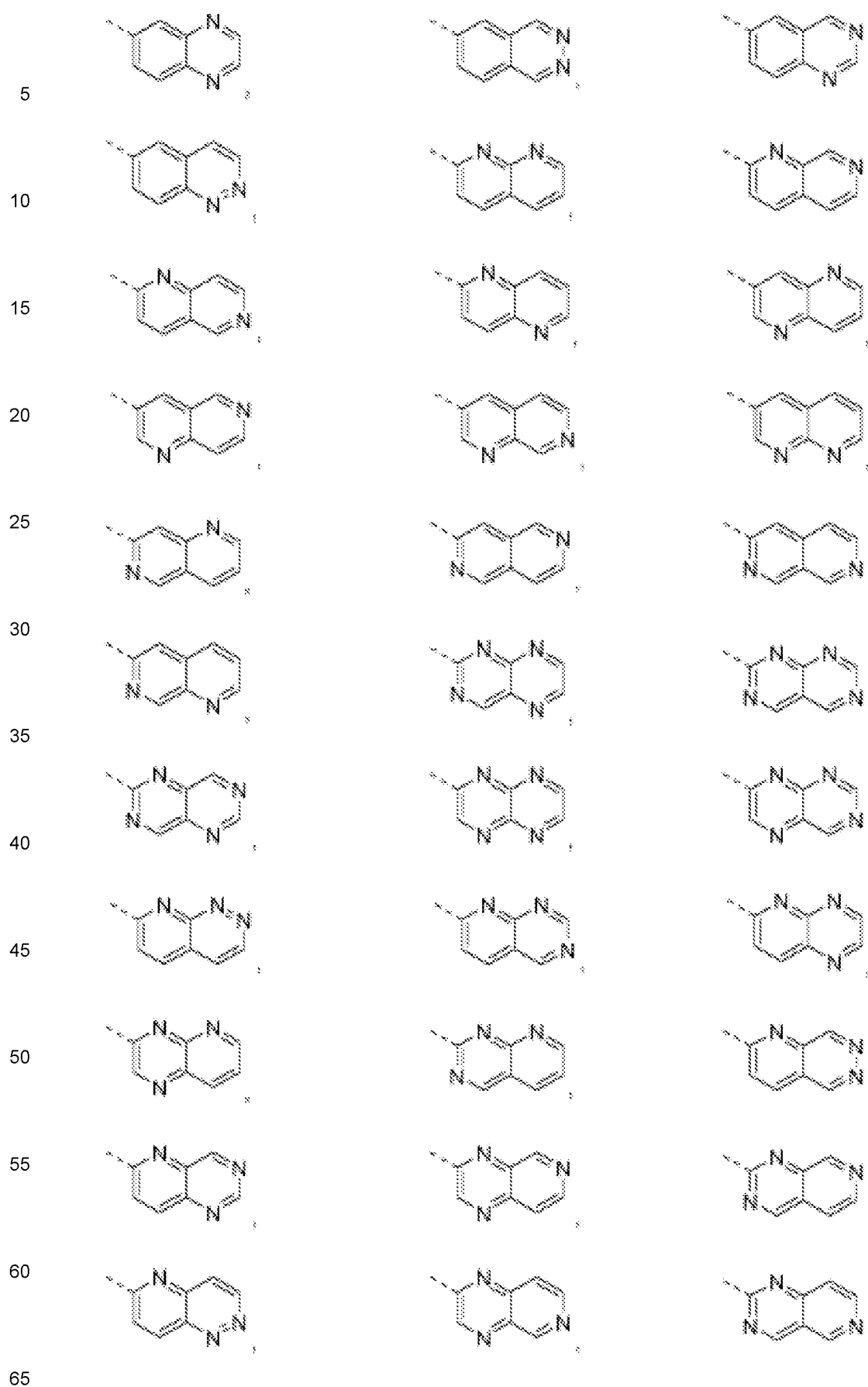


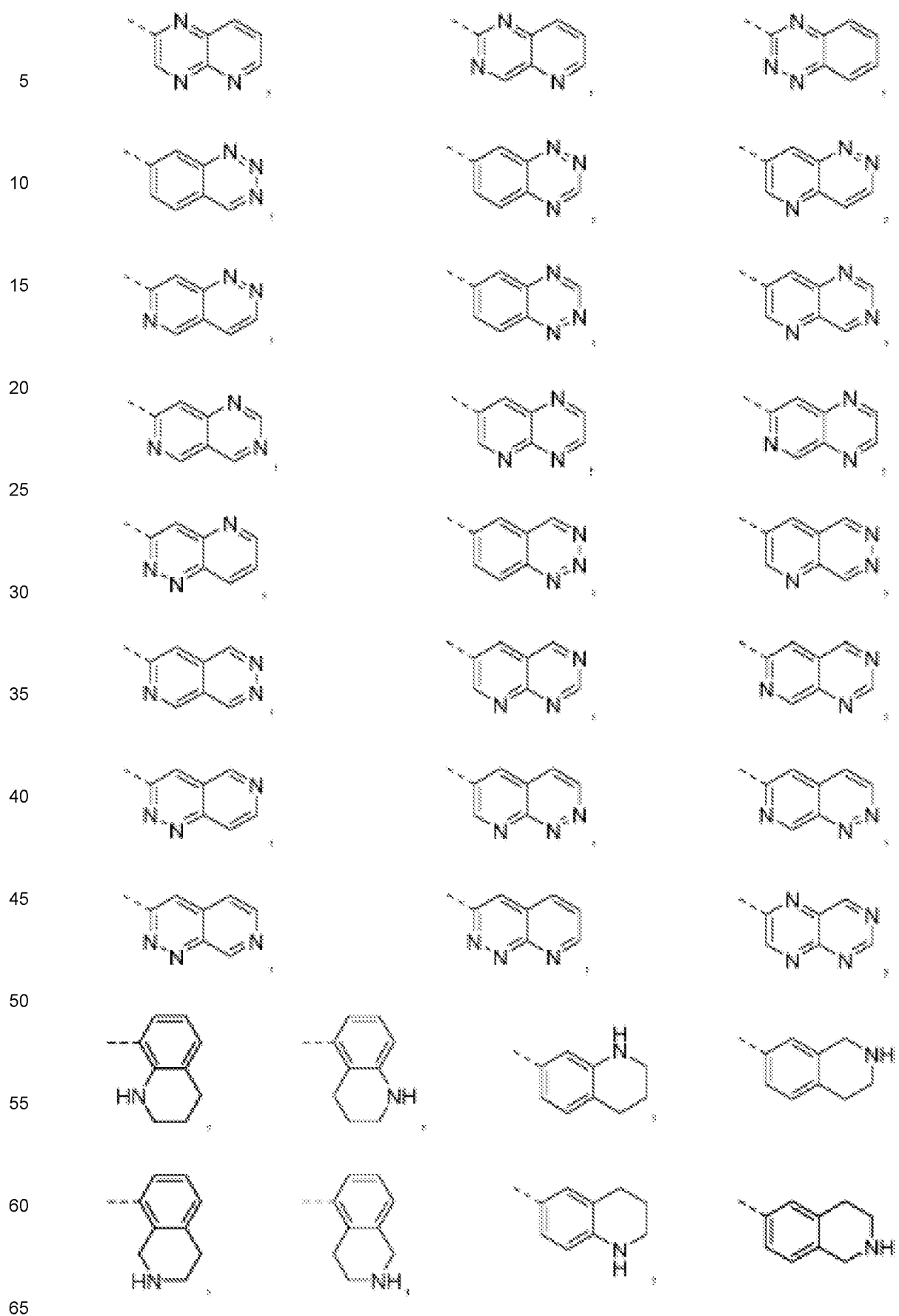
Chemical structures 1-18 are shown, representing various heterocyclic rings with substituents R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^N .

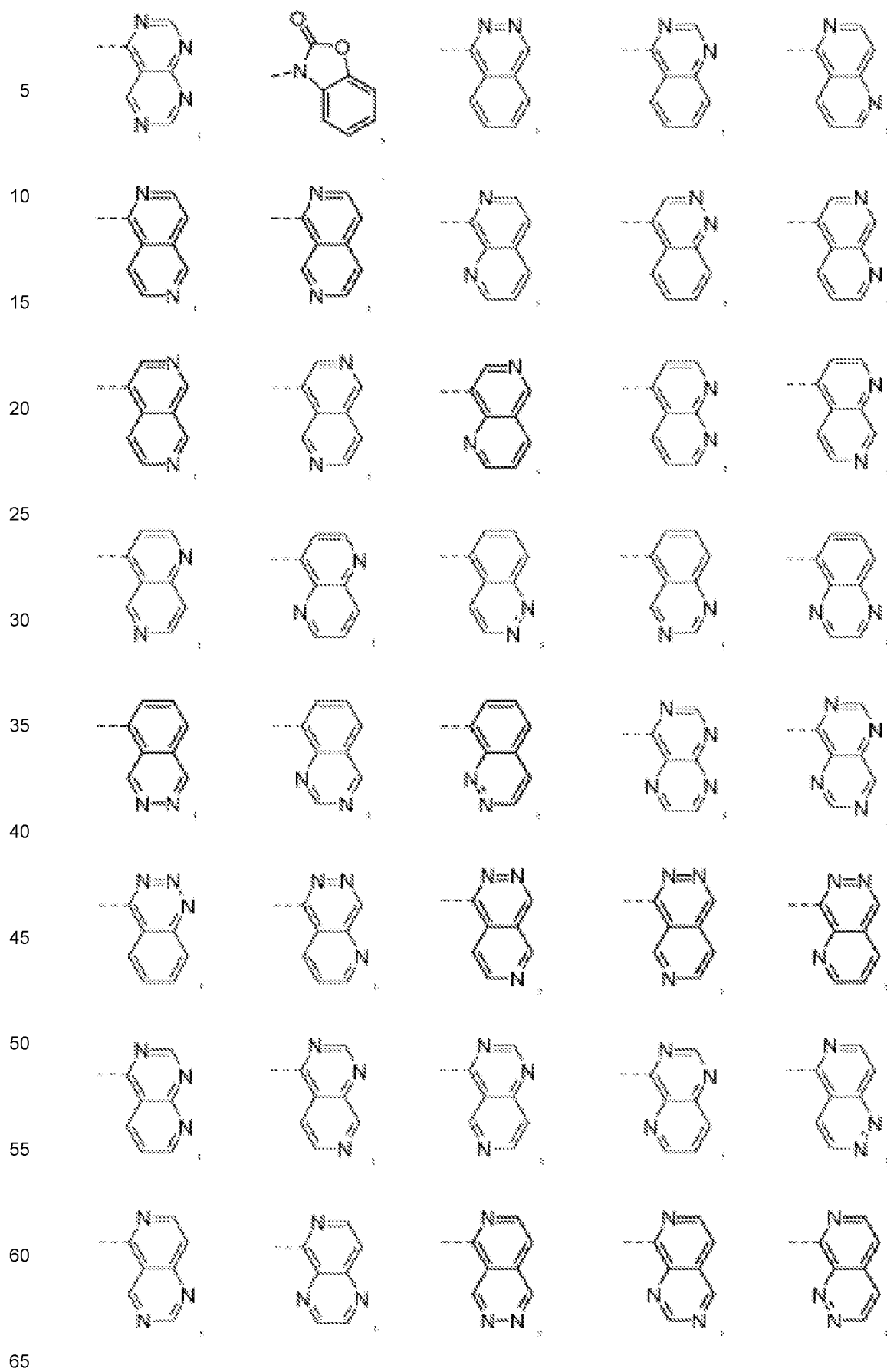


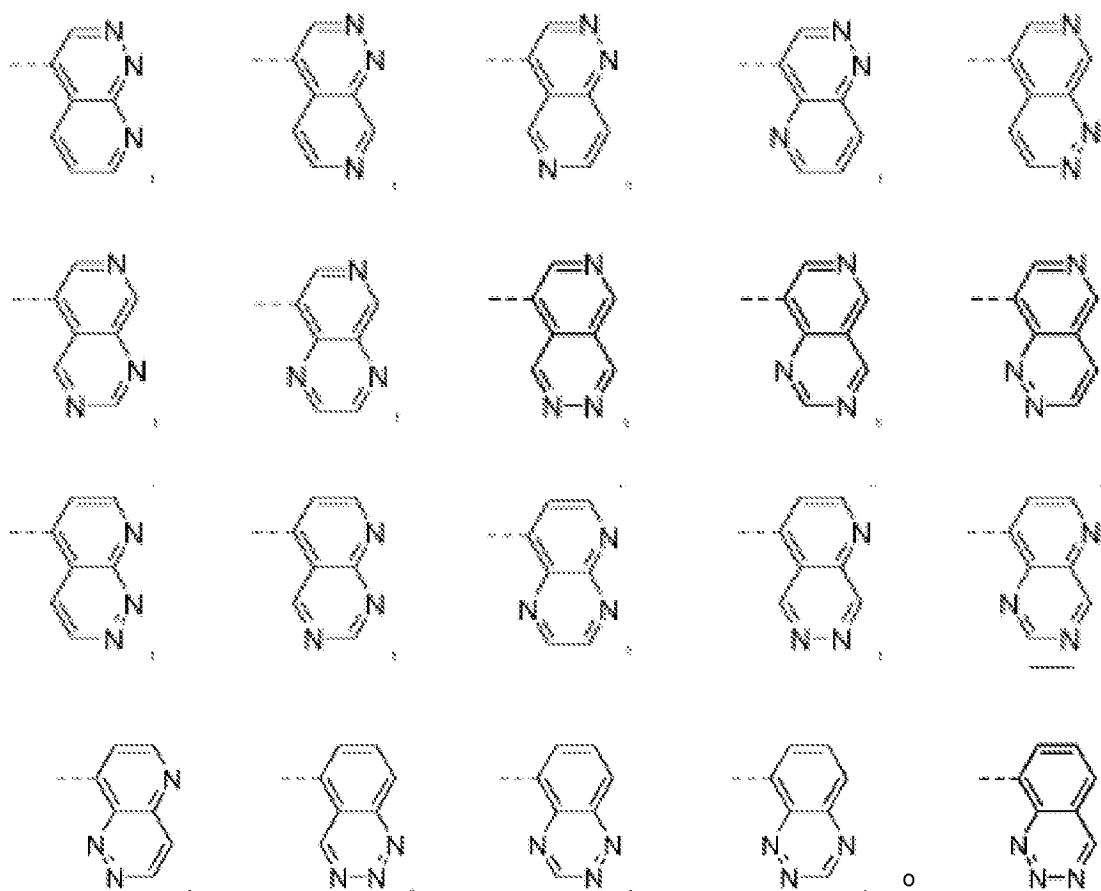


65









en donde los grupos bicyclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9 - R^{14} y R^N , y preferentemente con 1 a 3 de los sustituyentes R^{11} - R^{13} ;

R^3 representa biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, 4-homoisotwistilo, adamantilo, diamantilo, o hexametilentetraminilo y los grupos mencionados contienen opcionalmente uno o más doble(s) enlace(s) C=C y/o están opcionalmente sustituidos por uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d y R^e ;

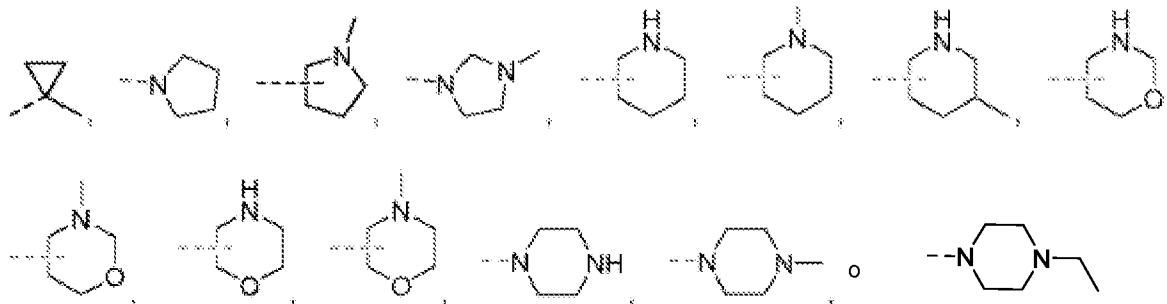
R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₅, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂C₂H₅, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CONHC₂H₅, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOCF₃, -NHCOCH₂CF₃, -NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂C₂H₅, -NH₂SO₂CHF₂, -NH₂SO₂CF₃, o -NH₂SO₂CH₂CF₃;

R^4 representa -NR⁶R⁷;

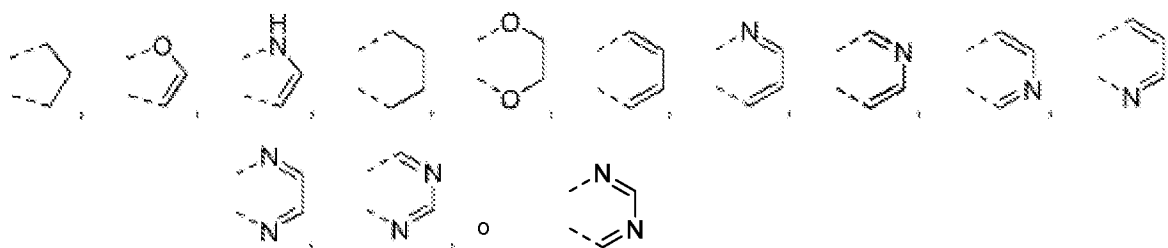
R^6 representa -CH₂CH₃; y R^7 representa -H;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -cyclo-C₃H₅, -CH₂-cyclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-cyclo-C₃H₅, -OCH₂-cyclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-cyclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-cyclo-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂,

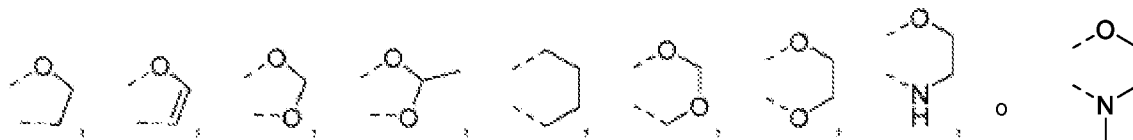
$-\text{CON}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH-cyclo-C}_3\text{H}_5$,
 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{SO}_2\text{N}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$,
 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NHSO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{Ph}$, $-\text{O}-\text{Ph}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$,



o R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} pueden formar juntos uno de los siguientes anillos de cinco o seis miembros:



o R^{12} y R^{13} o R^{13} y R^{14} pueden formar juntos uno de los siguientes anillos de cinco o seis miembros:



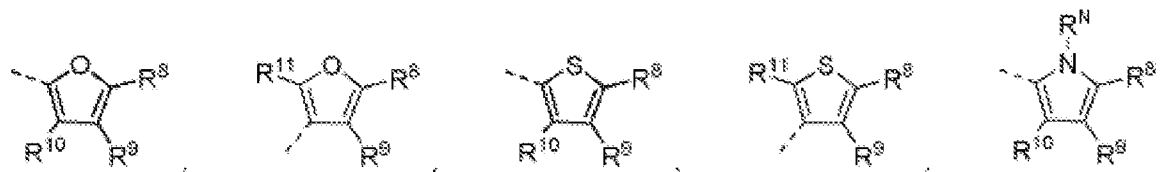
R^N representa $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$,
 $-\text{cyclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{cyclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{cyclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{cyclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_2\text{H}_5$, $-\text{COC}_3\text{H}_7$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CO-cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CO-cyclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{CO-cyclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOCH}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$, o
 $-\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

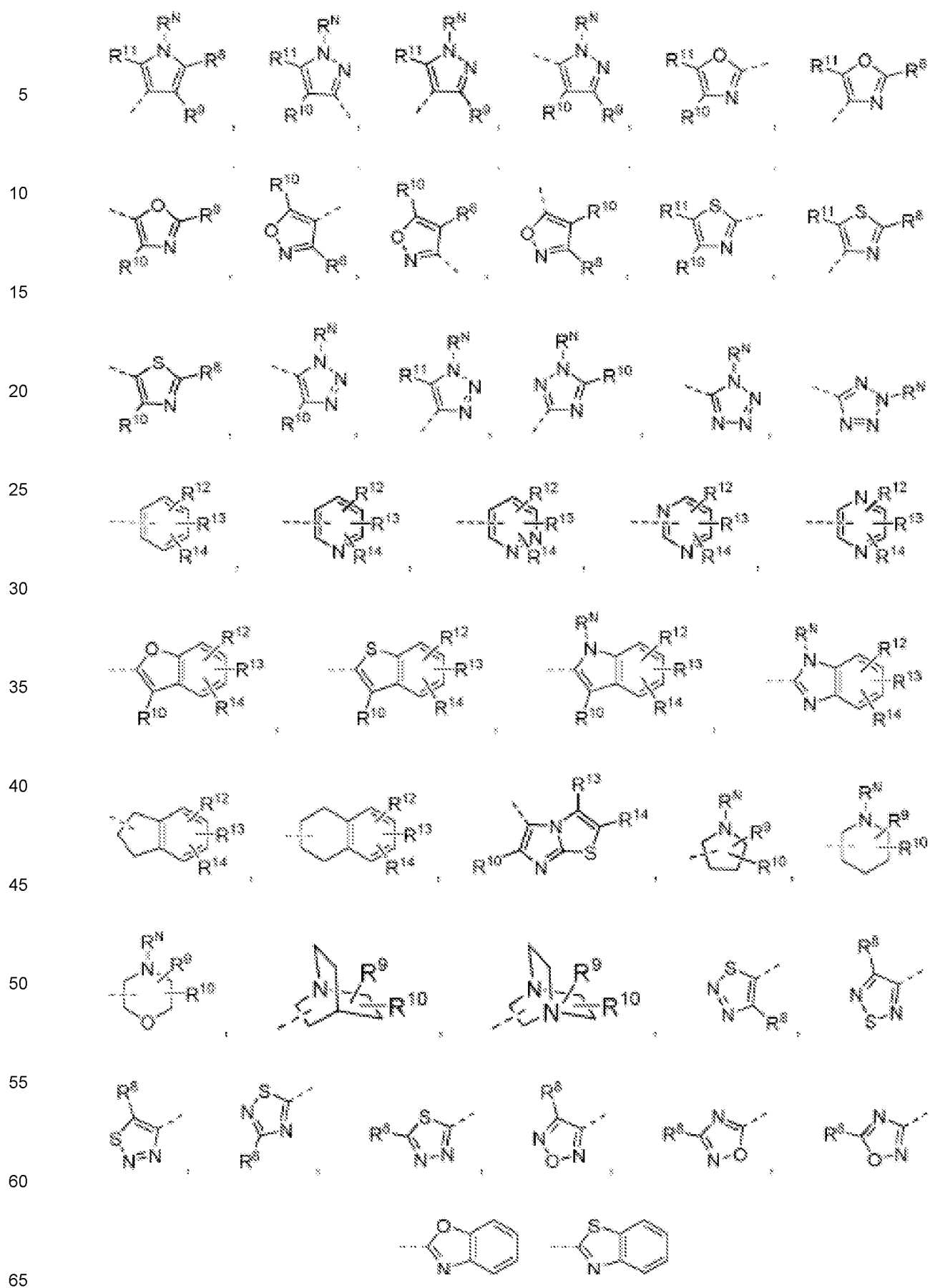
R^{N1} representa $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

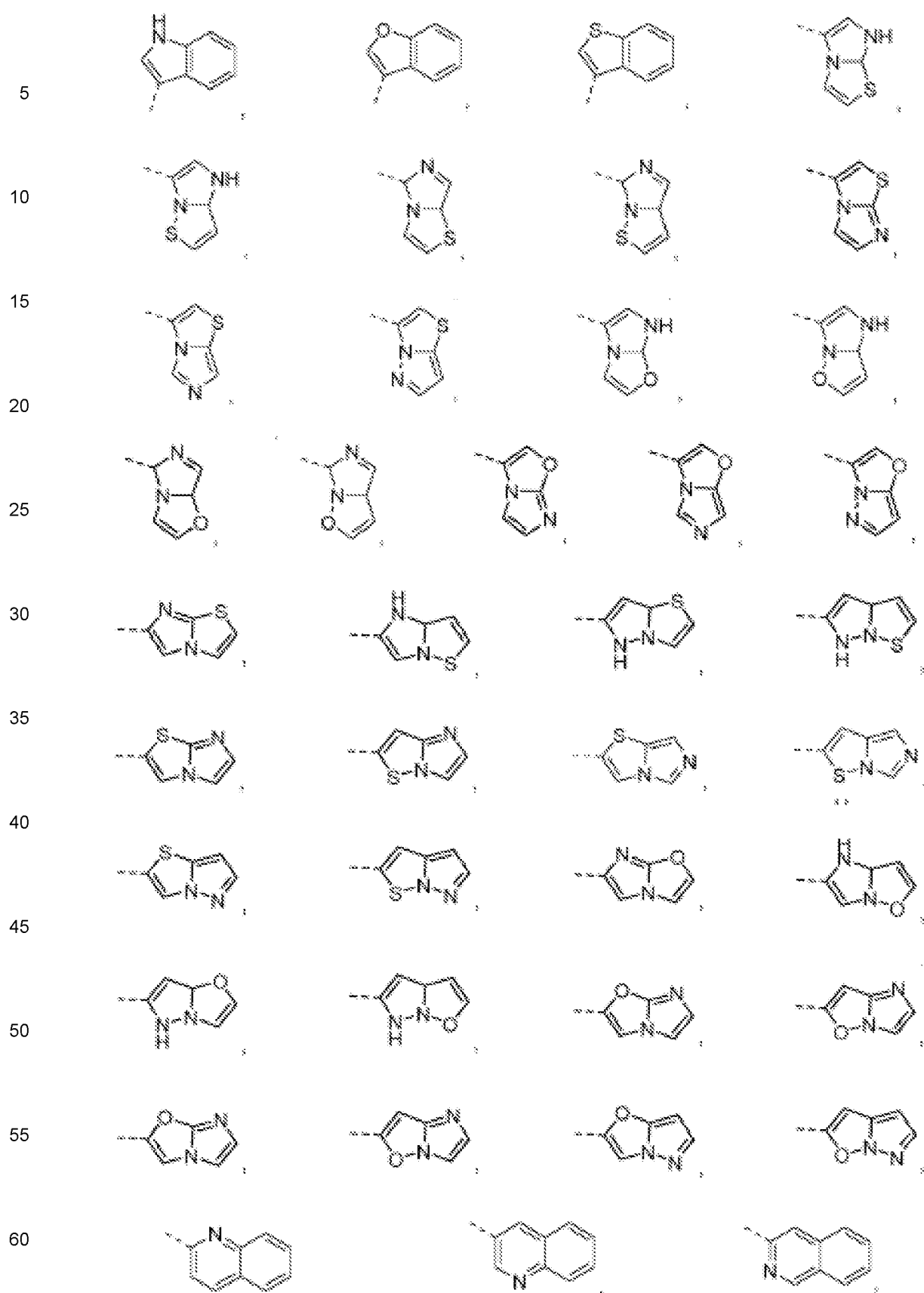
o un diastereómero, un enantiómero, una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

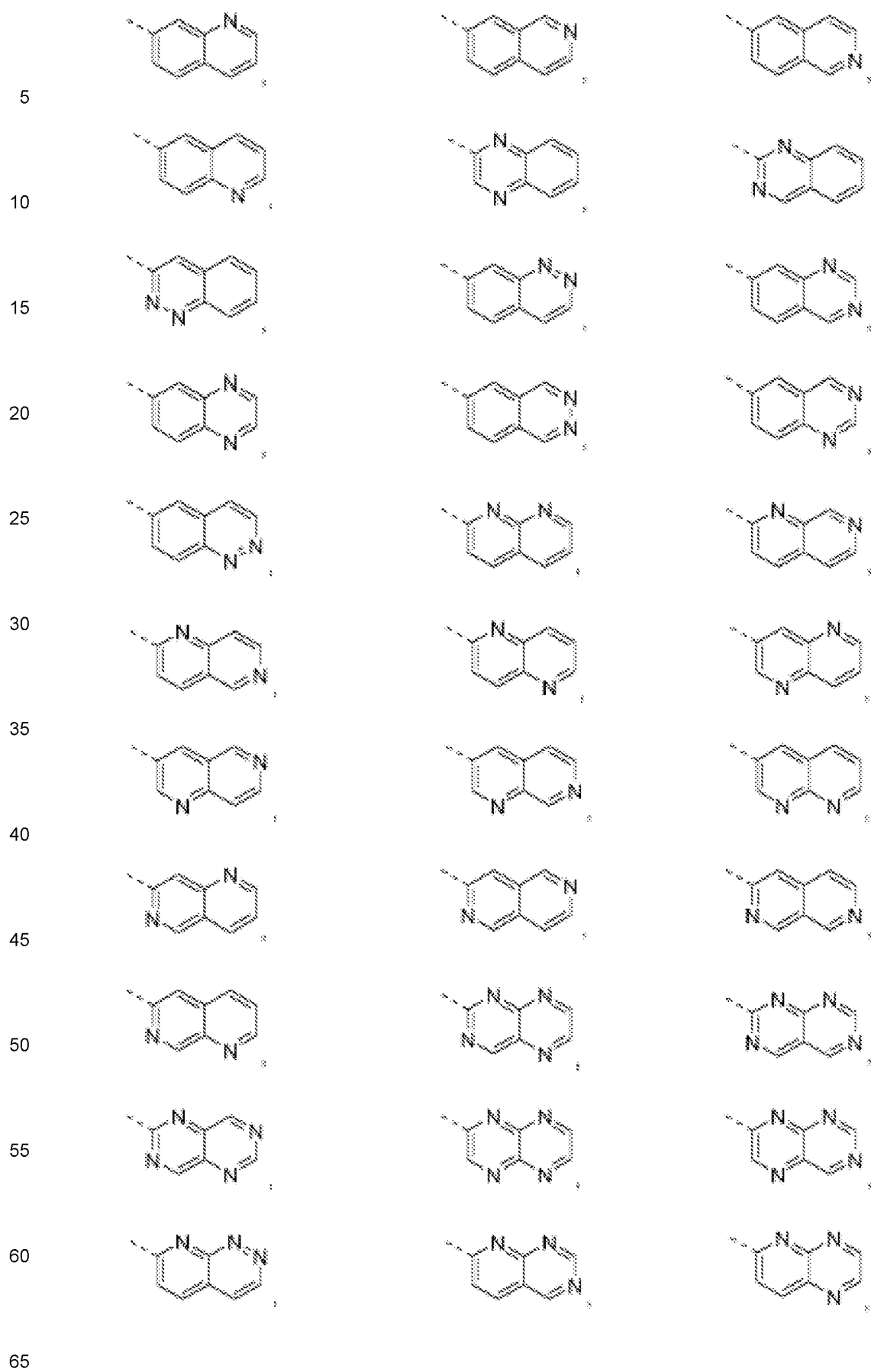
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

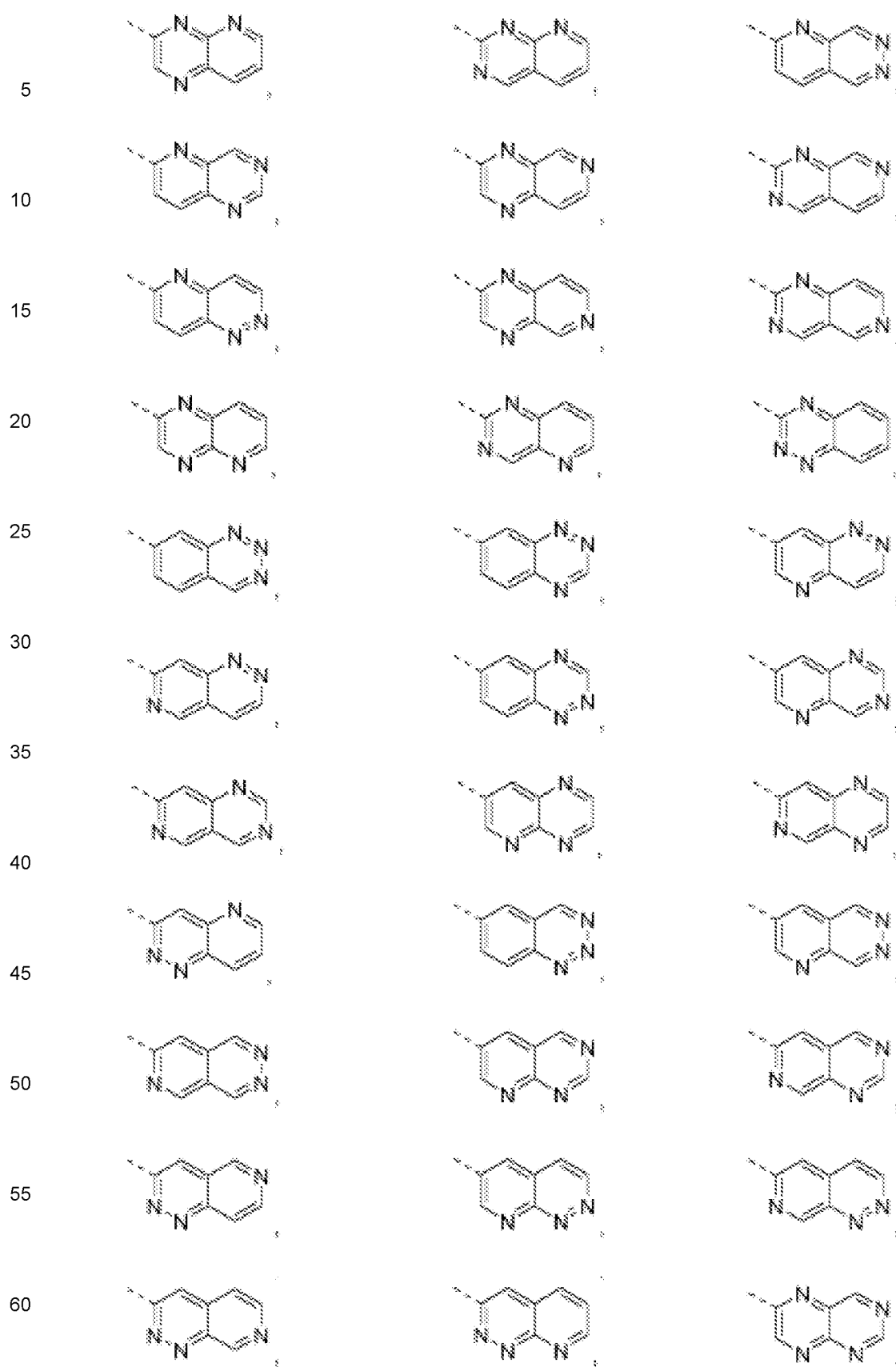
R^2 representa



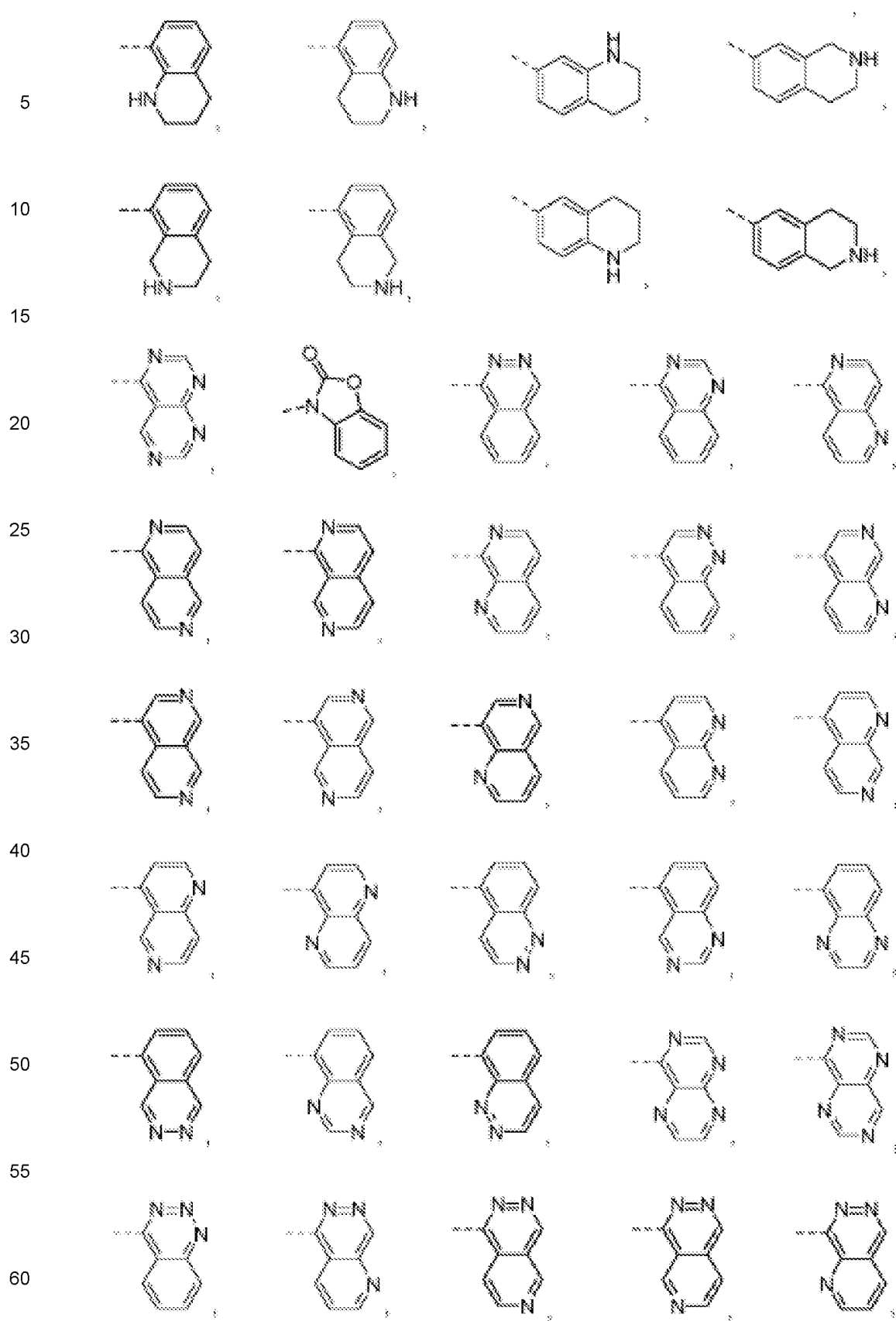


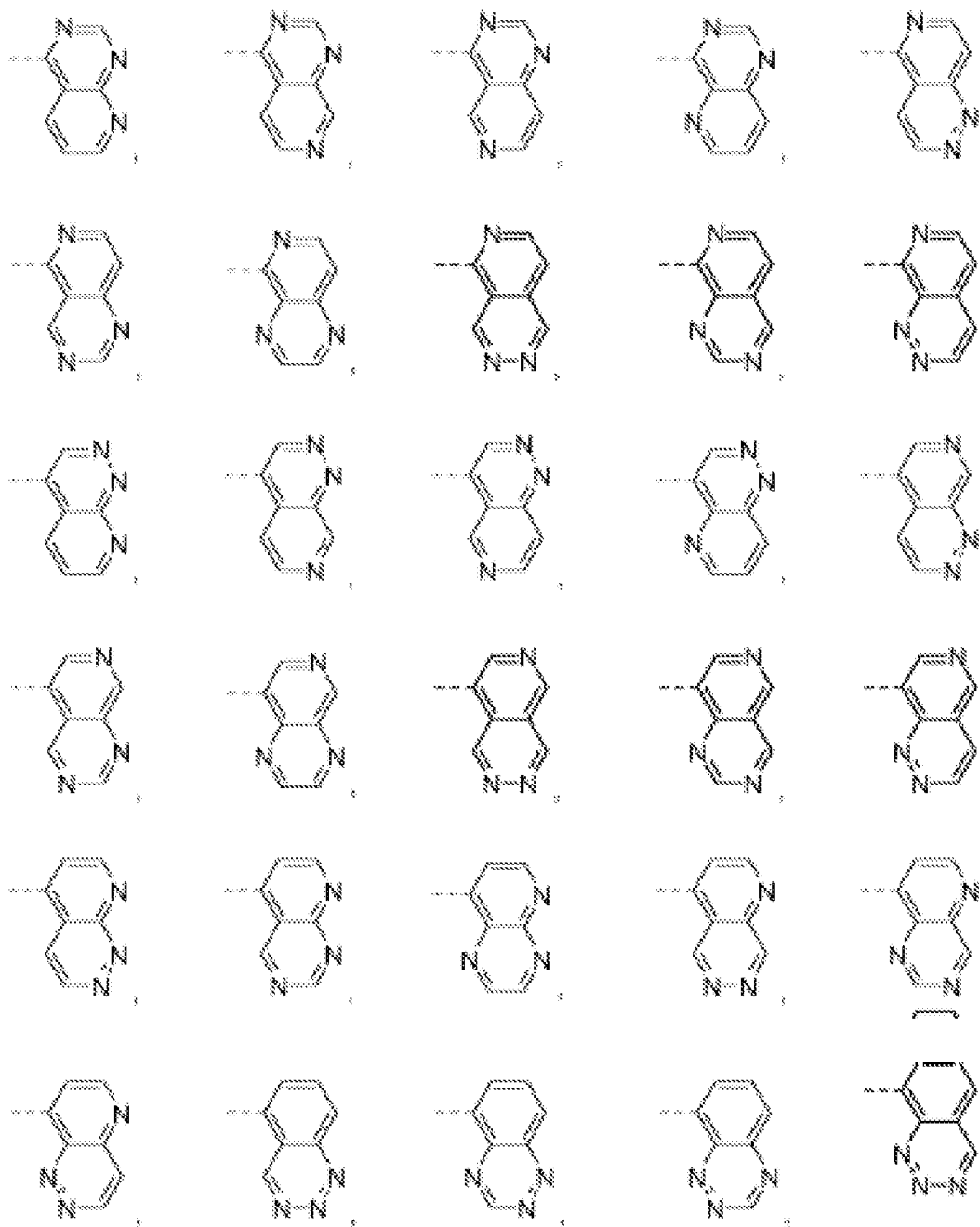






65

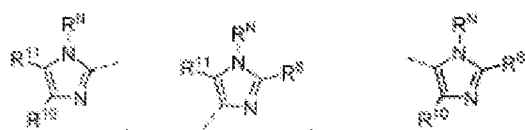


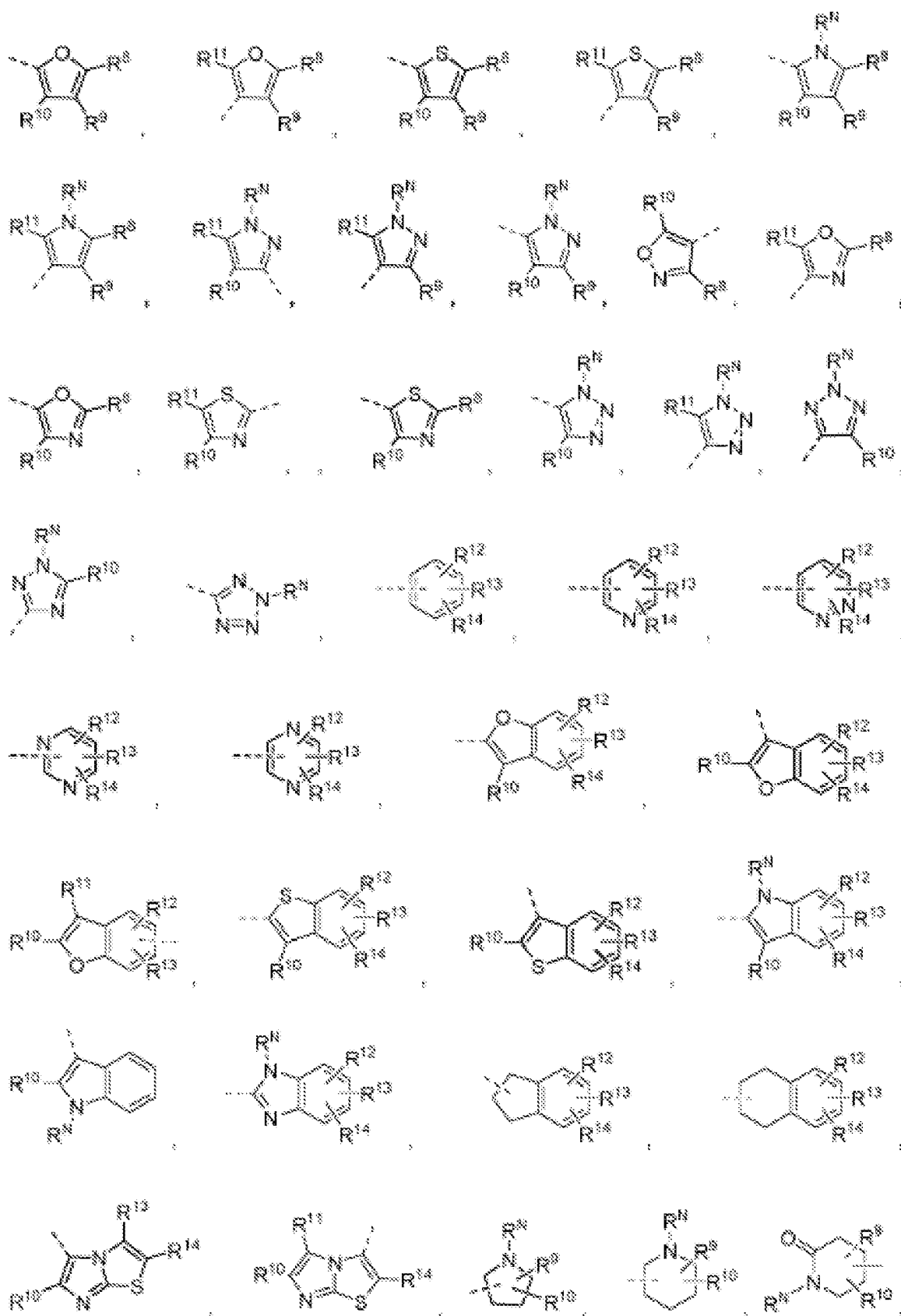


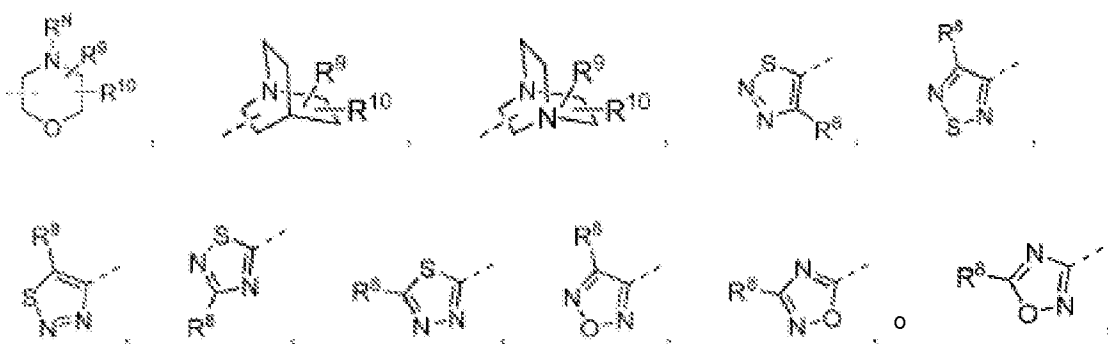
en donde los grupos bicíclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes $R^9 - R^{14}$ y R^N ; y preferentemente con 1 a 3 de los sustituyentes $R^{11} - R^{13}$;

y los sustituyentes $R^9 - R^{14}$ y R^N tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 representa

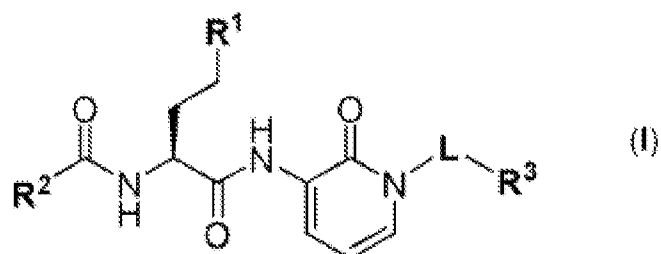






y R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , y R^N tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque



en donde

L representa $-L^1-L^2-$;

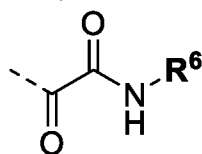
L^1 representa $-\text{CH}_2\text{CO}-$,

L^2 representa $-\text{NR}^N-$, y R^3 representa 1-adamantilo; o bien

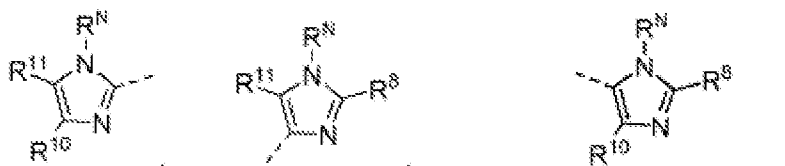
L^2 representa $-\text{NR}^N\text{CH}_2-$, y R^3 representa 2-biciclo[3.1.1]heptilo,

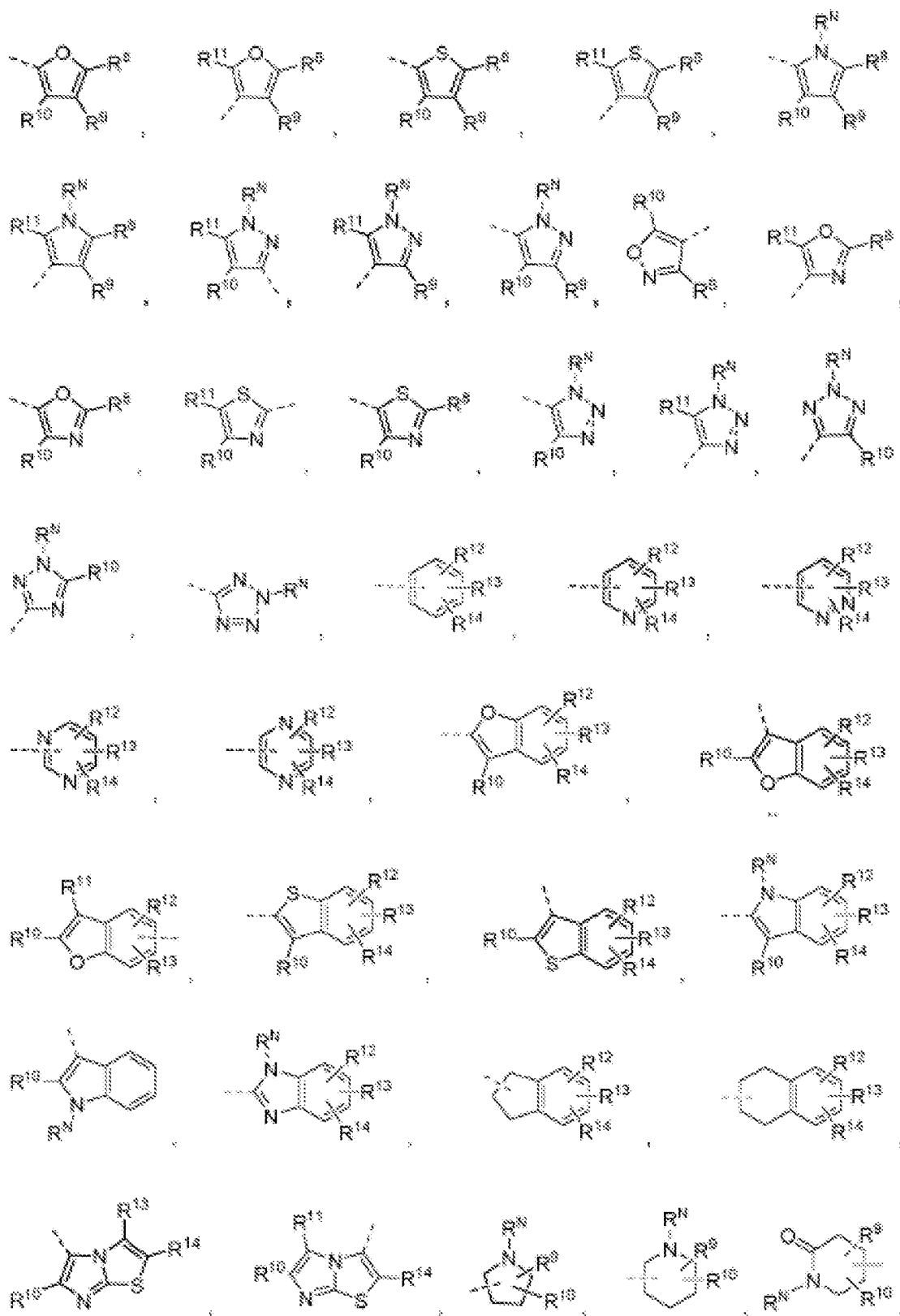
y los mencionados grupos de 1-adamantilo y 2-biciclo[3.1.1]heptilo contienen opcionalmente uno o más doble(s) enlace(s) $\text{C}=\text{C}$ y/o están opcionalmente sustituidos por uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e ;

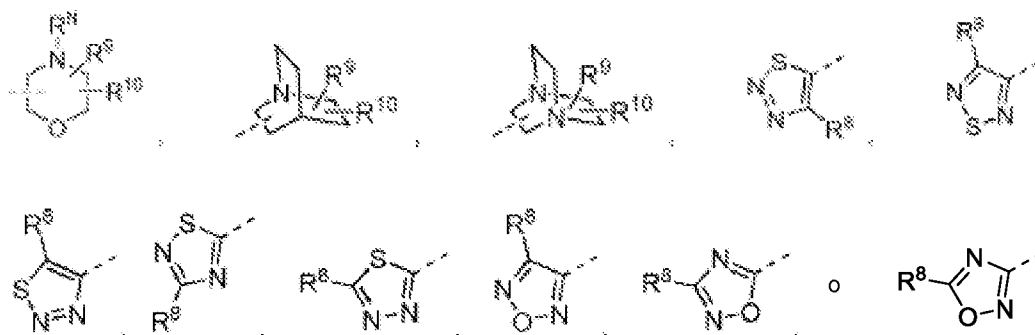
R^1 representa



R^2 representa



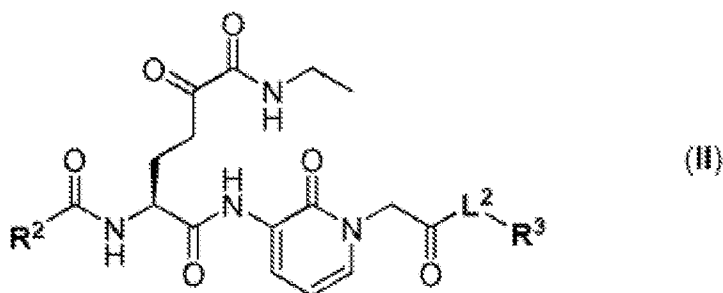




R^6 representa $-\text{CH}_2-$,

y $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^N$ y R^{N1} tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1 o un diastereómero, un enantiómero, una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 4 representado por la fórmula (II):



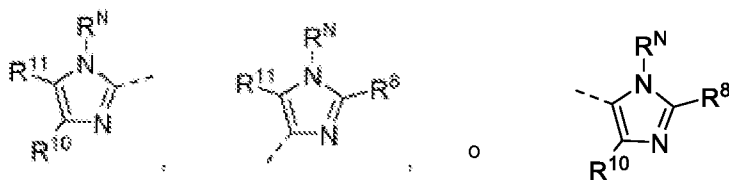
en donde

L^2 representa $-\text{NR}^{N1}-$, y R^3 representa 1-adamantilo; o bien

L^2 representa $-\text{NR}^{N1}\text{CH}_2-$, y R^3 representa 2-biciclo[3.1.1]heptilo,

y los mencionados grupos de 1-adamantilo y 2-biciclo[3.1.1]heptilo contienen opcionalmente uno o más doble(s) enlace(s) $\text{C}=\text{C}$ y/o están opcionalmente sustituidos por uno o más de R^a, R^b, R^c, R^d , y R^e ;

R^2 representa



R^a, R^b, R^c, R^d , y R^e representan independientemente entre sí $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NHSO}_2\text{CHF}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, o $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

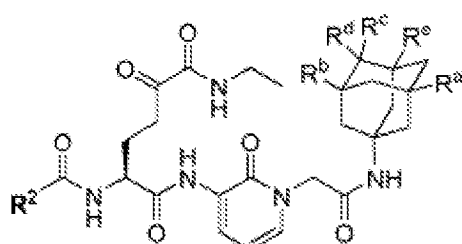
R^N representa $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{cyclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{cyclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{cyclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{cyclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_2\text{H}_5$, $-\text{COC}_3\text{H}_7$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CO}-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{cyclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{CO}-\text{cyclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOCH}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

R^{N1} representa $-H$, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$;

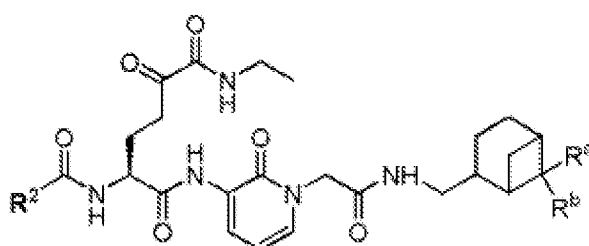
R^8 , R^{10} , y R^{11} representan independientemente el uno del otro $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-cyclo-C_3H_5$, $-CH_2-cyclo-C_3H_5$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OC_4H_9$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OC_2F_5$, $-OCH_2OCH_3$, $-O-cyclo-C_3H_5$, $-OCH_2-cyclo-C_3H_5$, $-O-C_2H_4-cyclo-C_3H_5$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, o $-Ph$,

o un diastereómero, un enantiómero, una mezcla de diastereómeros, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

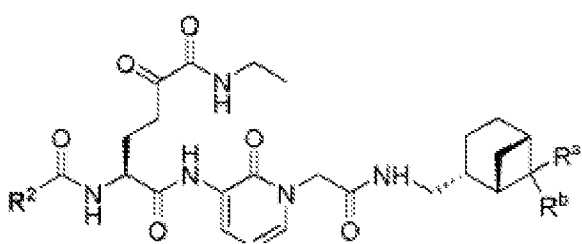
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene cualquiera de las fórmulas (II-a) - (II-f), (II-b1) - (II-b2), y (III-a) - (III-f):



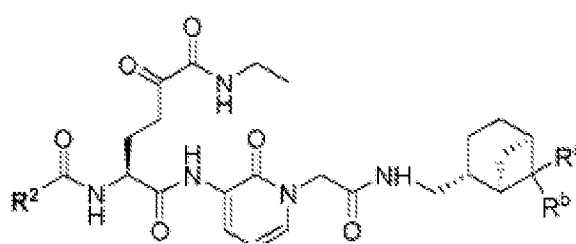
(II-a)



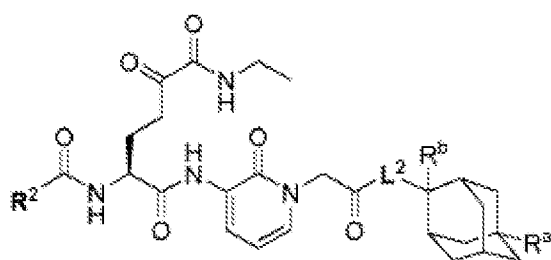
(II-b)



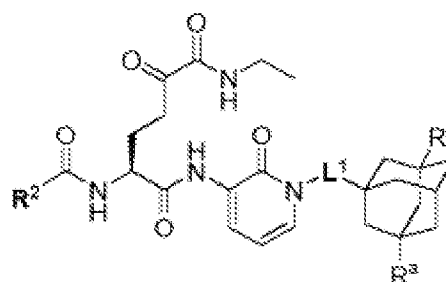
(II-b1)



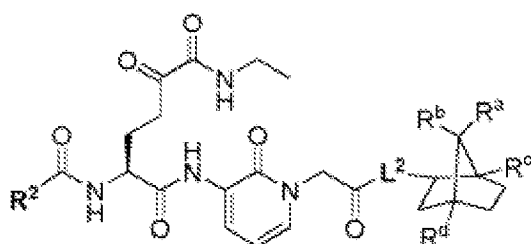
(II-b2)



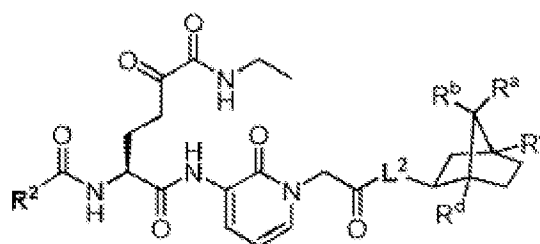
(II-c)



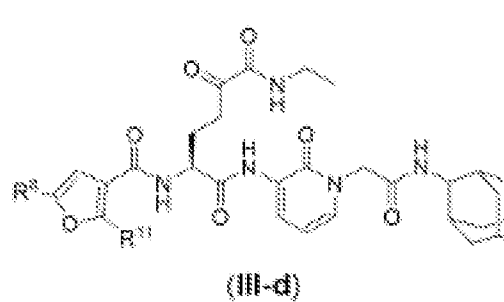
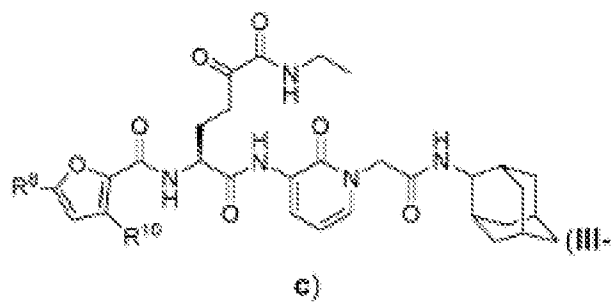
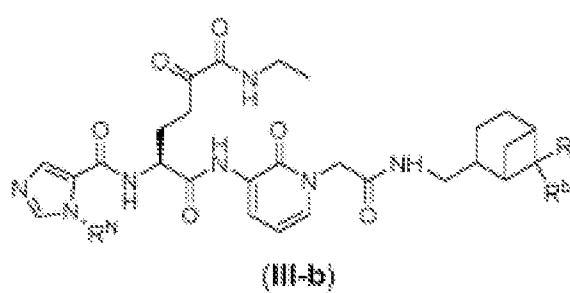
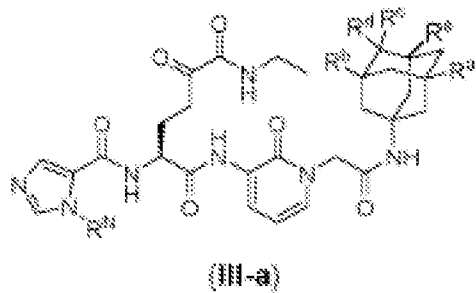
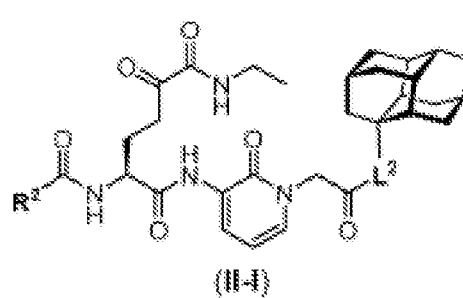
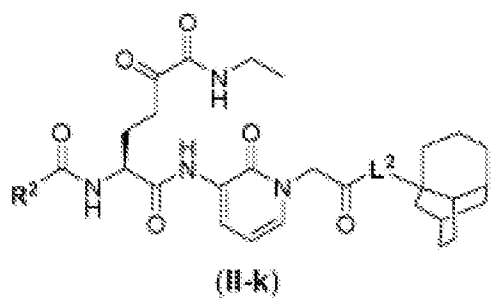
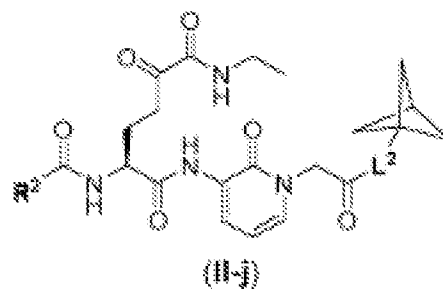
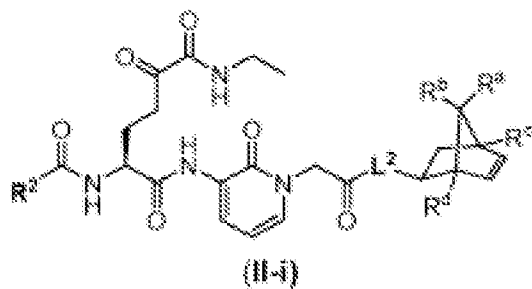
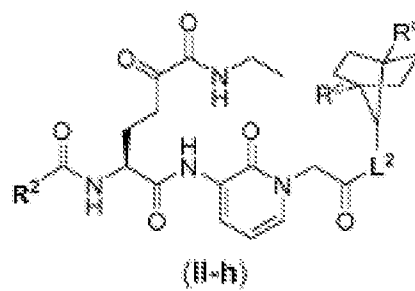
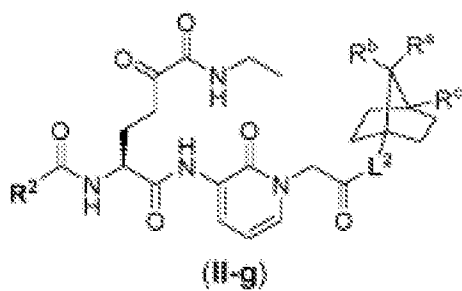
(II-d)

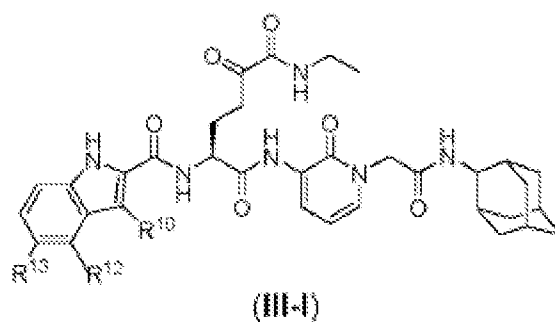
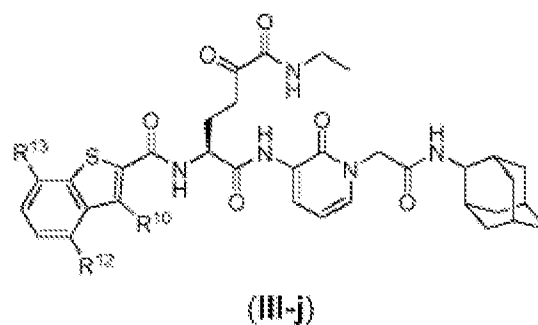
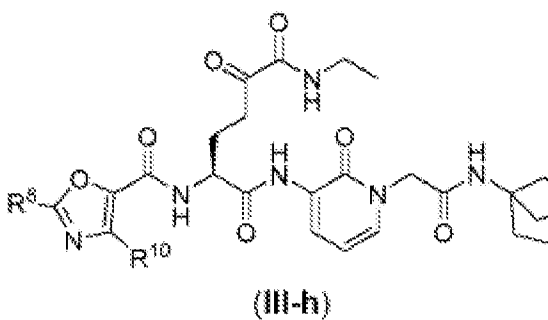
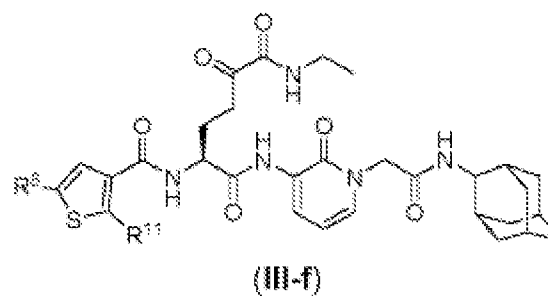


(II-e)

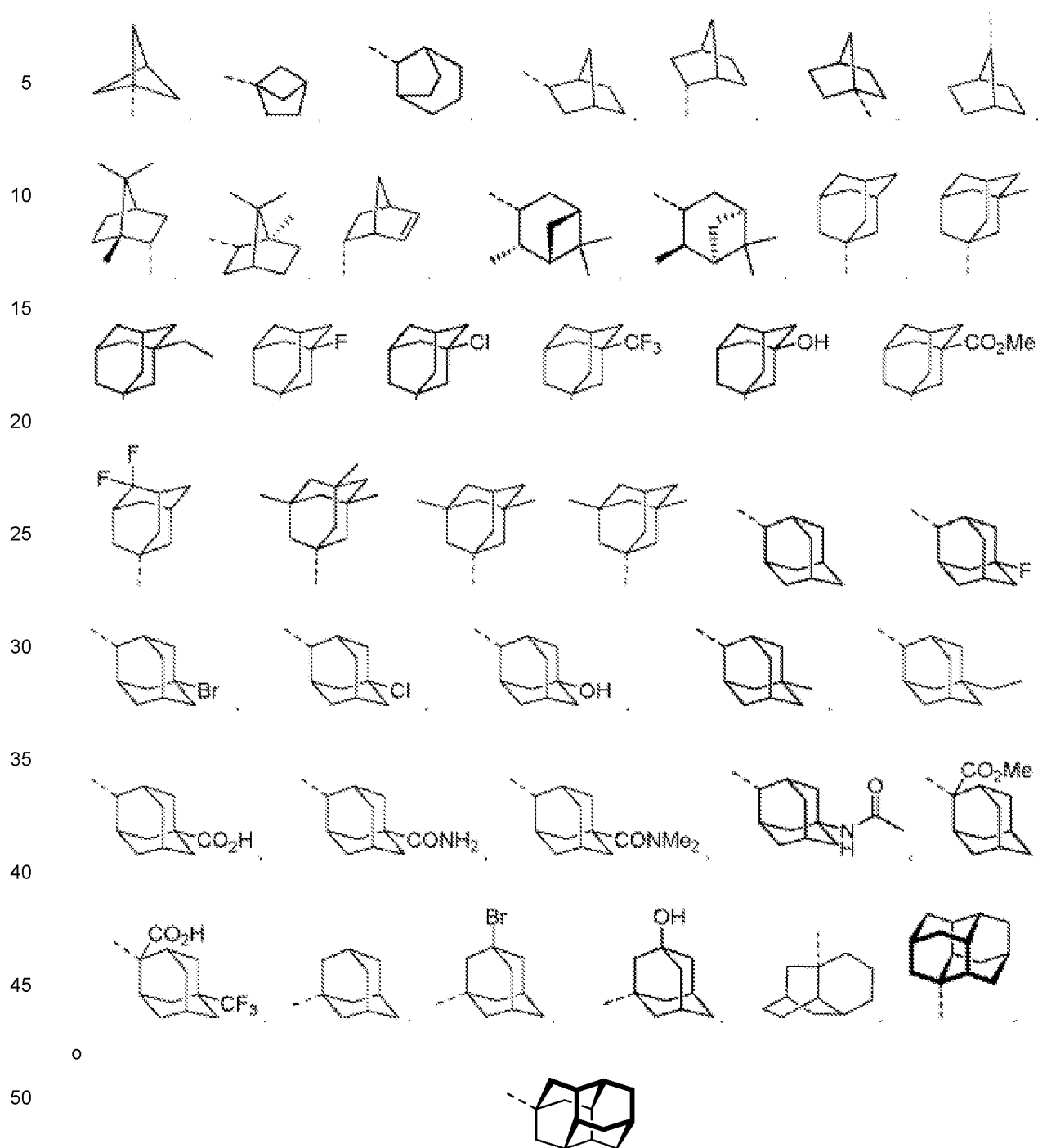


(II-f)

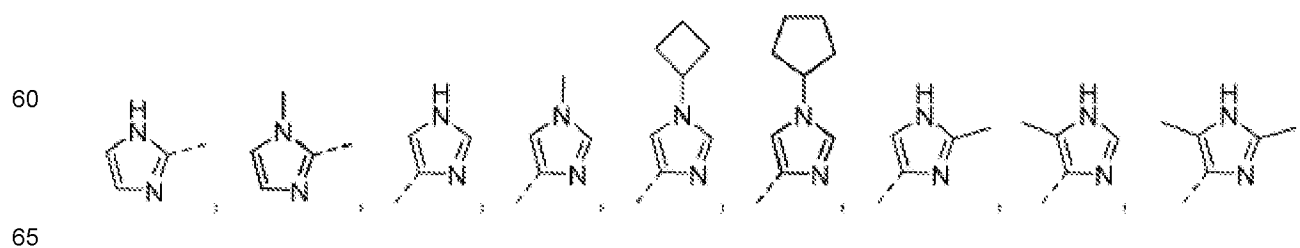




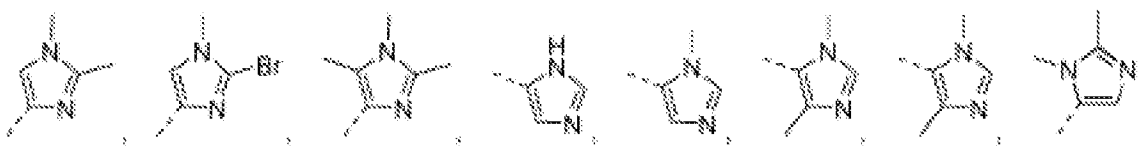
7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque R^3 representa



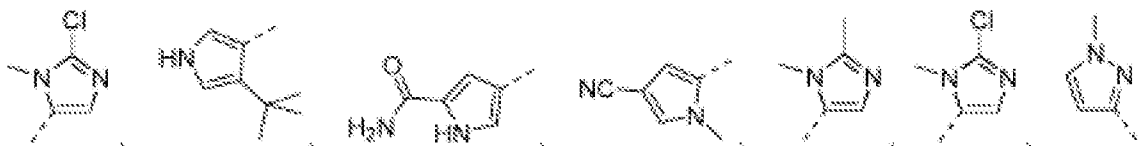
8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, caracterizado porque R^2 representa a



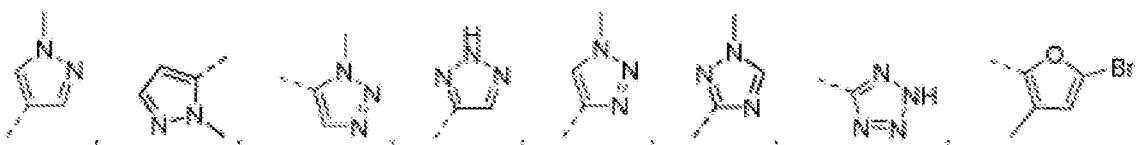
5



10



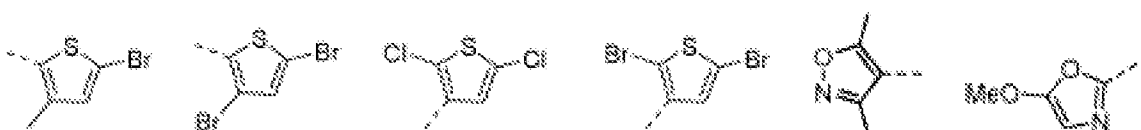
15



20



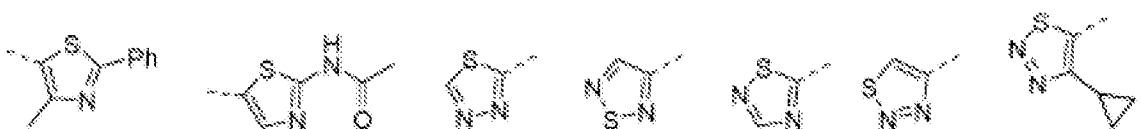
25



30



35



40



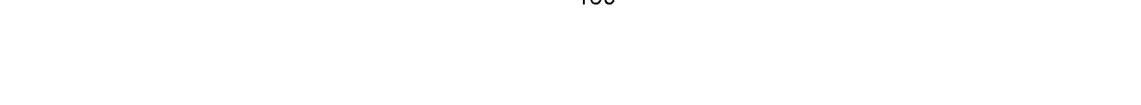
45



50

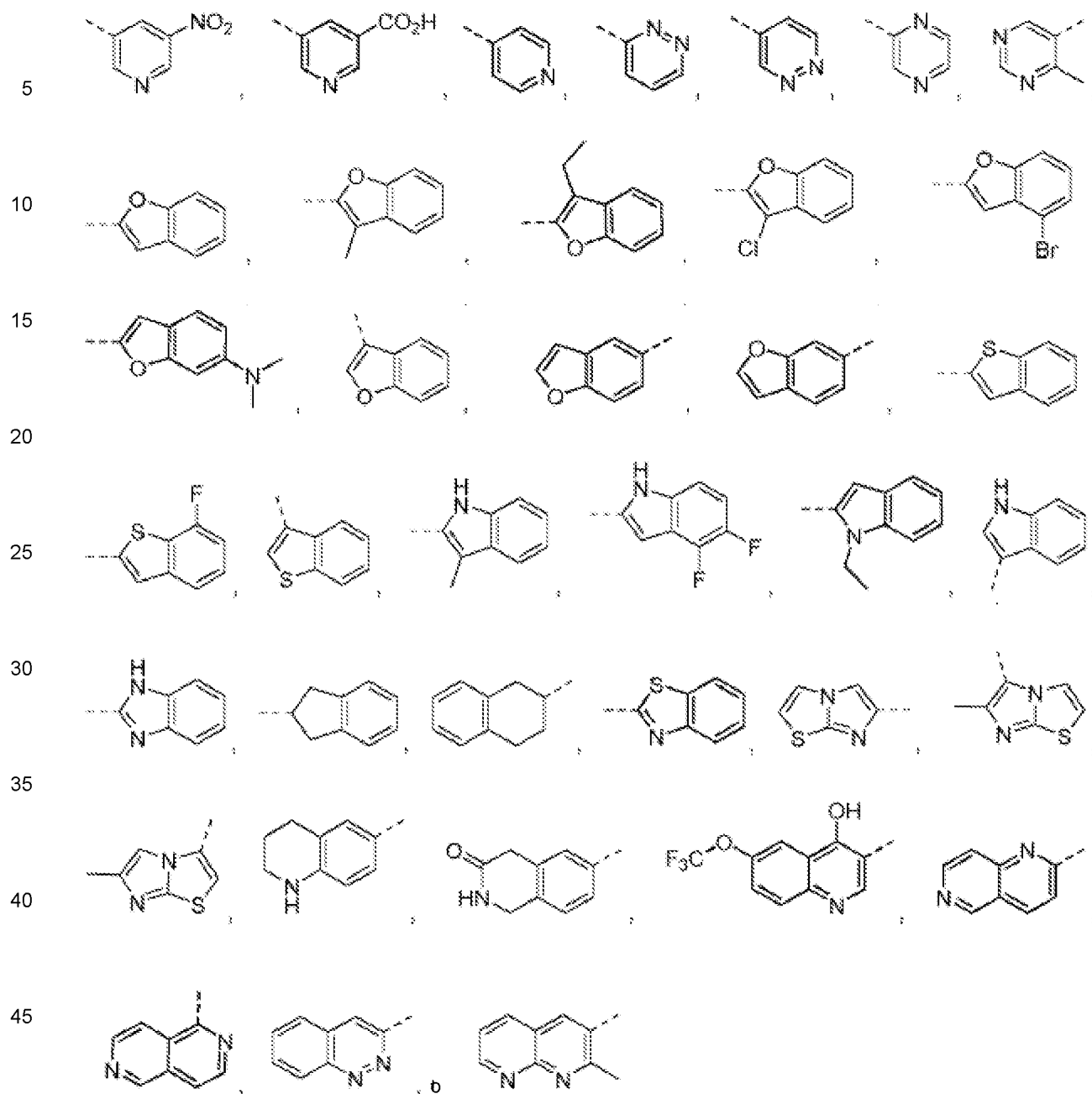


55



60

65



9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

Compuesto	Nombre
I-1:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-2:	(S)-N1-etil-5-(1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida,
I-3:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(1-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-4:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-5:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-6:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-trifluorometiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,

(continuación)

Compuesto	Nombre
I-7:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-hidroxiadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-8:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-fluoroadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-9:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-cloroadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-10:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-bromoadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-11:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-metiladamantan-3-carboxilato-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-12:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(4,4-difluoroadamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-13:	(S)-N1-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-14:	(S)-N1-(1-(2-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-15:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-16:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-17:	(S)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-18:	(S)-N1-etil-5-(1-isobutil-1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-19:	(S)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-20:	(S)-2-(1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-etiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-21:	(S)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-22:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-23:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-24:	(S)-2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-25:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3-metiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-26:	(S)-2-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-27:	(S)-2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3-metiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-28:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-29:	(S)-2-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-30:	(S)-2-(benzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-31:	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-32:	(S)-2-(3-clorobenzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-33:	(S)-2-(4-bromobenzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-34:	(S)-2-(benzo[b]tiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-35:	(S)-N1-etil-5-(7-fluorobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-36:	(S)-2-(4,5-difluoro-1H-indol-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,

(continuación)

Compuesto	Nombre
I-37	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(3-metil-1H-indol-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-38	(S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-39	(S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-40	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-41	(S)-2-(4-bromo-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-42	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-43	(S)-2-(5-bromo-3-metiltiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-44	(S)-2-(3,5-dibromotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-45	(S)-2-(5-bromo-3-metilfuran-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-46	(S)-2-(2,5-diclorotiofen-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-47	(S)-2-(2,5-dibromotiofen-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-48	(S)-2-(2,5-diclorotiazol-4-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-49	(S)-2-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-50	(S)-2-(4-bromotiazol-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-51	(S)-2-(4-bromotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-52	(S)-2-(4-bromo-5-clorotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-53	(S)-2-(4,5-dibromotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-54	(S)-2-(4,5-diclorotiofen-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-55	(S)-2-((S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-56	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-57	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(2H-tetrazol-5-carboxamido)hexandiamida,
I-58	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-hidroxiadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(pirazin-2-carboxamido)hexandiamida,
I-59	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-fluoroadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((S)-pirrolidin-3-carboxamido)hexandiamida,
I-60	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-cloroadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((S)-piperidin-2-carboxamido)hexandiamida,
I-61	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-bromoadamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((R)-piperidin-3-carboxamido)hexandiamida,
I-62	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-metiladamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-((R)-morfolin-3-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-63	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-carbonitriladamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-((3S,4R)-quinuclidin-3-carboxamido)hexandiamida,
I-64	3-(6-(etilamino)-1-(1-(2-(2-aminoadamantan-2-carboxilato de metil)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)-5-nitrobenzoato (S)-metilo,
I-65	(S)-N1-(1-(2-(1-adamantilmetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(5-nitronicotinamido)-5-oxohexandiamida,
I-66	Ácido 5-((2S)-1-(1-(2-(1-adamantilmetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(etilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico,

(continuación)

Compuesto	Nombre
I-67	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-68	(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-69	(S)-N1-etil-5-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida,
I-70	(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptán-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-71	(S)-N1-(1-(2-((1s,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(isonicotinamido)-5-oxohexandiamida,
I-72	(S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-7-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(piridazin-4-carboxamido)hexandiamida,
I-73	(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(piridazin-3-carboxamido)hexandiamida,
I-74	(2S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.2.2]octan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hexandiamida,
I-75	(S)-N1-etil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida,
I-76	(S)-N1-etil-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-oxo-N6-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida,
I-77	(S)-2-(benzofuran-3-carboxamido)-N6-etil-5-oxo-N1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexandiamida,
I-78	(S)-2-(benzo[b]tiofen-3-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(4-homoisotwistan-3-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-79	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(diamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-80	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(diamantan-4-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-81	(S)-N1-(1-(1-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-82	(S)-N1-(1-((3-hidroxi-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(4-ciclopropil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-83	(S)-N1-(1-((3-bromo-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,5-tiadiazol-3-carboxamido)hexandiamida,
I-84	(S)-N1-(1-(2-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(4-(hidroximetil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-85	(S)-2-(4-tert-butil-1H-pirrol-3-carboxamido)-N1-(1-(2-(1-adamantilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-86	(S)-2-(4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-N1-(1-(1-adamantilamino)propil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-87	(S)-N1-(1-(3-(2-adamantilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(5-metoxioxazol-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-88	(S)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-89	(S)-2-(2-acetiloxazol-4-carboxamido)-N1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-90	(S)-N1-(1-(2-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(2-isopropiloxazol-5-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-91	(2S)-N1-(1-(2-(biciclo[3.2.1]octan-8-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-92	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-carboxi-2-aminoadamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(4-metilpirimidin-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-93	(5S)-N1-etil-N6-(1-(2-(4-aminoadamantan-N,N-dimetil-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamido)hexandiamida,
I-94	(S)-2-((S)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-95	(S)-N1-etil-5-(1H-indol-3-carboxamido)-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida,
I-96	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamido)-2-oxohexandiamida,

(continuación)

Compuesto	Nombre
I-97	(S)-2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-98	(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(imidazo[2,1-b]tiazole-6-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-99	(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptán-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(4-hidroxi-6-(trifluorometoxi)quinolin-3-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-100	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(cinolin-3-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-101	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(3-etilbenzofuran-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-102	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(1-etil-1H-indol-2-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-103	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-104	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamido)hexandiamida,
I-105	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-carboxi-2-amino-5-(trifluorometil)adamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxamido)hexandiamida,
I-106	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(5-etiladamantan-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1,6-naftiridin-2-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-107	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(2,6-naftiridin-1-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-108	(S)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamido)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-109	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(6-(dimetilamino)benzofuran-2-carboxamido)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-110	(S)-2-(2-acetamidotiazol-5-carboxamido)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxohexandiamida,
I-111	(S)-N4-(1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(etilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-il)-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida,
I-112	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxo-5-(5-sulfamoilfuran-3-carboxamido)hexandiamida,
I-113	(S)-2-(benzofuran-5-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantan)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-114	(S)-2-(benzofuran-6-carboxamido)-N6-etil-N1-(1-(2-(4-aminoadamantan-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexandiamida,
I-115	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(4-aminoadamantan-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamido)-2-oxohexandiamida,
I-116	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-5-oxohexandiamida,
I-117	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,3-tiadiazol-4-carboxamido)hexandiamida,
I-118	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,2,4-tiadiazol-5-carboxamido)hexandiamida,
I-119	(S)-N1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-etil-5-oxo-2-(1,3,4-tiadiazol-2-carboxamido)hexandiamida,
I-120	(S)-N1-etil-5-(4-formil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-N6-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexandiamida,
I-121	(S)-N1-etil-N6-(1-(2-(3,5-dimetiladamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(nicotinamido)-2-oxohexandiamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 como principio activo, junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 para su uso en medicina.

12. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10 para usarse en el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmunes e

inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades hepáticas colestásicas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos cutáneos.

13. Compuesto para usarse, o la composición farmacéutica para usarse de conformidad con la reivindicación 12, en donde

las enfermedades autoinmunes e inflamatorias comprenden la esclerosis múltiple, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Dühring-Brocq (dermatitis herpetiforme), la ataxia por gluten, la neuropatía por gluten, la diabetes, la artritis reumatoide, la enfermedad de Graves, la enfermedad inflamatoria intestinal, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis y la gingivitis;

las enfermedades vasculares comprenden la aterosclerosis, la trombosis y la rigidez vascular; las enfermedades fibróticas que afectan al pulmón, el riñón, el hígado, la piel o el intestino como la fibrosis quística, la fibrosis renal y la nefropatía diabética, la fibrosis intestinal, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis hepática;

las enfermedades hepáticas como la hepatitis alcohólica, la esteatohepatitis alcohólica, la esteatohepatitis no alcohólica, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la cirrosis hepática, la hepatitis autoinmune o la inflamación hepática;

las hepatopatías colestásicas comprenden la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria; el cáncer comprende el glioblastoma, el melanoma, el cáncer de páncreas, el carcinoma de células renales, el meningioma y el cáncer de mama,

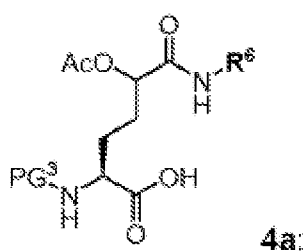
las enfermedades neurodegenerativas comprenden la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer; las enfermedades oculares comprenden el glaucoma, las cataratas, la degeneración macular o la uveítis; y

los trastornos cutáneos comprenden el acné, la psoriasis, las cicatrices y el envejecimiento de la piel.

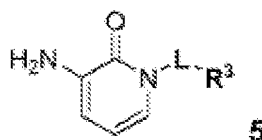
14. Compuesto para usarse, o la composición farmacéutica para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13 en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad celíaca.

15. Un método para producir el compuesto de fórmula (Ia) de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque comprende:

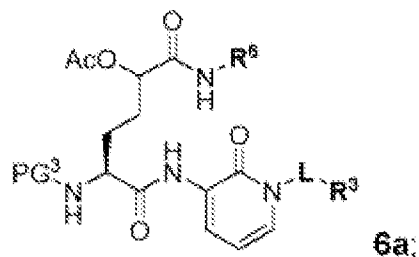
Etapas 1A: obtención del compuesto **4a**



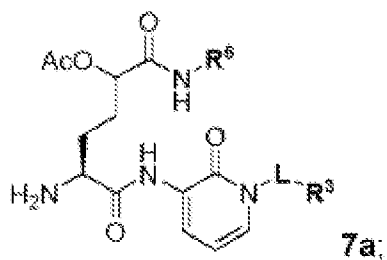
Etapas 2A: realización de la reacción de acoplamiento del compuesto **4a** con un compuesto **5**



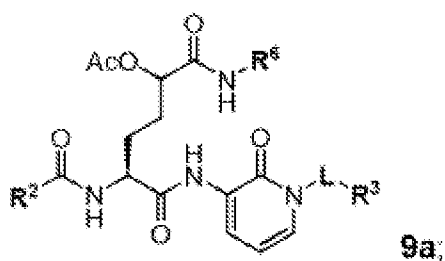
para obtener un compuesto **6a**



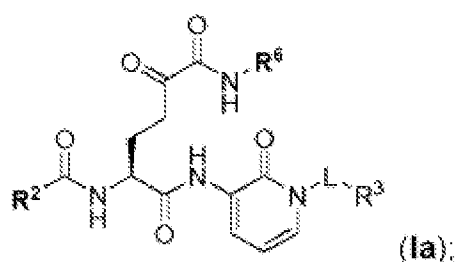
Etapla 3A: desprotección de un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **7a**



Etapla 4A: modalidad de la reacción de acoplamiento del compuesto **7a** con un ácido carboxílico (R²-CO₂H **8**) para obtener un compuesto **9a**



Etapla 5A: realización de la reacción de oxidación del compuesto **9a** para producir el compuesto de fórmula (**1a**)



caracterizado porque L, R², R³, y R⁶ tienen los mismos significados que los definidos en la reivindicación 1, y PG³ es un grupo amino protector.