

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 247**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01) **A61P 37/02** (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 487/08** (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)
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/EP2022/068212**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2023** **WO23275333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2022** **E 22741485 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 4192812**

54 Título: **Inhibidores de 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/EP2022/065437

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.01.2025

73 Titular/es:

ZEDIRA GMBH (100.00%)
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 2 994 247 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 transglutaminasas

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

Antecedentes de la invención

Las transglutaminasas forman parte de la clase de las transferasas y de acuerdo con la nomenclatura de la CE se designan correctamente como "proteína-glutamina: amina γ -glutamyl transferasas" (CE 2.3.2.13). Unen el grupo ϵ -amino del aminoácido lisina y el grupo γ -glutamyl del aminoácido glutamina formando un enlace isopéptido mientras se libera amoníaco. En ausencia de aminos adecuadas y/o en determinadas condiciones, puede producirse una desamidación de la glutamina, dando como resultado el ácido glutámico correspondiente.

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

Sin embargo, 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 pacientes susceptibles, el epitelio intestinal se destruye sucesivamente tras la ingesta de alimentos que contienen gluten, lo que da como resultado una absorción reducida de nutrientes, lo que a su vez tiene un gran impacto en los pacientes afectados y se asocia, por ejemplo, con 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 con 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 lo tanto, los inhibidores de la transglutaminasa tisular son adecuados para usarse como agentes activos para medicación.

Otro grupo muy importante de indicaciones de los inhibidores de la transglutaminasa tisular son los trastornos fibróticos. Los trastornos fibróticos se caracterizan por la acumulación de proteínas de la matriz extracelular entrecruzadas. 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 tratan con los compuestos divulgados.

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

Tse et al. (*J. Med. Chem.* 2020, 63, 11585–11601) informan sobre la sustitución de residuos de fenilo por bioisósteros no clásicos, como el cubano y el biciclo[1.1.1]pentano (BCP), en compuestos de triazolopirazina contra la malaria para alterar la solubilidad del compuesto y la estabilidad metabólica. Los autores evaluaron además la actividad antiplasmodial *in vitro* de triazolopirazinas modificadas bioisotéricas contra la cepa 3D7 de *P. falciparum*. La sustitución del fenilo por residuos heterocíclicos saturados bioisotéricos dio como resultado una pérdida completa de actividad. Los residuos de adamantilo, así como otros derivados enjaulados de hidrocarburos, condujeron a una potencia hasta 2 a 9 veces menor que la de los correspondientes compuestos de fenil triazolopirazina. Por el contrario, se lograron potencias más altas reemplazando el fenilo con isómeros 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 se puede predecir con precisión y que primero se debe probar una gama considerable de posibles bioisósteros para identificar un reemplazo adecuado que conduzca a las propiedades deseadas de una molécula determinada.

Subbaiah et al. (*J. Med. Chem.* 2021, 64, 19, 14046–14128) informan sobre los bioisósteros del anillo de fenilo en la optimización de plomo y el diseño de fármacos. Se observa que el reemplazo del anillo de fenilo bioisotérico con restos heterocíclicos y carbocíclicos puede conducir a una mayor potencia, solubilidad y estabilidad metabólica al tiempo que reduce la lipofiliidad, la unión a proteínas plasmáticas, el potencial de fosfolipidosis y la inhibición de las enzimas del citocromo P450 y el canal hERG. Sin embargo, este efecto depende en gran medida de las propiedades del propio compuesto y del objetivo al que se dirige.

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

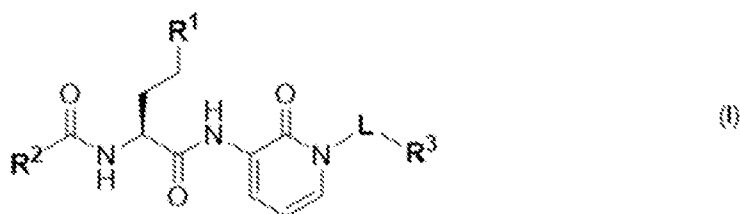
El objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores novedosos, muy probablemente irreversibles, de transglutaminasas, en particular transglutaminasa 2, y métodos para la síntesis de dichos inhibidores, así como varios usos de estos inhibidores.

Dicho objetivo se resuelve mediante las enseñanzas técnicas de las reivindicaciones independientes. Otras modalidades, aspectos y detalles ventajosos de la invención se desprenden de las reivindicaciones dependientes, de la descripción y de los ejemplos.

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

Preferiblemente, dicho resto de ojiva química se selecciona particularmente de ojivas irreversibles tales como cetoéster α,β -insaturado, cetoamida α,β -insaturada y sulfona α,β -insaturada. Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores selectivos de la transglutaminasa 2.

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



donde

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

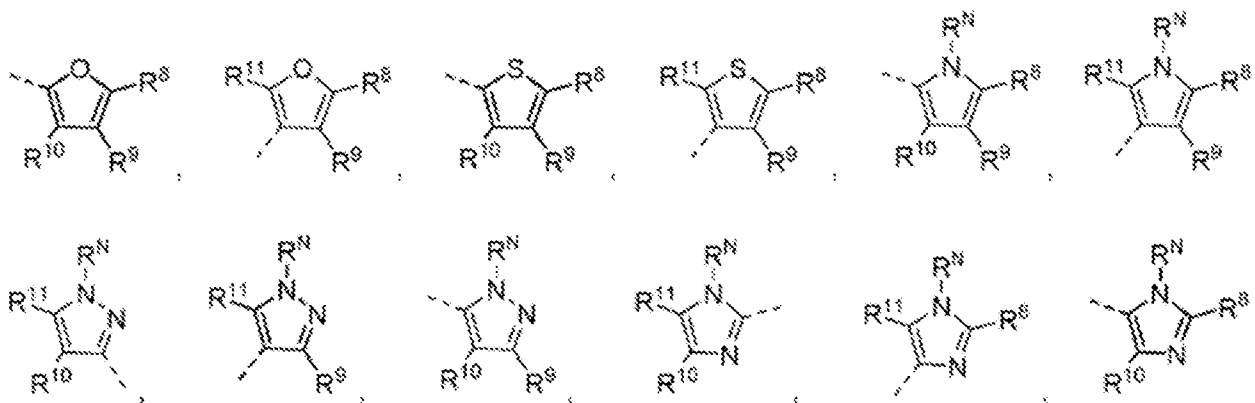
L^1 representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$;

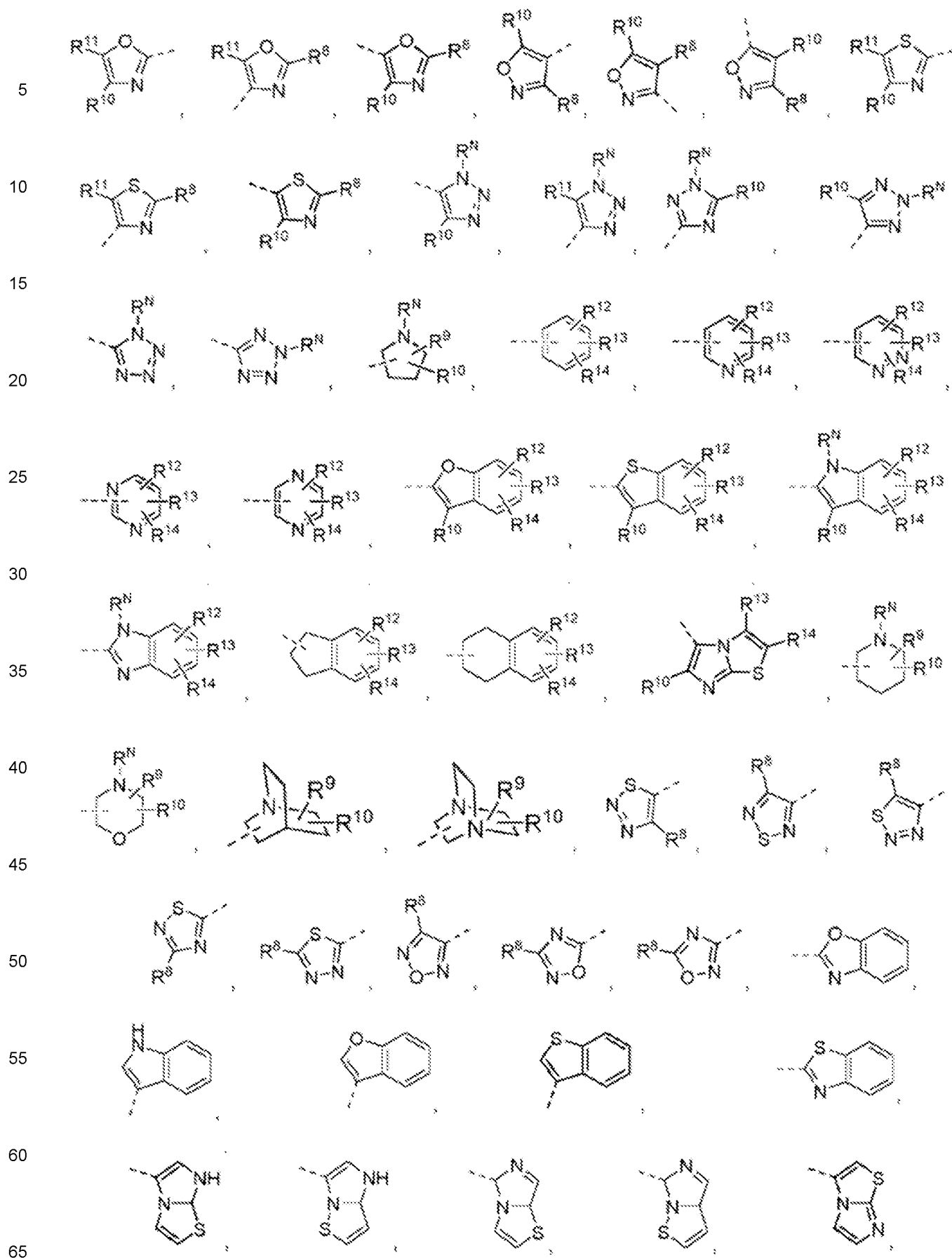
L^2 representa un enlace, $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$,

R^1 representa

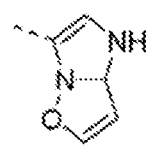
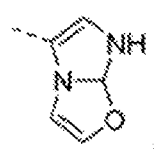


R^2 representa

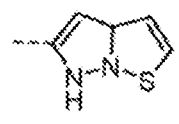
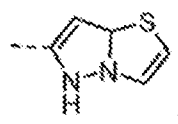
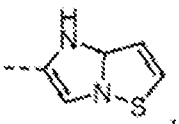
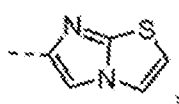




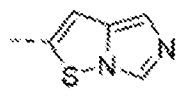
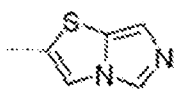
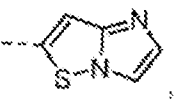
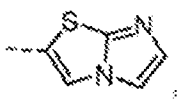
5



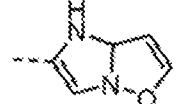
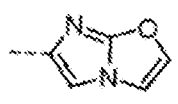
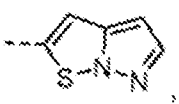
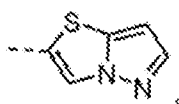
10



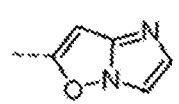
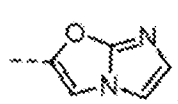
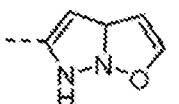
15



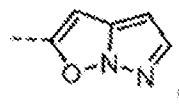
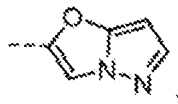
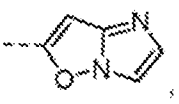
20



25



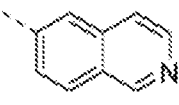
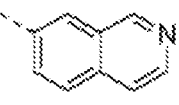
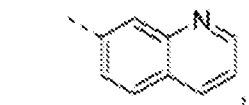
30



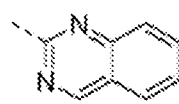
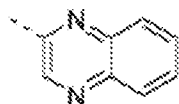
35



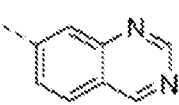
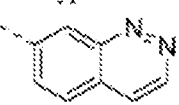
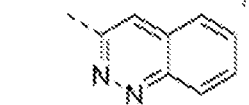
40



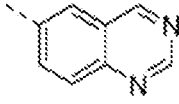
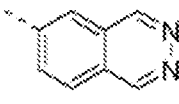
45



50

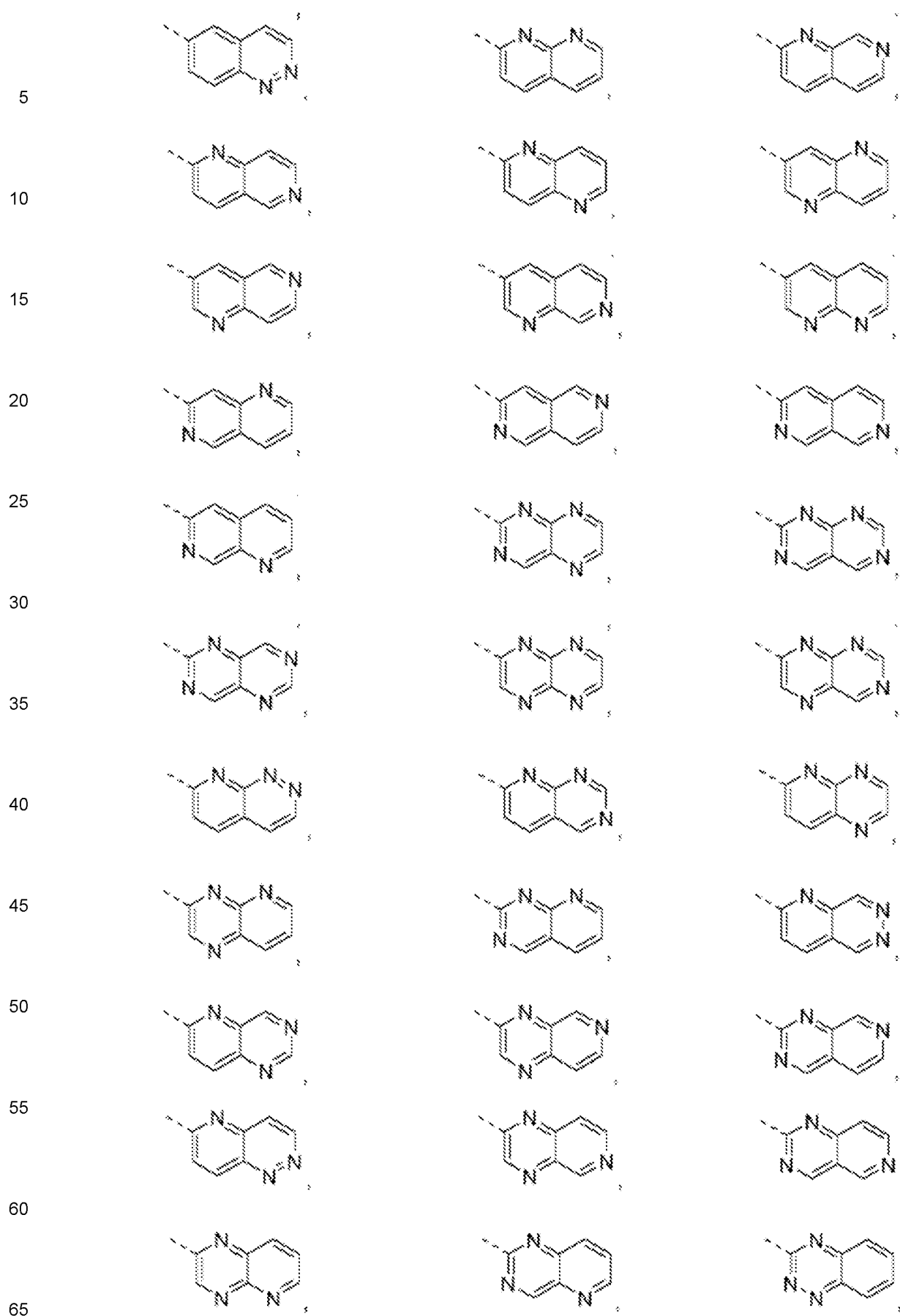


55

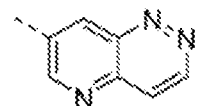


60

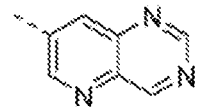
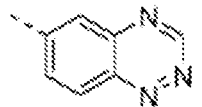
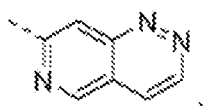
65



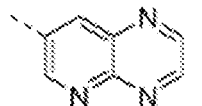
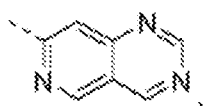
5



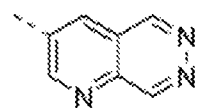
10



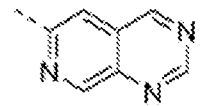
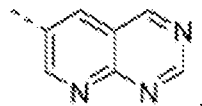
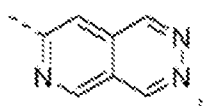
15



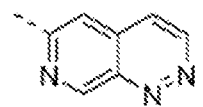
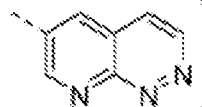
20



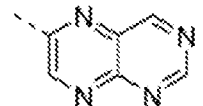
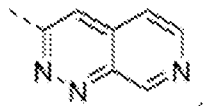
25



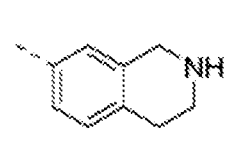
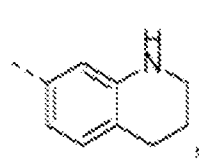
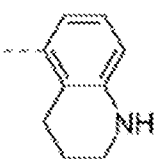
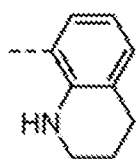
30



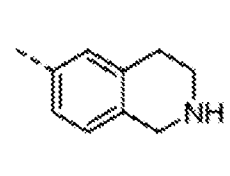
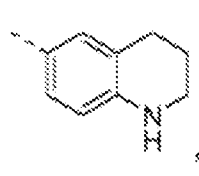
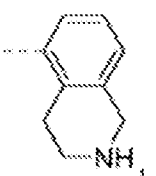
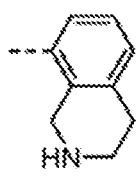
35



40

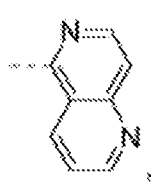
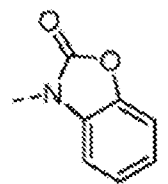
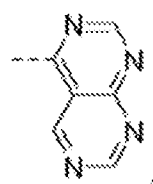


45



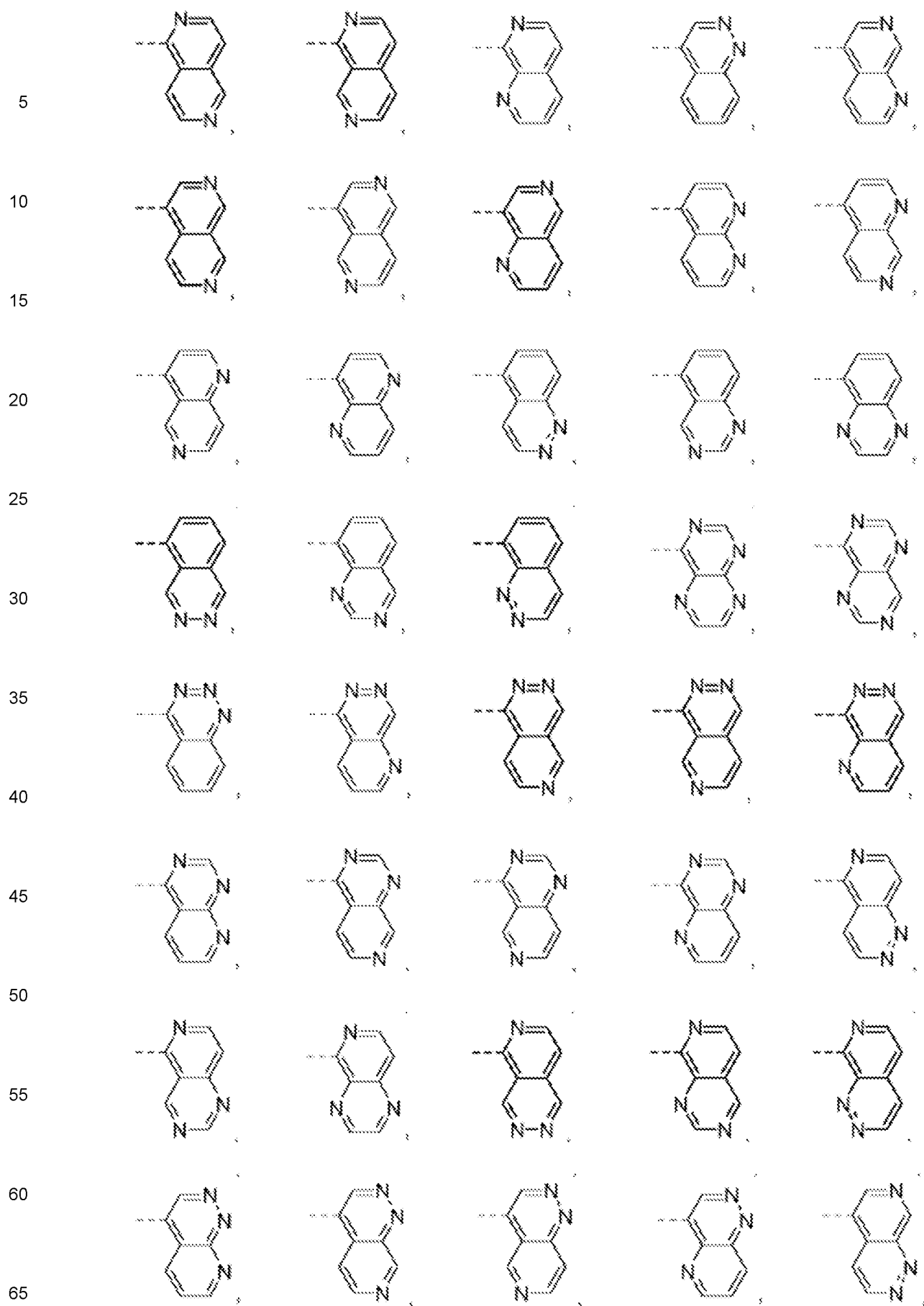
50

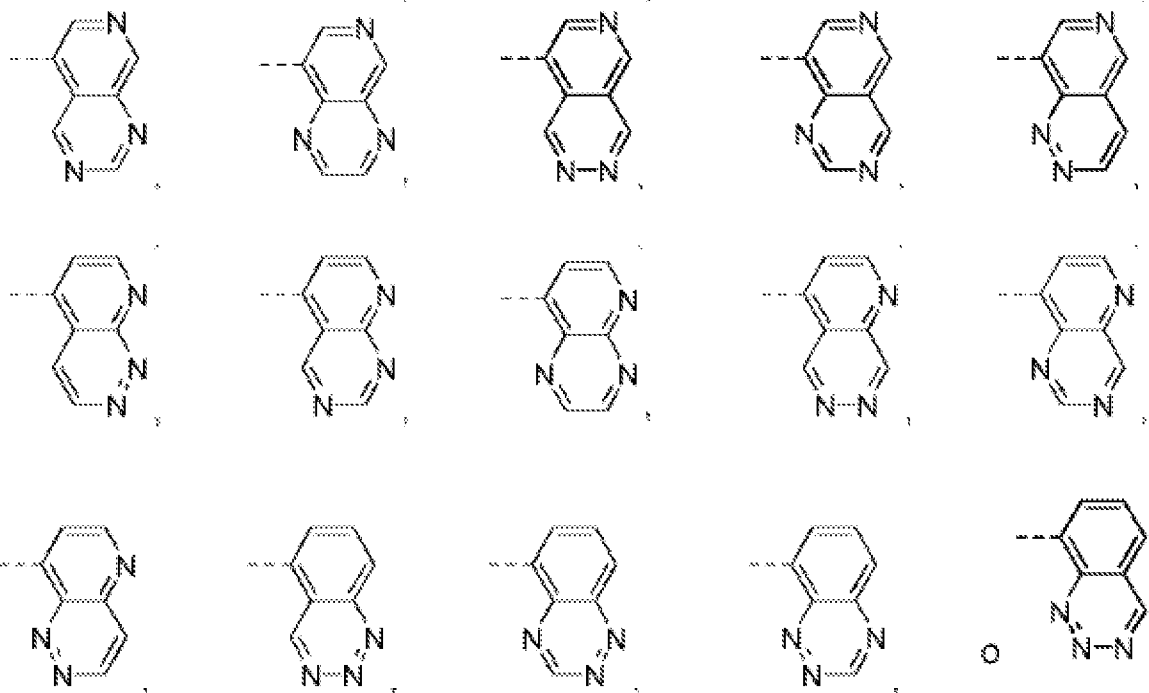
55



60

65





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

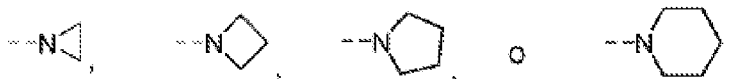
R^3 representa biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, 4-homoisotwistilo, adamantilo, diamantilo o hexametilentetraminilo y los residuos antes mencionados contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces 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, -NHCOC₂H₅CF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂CHF₂, -NHSO₂CF₃, o -NHSO₂CH₂CF₃;

R^4 representa - R^5 , -OR⁵ o -NR⁶R⁷;

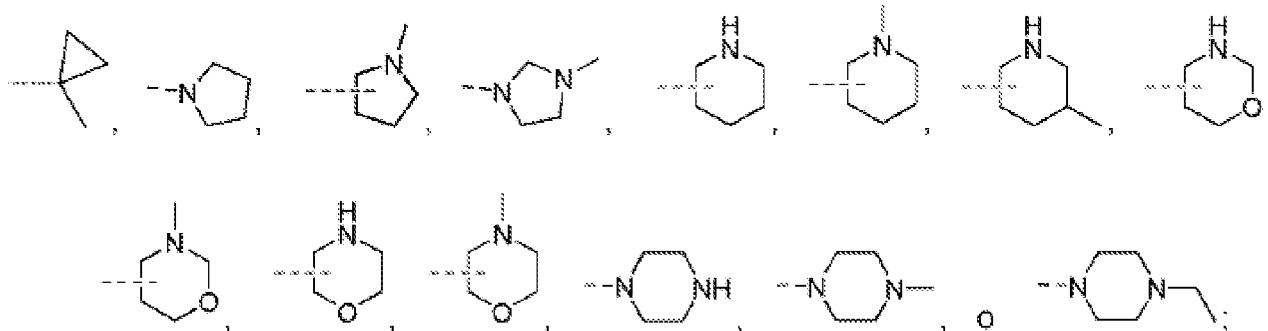
R^5 representa -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -CH₂CH=C(CH₃)₂, -CH₂CH=CHCH₂CH₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂OCH₂CH₃;

R^6 y R^7 representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -CH₂CH=C(CH₃)₂, -CH₂CH=CHCH₂CH₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, o -NR⁶R⁷ representa

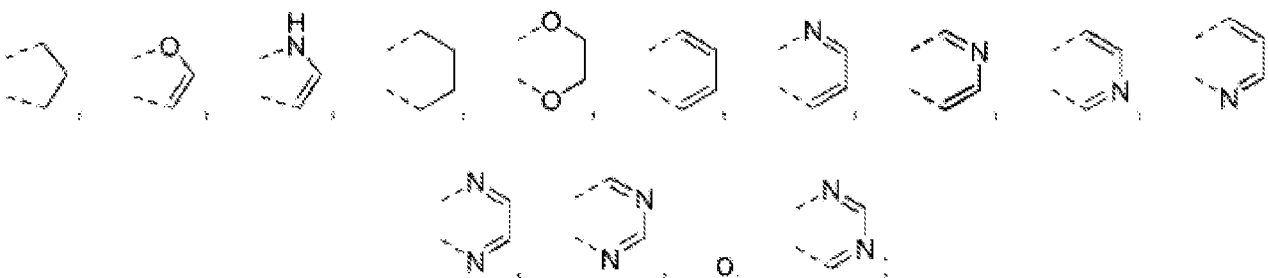


R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂OH, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH₂-ciclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-ciclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -

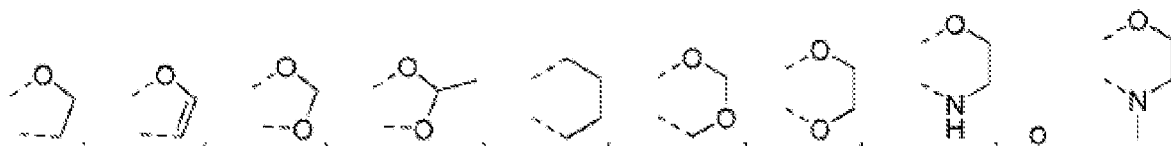
COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-ciclo-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-ciclo-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 R⁸ y R⁹ o R⁹ y R¹⁰ pueden formar juntos uno de los siguientes anillos de cinco o seis miembros:



o R¹² y R¹³ o R¹³ y R¹⁴ pueden formar juntos uno de los siguientes anillos de cinco o seis miembros;



R^N representa -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -CO-ciclo-C₃H₅, -CO-ciclo-C₄H₇, -CO-ciclo-C₅H₉, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂Ph, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂-ciclo-C₃H₅, o -SO₂C(CH₃)₃;

R^{N1} representa -H, -CH₃, o -CH₂CH₃;

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 este.

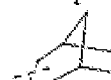
Los inventores han descubierto que los inhibidores reversibles de fórmula (I) divulgados en el presente documento que tienen un residuo bicíclico puenteado R³ exhiben una mayor potencia que los compuestos de la técnica anterior. En particular, se demuestra en el presente documento que los compuestos inventivos tienen una actividad inhibitoria mejorada en comparación con los compuestos conocidos que llevan restos aromáticos R³ en lugar de residuos bicíclicos puenteados. Para demostrar la inventiva de los compuestos de la presente solicitud, se sintetizaron y probaron compuestos conocidos del documento US 9,434,763 B2 (Referencia 2 (ZED1227), Referencia 3 (A8 del documento US 9,434,763 B2), y Referencia 5) como compuestos de referencia en comparación con los compuestos más similares de la presente solicitud. Hasta este punto, los datos de inhibición se determinaron utilizando el ensayo de transamidación

fluorescente clásico (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. Features of ZED1227: The First-In-Class Tissue Transglutaminase Inhibitor Undergoing Clinical Evaluation for the Treatment of Celiac Disease. *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 el documento US 9,434,763 B2, particularmente, el compuesto A8, que se indica en el presente documento como Referencia 3. Es digno de mención que los valores de IC₅₀ de los compuestos A8 publicados en el documento US 9,434,763 B2 no se pueden comparar a los datos actuales, basándose en un ensayo de isopeptidasa fluorogénica. Medido en el ensayo DCC, Ref. 2 (IC₅₀ = 53 nM) es 80 veces más potente en comparación con la Ref. 3 (IC₅₀ = 4,268 nM).

Por lo tanto, los compuestos inventivos de fórmula (I) clasificados como "A" mostraron eficacias de aproximadamente 250 veces mayores en comparación con la Ref. 3 (A8). El mismo argumento se aplica a la Ref. 5 que, excepto en el grupo feniletilo, es idéntico al compuesto **III-83**. Ref. 5 es más de 25 veces menos potente en comparación con el compuesto **III-83** como se desprende de la Tabla 1.

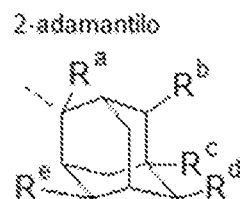
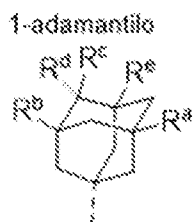
Este hallazgo fue particularmente sorprendente ya que un experto no habría esperado una actividad inhibidora mejorada de los compuestos de la invención que llevan un residuo bicíclico puenteado sobre los compuestos de la técnica anterior que llevan residuos aromáticos, ya que es de conocimiento común que los grupos bicíclicos puenteados o los grupos cicloalquilo puenteados son bioisómeros no clásicos del grupo fenilo, de modo que un experto sólo esperaría obtener un compuesto que tuviera propiedades fisicoquímicas y biológicas similares, incluida actividad inhibidora, al reemplazar un grupo fenilo con un grupo bicíclico puenteado. Como los restos aromáticos mostraron una menor potencia, no se consideraría que los grupos cicloalquilo puenteados mejoraran las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los compuestos.

Los residuos 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]decano, biciclo[3.3.3]undecilo, 4-homoisotwistilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, diamantilo y hexametilentetraminilo utilizados en el presente documento, tienen 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]decano	biciclo[3.3.3]undecilo
		
4-homoisotwistilo	adamantilo	diamantilo
		
hexametilentetraminilo		
		

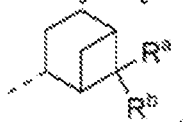
y los residuos mencionados anteriormente contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces C=C tales como biciclo[2.2.1]hept-5-enilo (ver **III-66**) y/o están opcionalmente sustituidos con uno o más de R^a, R^b, R^c, R^d, y R^e.

En particular, los términos "1-adamantilo", "2-adamantilo" y "2-biciclo[3.1.1]heptilo" tienen las siguientes estructuras:



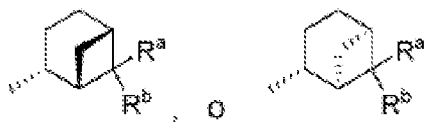
y

2-biciclo[3.1.1]heptilo



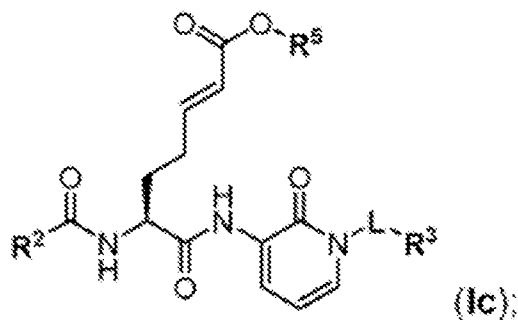
donde R^a , R^b , R^c , R^d y R^e tienen el mismo significado como se define en el presente.

Preferiblemente, el 2-biciclo[3.1.1]heptilo tiene la siguiente estructura:



donde R^a , y R^b , tienen el mismo significado como se define en el presente.

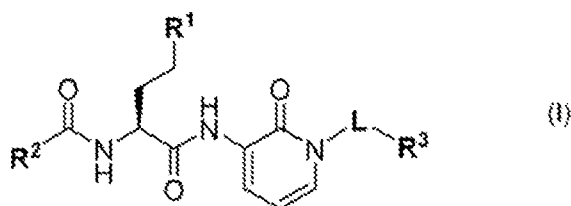
Se prefieren los compuestos de fórmula (Ic):



y L , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 tienen el mismo significado que se define en la presente para la fórmula (I).

En un aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) tiene una ojiva irreversible, tal como cetoéster α,β -insaturado, cetoamida α,β -insaturada y sulfona α,β -insaturada. Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores selectivos de la transglutaminasa 2.

Por tanto, en algunas modalidades la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



Donde

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

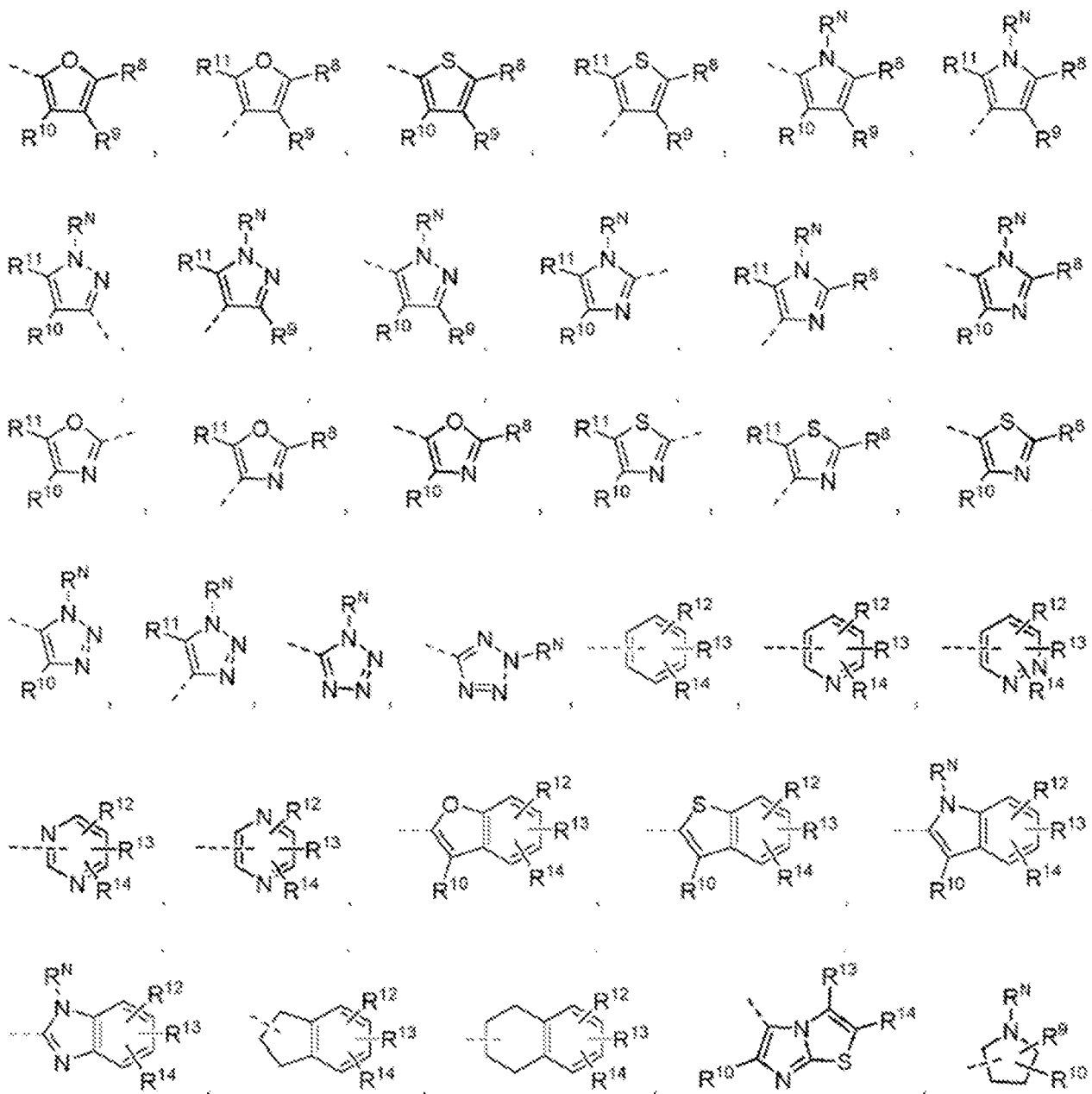
L^1 representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$;

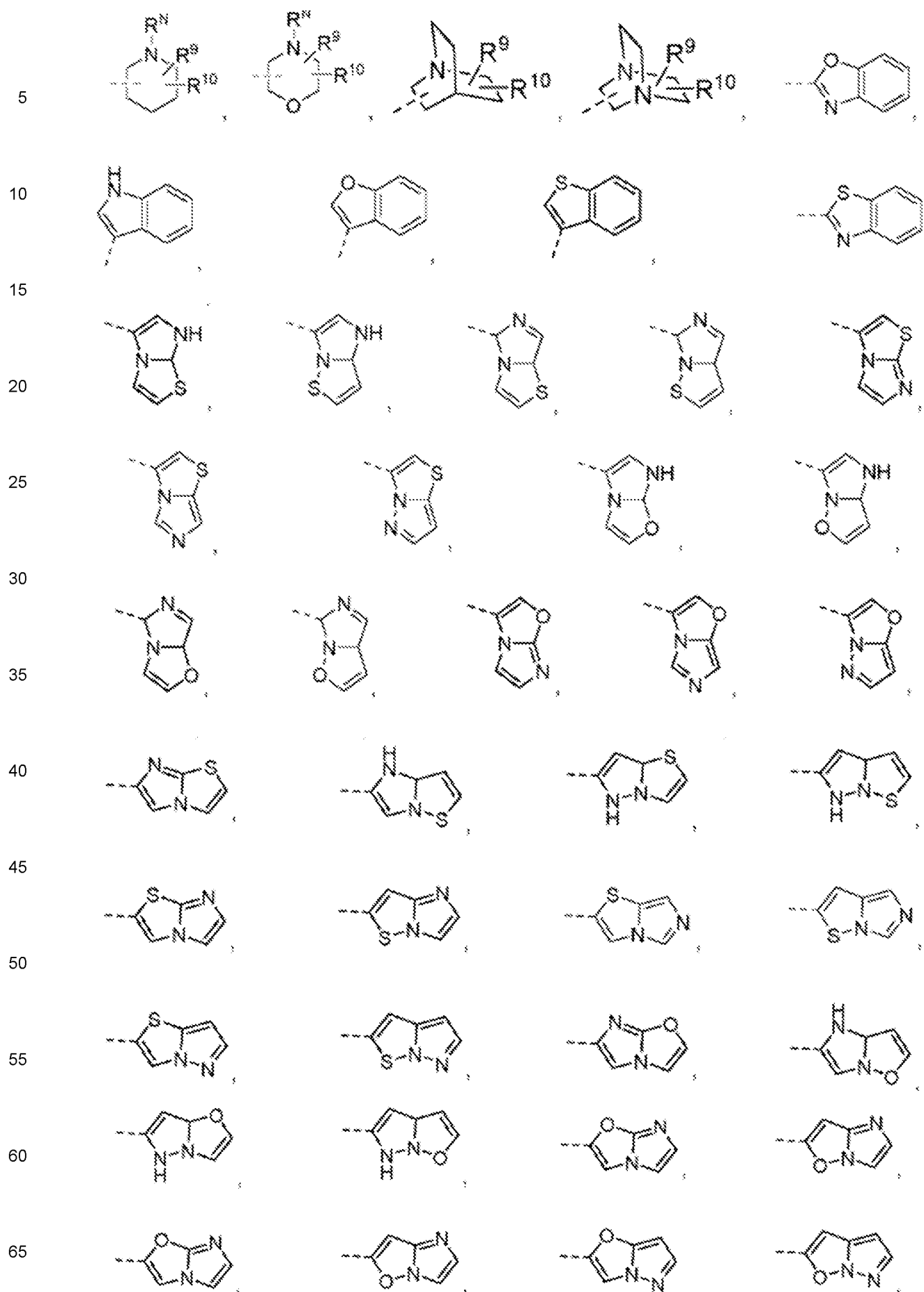
L^2 representa un enlace, $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

R^1 representa

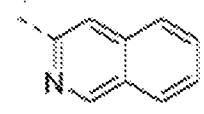


R^2 representa

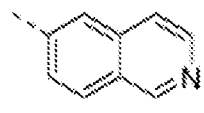
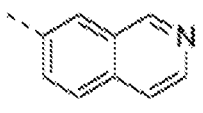
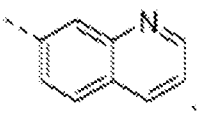




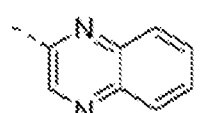
5



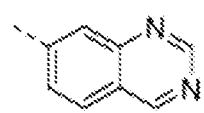
10



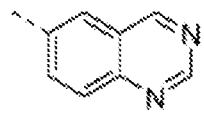
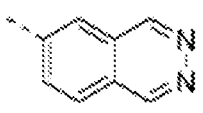
15



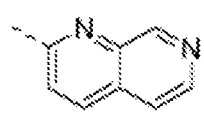
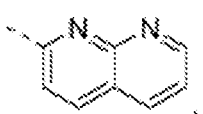
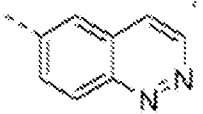
20



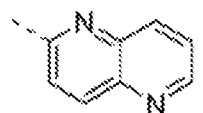
25



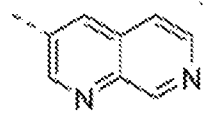
30



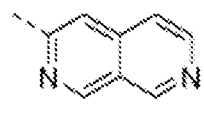
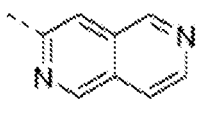
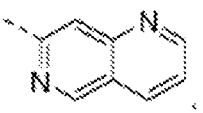
35



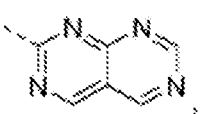
40



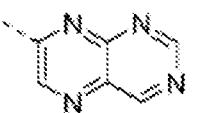
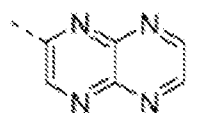
45



50



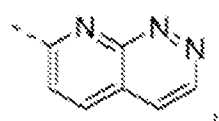
55



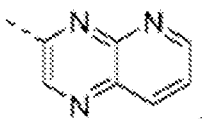
60

65

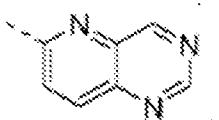
5



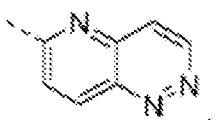
10



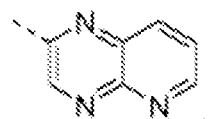
15



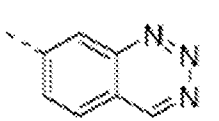
20



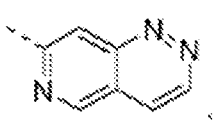
25



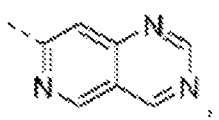
30



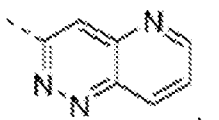
35



40



45



50



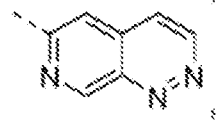
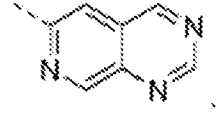
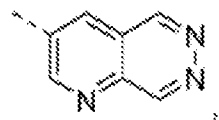
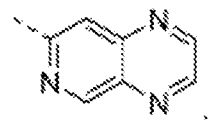
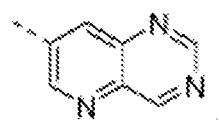
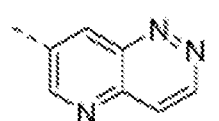
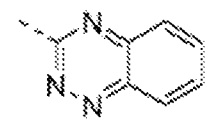
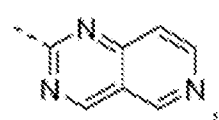
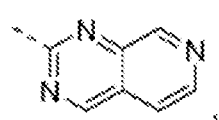
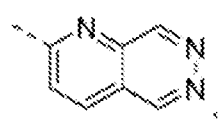
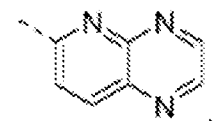
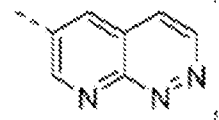
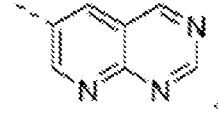
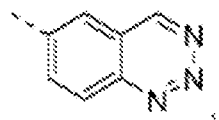
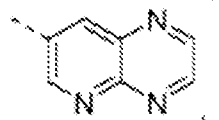
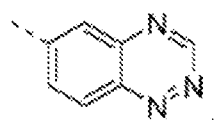
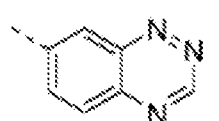
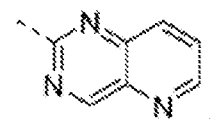
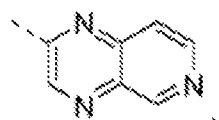
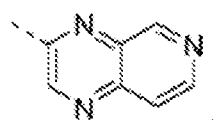
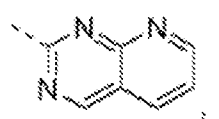
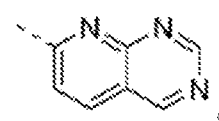
55



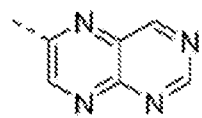
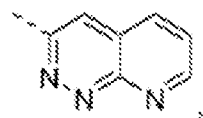
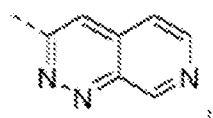
60



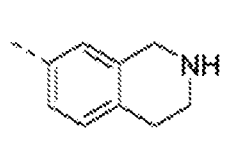
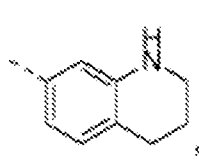
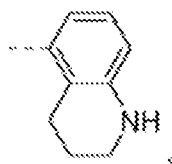
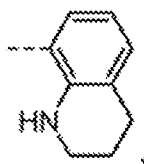
65



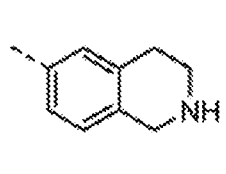
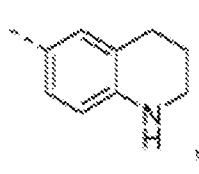
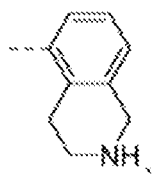
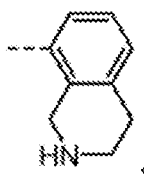
5



10

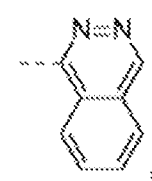
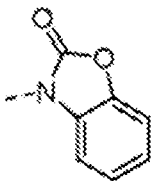
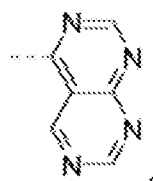


15

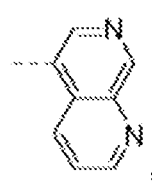
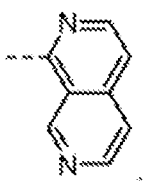
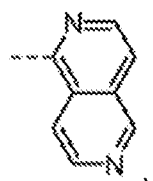


20

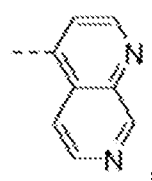
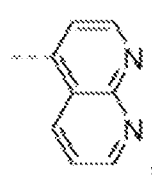
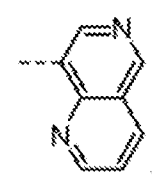
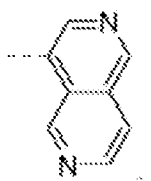
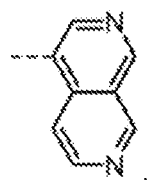
25



30



35



40

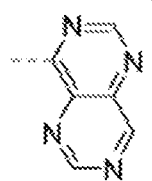
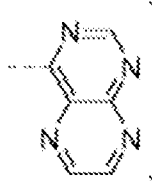
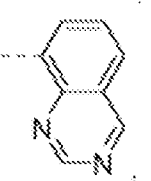
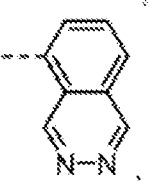
45

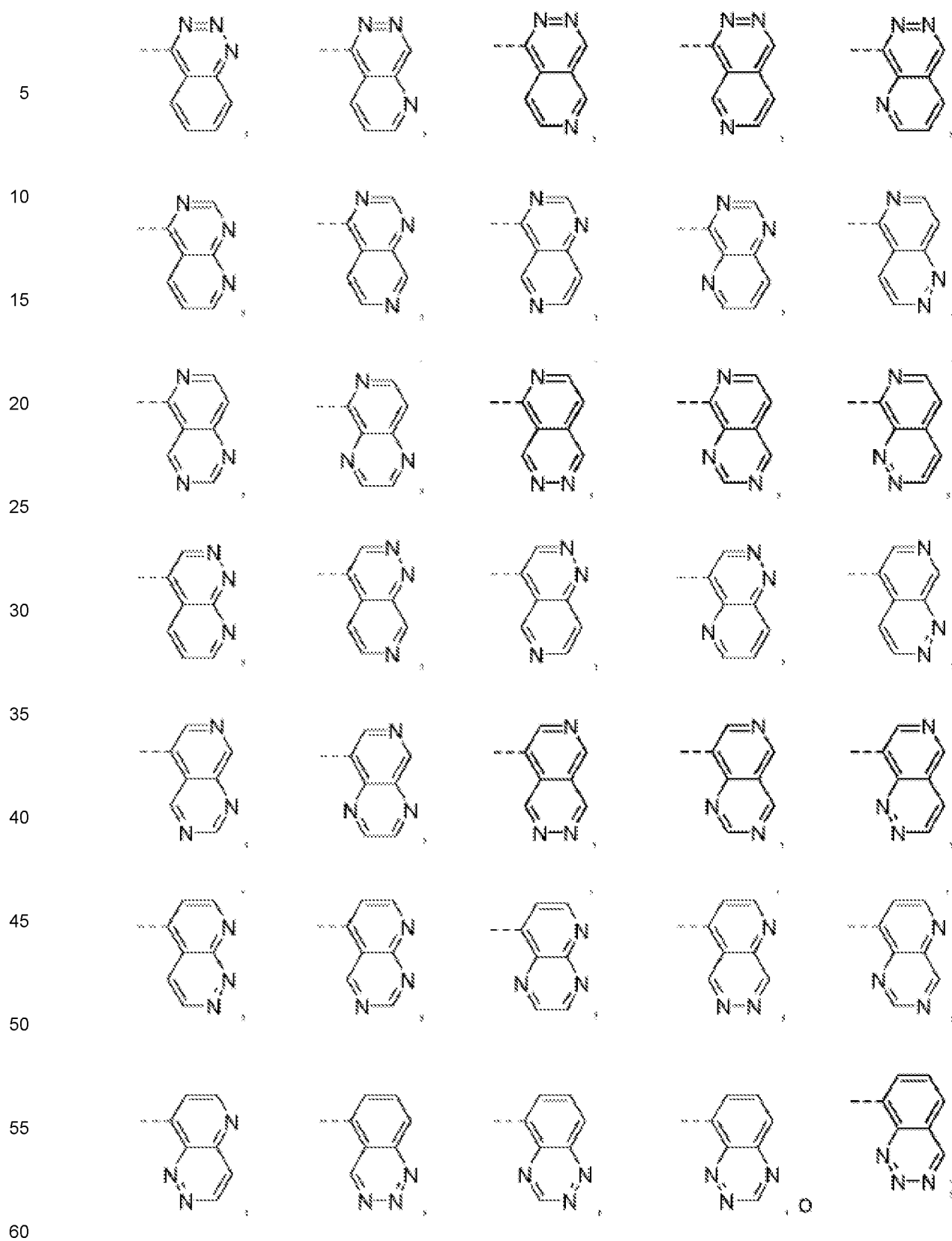
50

55

60

65





donde los residuos bicíclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9 - R^{14} y R^N ; y preferiblemente 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 residuos antes mencionados contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces C=C y/o están sustituidos por uno o más de **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^d**, y **R^e**;

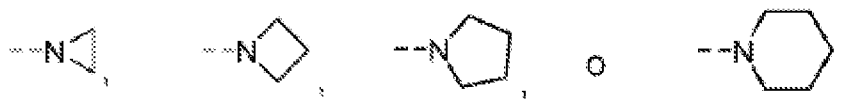
R^a, **R^b**, **R^c**, **R^d**, y **R^e** representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₅, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂C₂H₅, -CH₂CONH₂,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

R⁴ representa -**R⁵**, -**OR⁵** o -**NR⁶R⁷**;

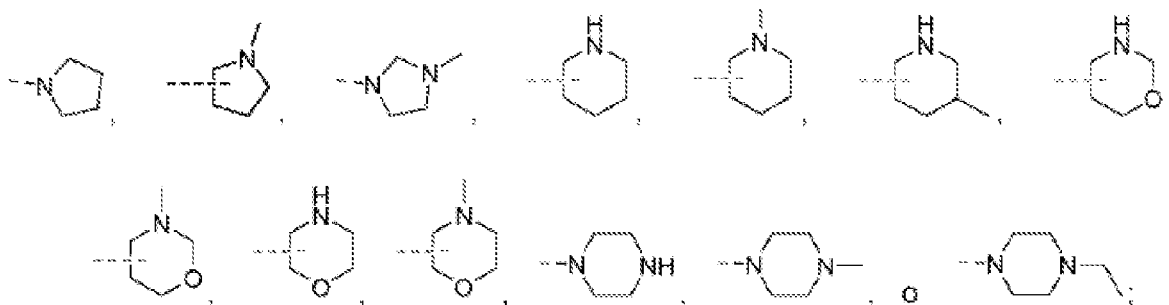
R⁵ representa -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃)₂, -CH₂CH=C(CH₃)₂, -CH₂CH=CHCH₂CH₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-Ph, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂OCH₂CH₃;

R⁶ y **R⁷** representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃)₂, -CH₂CH=C(CH₃)₂, -CH₂CH=CHCH₂CH₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, o -CH₂CH₂N(CH₃)₂,

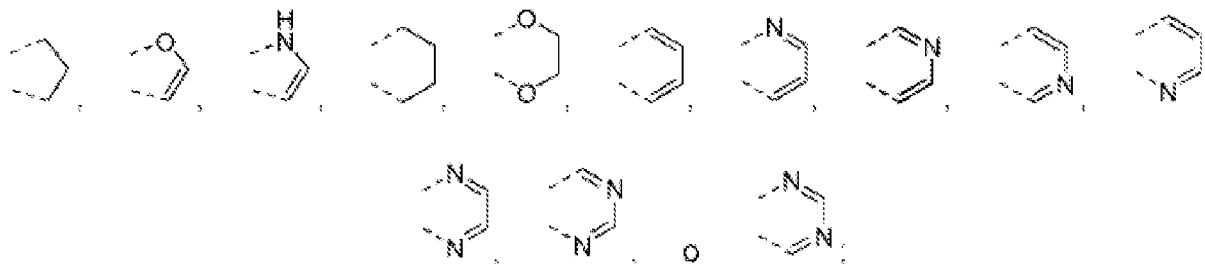
o -**NR⁶R⁷** representa



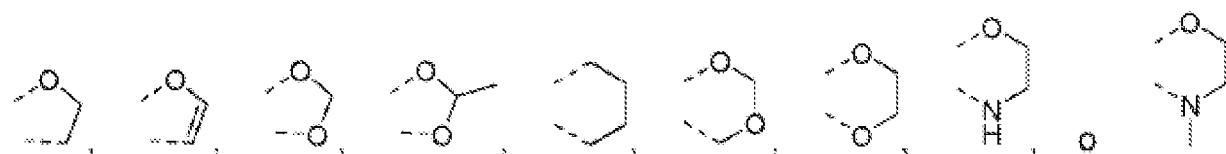
R⁸, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²**, **R¹³**, y **R¹⁴** representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH₂-ciclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-ciclo-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, -NHCOCH(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-ciclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂CF₃, -NH₂SO₂C₂H₅, -NH₂SO₂C₃H₇, -NH₂SO₂CH(CH₃)₂, -NH₂SO₂C(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 **R⁸** y **R⁹** o **R⁹** y **R¹⁰** 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;

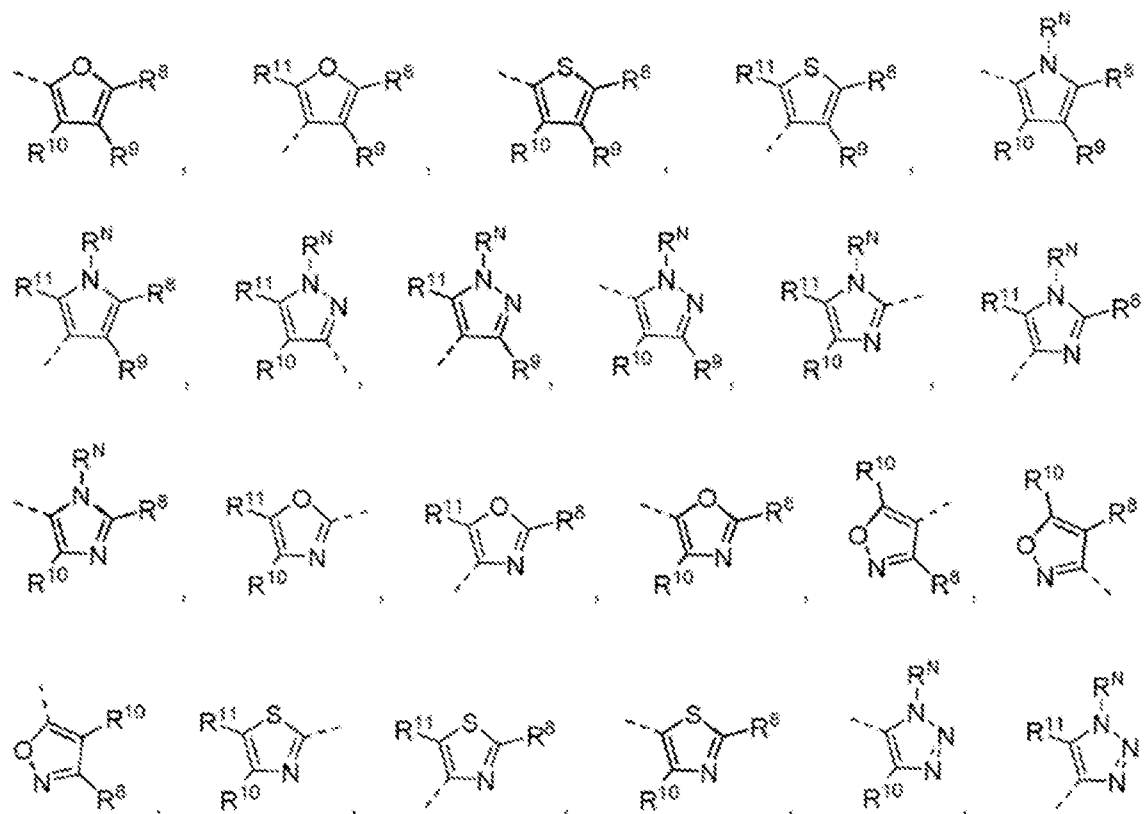


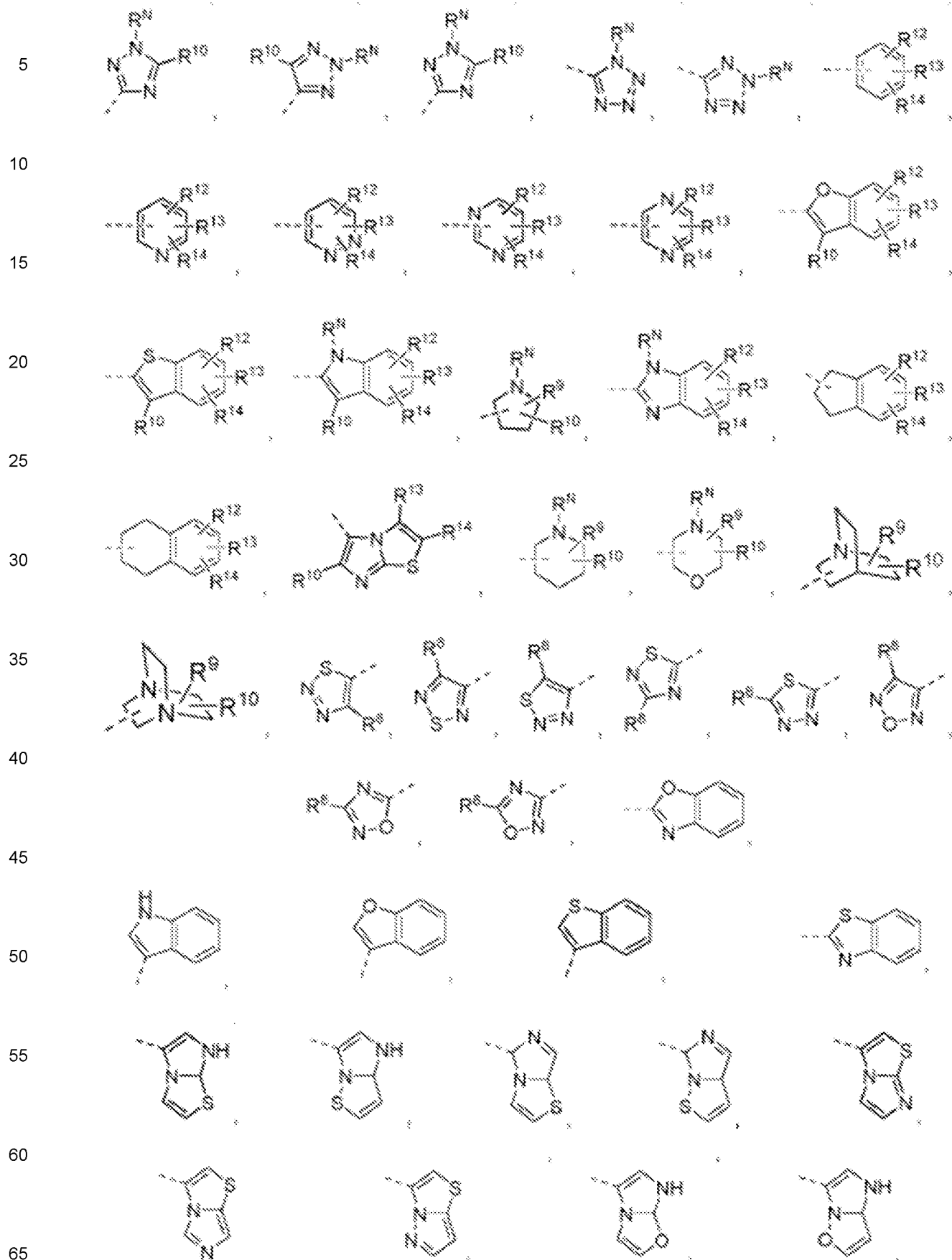
R^N representa $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$,
 $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-ciclo-C_5H_9$,
 $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$,
 $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$,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

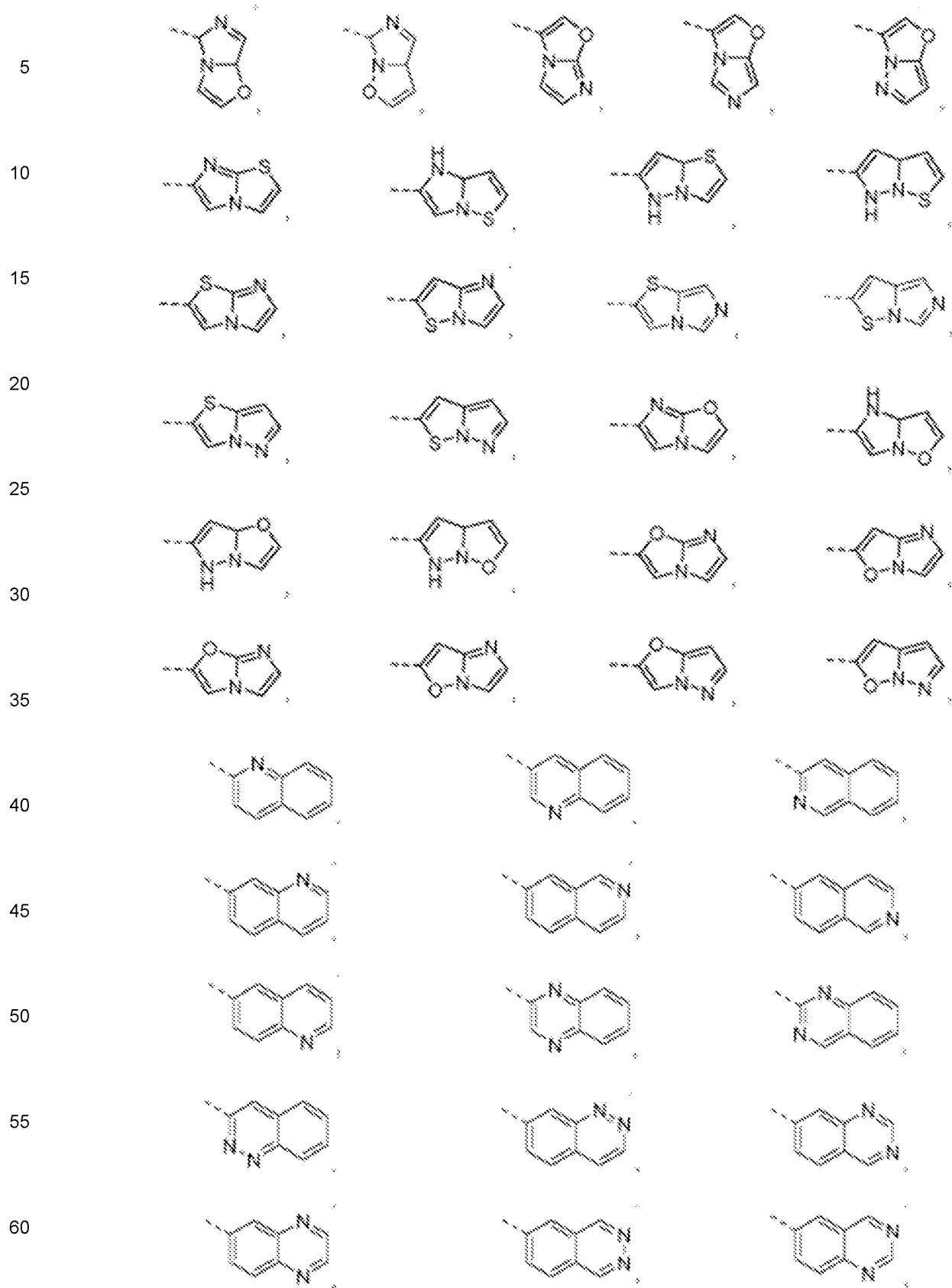
R^N representa $-H$, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$;

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

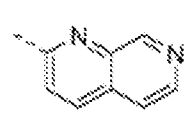
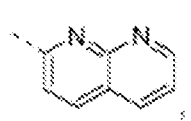
En todas las fórmulas generales divulgadas en el presente documento, R^2 representa preferiblemente



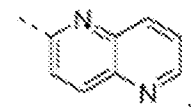




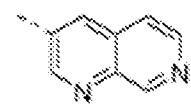
5



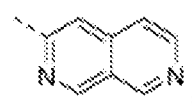
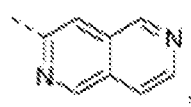
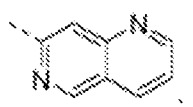
10



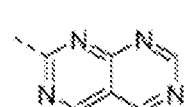
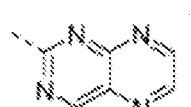
15



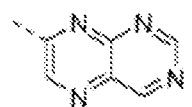
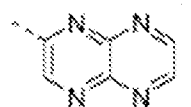
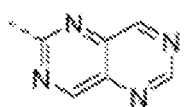
20



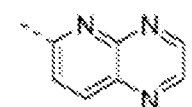
25



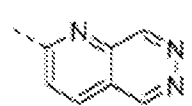
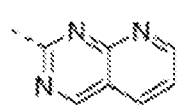
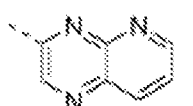
30



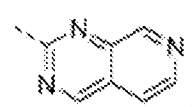
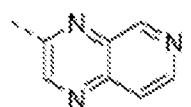
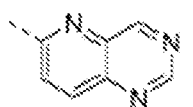
35



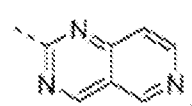
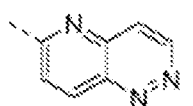
40



45



50



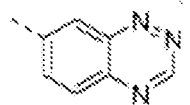
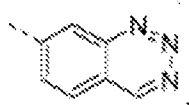
55



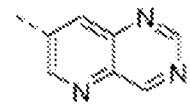
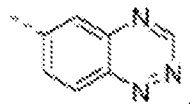
60

65

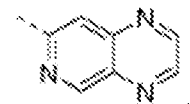
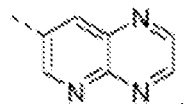
5



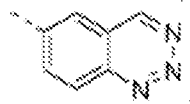
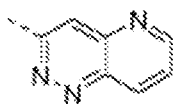
10



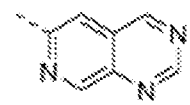
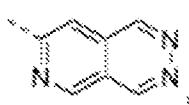
15



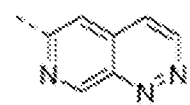
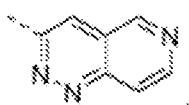
20



25



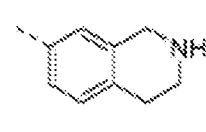
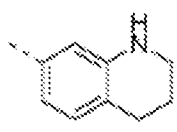
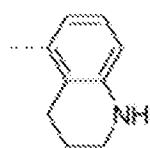
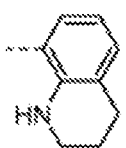
30



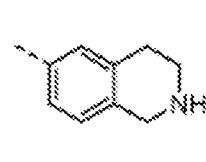
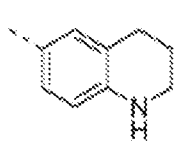
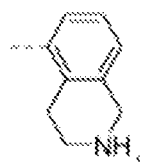
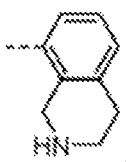
35



40

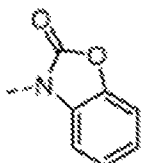


45



50

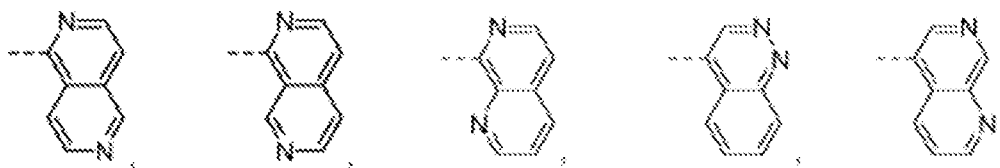
55



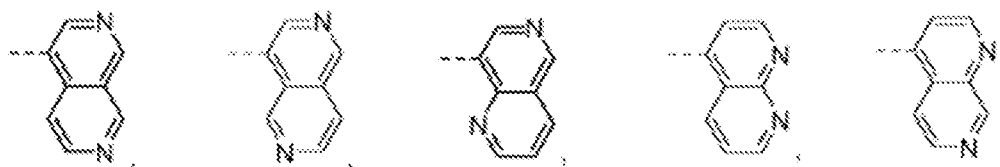
60

65

5



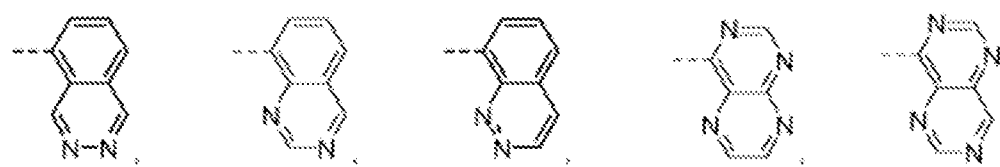
10



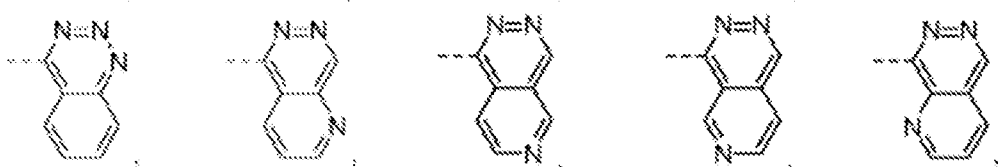
15



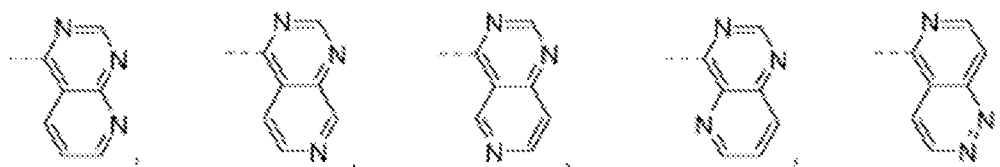
20



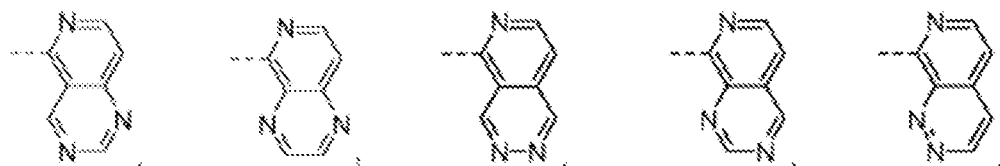
25



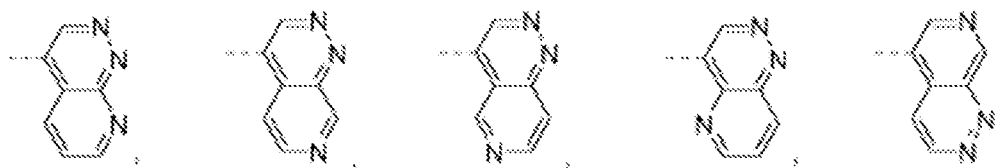
35



40



45

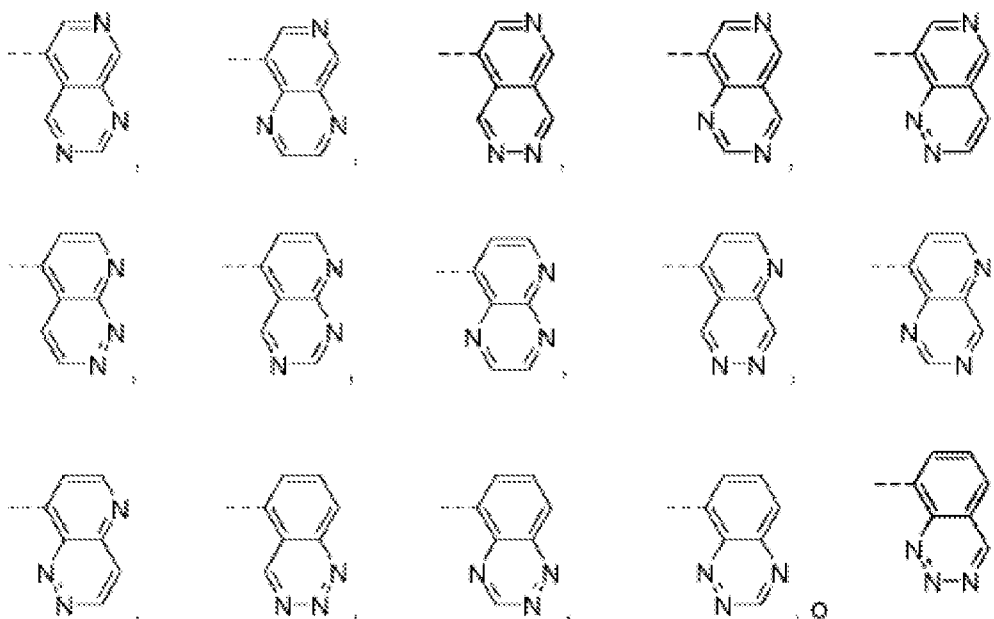


50

55

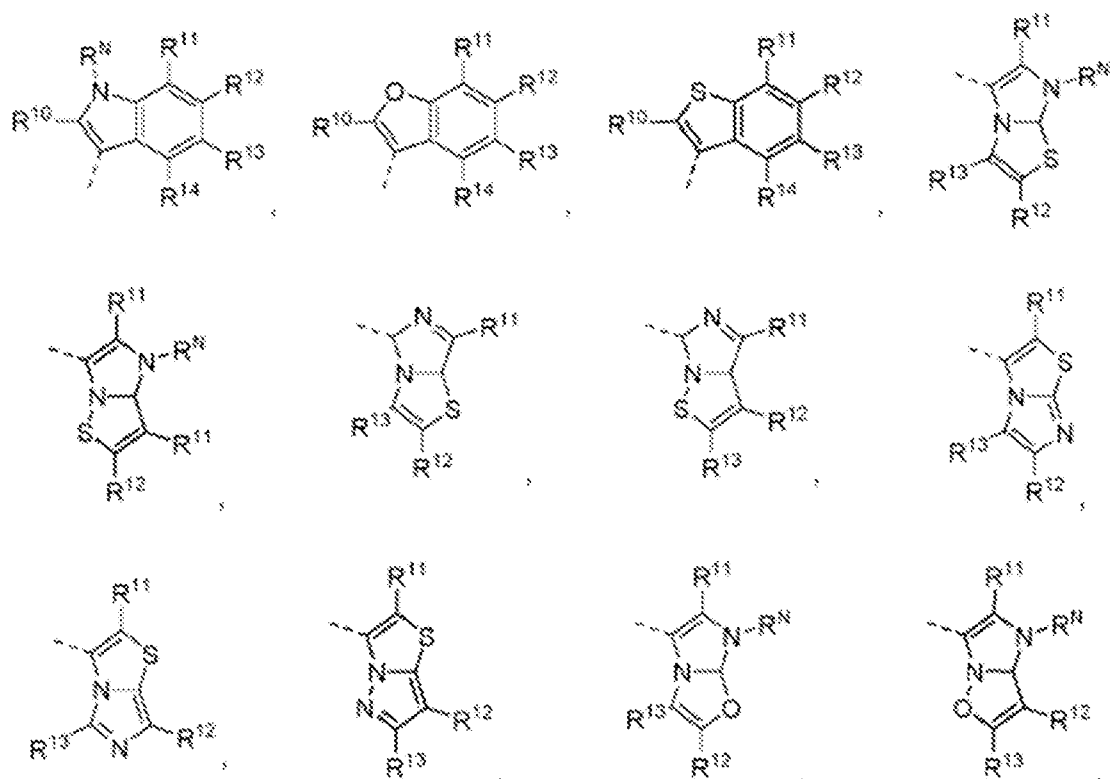
60

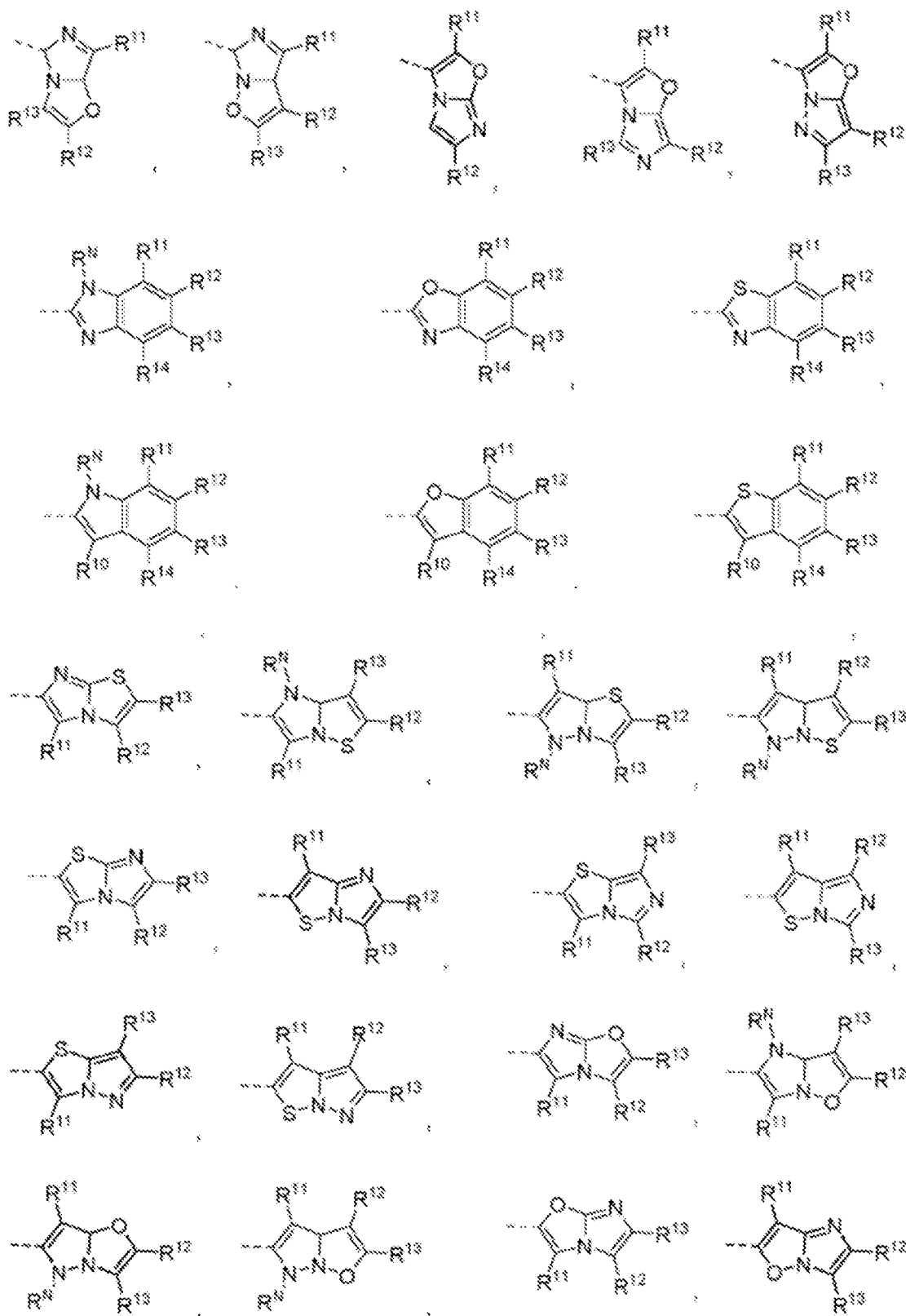
65

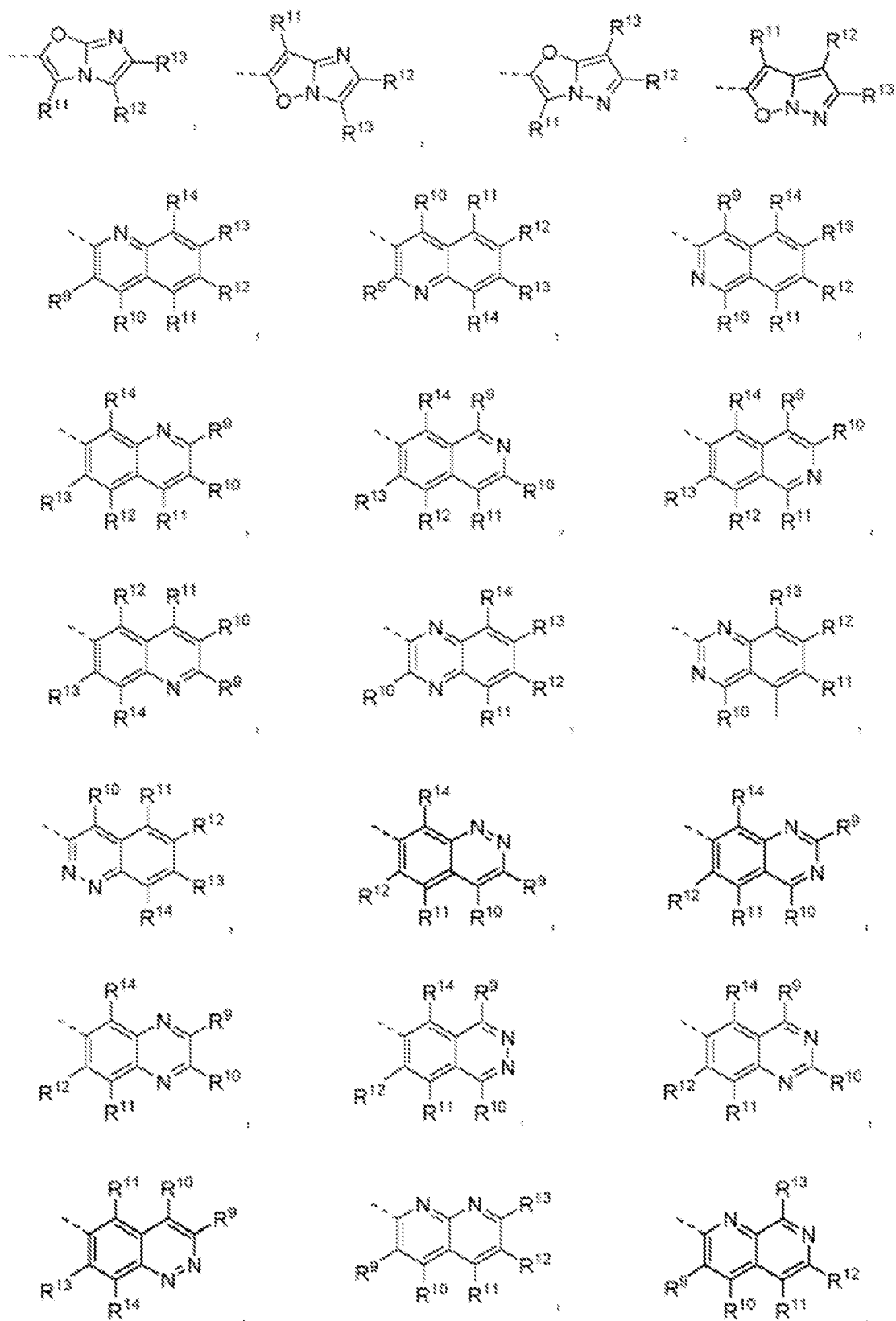


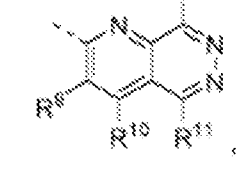
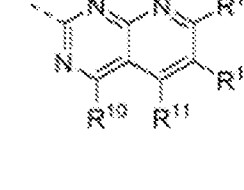
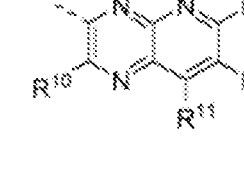
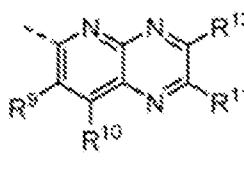
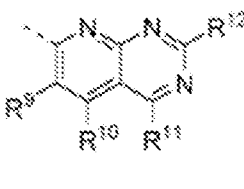
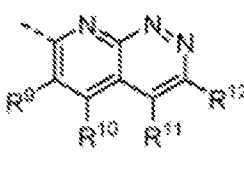
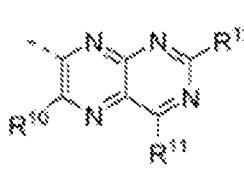
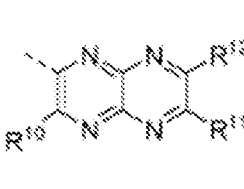
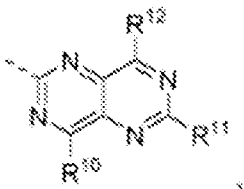
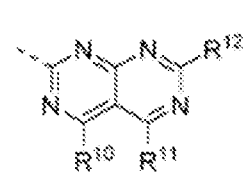
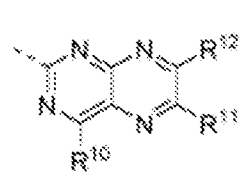
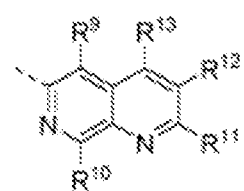
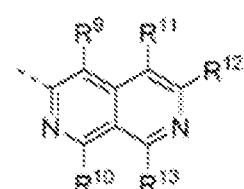
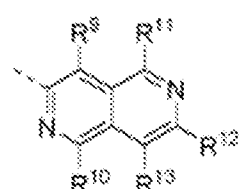
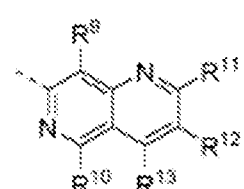
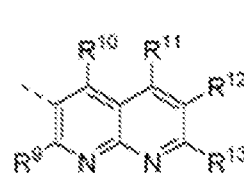
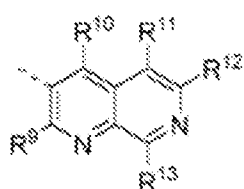
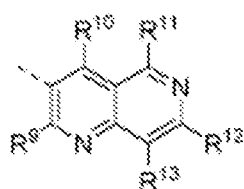
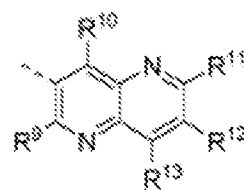
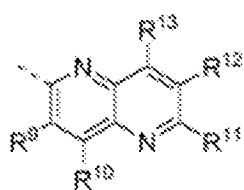
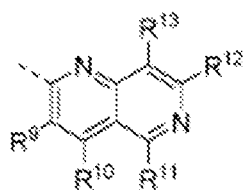
donde los residuos bicíclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9 - R^{14} y R^N ; y preferiblemente con 1 a 3 de los sustituyentes R^{11} - R^{13} y los sustituyentes R^9 - R^{14} , y R^N tienen los significados como se define en la reivindicación 1.

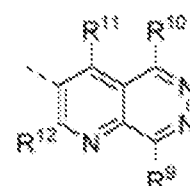
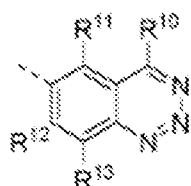
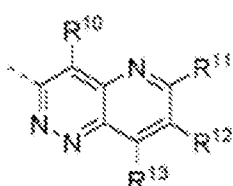
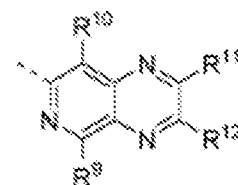
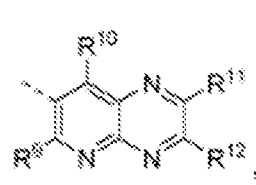
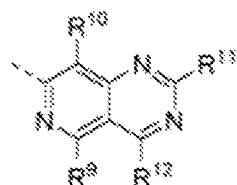
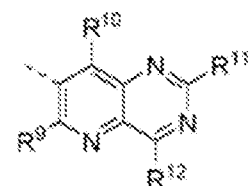
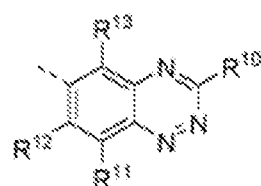
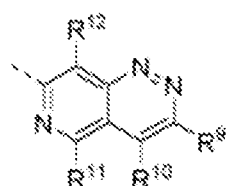
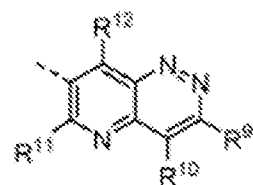
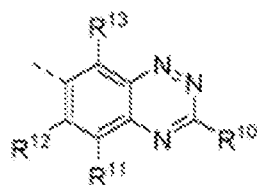
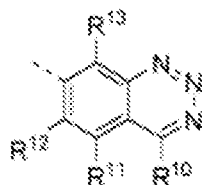
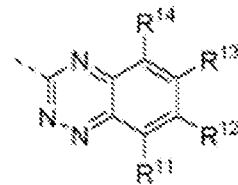
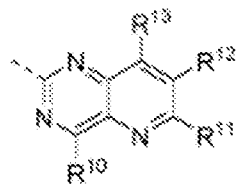
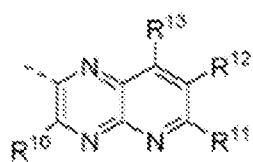
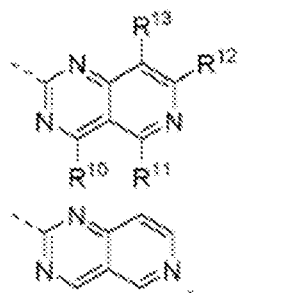
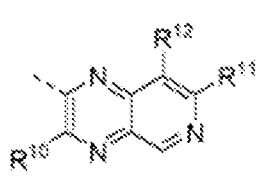
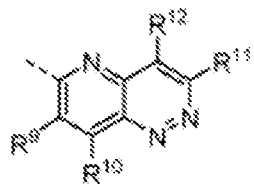
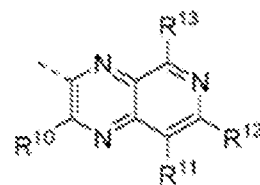
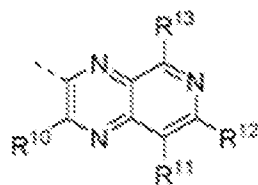
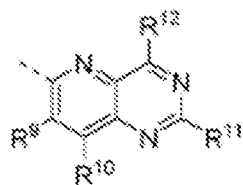
Los residuos bicíclicos no sustituidos que pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9 - R^{14} y R^N ; tienen la siguiente estructura y los sustituyentes R^9 - R^{14} y R^N tienen los significados definidos en el presente documento:

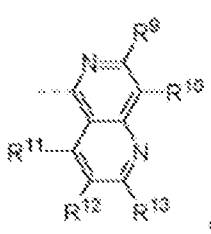
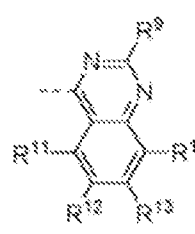
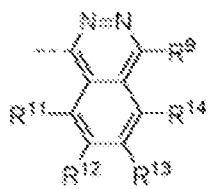
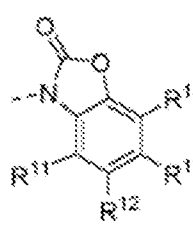
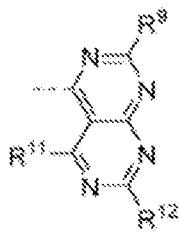
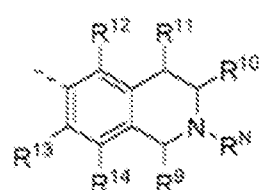
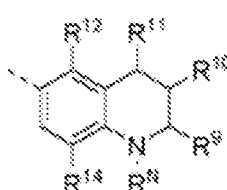
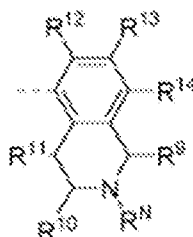
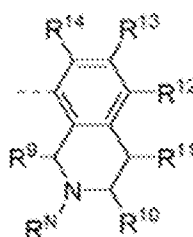
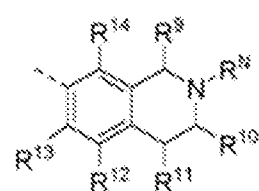
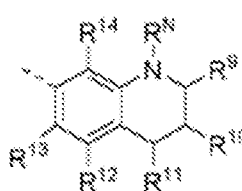
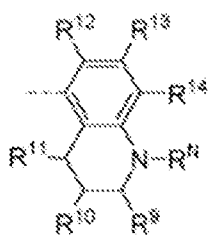
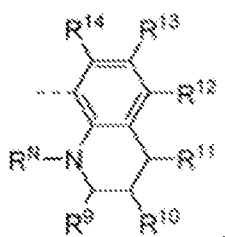
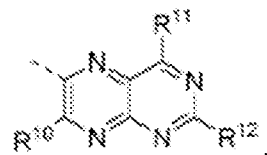
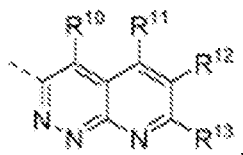
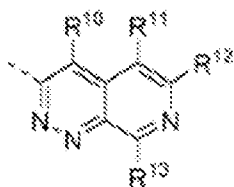
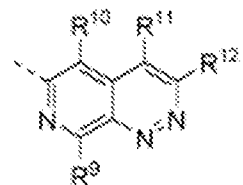
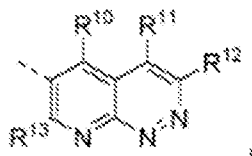
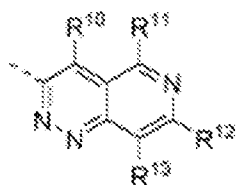
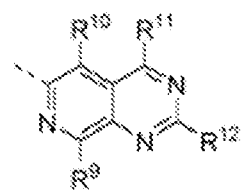
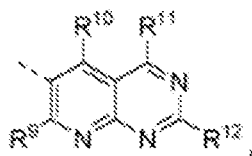
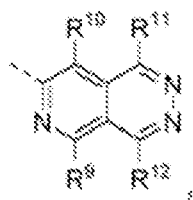


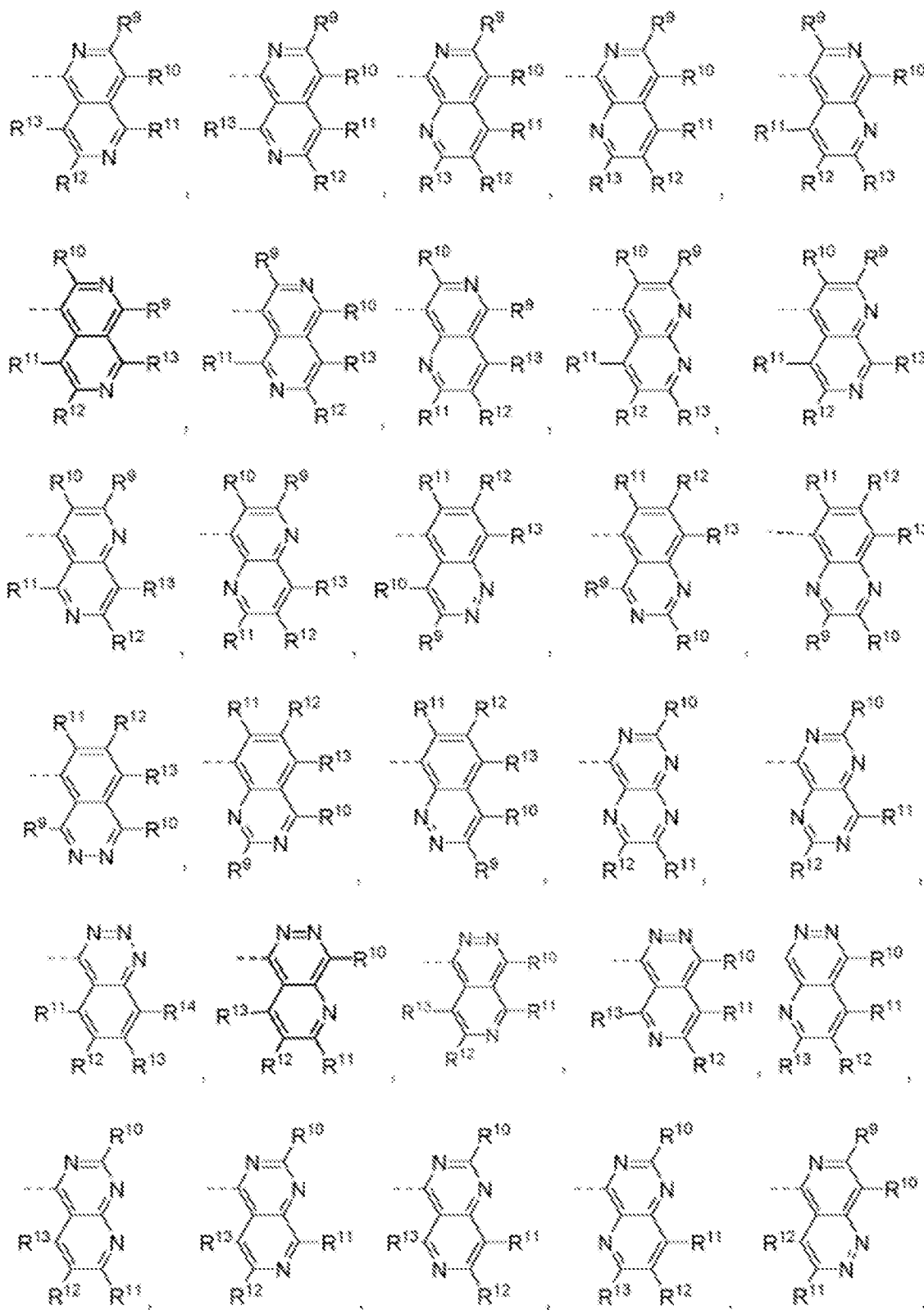


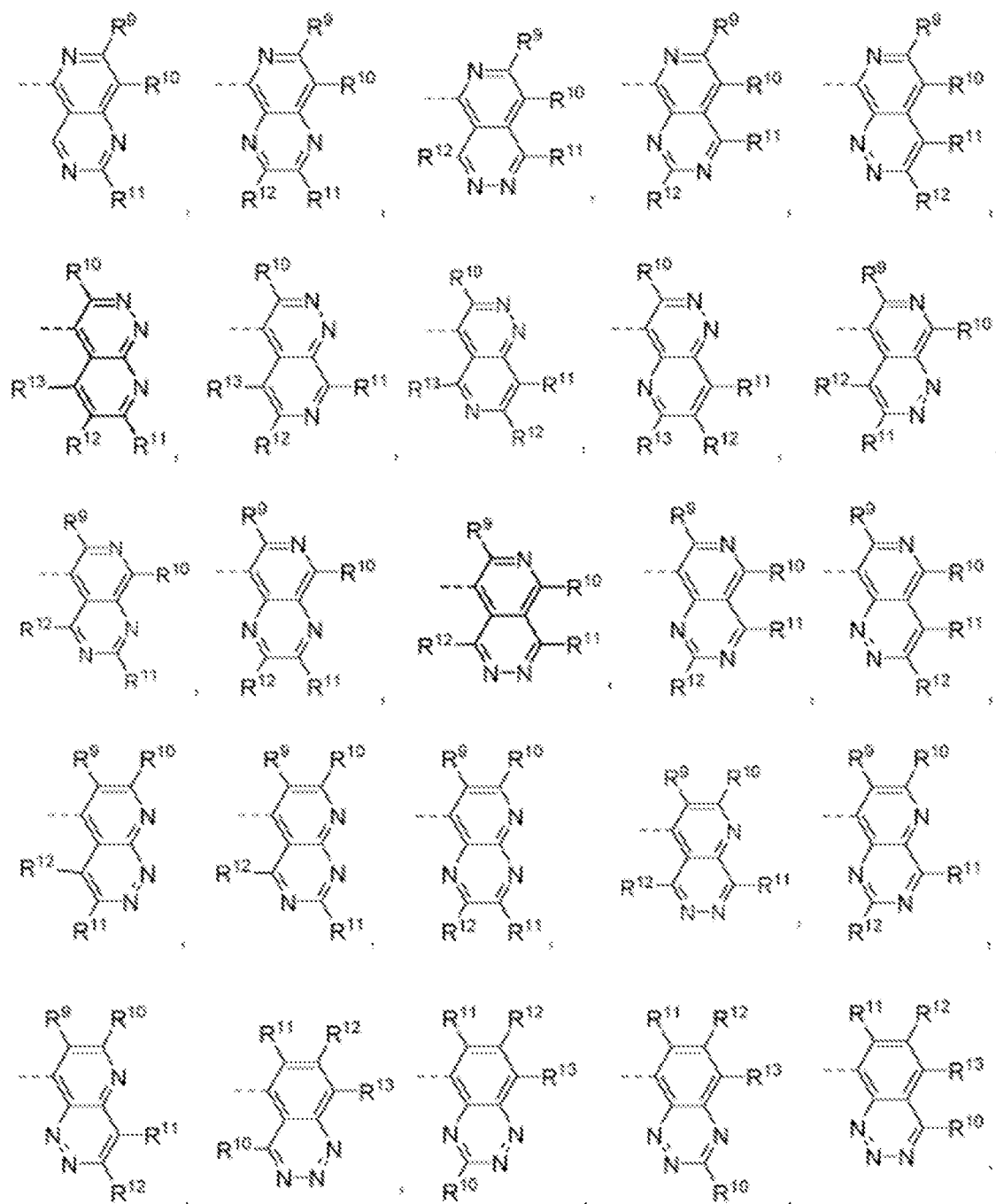






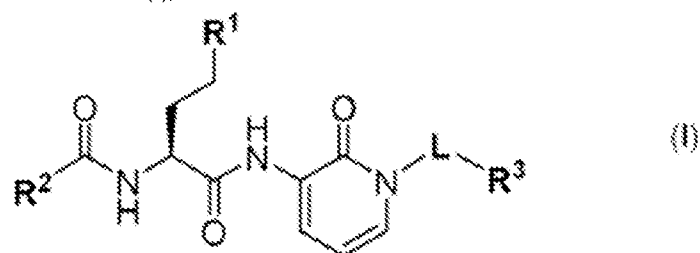






En una modalidad de los compuestos inventivos divulgados en el presente documento, L representa $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{NCH}_3-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I),



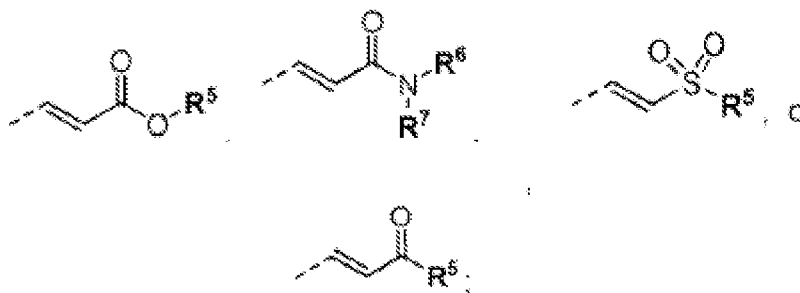
donde

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 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$;

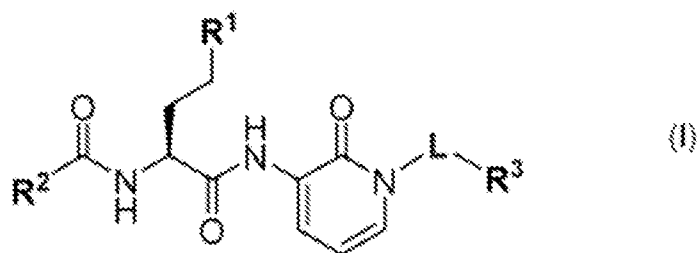
L^2 representa un enlace, $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

R^1 representa



y R^2 , R^3 , $R^5 - R^7$, y $R^{\text{N}1}$ tienen los significados como se define anteriormente.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I),



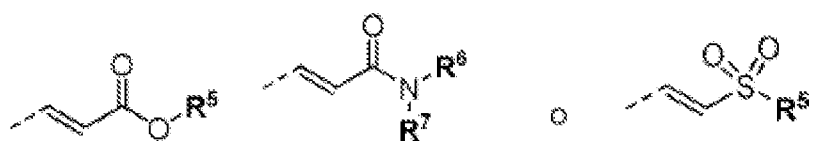
donde

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

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 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$;

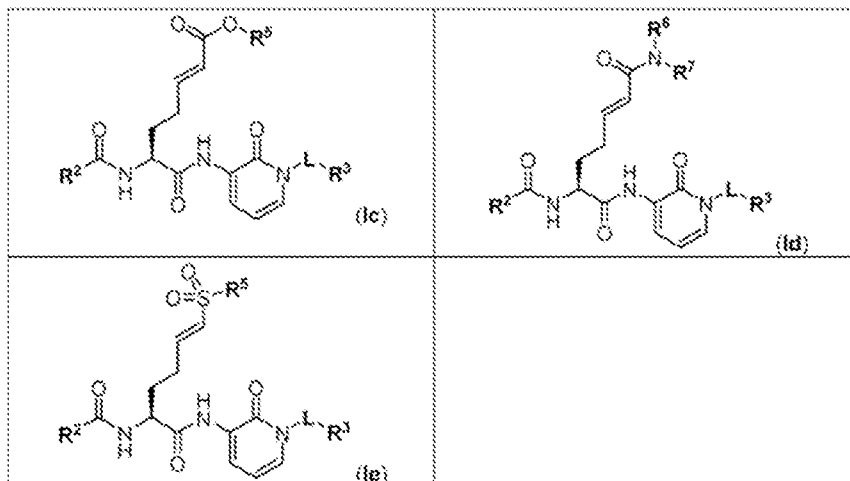
L^2 representa un enlace, $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

R^1 representa



y R^2 , R^3 , $R^5 - R^7$, y $R^{\text{N}1}$ tienen los significados como se define anteriormente.

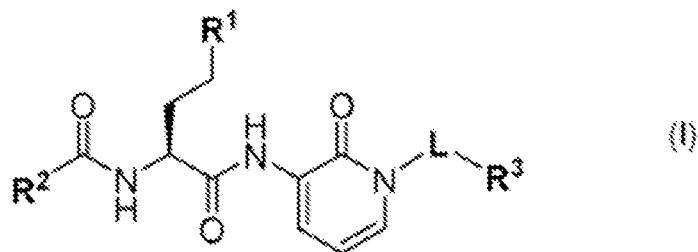
Aún más preferidos son los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ic), (Id) y (Ie):



donde

L , R^2 , R^3 , y $R^5 - R^7$ tienen los significados como se define anteriormente.

También se prefieren los compuestos de fórmula (I)

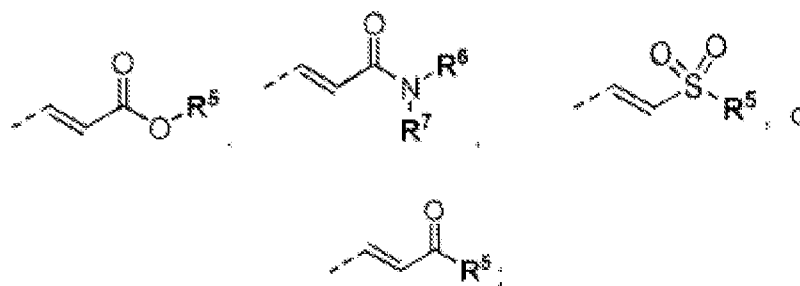


donde

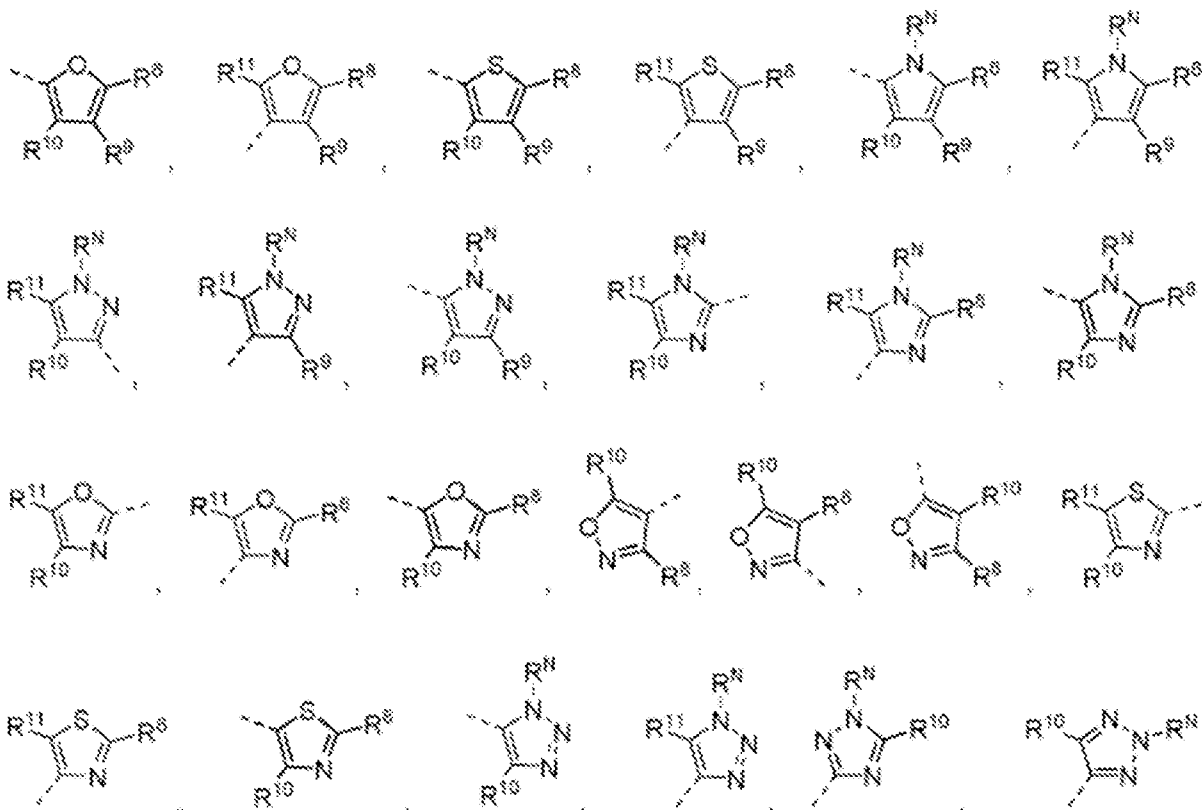
L representa $-L^1-$ o $-L^1-L^2-$; preferiblemente $-L^1-L^2-$;

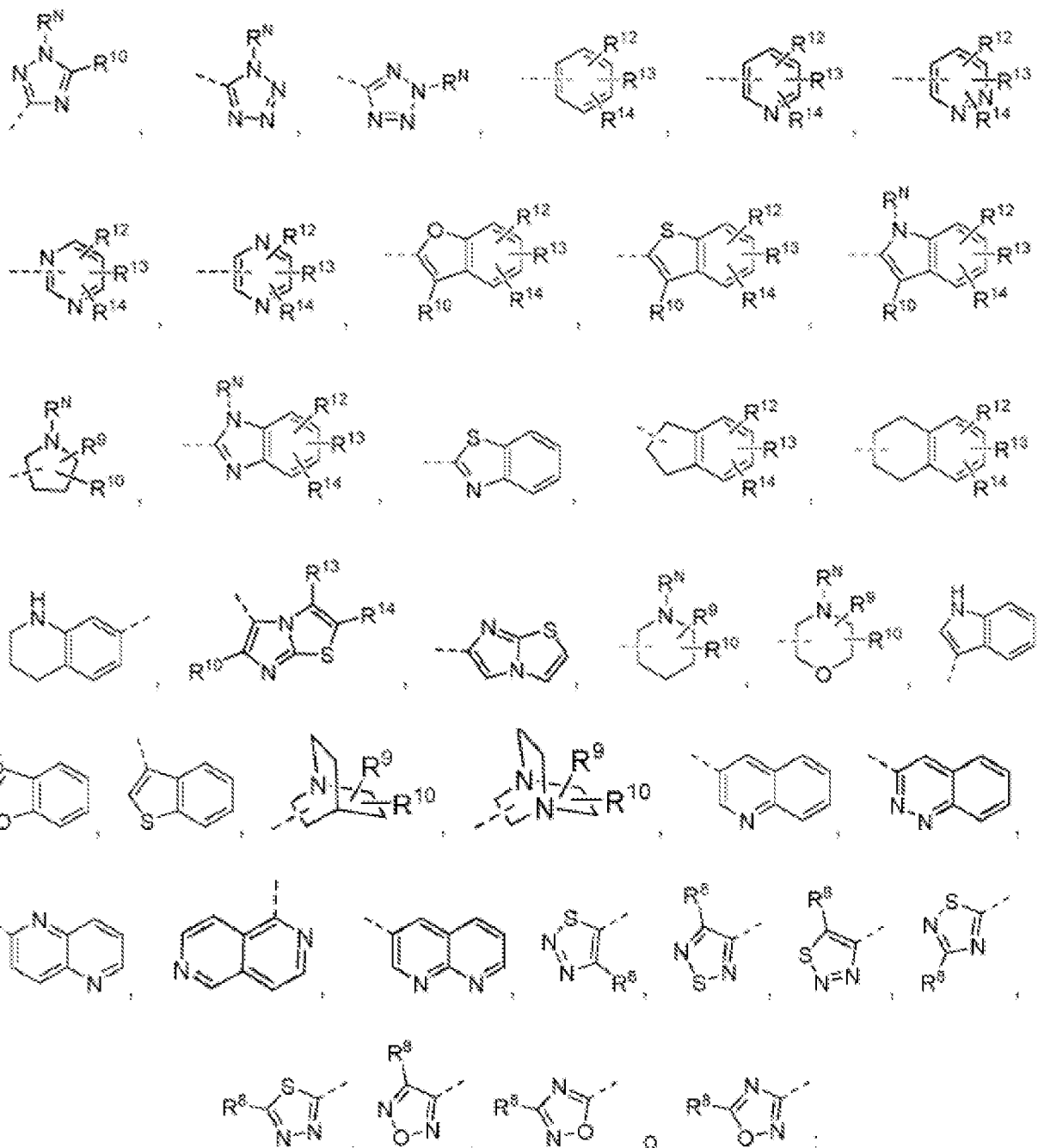
L^1 representa $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CO-$, o $-CH_2CH_2CO-$;

L^2 representa un enlace, $-NR^{N1}-$, $-NR^{N1}CH_2-$, $-NR^{N1}CH_2CH_2-$, o $-NR^{N1}CH(CH_3)-$;



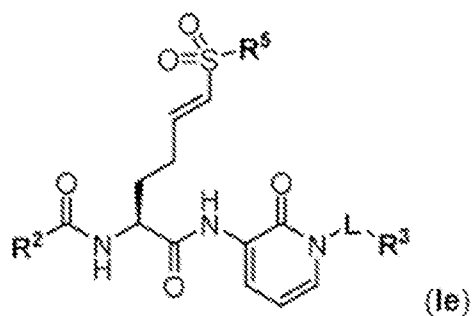
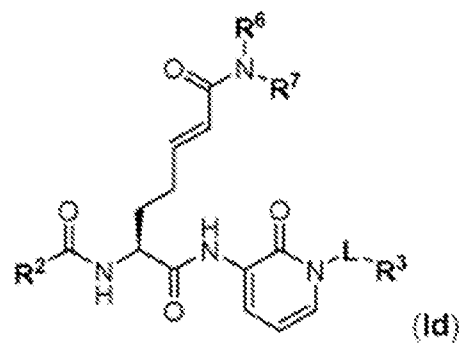
R^2 representa



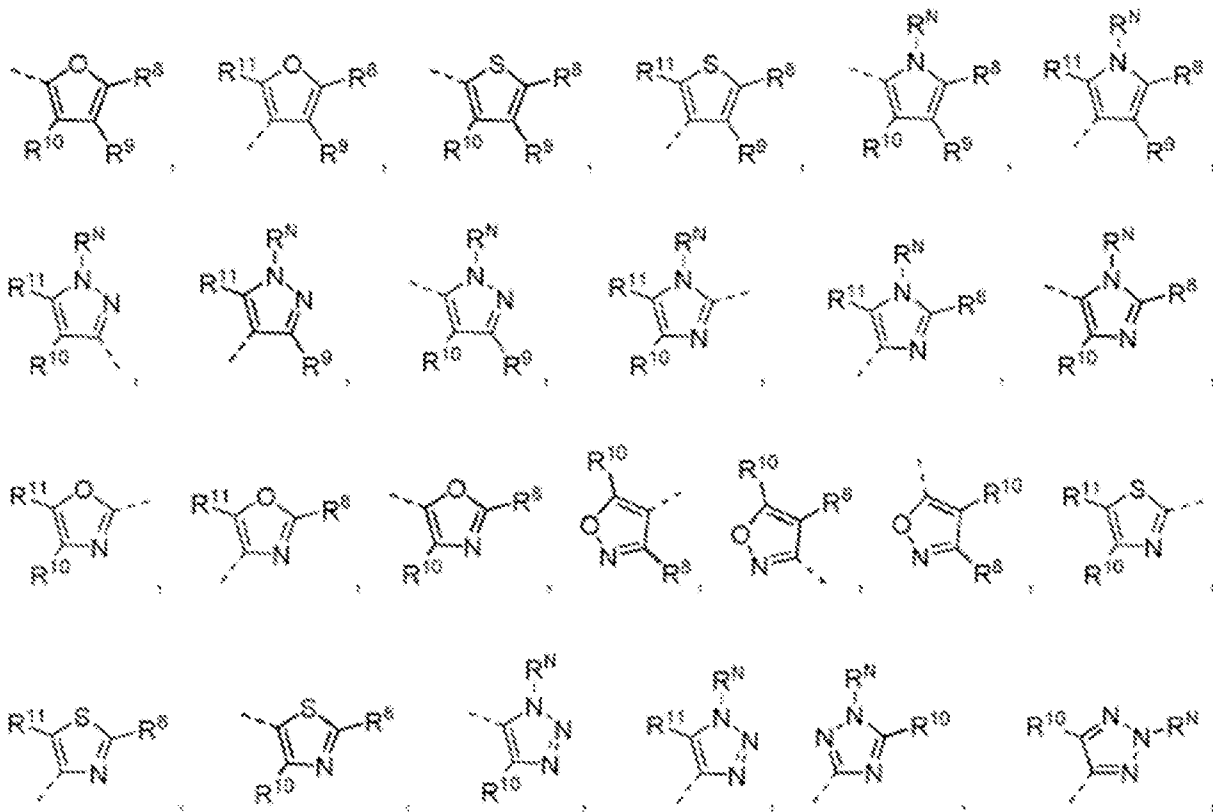


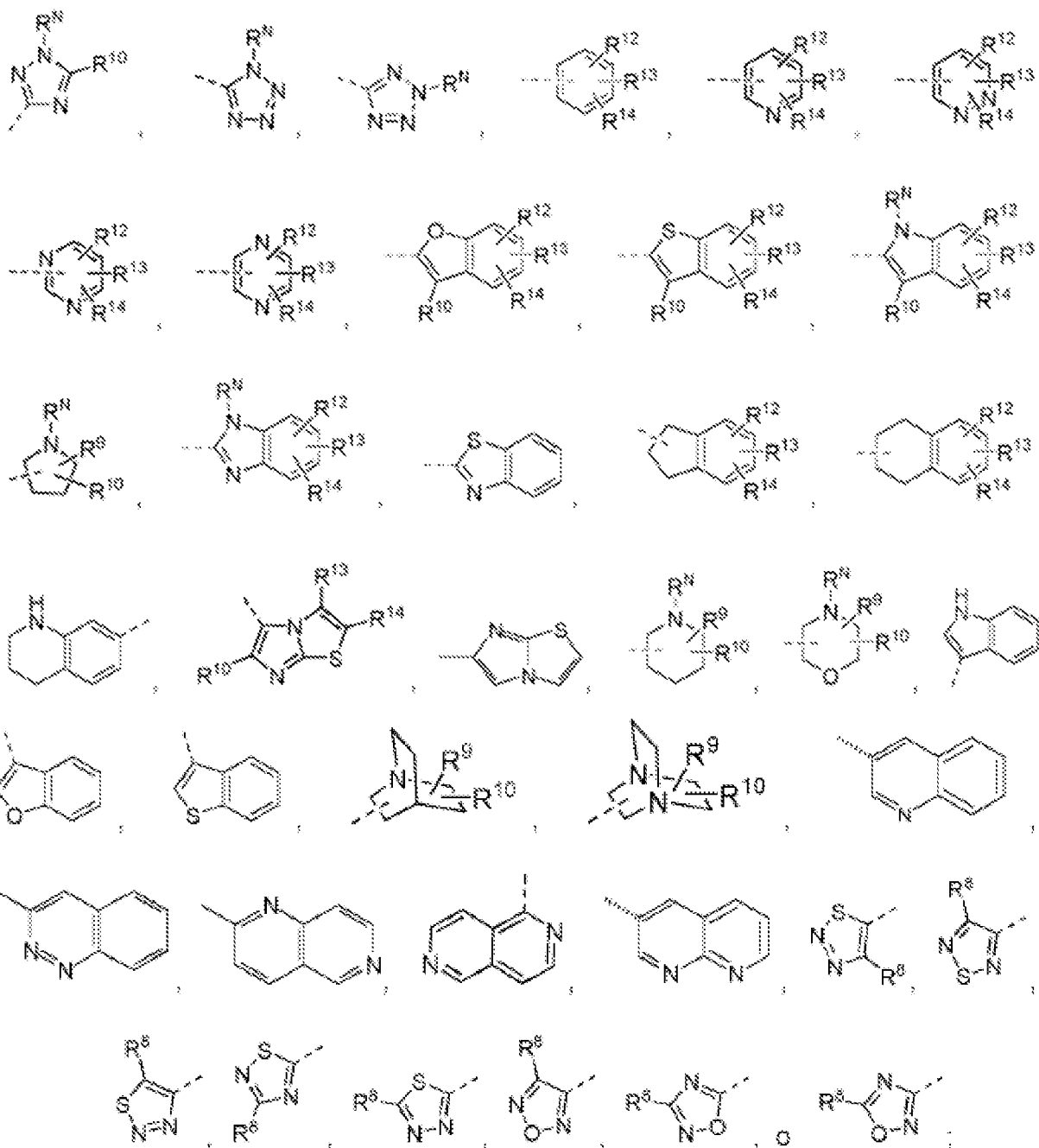
donde los residuos bicyclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R⁹-R¹⁴, y R^N; y preferiblemente con 1 a 3 de los sustituyentes R¹¹ - R¹³; y R⁵ - R¹⁴, R^N y R^{N1} tienen los significados como se define anteriormente.

También se prefieren los compuestos de cualquiera de las fórmulas (1c)-(1e)



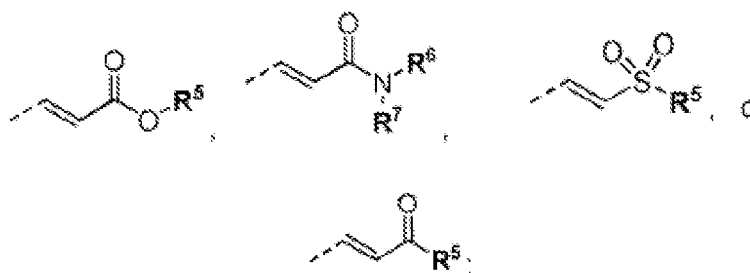
L representa $-L^1-$ o $-L^1-L^2-$; preferiblemente $-L^1-L^2-$;
 L^1 representa $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CO-$, o $-CH_2CH_2CO-$;
 L^2 representa un enlace, $-NR^{N1}-$, $-NR^{N1}CH_2-$, $-NR^{N1}CH_2CH_2-$, o $-NR^{N1}CH(CH_3)-$;
 R^2 representa





donde los residuos bicíclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9 - R^{14} , y R^N ; y preferiblemente con 1 a 3 de los sustituyentes R^{11} - R^{13} ; y R^5 - R^{14} , R^N y R^{N1} tienen los significados como se define anteriormente.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (I), donde R^1 representa



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

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

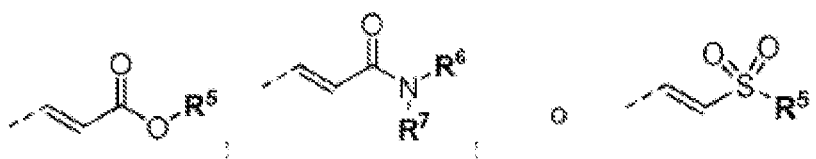
L^2 representa un enlace, $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, o $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

R^3 representa biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, 4-homoisotwistilo, adamantilo o diamantilo y los residuos antes mencionados contienen opcionalmente uno o más enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$ y/o están opcionalmente sustituidos con uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e ;

y R^5 , R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y $\text{R}^{\text{N}1}$ tienen los mismos significados como se definen anteriormente.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (I), donde

R^1 representa



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

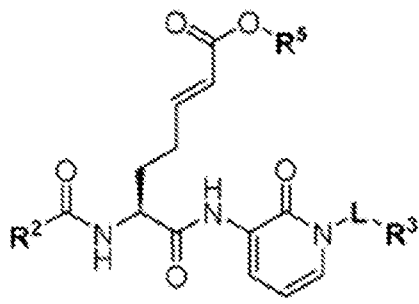
L^1 representa $-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CO}-$;

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

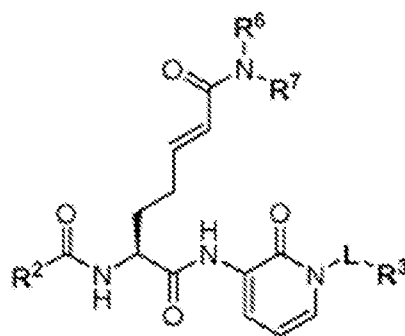
R^3 representa biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, 4-homoisotwistilo, adamantilo o diamantilo y los residuos antes mencionados contienen opcionalmente uno o más enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$ y/o están opcionalmente sustituidos con uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e ;

y R^5 , R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y $\text{R}^{\text{N}1}$ tienen los mismos significados como se definen anteriormente.

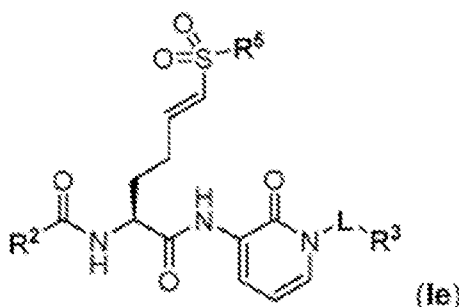
También se prefieren los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ic)-(Ie):



(Ic)



(Id)



(Ie)

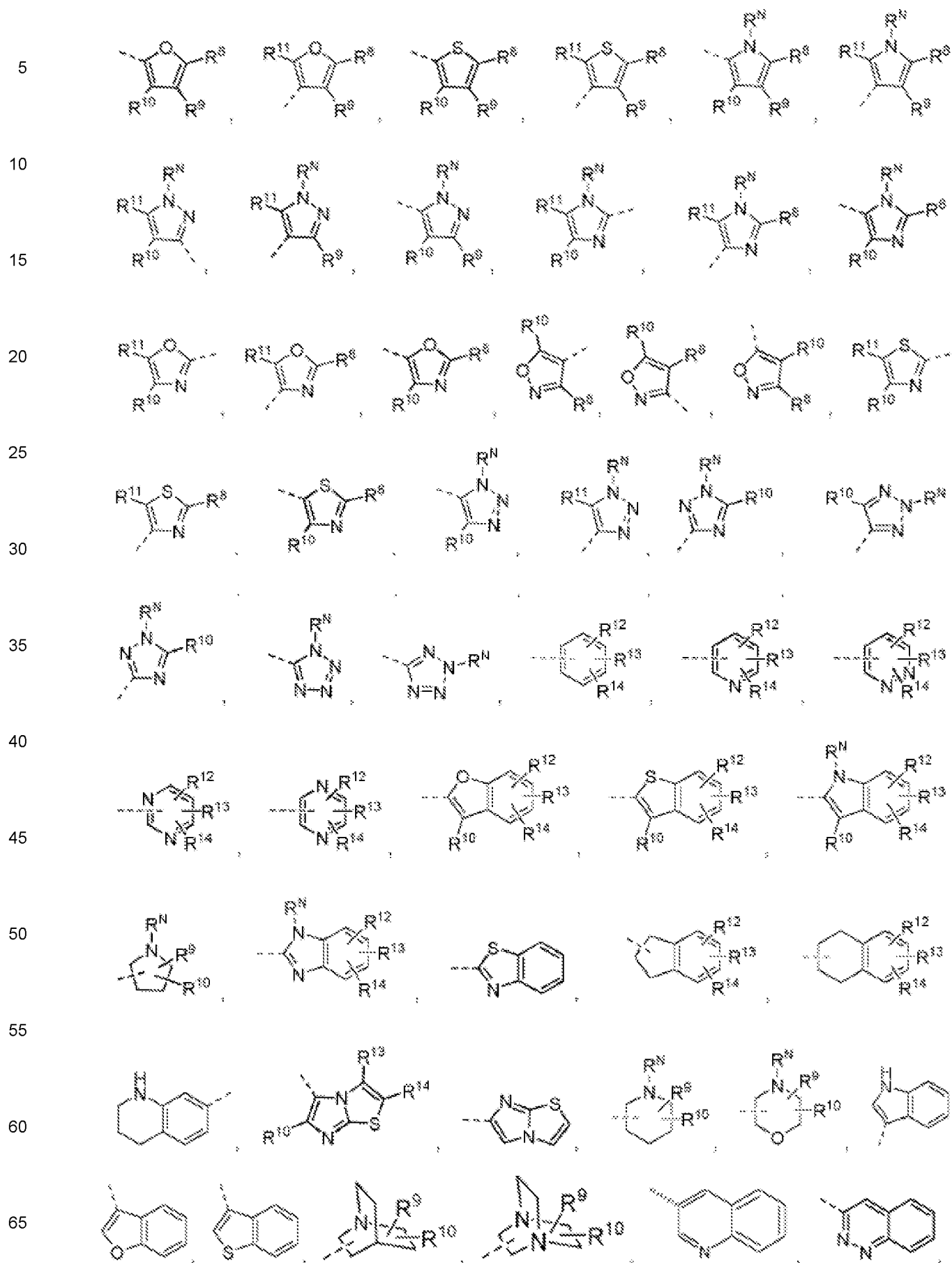
Donde

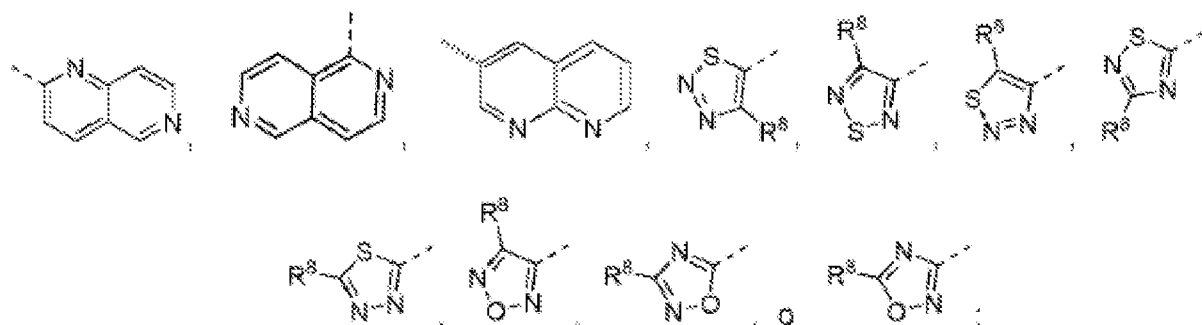
L representa $-L^1-$ o $-L^1-L^2-$; preferiblemente $-L^1-L^2-$;

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

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

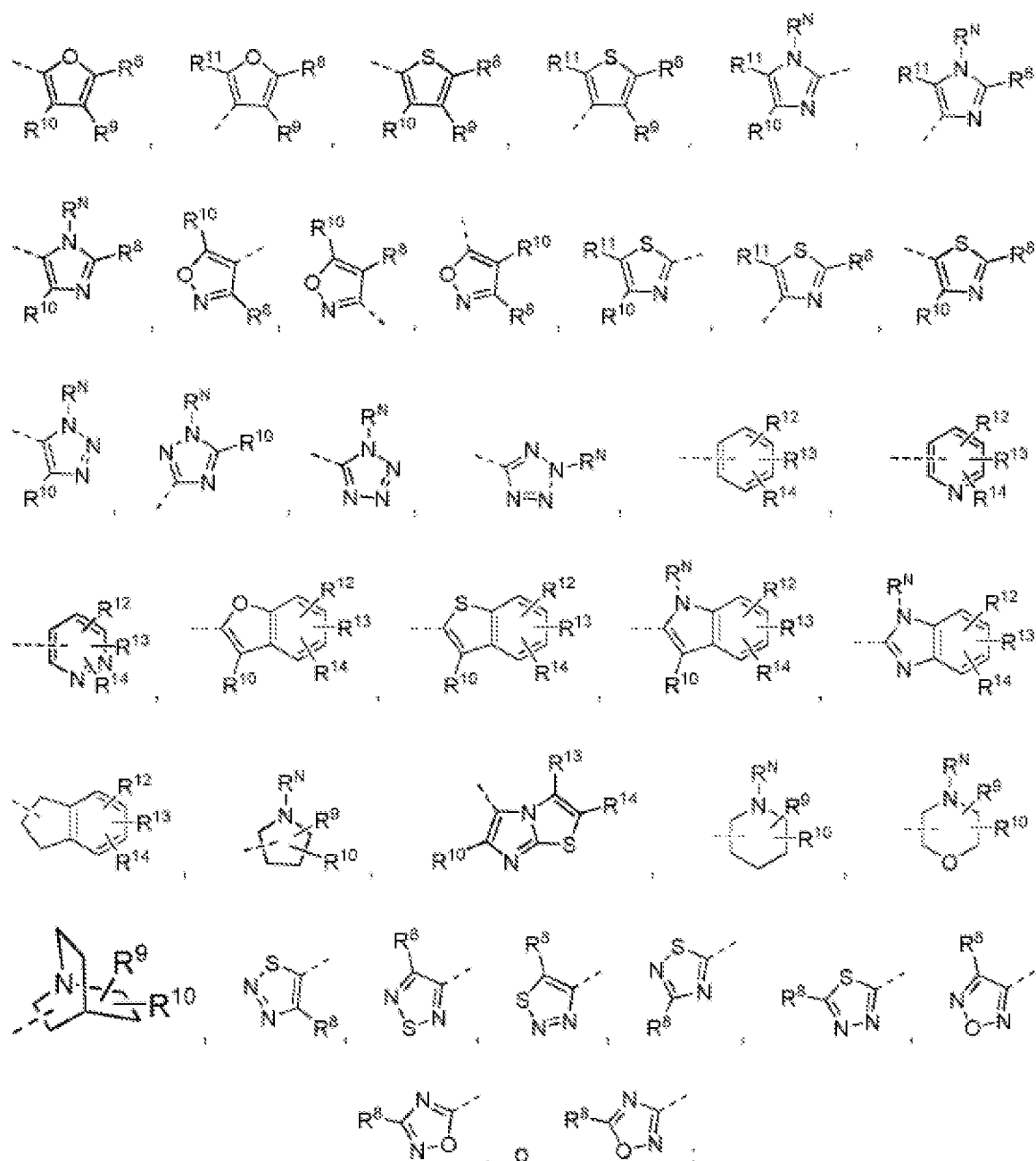
R^2 representa





donde los residuos bicyclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9 - R^{14} , R^N ; y preferiblemente con 1 a 3 de los sustituyentes R^{11} - R^{13} ; y R^5 - R^{14} , R^N y R^{N1} tienen los significados como se define anteriormente.

Preferiblemente, R^2 representa

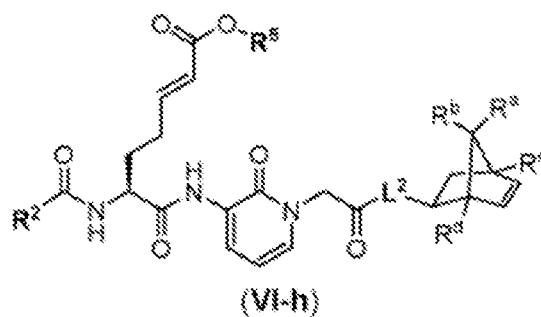
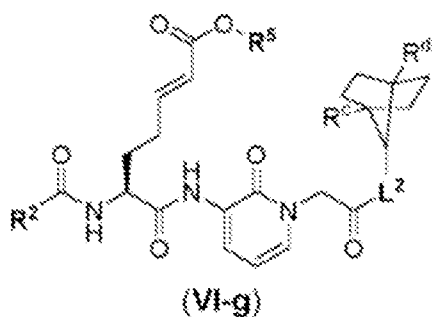
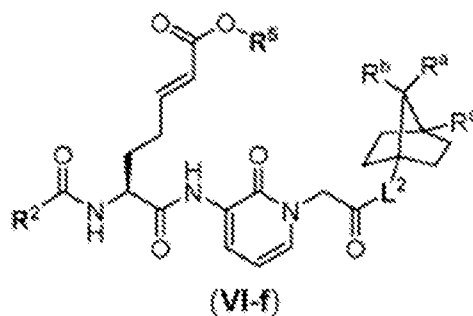
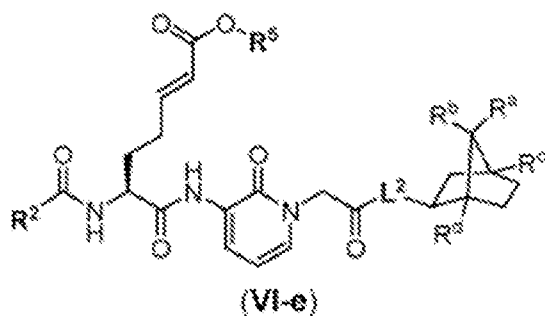
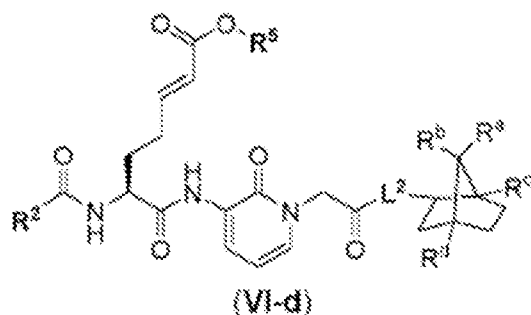
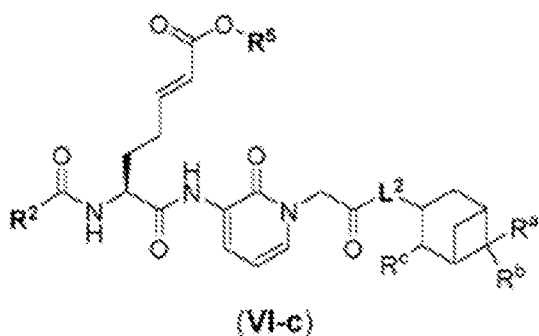
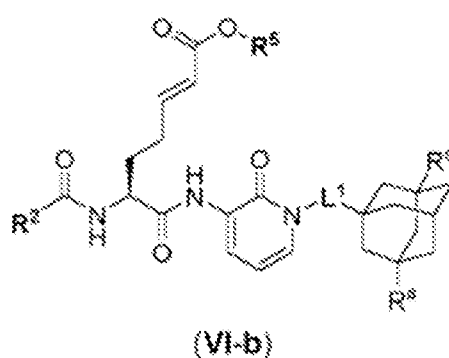
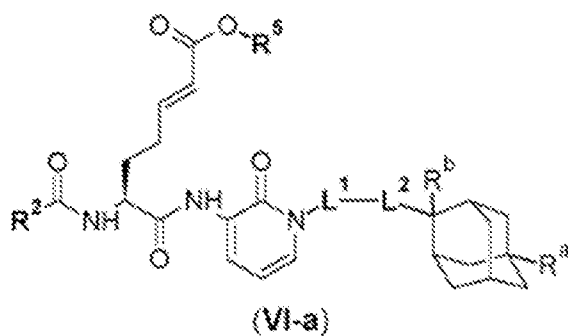


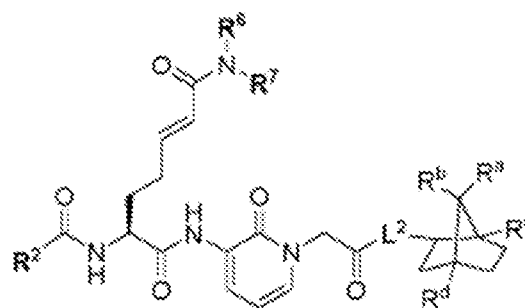
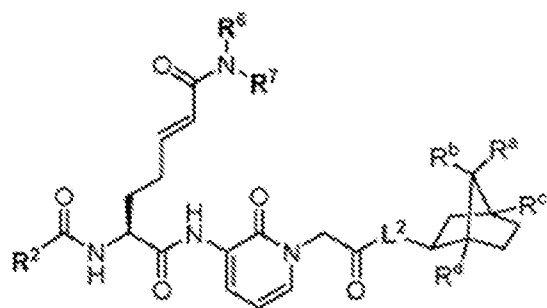
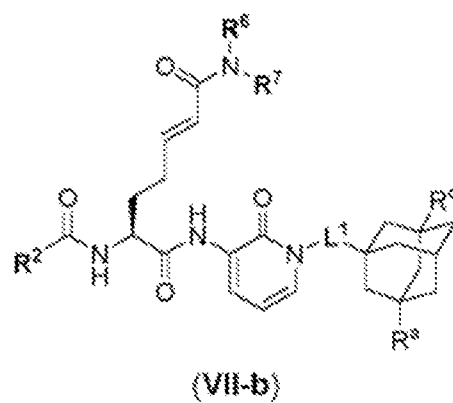
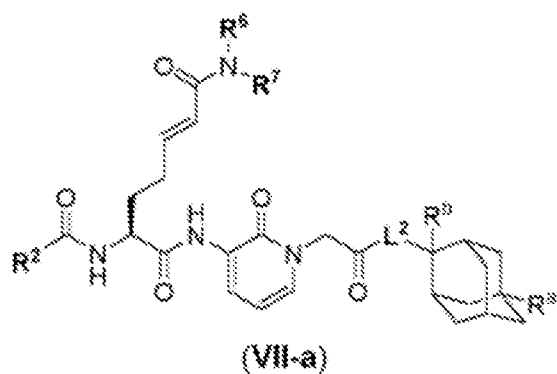
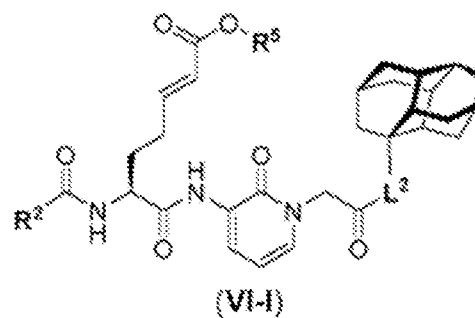
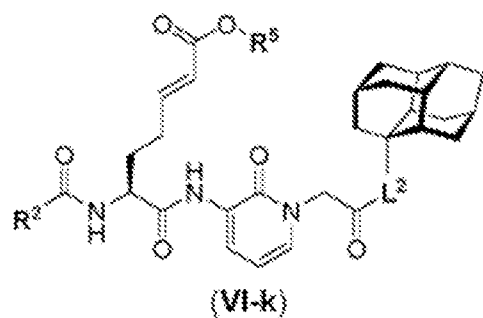
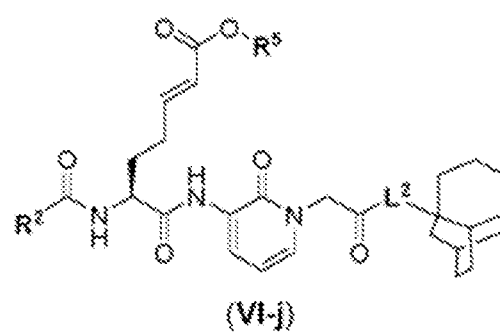
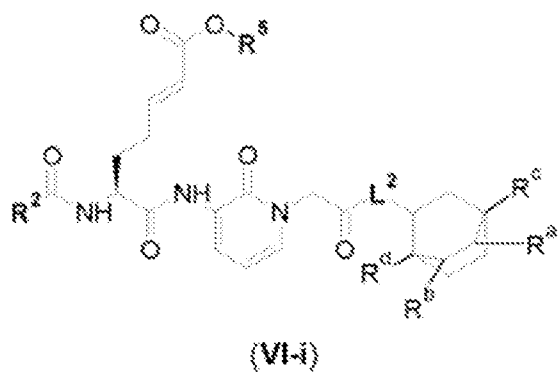
R^3 representa biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, 4-homoisotwistilo, adamantilo o diamantilo y los residuos antes mencionados contienen opcionalmente uno o más enlaces dobles C=C y/o están opcionalmente sustituidos con uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e ;

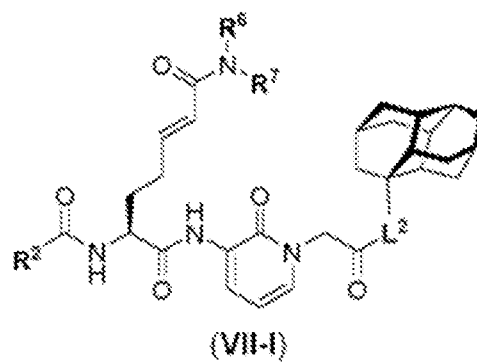
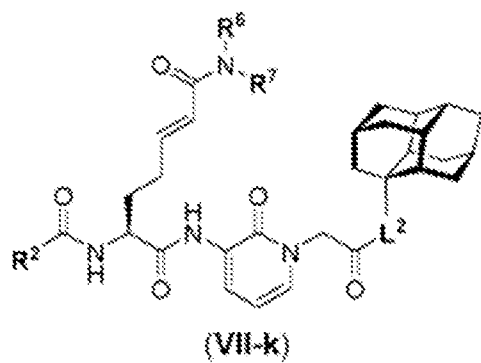
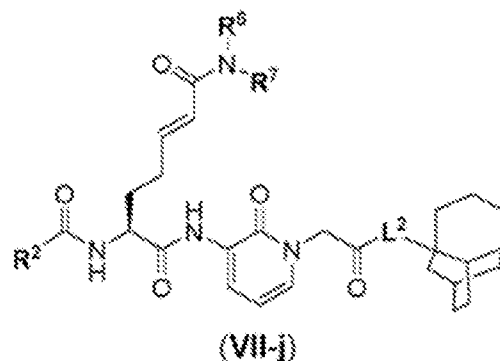
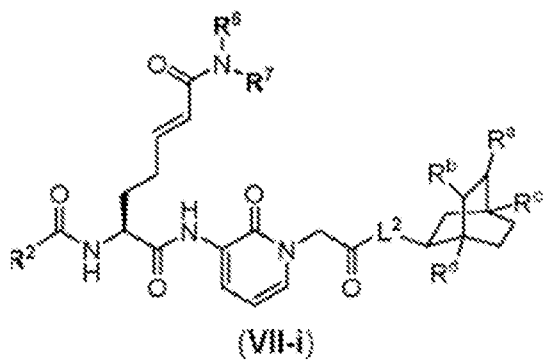
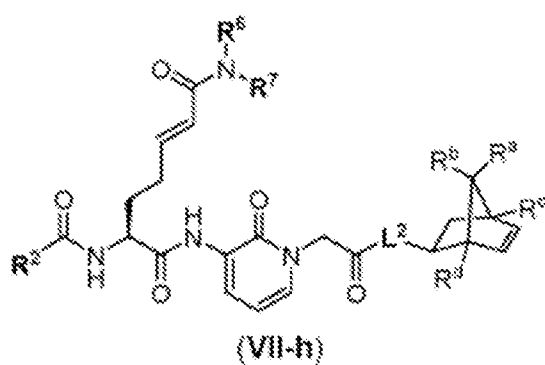
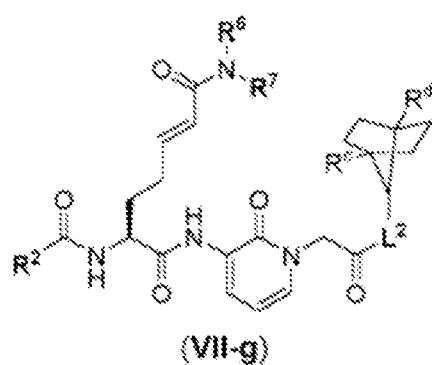
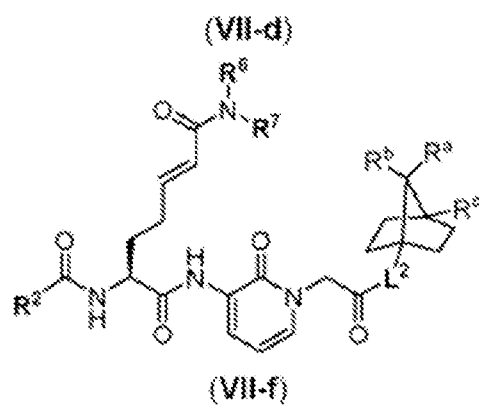
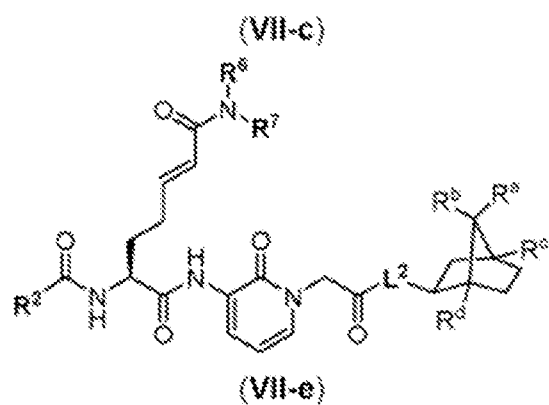
y $R^5 - R^{14}$, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^N y R^{N1} tienen los mismos significados como se definen anteriormente.

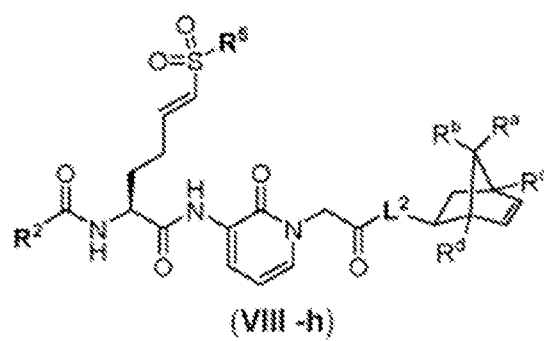
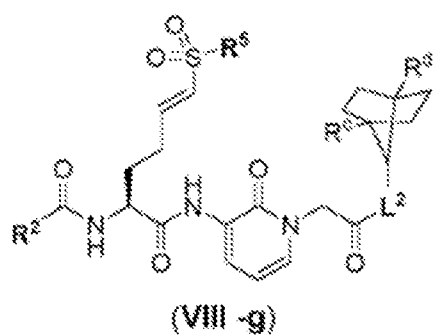
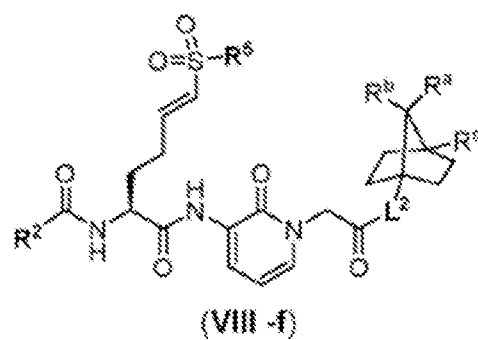
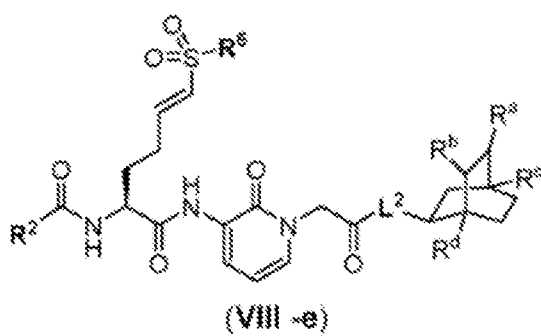
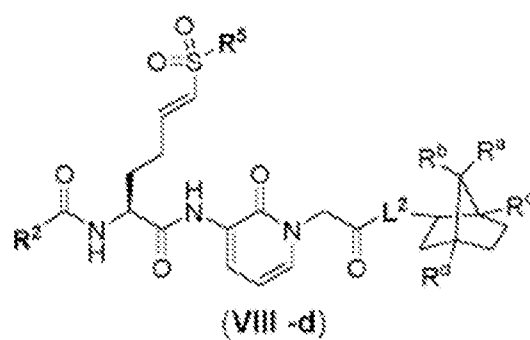
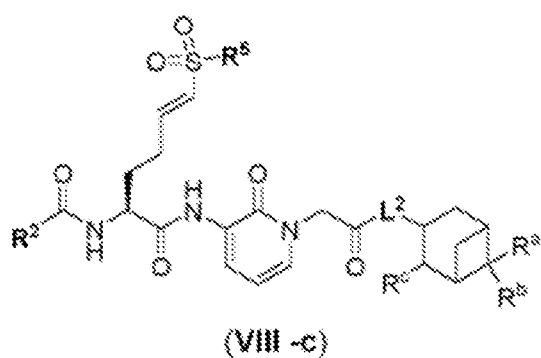
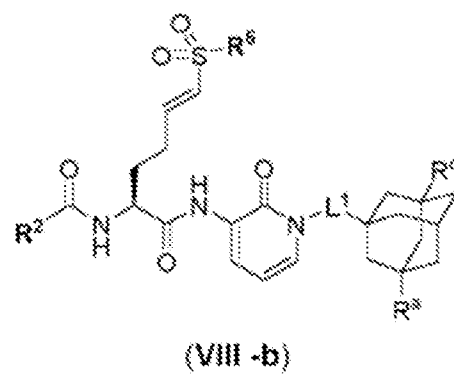
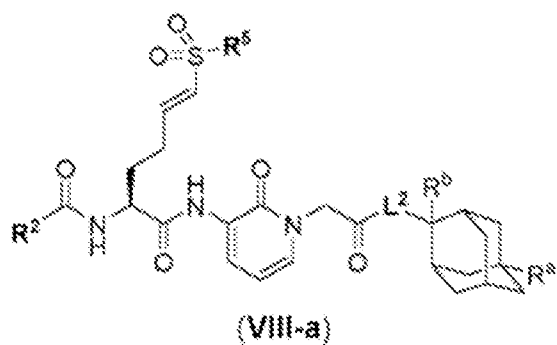
En todas las fórmulas generales divulgadas en el presente documento, L representa lo más preferiblemente $-L^1-L^2-$; donde L^1 representa preferentemente $-\text{CH}_2\text{CO}-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$; y más preferentemente $-\text{CH}_2\text{CO}-$; y L^2 representa $-\text{NR}^{N1}-$, $-\text{NR}^{N1}\text{CH}_2-$, o $-\text{NR}^{N1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$; más preferentemente $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, o $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; incluso más preferentemente $-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, o $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; y con máxima preferencia $-\text{NH}-$.

Son más preferidos los compuestos de cualquiera de las fórmulas (VI-a) – (VI-l), (VII-a) – (VII-l), (VIII-a) – (VIII-l), (IX-a) – (IX-d), (X-a) – (X-d), y (XI-a) – (XI-d):

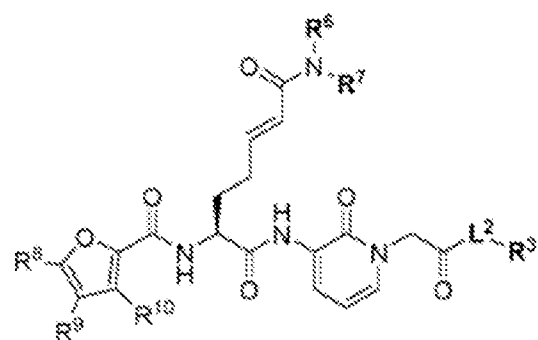




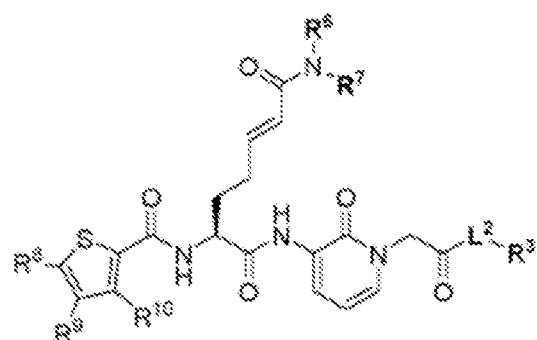




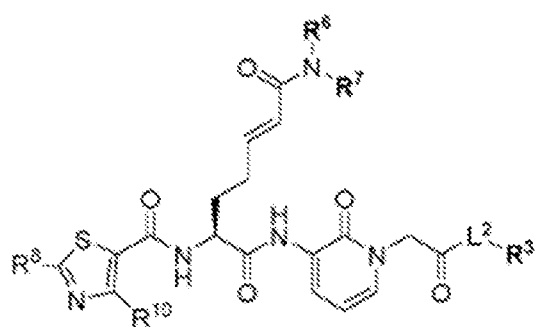




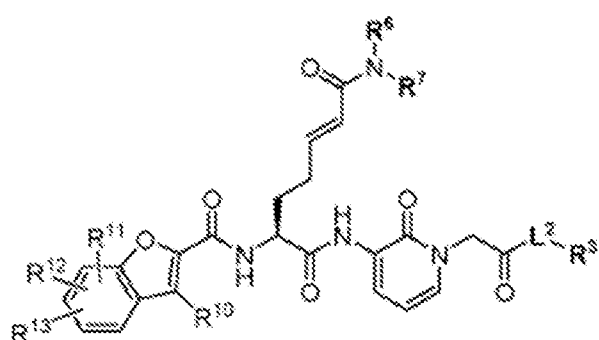
(X-2)



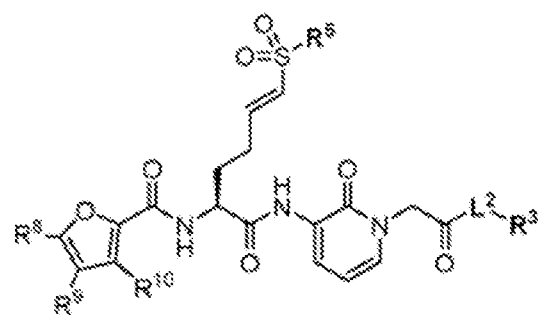
(X-6)



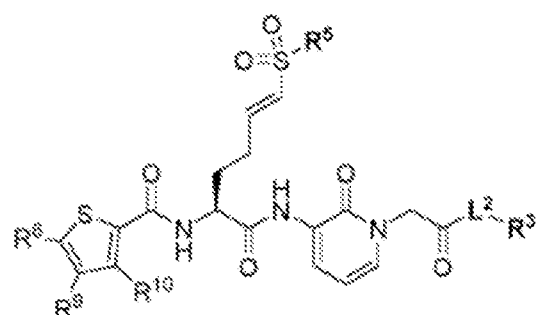
(Xc)



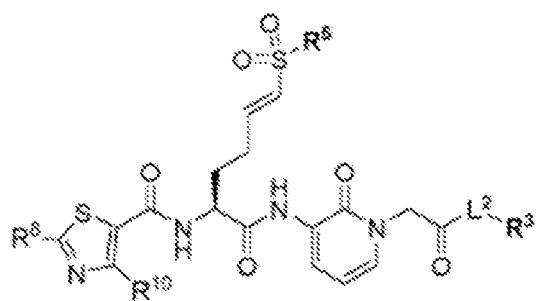
(X-d)



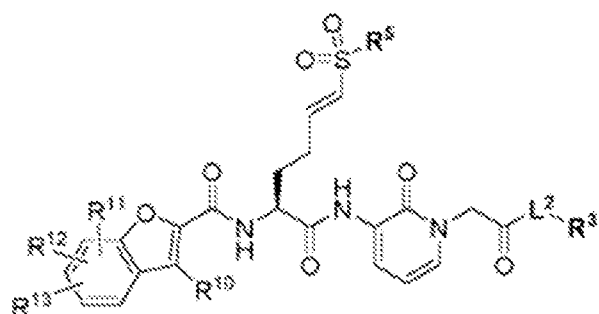
(X-2)



(X)-b)



(X-c)

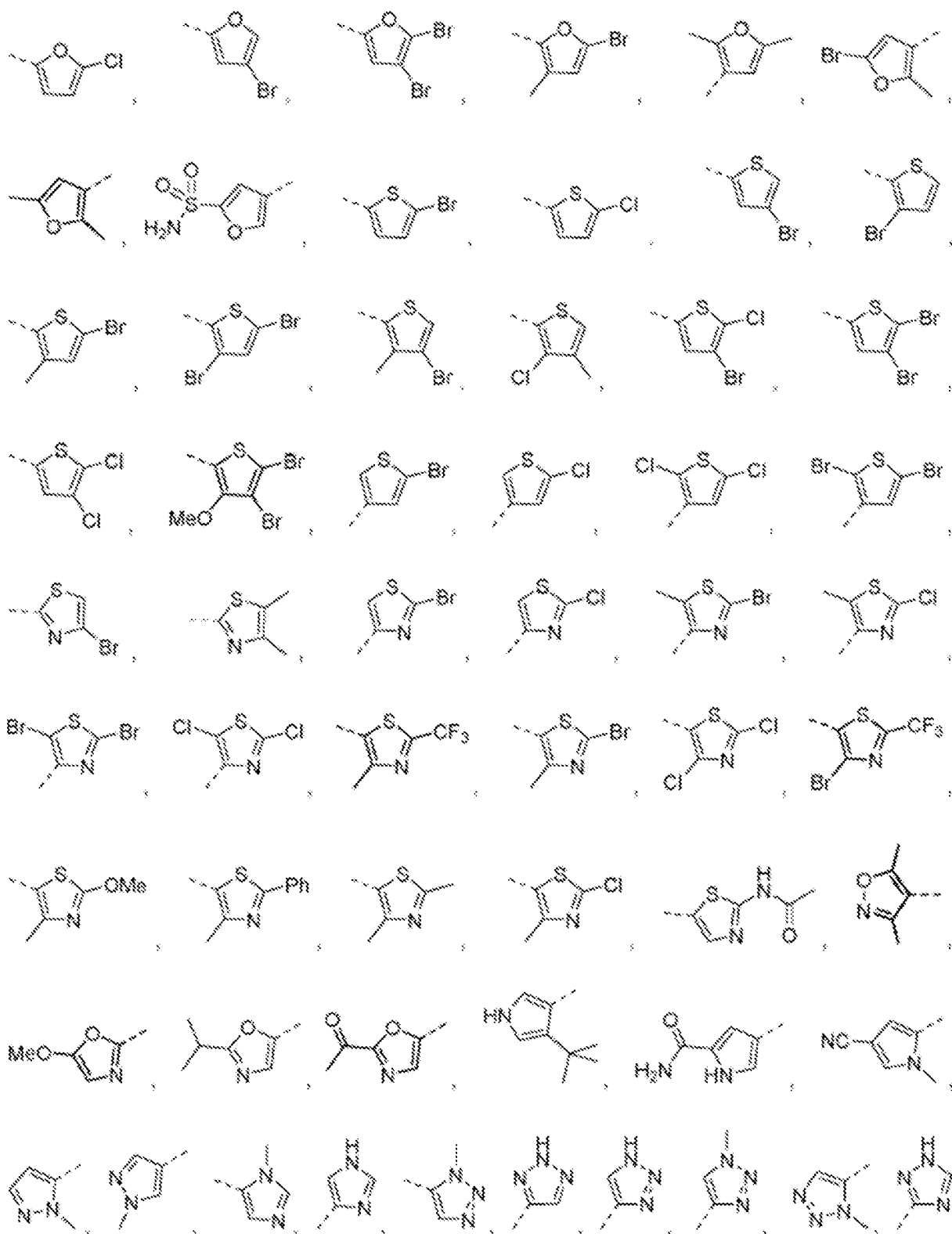


(X-2)

y R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^a , R^b , R^c , R^d y L^2 tienen los mismos significados que se definen anteriormente.

Se prefieren los compuestos de cualquiera de las fórmulas (I), (Ic) – (Ie), (VI-a) – (VI-I), (VII-a) – (VII-I), (VIII-a) – (VIII-I), donde

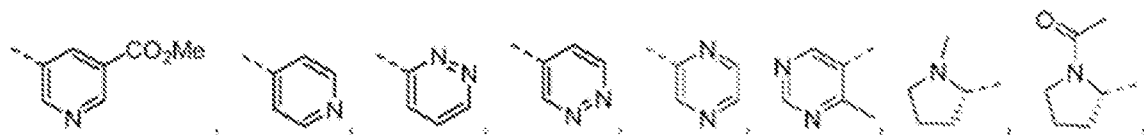
R² representa



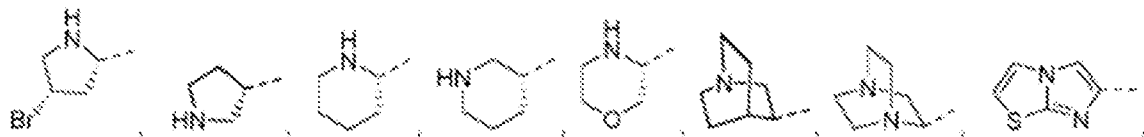
5



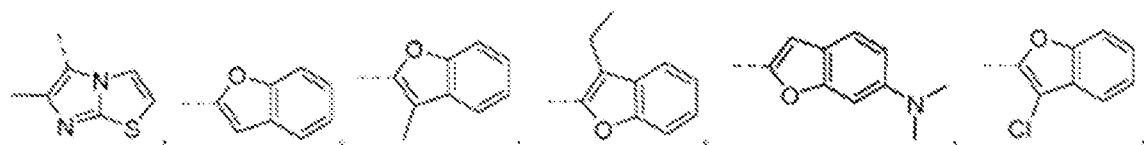
10



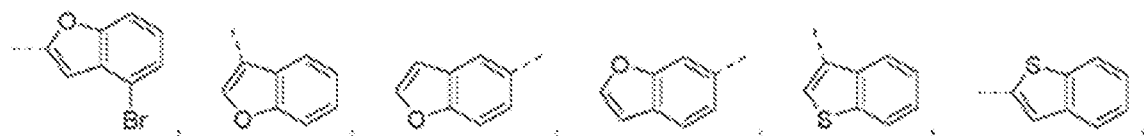
15



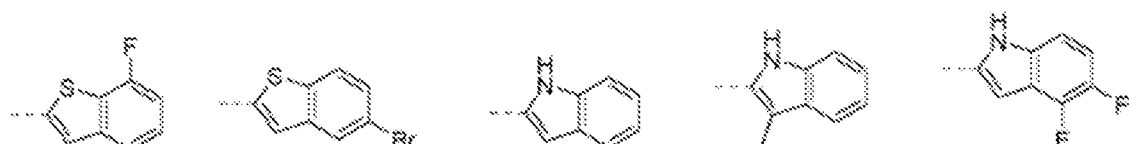
20



25



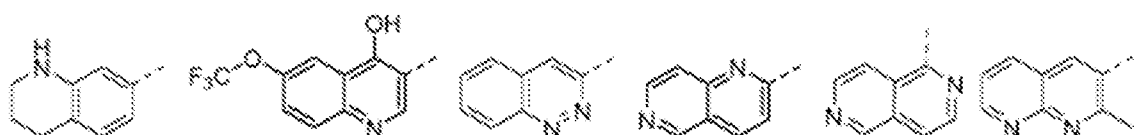
30



35



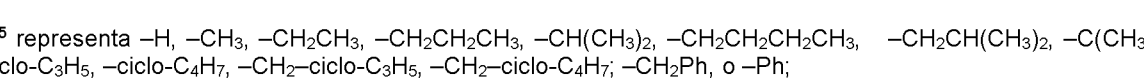
40



45



50



55

60

R^5 representa $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2Ph$, o $-Ph$;

65

R^6 y R^7 representan independientemente entre sí $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_5H_9$, $-ciclo-C_6H_{11}$, $-CH_2CH=CH_2$, $-Ph$, o $-CH_2Ph$.

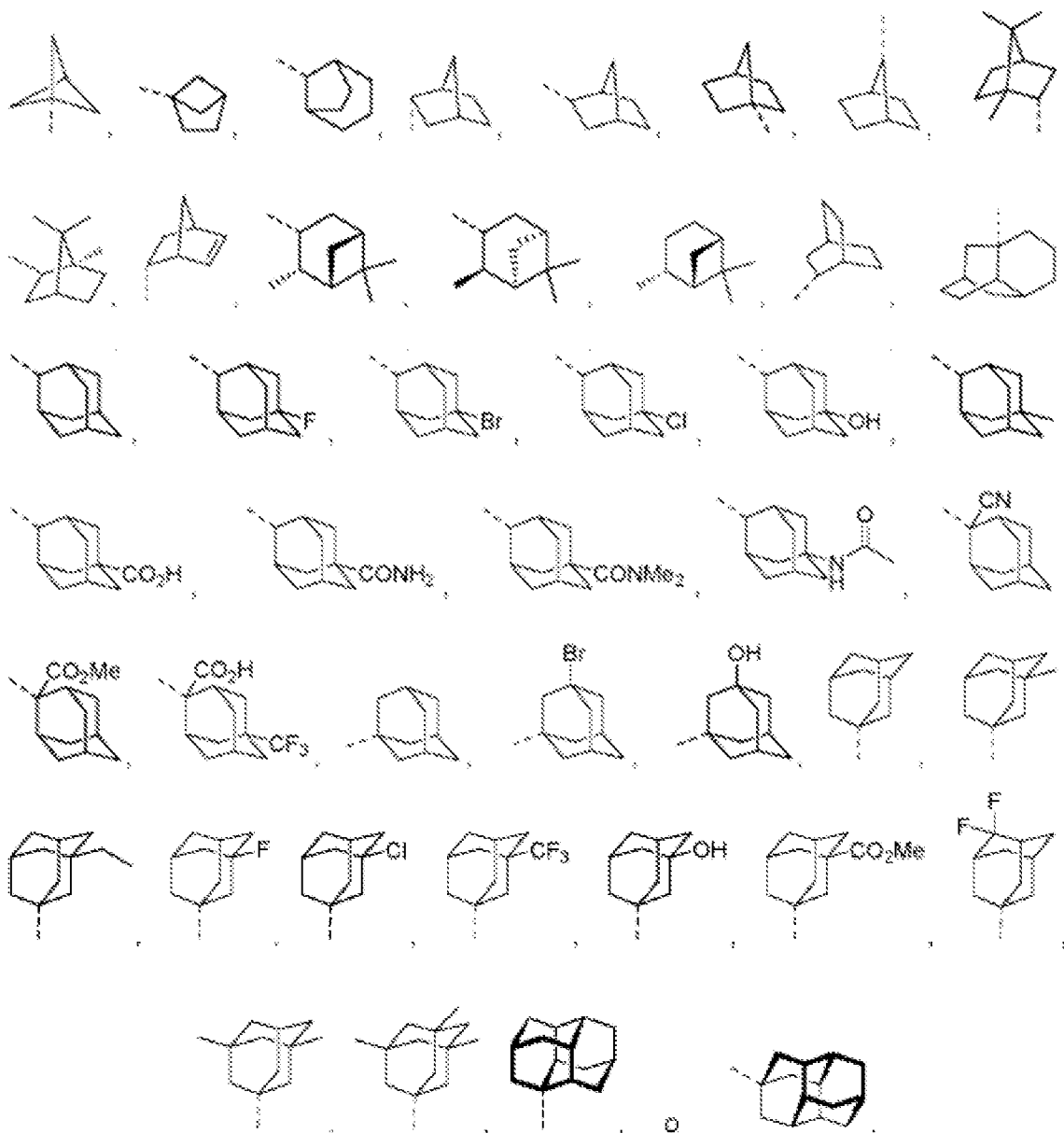
Se prefieren los compuestos de cualquiera de las fórmulas (IX-a) – (IX-d), (X-a) – (X-d), y (XI-a) – (XI-d), donde

R^5 representa $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2Ph$, o $-Ph$;

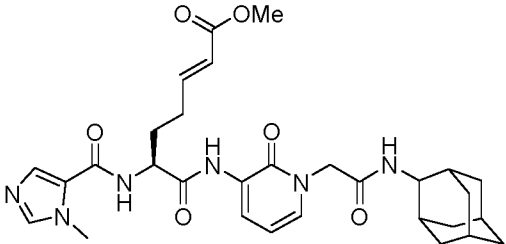
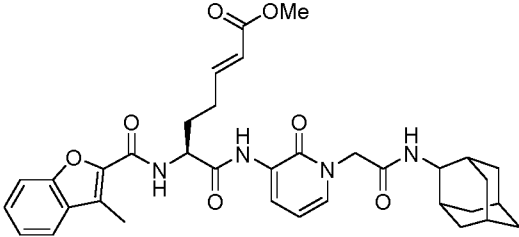
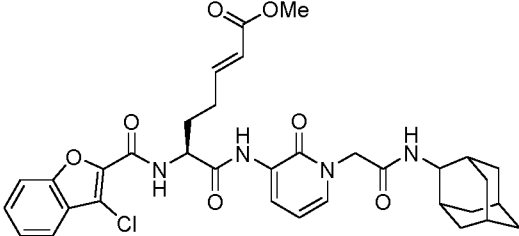
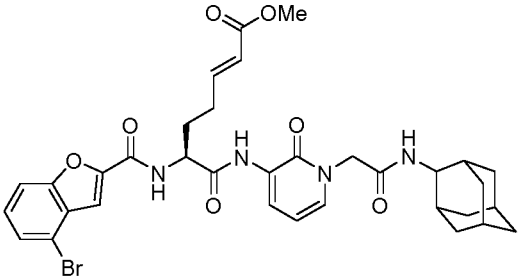
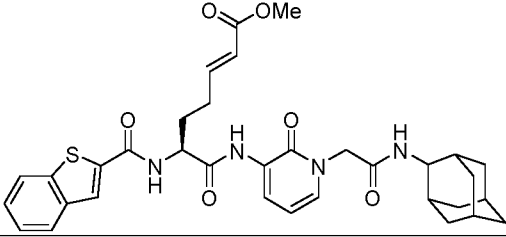
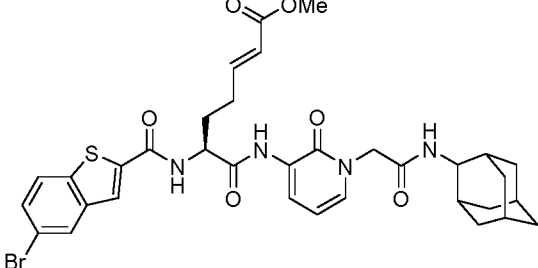
R^6 y R^7 representan independientemente entre sí $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_5H_9$, $-ciclo-C_6H_{11}$, $-CH_2CH=CH_2$, $-Ph$, o $-CH_2Ph$.

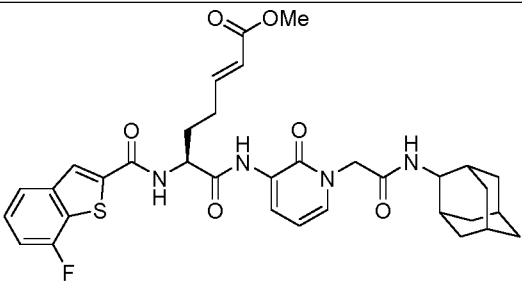
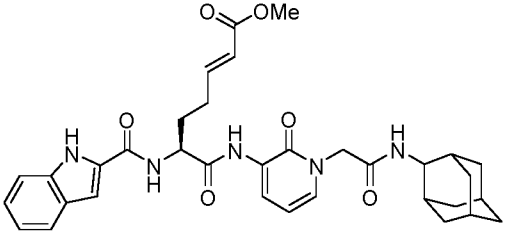
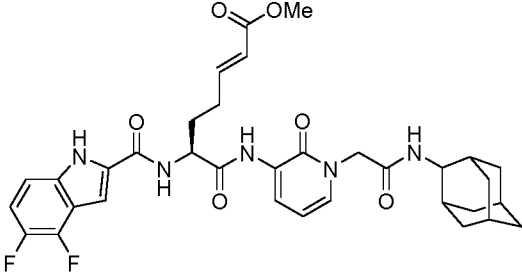
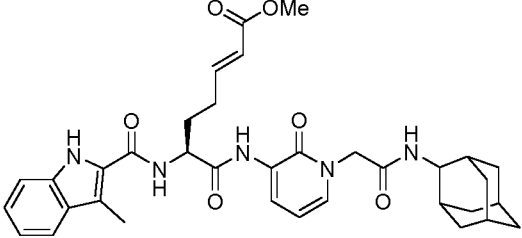
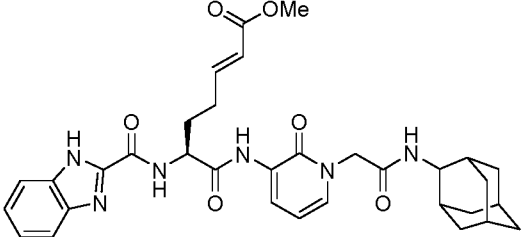
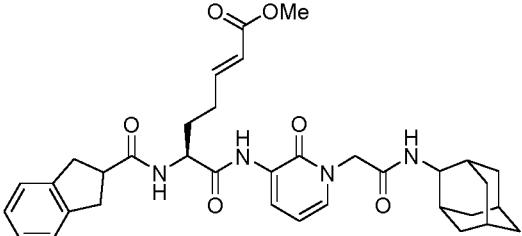
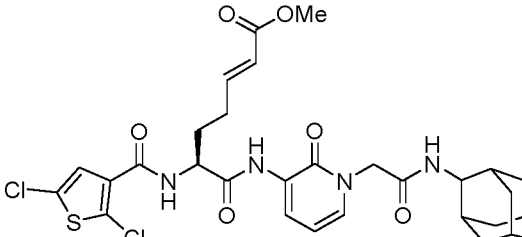
Se prefieren los compuestos de cualquiera de las fórmulas (I), (Ic) – (Ie), (VI-a) – (VI-I), (VII-a) – (VII-I), (VIII-a) – (VIII-I), (IX-a) – (IX-d), (X-a) – (X-d), y (XI-a) – (XI-d), donde

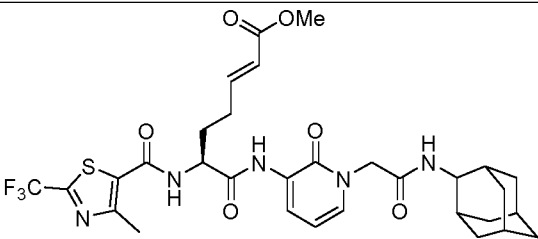
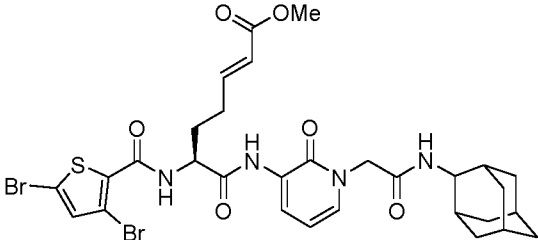
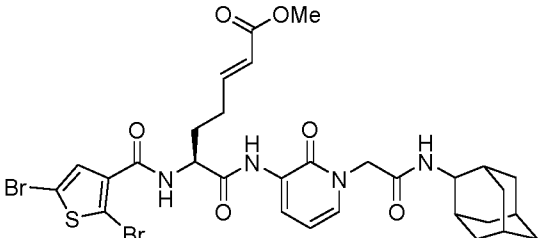
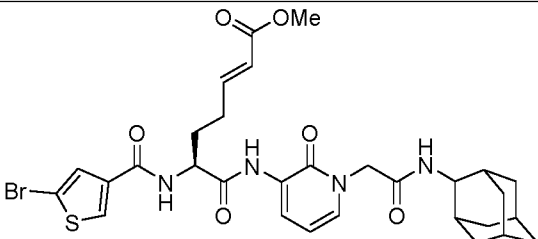
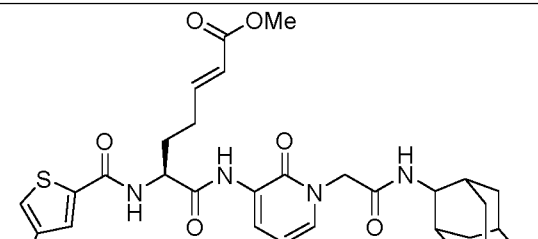
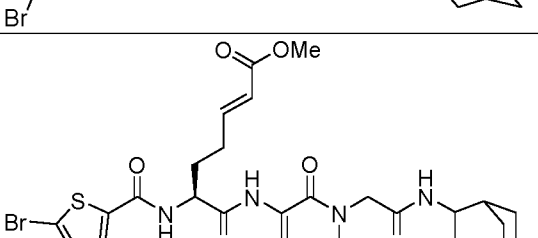
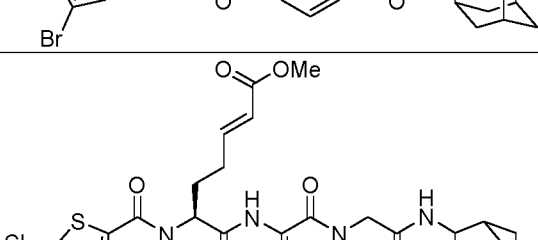
R^3 representa

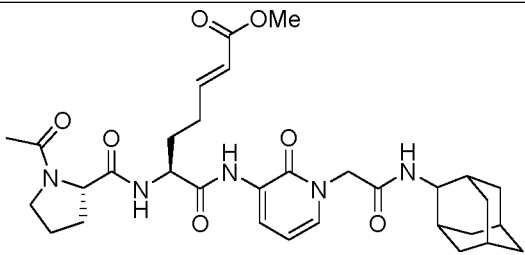
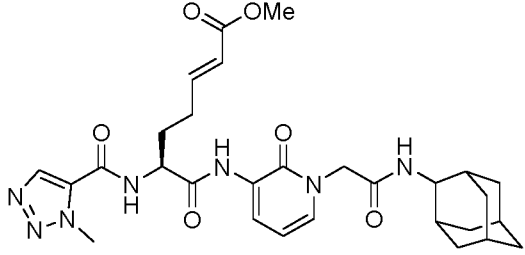
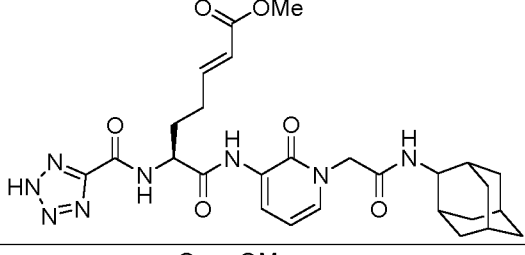
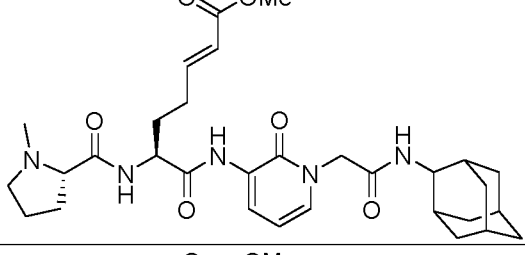
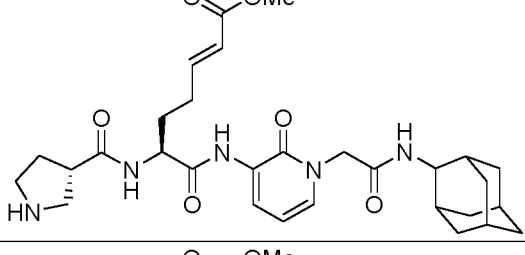
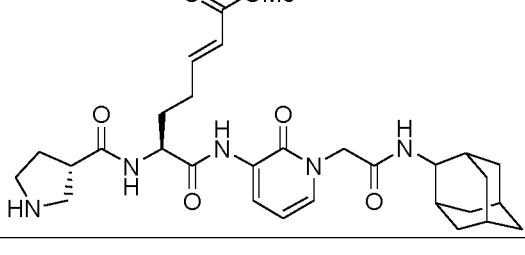


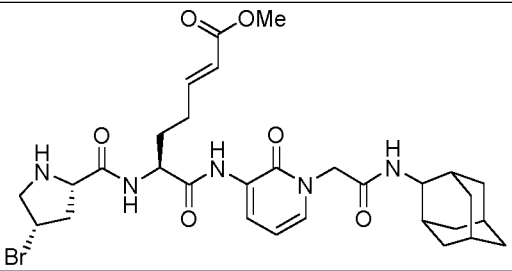
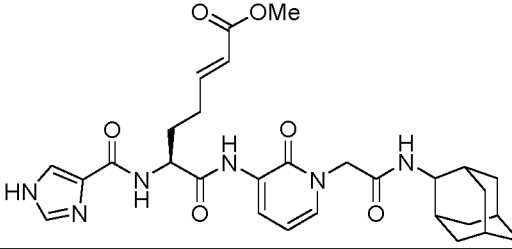
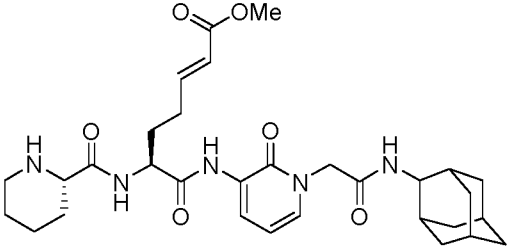
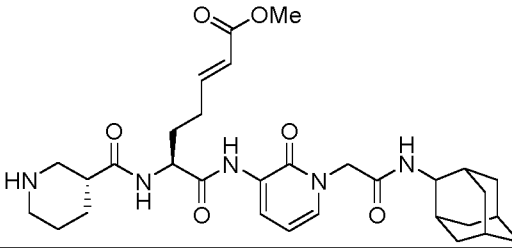
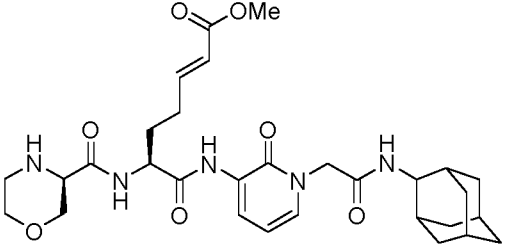
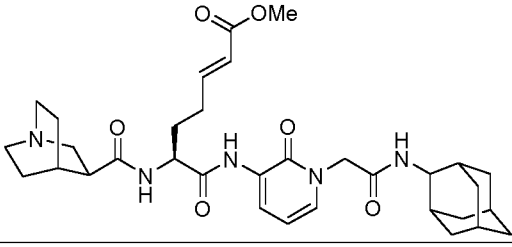
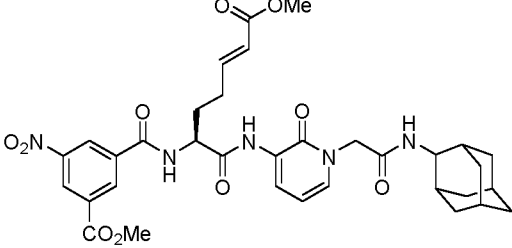
En una modalidad muy preferida, la presente invención se refiere a los compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

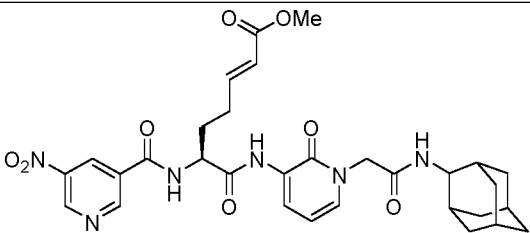
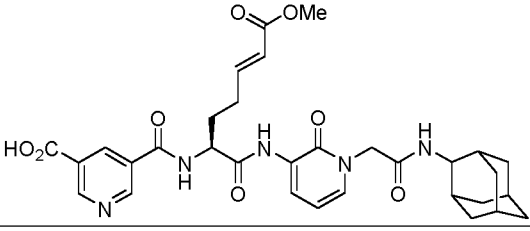
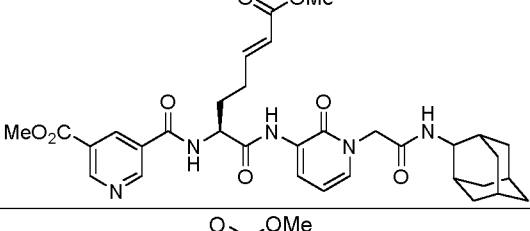
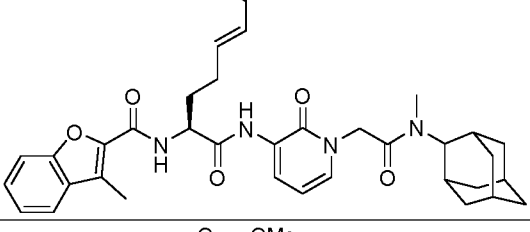
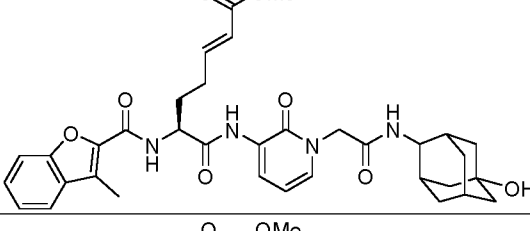
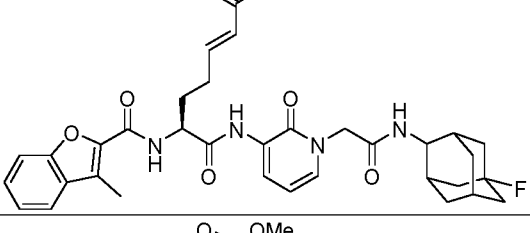
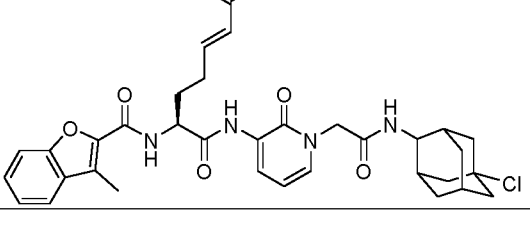
II-1:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-2:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-3:		6-(3-clorobenzofuran-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-4:		6-(4-bromobenzofuran-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-5:		6-(benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-6:		6-(5-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-7:		6-(7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-8:		6-(1H-indol-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-9:		6-(4,5-difluoro-1H-indol-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-10:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metil-1H-indol-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-11:		6-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-12:		6-(2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-13:		6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

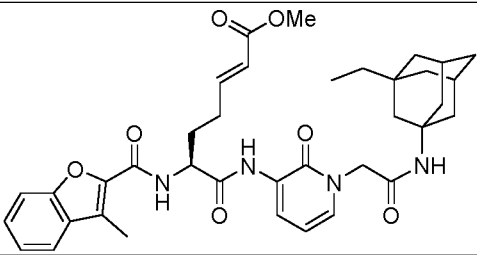
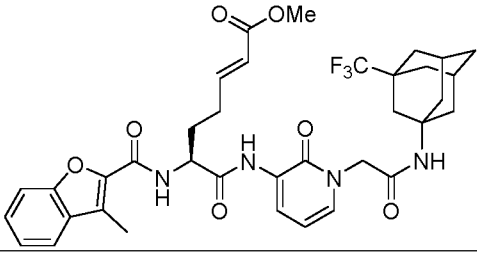
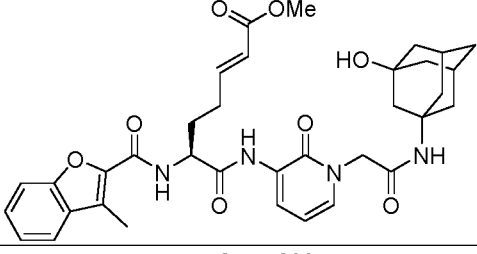
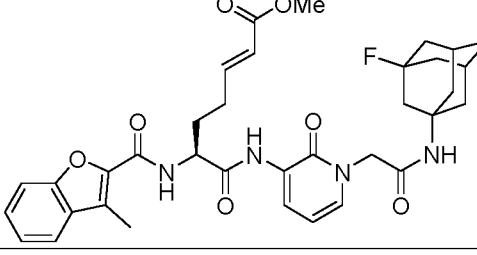
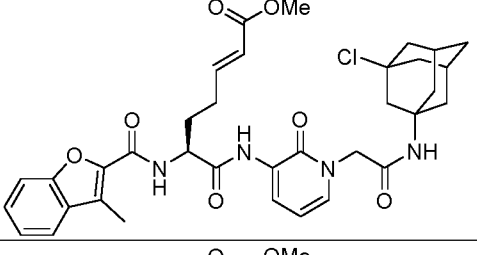
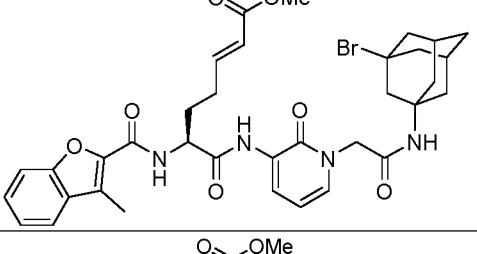
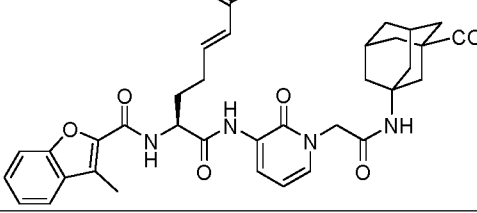
II-14:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-15:		6-(3,5-dibromotiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-16:		6-(2,5-dibromotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-17:		6-(5-bromotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-18:		6-(4-bromotiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-19:		6-(4,5-dibromotiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-20:		6-(4,5-diclorotiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

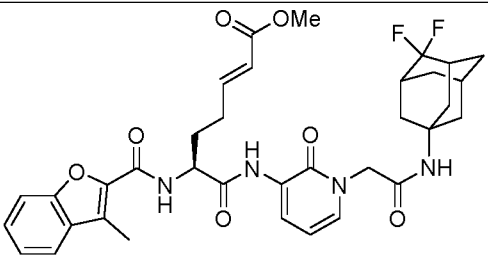
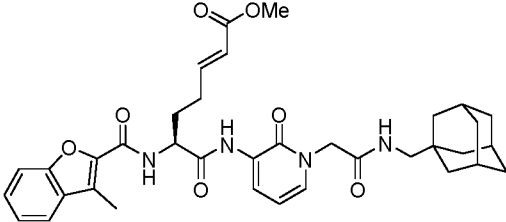
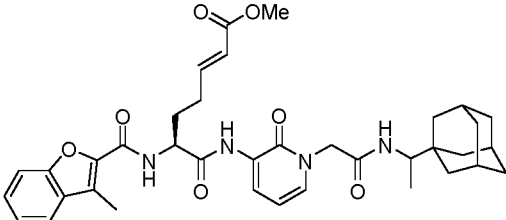
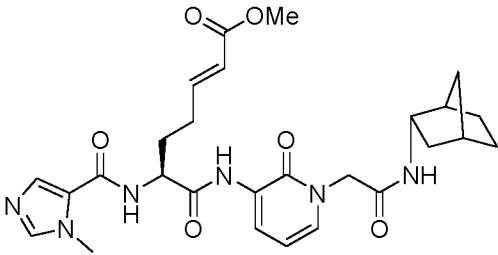
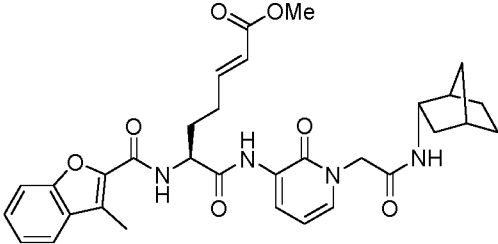
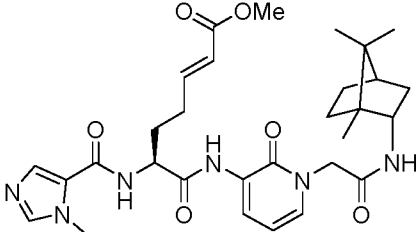
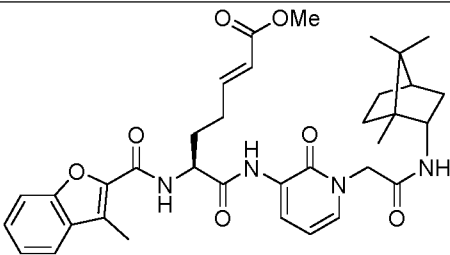
II-21:		6-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-22:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-23:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(2H-tetrazol-5-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-24:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(pirazina-2-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-25:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-26:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-((S)-pirrolidina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

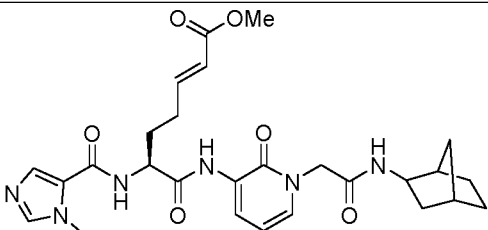
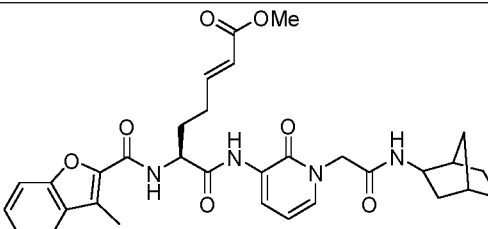
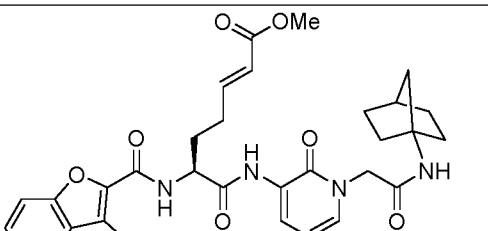
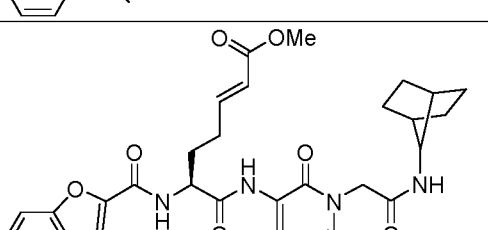
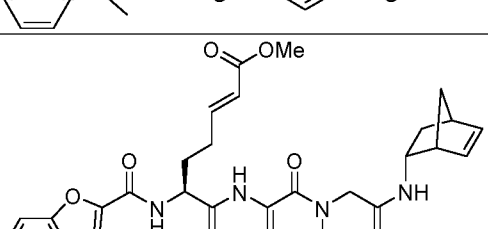
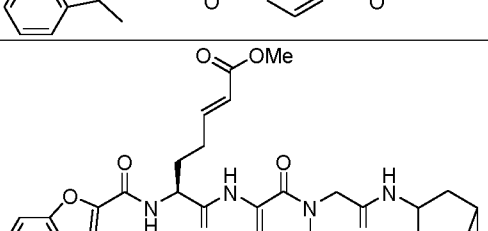
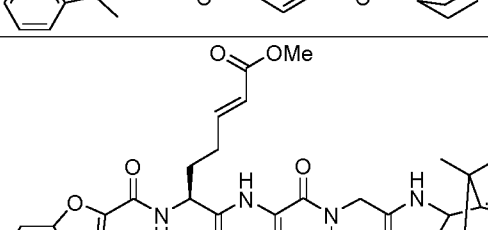
II-27:		6-((2S,4S)-4-bromopirrolidina-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-28:		6-(1H-imidazol-4-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-29:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-((S)-piperidina-2-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-30:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-((R)-piperidina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-31:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-((R)-morfolina-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-32:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(quinuclidina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-33:		3-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-metoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilcarbamoi)-5-nitrobenzoato de (S,E)-metilo

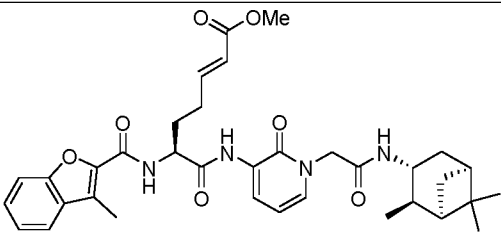
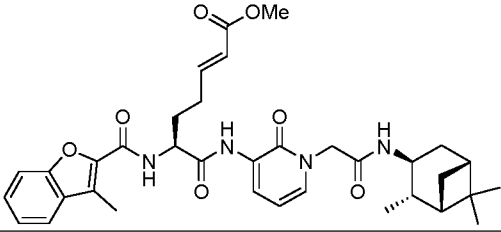
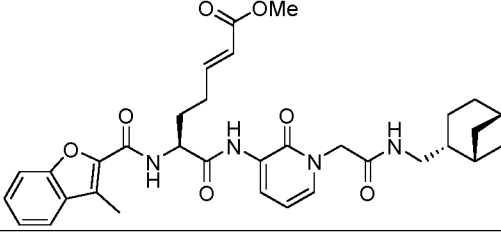
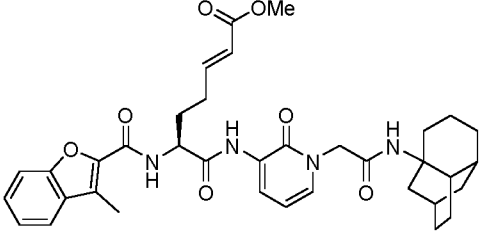
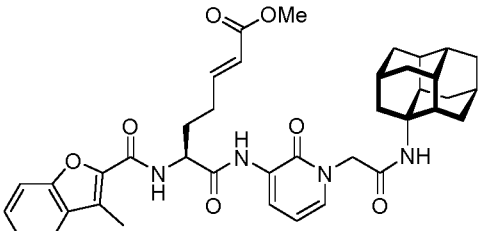
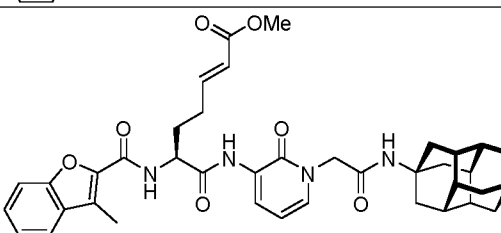
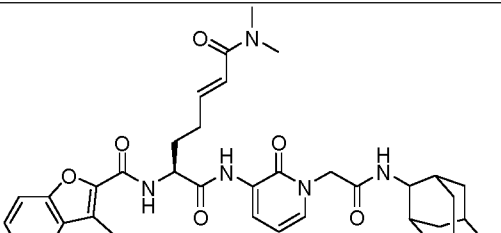
II-34:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-nitronicotinamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-35:		ácido (S,E)-5-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-metoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilcarbamoil)nicotínico
II-36:		5-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-metoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilcarbamoil)nicotinato de (S,E)-metilo
II-37:		7-(1-(2-(2-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-38:		7-(1-(2-(5-hidroxiadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-39:		7-(1-(2-(5-fluoroadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-40:		7-(1-(2-(5-cloroadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-41:		7-(1-(2-(5-bromoadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-42:		7-(1-(2-(5-metiladamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-43:		7-(1-(2-(2-carbonitriloadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-44:		7-(1-(2-(2-metiladamantano-2-carboxilato-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-45:		7-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-46:		7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-47:		7-(1-(2-(1-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

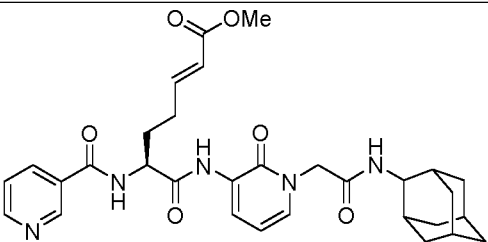
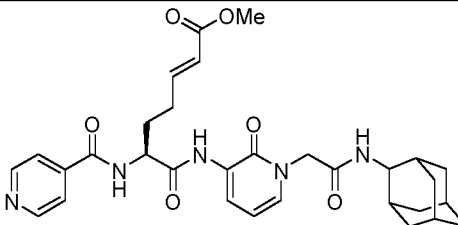
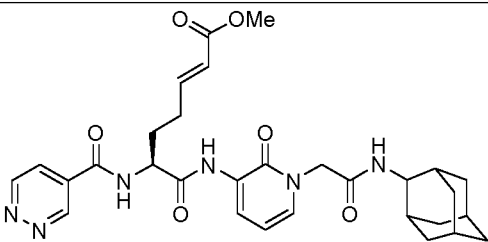
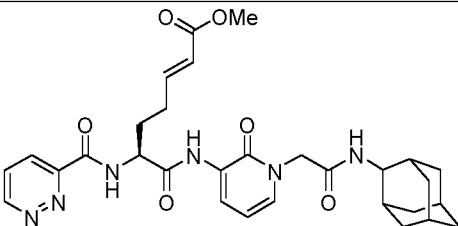
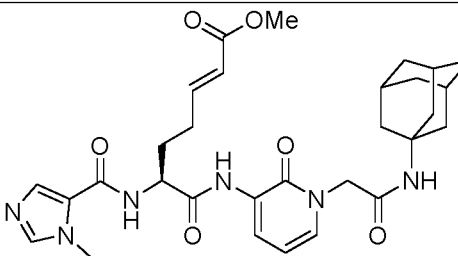
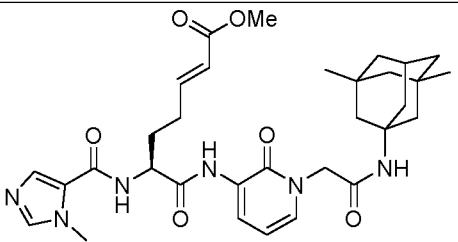
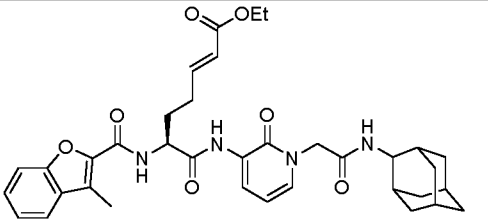
II-48:		7-(1-(2-(3-etiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-49:		7-(1-(2-(3-trifluorometiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-50:		7-(1-(2-(3-hidroxiadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-51:		7-(1-(2-(3-fluoroadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-52:		7-(1-(2-(3-cloroadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-53:		7-(1-(2-(3-bromoadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-54:		7-(1-(2-(3-metilo adamantano-3-carboxilato-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-55:		7-(1-(2-(4,4-difluoroadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-56:		7-(1-(2-(1-adamantilmetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-57:		7-(1-(2-(1-(1-adamantil)ethanamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-58:		7-(1-(2-((1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-59:		7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-60:		6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-61:		6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

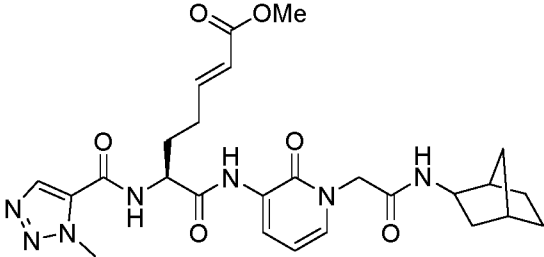
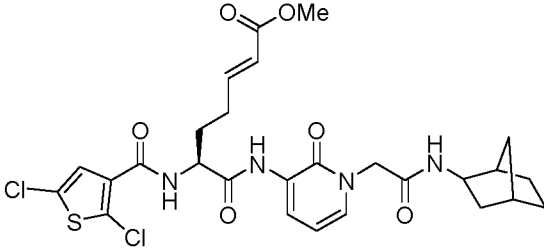
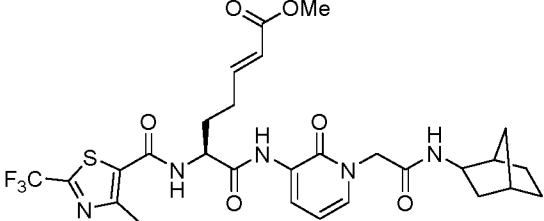
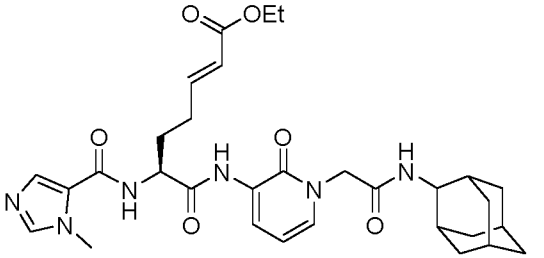
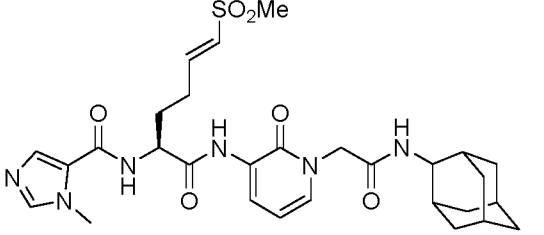
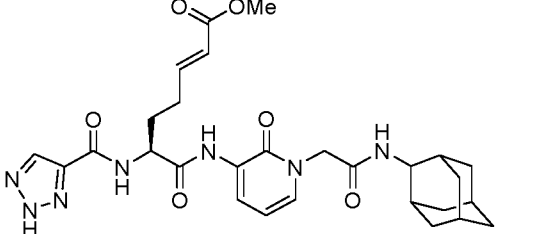
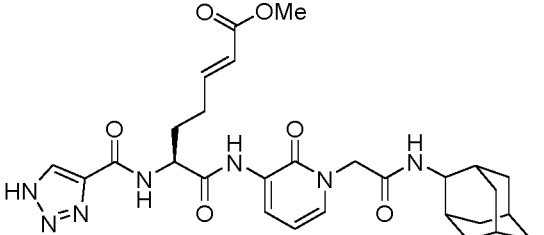
II-62:		7-(1-(2-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-63:		7-(1-(2-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-64:		7-(1-(2-(bicyclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-65:		7-(1-(2-(bicyclo[2.2.1]heptan-7-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-66:		7-(1-(2-(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-67:		7-(1-(2-(bicyclo[2.2.2]octan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
II-68:		6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

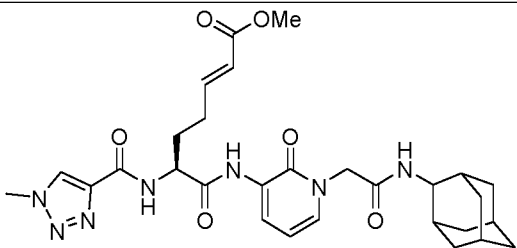
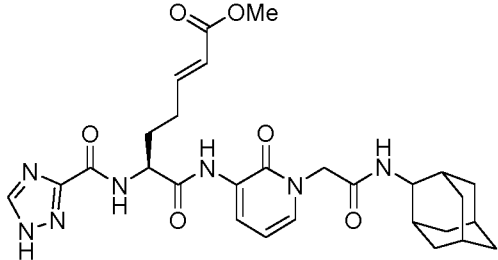
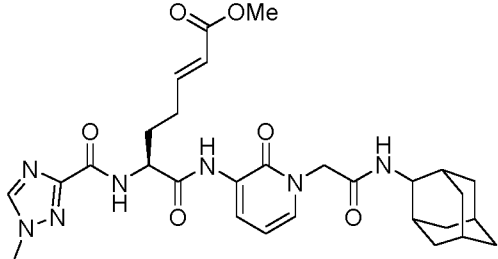
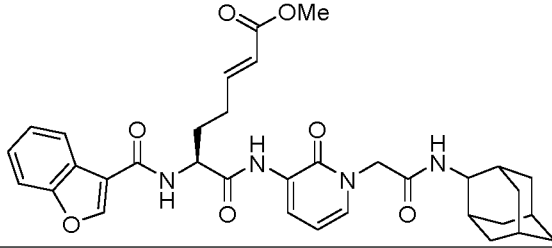
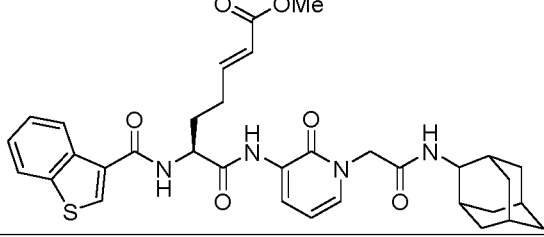
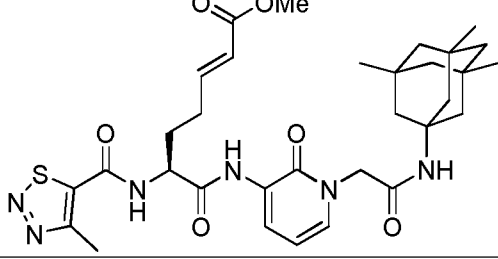
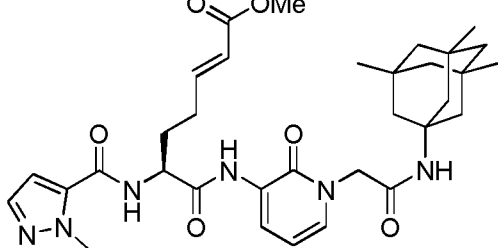
II-69:		6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbicio[3.1.1]heptan-3-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-70:		6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicio[3.1.1]heptan-3-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-71:		7-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicio[3.1.1]heptan-2-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-72:		7-(1-(2-(4-homoisotwistano-3-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-73:		7-(1-(2-(diamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-74:		7-(1-(2-(diamantan-4-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-75:		(S,E)-N7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamida

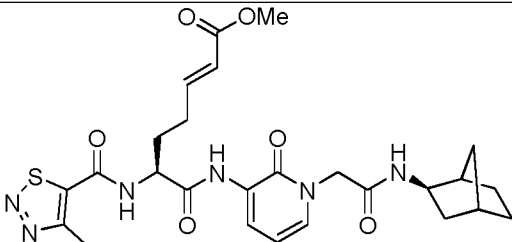
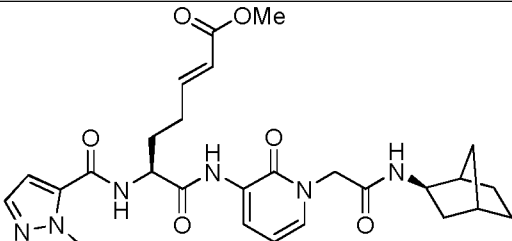
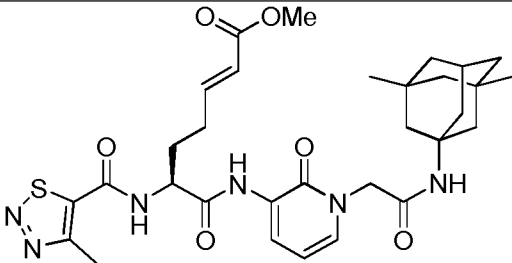
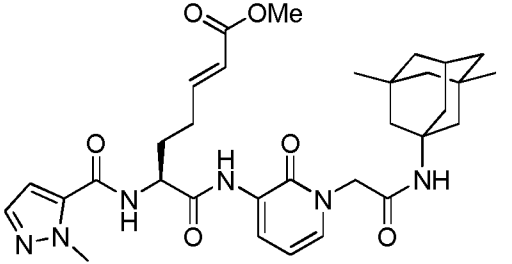
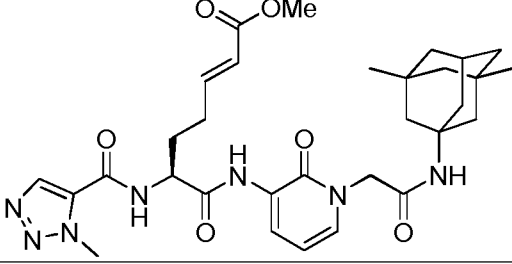
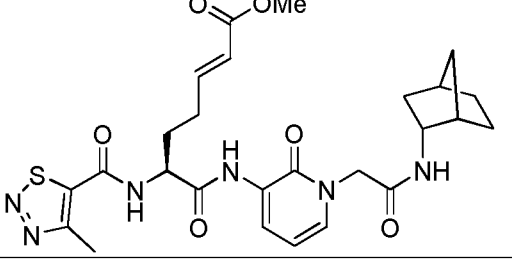
II-76:		(S,E)-N7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)hept-2-enediamida
II-77:		(S,E)-N7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamida
II-78:		7-(1-(1-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-79:		7-(1-(1-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-80:		7-(1-((3-hidroxi-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
II-81:		7-(1-((3-bromo-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
II-82:		7-(1-(2-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-83:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-84:		6-(isonicotinamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-85:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(piridazina-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-86:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(piridazina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-87:		7-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-88:		7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-89:		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-etilo

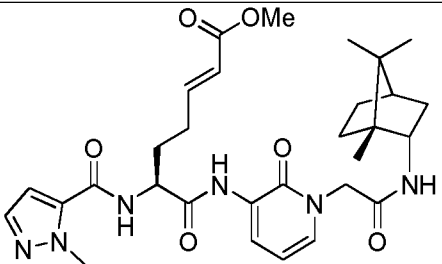
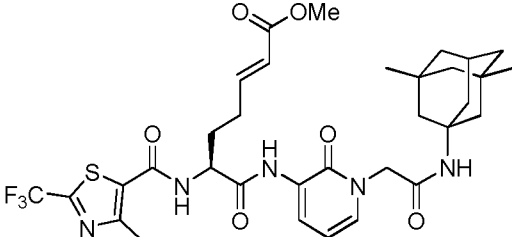
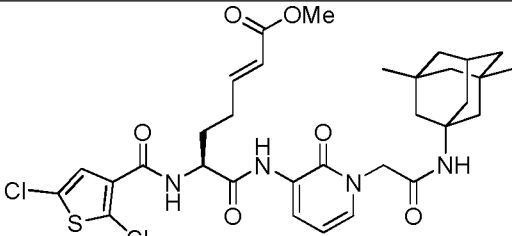
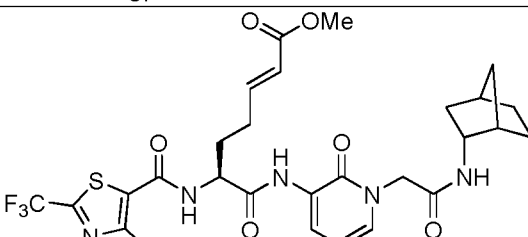
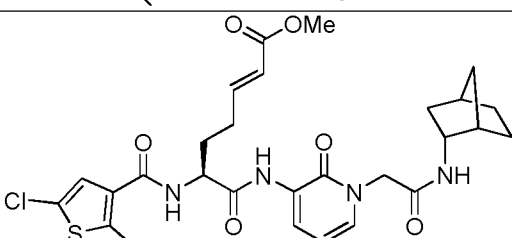
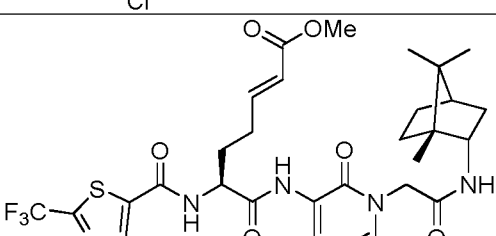
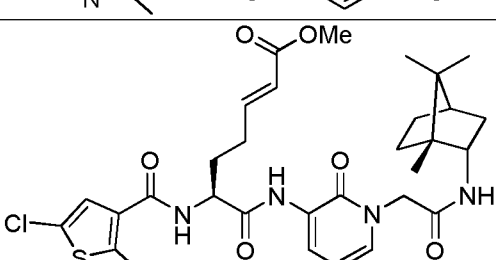
II-90:		(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilsulfonil)-1-oxohex-5-en-il)-3-metilbenzofuran-2-carboxamida
II-91:		7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-92		7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-93		7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-94		6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-95		7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-96		7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
II-97		7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
II-98		7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
II-99		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-etilo
II-100:		(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilsulfonyl)-1-oxohex-5-en-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida
II-101		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-102		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-103		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-104		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-105		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-106		6-(benzofuran-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-107		6-(benzo[b]tiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-108		7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-109		7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-110		7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-111		7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-112		7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-113		7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-114		7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-115		7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-116		7-(1-(2-((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ylamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-117		7-(1-(2-((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ylamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-118		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ylamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-119		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ylamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-120		6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ylamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-121		6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ylamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-122		6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-123		7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-124		6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-125		7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-126		7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-127		6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-128		6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

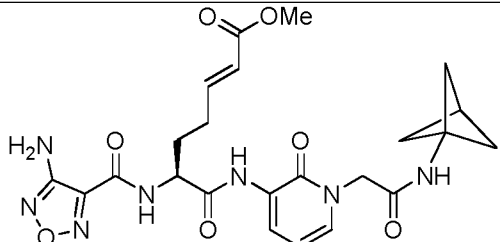
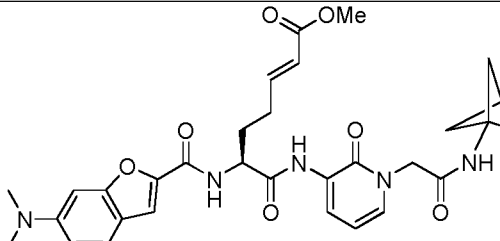
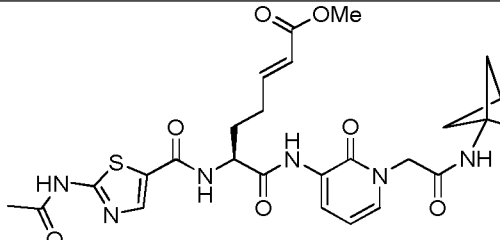
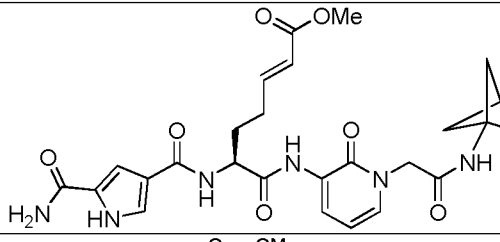
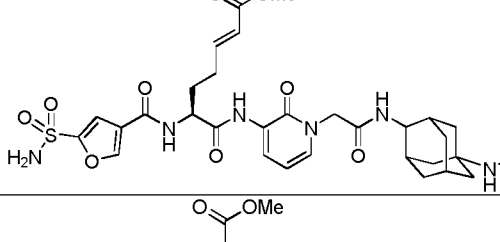
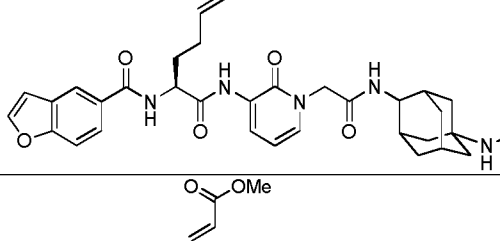
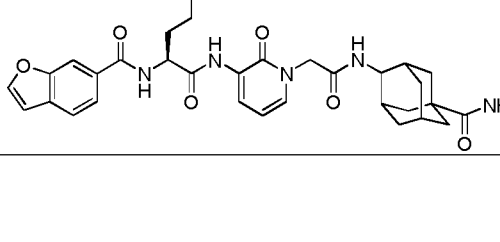
II-129		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-130		7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-131		6-(4-terc-butil-1H-pirrol-3-carboxamido)-7-(1-(2-(1-adamantilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-132		6-(4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-7-(1-(3-(1-adamantilamino)propil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-133		7-(1-(3-(2-adamantilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-metoxioxazol-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-134		7-(1-(2-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(2-isopropiloxazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-135		7-(1-(2-(biciclo[3.2.1]octan-8-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazole-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo

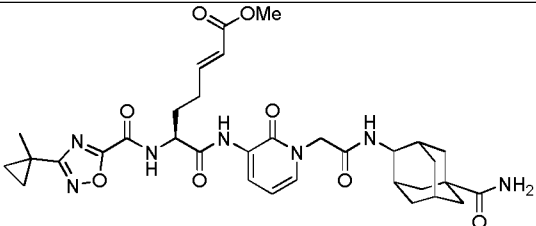
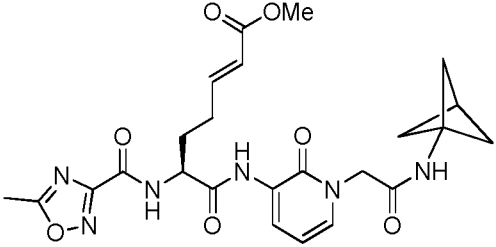
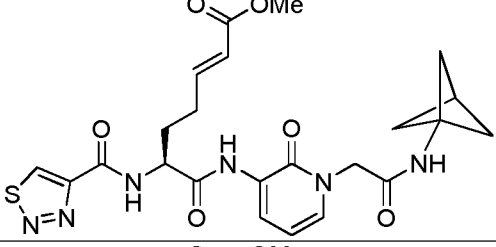
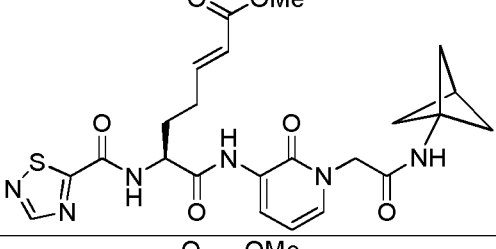
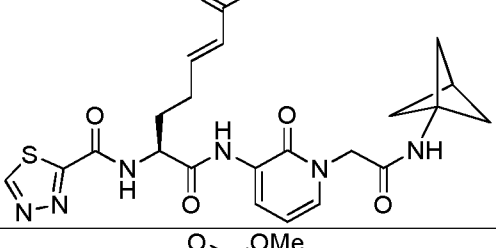
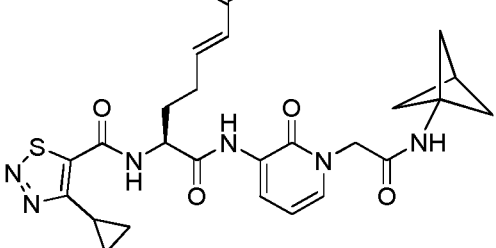
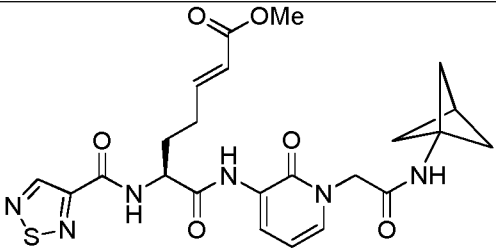
II-136		7-(1-(2-(5-carboxi-2-aminoadamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metilpirimidina-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-137		7-(1-(2-(4-aminoadamantano-N,N-dimetil-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)hept-2-enoato de (6S,E)-metilo
II-138		(S,E)-6-(2-acetiloxazol-4-carboxamido)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dietilhept-2-enidamida
II-139		(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-((S)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxamido)-N1,N1-dietilhept-2-enidamida
II-140		(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(1H-indol-3-carboxamido)-N1-isopropilhept-2-enidamida
II-141		(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-isopropil-6-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamido)hept-2-enidamida

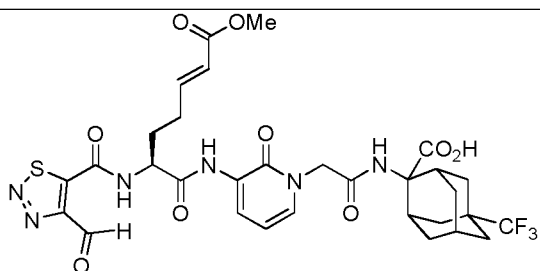
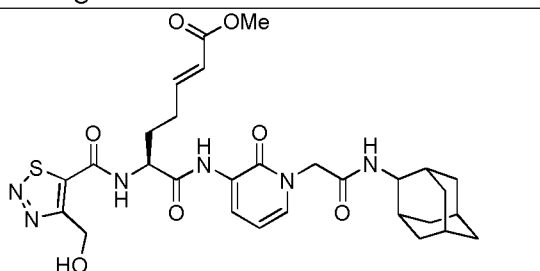
II-142		(S,E)-6-(benzo[d]thiazol-2-carboxamido)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-pentilhept-2-enediamida
II-143		(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-carboxamido)-N1-pentilhept-2-enediamida
II-144		(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopropil-6-(4-hidroxi-6-(trifluorometoxi)quinolina-3-carboxamido)hept-2-enediamida
II-145		(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(cinnoline-3-carboxamido)-N1-ciclopropilhept-2-enediamida
II-146		(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopentil-6-(2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxamido)hept-2-enediamida
II-147		(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopentil-6-(3-etilbenzofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamida

II-148		(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclohexil-6-(1-etil-1H-indol-2-carboxamido)hept-2-enediamida
II-149		(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclohexil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxamido)hept-2-enediamida
II-150		(S,E)-N1-alil-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(1,6-naftiridina-2-carboxamido)hept-2-enediamida
II-151		(S,E)-N1-alil-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2,6-naftiridina-1-carboxamido)hept-2-enediamida
II-152		(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(5-bromo-2-metilfuran-3-carboxamido)-N1-fenilhept-2-enediamida
II-153		(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-N1-fenilhept-2-enediamida

II-154		(S,E)-N1-bencil-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2,5-diclorotiazol-4-carboxamido)hept-2-enediamida
II-155		(S,E)-N1-bencil-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-bromotiazol-2-carboxamido)hept-2-enediamida
II-156		7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-bencilo
II-157		(S,E)-N-(1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxo-7-fenilhept-5-en-2-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida
II-158		7-(1-(2-(bicyclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-isopropilo
II-159		N-((2S,E)-1-(1-(2-(bicyclo[3.2.1]octan-8-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxooct-5-en-2-il)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

II-160		6-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-161		7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(6-(dimetilamino)benzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-162		6-(2-acetamidotiazol-5-carboxamido)-7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-163		7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-carbamoyl-1H-pirrol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-164		7-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(5-sulfamoylfuran-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-165		6-(benzofuran-5-carboxamido)-7-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-166		6-(benzofuran-6-carboxamido)-7-(1-(2-(4-aminoadamantano-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

II-167		7-(1-(2-(4-aminoadamantano-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-168		7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-169		7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,3-tiadiazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-170		7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,4-tiadiazol-5-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-171		7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,3,4-tiadiazol-2-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-172		7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-ciclopropil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-173		7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,5-tiadiazol-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

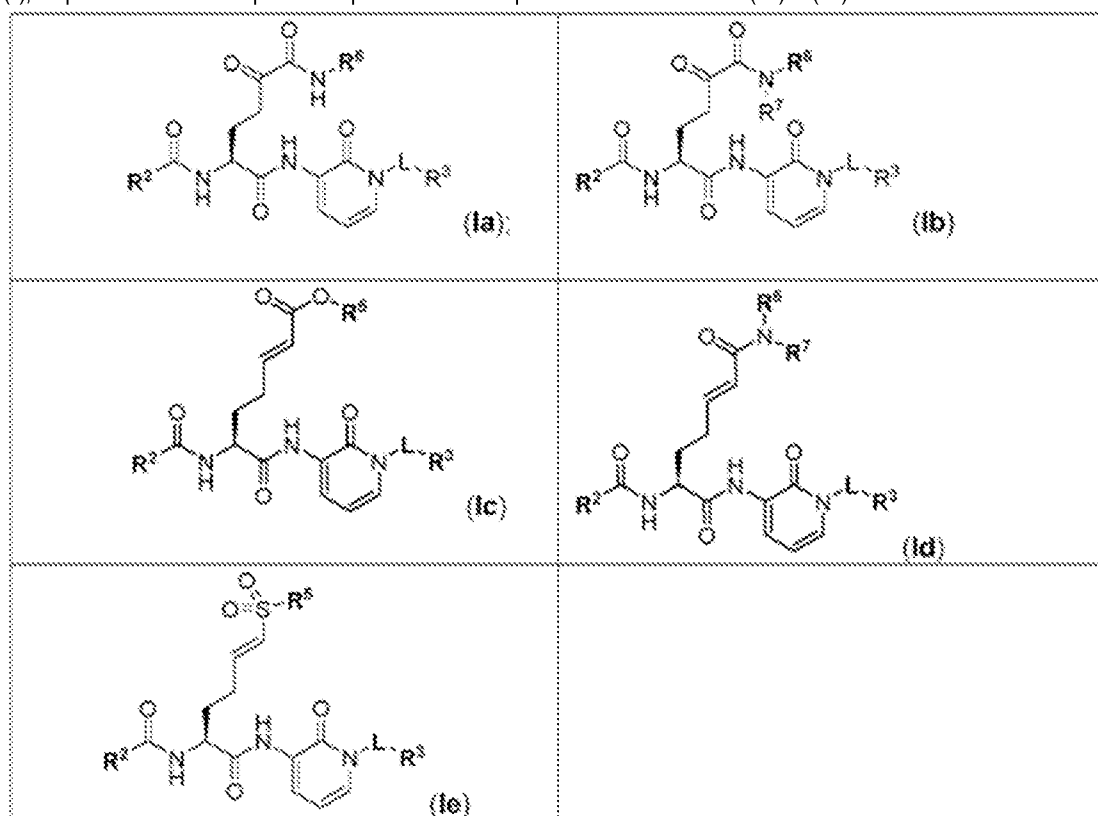
II-174		6-(4-formil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-(1-(2-(2-carboxi-2-amino-5-(trifluorometil)adamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
II-175		6-(4-(hidroximetil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En una modalidad muy preferida, la presente invención se refiere a los compuestos seleccionados del grupo que consiste en: III-1, III-2, III-3, III-4, III-5, III-6, III-7, III-8, III-9, III-10, III-11, III-12, III-13, III-14, III-15, III-16, III-17, III-18, III-19, III-20, III-21, III-22, III-23, III-24, III-25, III-26, III-27, III-29, III-30, III-31, III-32, III-33, III-34, III-35, III-36, III-37, III-38, III-39, III-40, III-41, III-42, III-43, III-44, III-45, III-46, III-48, III-49, III-50, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-58, III-59, III-60, III-61, III-62, III-63, III-64, III-65, III-66, III-67, III-68, III-69, III-70, III-71, III-72, III-73, III-74, III-75, III-76, III-77, III-83, III-84, III-85, III-86, III-87, III-88, III-89, III-90, III-91, III-92, III-93, III-94, III-95, III-96, III-97, III-98, III-99, III-100, III-101, III-102, III-103, III-104, III-105, III-106, III-107, III-108, III-109, III-110, III-111, III-112, III-113, III-114, III-115, III-116, III-117, III-118, III-119, III-120, III-121, III-122, III-123, III-124, III-125, III-126, III-127, III-128, III-129, III-130, III-134, III-135, III-140, III-142, III-145, III-147, III-148, III-150, III-152, III-153, III-155, III-165, III-166, III-169, III-170, III-171, III-172, y III-173; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Método para la producción de compuestos inventivos

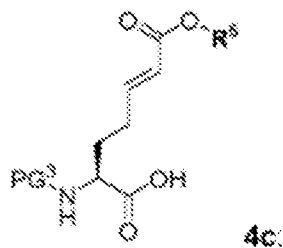
En algunas modalidades, la presente invención se refiere a un método para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), especialmente cualquier compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) – (Ie):



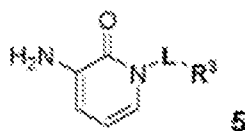
Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la producción de compuestos de fórmula (1c).

Como se muestra en el **Esquema 1**, el método para producir el compuesto de fórmula (1c) comprende las siguientes etapas en el siguiente orden:

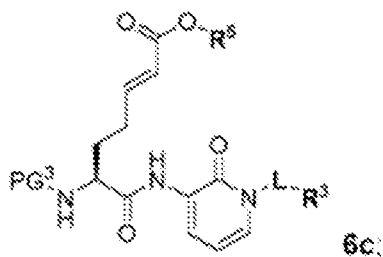
Etapas 1C: proporcionar un compuesto **4c**



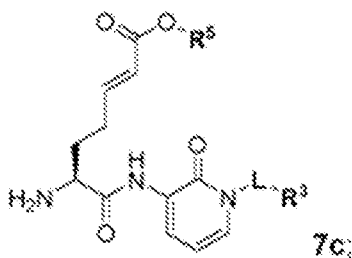
Etapas 2C: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **4c** con un compuesto **5**



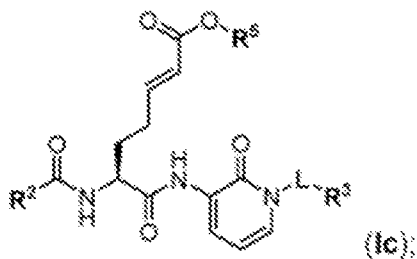
para obtener un compuesto **6c**



Etapas 3C: desproteger un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **7c**

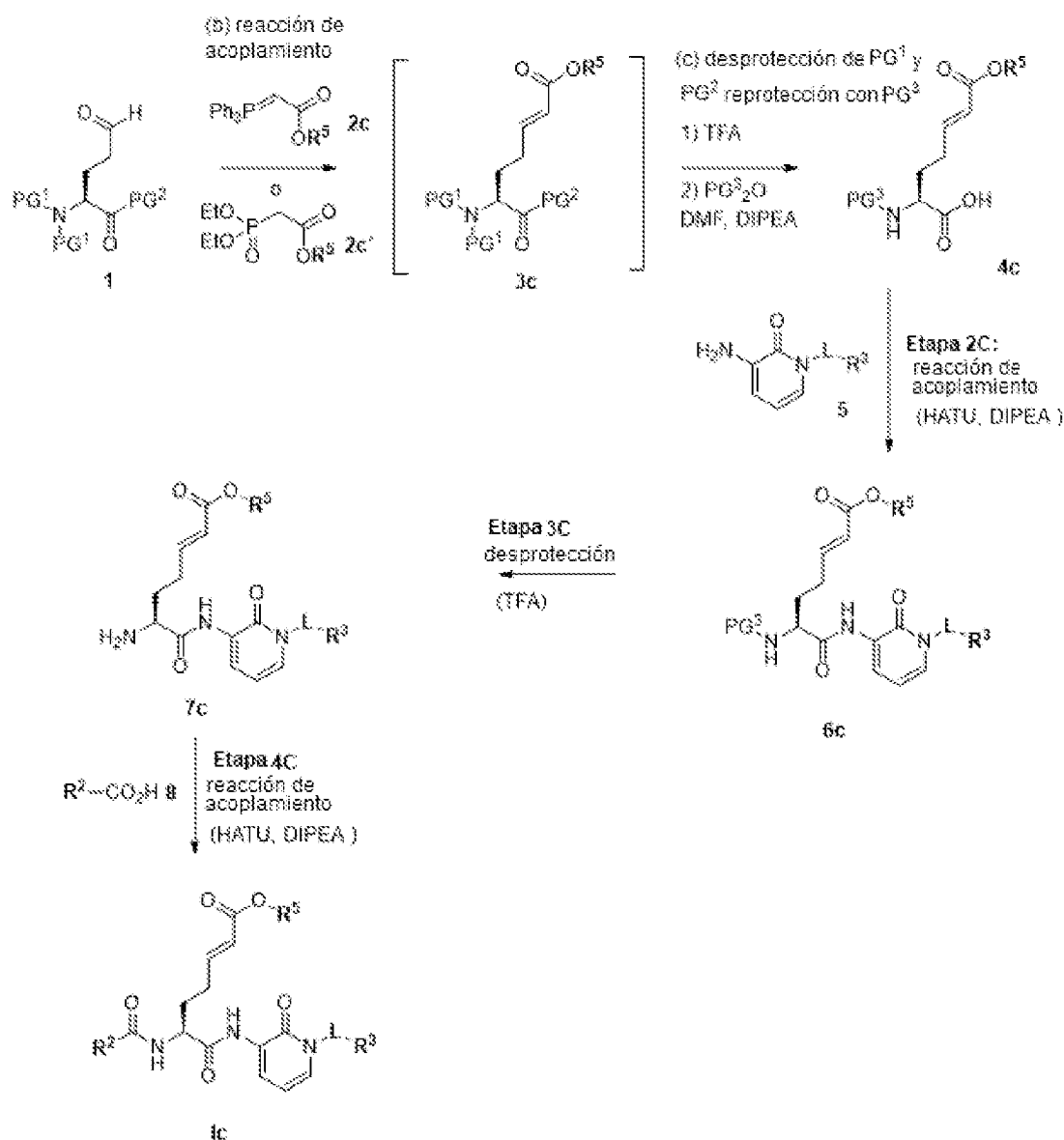


Etapas 4C: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **7c** con un ácido carboxílico (R^2 -CO₂H **8**) para producir el compuesto de fórmula (1c)



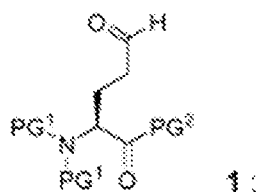
donde L, R², R³, R⁵ tienen los mismos significados como se definen anteriormente en la fórmula (Ic), y PG³ es un grupo protector amino.

Esquema 1.

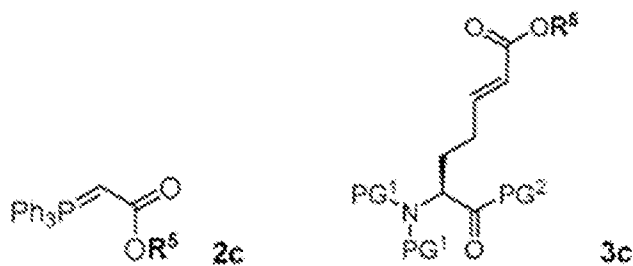


Opcionalmente, la Etapa 1C' se realiza antes de la etapa 1C:

(a) proporcionar un aldehído 1 protegido

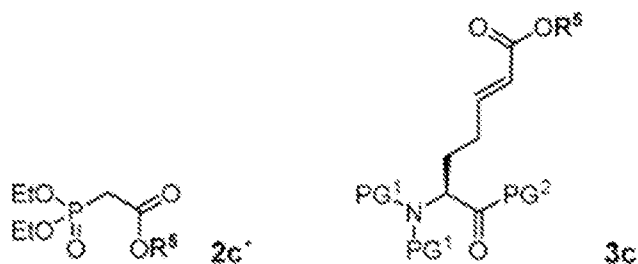


(b) realizar una reacción de acoplamiento del aldehído 1 con un iluro de trifenilfosfonio 2c para obtener un compuesto intermedio 3c;



o alternativamente

(b') realizar una reacción de acoplamiento del aldehído **1** con un fosfonato **2c'** para obtener un compuesto intermedio **3c**;

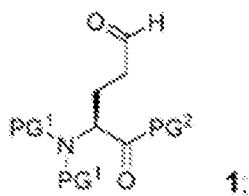


(c) desproteger los grupos protectores PG¹ y PG² del compuesto **3c** e introducir un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **4c**.

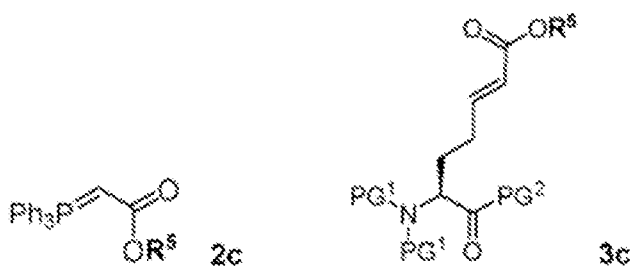
Por lo tanto, se prefiere el siguiente método para la producción de compuestos de fórmula (**1c**):

Etapas 1C':

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

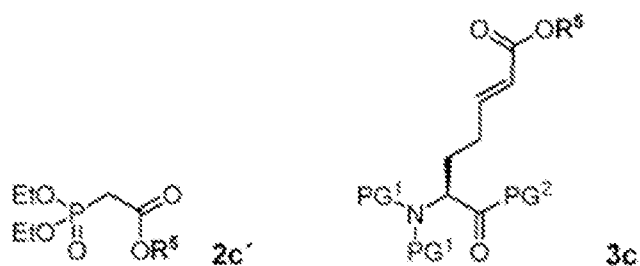


(b) realizar una reacción de acoplamiento del aldehído **1** con un iluro de trifenilfosfonio **2c** para obtener un compuesto intermedio **3c**;

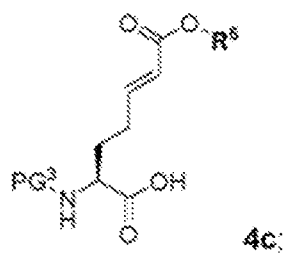


o alternativamente

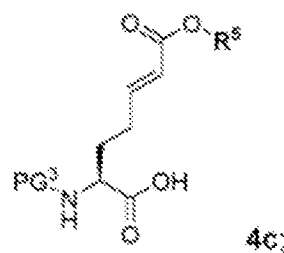
(b') realizar una reacción de acoplamiento del aldehído **1** con un fosfonato **2c'** para obtener un compuesto intermedio **3c**;



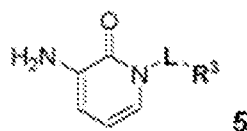
(c) desproteger los grupos protectores PG^1 y PG^2 del compuesto **3c** preferentemente en condiciones ácidas e introducir un grupo protector amino PG^3 para obtener un compuesto **4c**



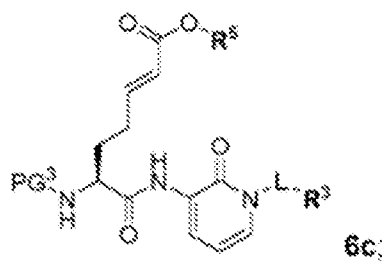
Etapla 1C: proporcionar un compuesto **4c**



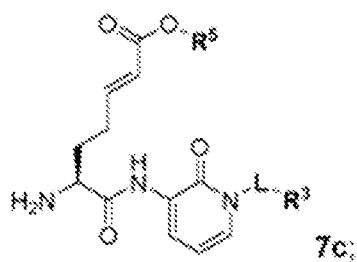
Etapla 2C: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **4c** con un compuesto **5**



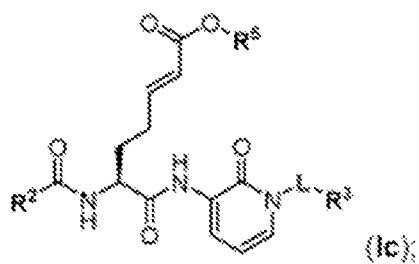
para obtener un compuesto **6c**



Etapla 3C: desproteger un grupo protector amino PG^3 para obtener un compuesto **7c**

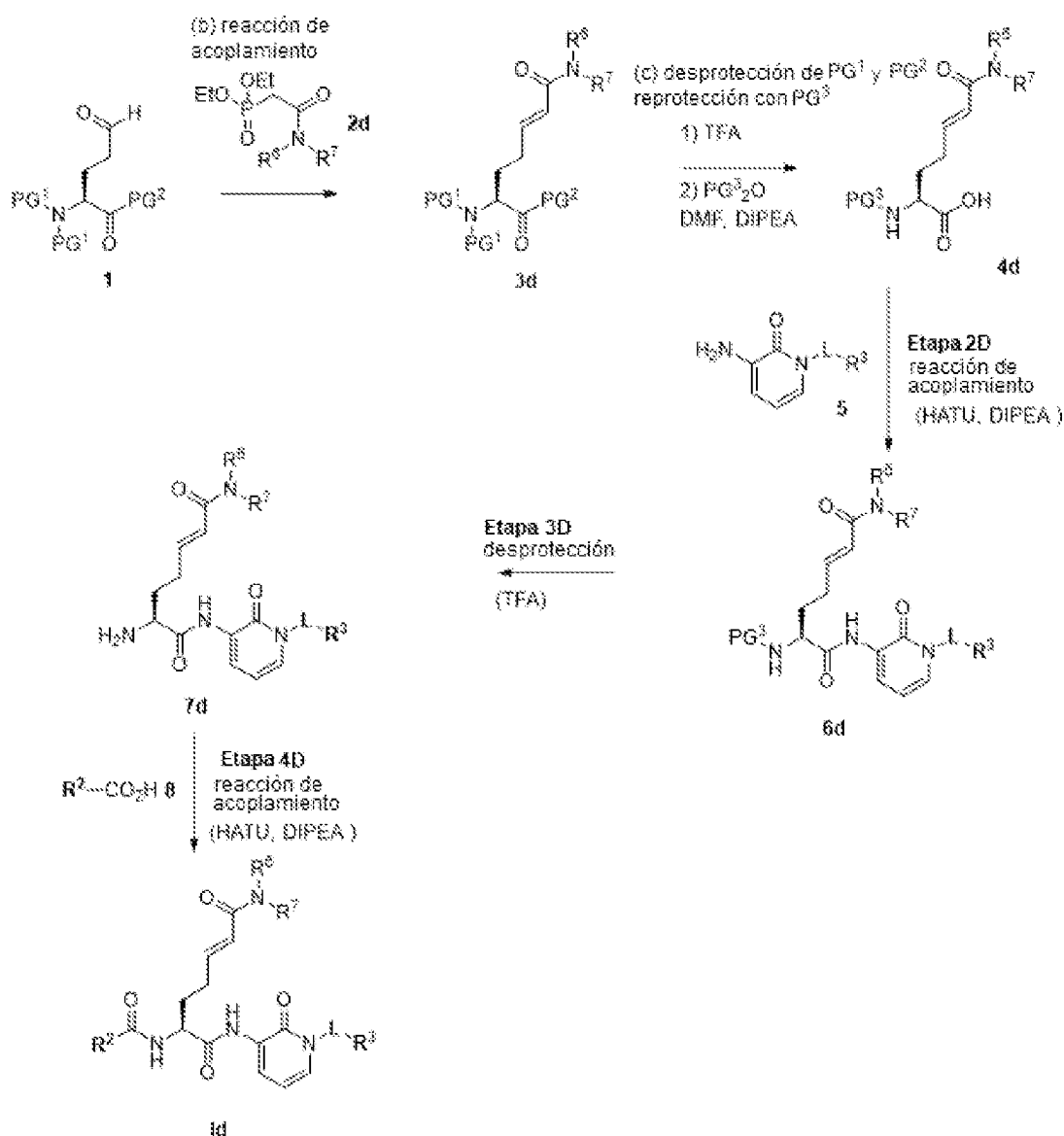


Etapla 4C: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **7c** con un ácido carboxílico (R^2 -CO₂H **8**) para producir el compuesto de fórmula (**1c**)



donde **L**, **R²**, **R³**, **R⁵** tienen los mismos significados como se definen anteriormente en la fórmula (**1c**), y PG¹ y PG³ son grupos protectores amino,
PG² es un grupo protector carboxilo.

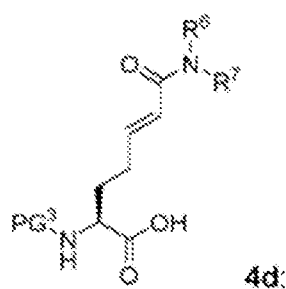
Esquema 2



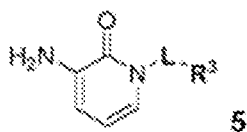
Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la producción de compuestos de fórmula (Id).

Como se muestra en el **Esquema 2**, un método para producir el compuesto de fórmula (Id): que comprende:

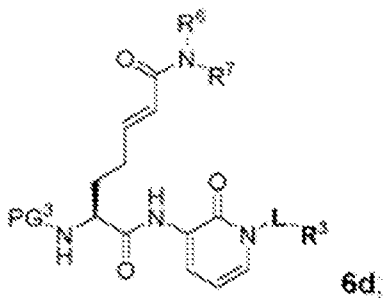
Etapa 1D: proporcionar un compuesto **4d**



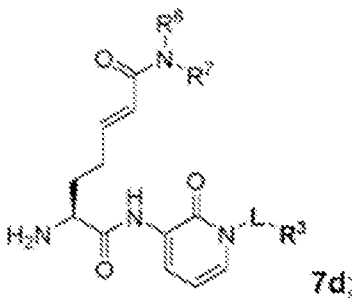
Etapa 2D: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **4d** con un compuesto **5**



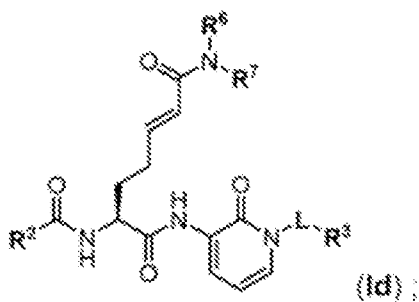
para obtener un compuesto **6d**



Etapla 3D: desproteger un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **7d**



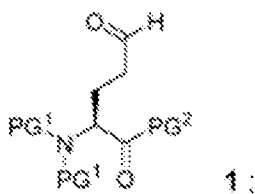
Etapla 4D: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **7d** con un ácido carboxílico (R²-CO₂H **8**) para producir el compuesto de fórmula (**ld**)



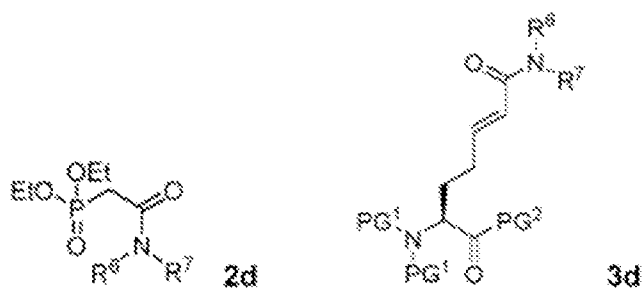
donde **L**, **R²**, **R³**, **R⁶**, **R⁷** tienen los mismos significados como se definen anteriormente en la fórmula (**ld**), y PG³ es un grupo protector amino.

Opcionalmente, la Etapa **1D'** se realiza antes de la etapa **1D**:

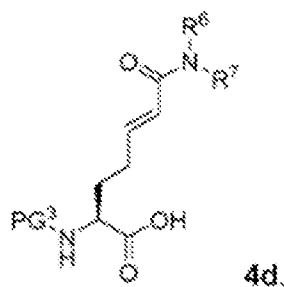
(a) proporcionar un aldehído **1** protegido



(b) realizar una reacción de acoplamiento del aldehído **1** con un fosfonato **2d** para obtener un compuesto intermedio **3d**;

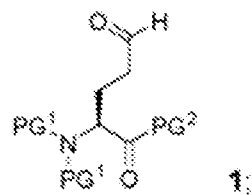


(c) desproteger los grupos protectores PG^1 y PG^2 del compuesto **3d** preferentemente en condiciones ácidas e introducir un grupo protector amino PG^3 para obtener un compuesto **4d**

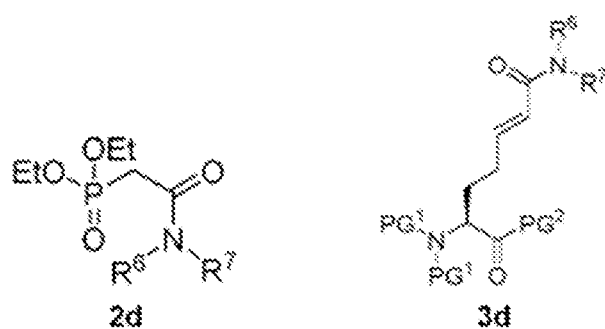


Por lo tanto, se prefiere el siguiente método para la producción de compuestos de fórmula (**1d**):
Etapa 1D':

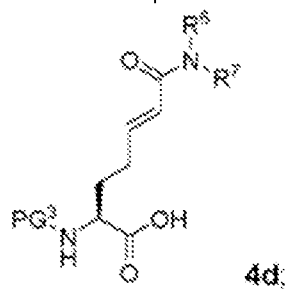
(a) proporcionar un aldehído **1** protegido



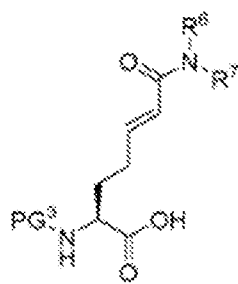
(b) realizar una reacción de acoplamiento del aldehído **1** con un fosfonato **2d** para obtener un compuesto intermedio **3d**;



D(c) desproteger los grupos protectores PG^1 y PG^2 del compuesto **3d** preferentemente en condiciones ácidas e introducir un grupo protector amino PG^3 para obtener un compuesto **4d**

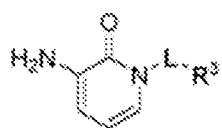


Etapa 1D: proporcionar un compuesto **4d**



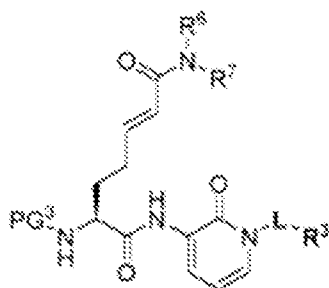
4d;

Etapla 2D: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **4d** con un compuesto **5**



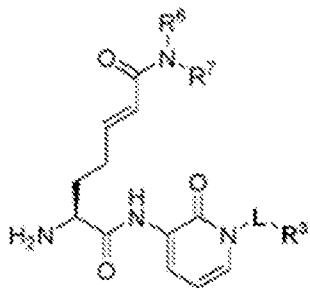
5

para obtener un compuesto **6d**



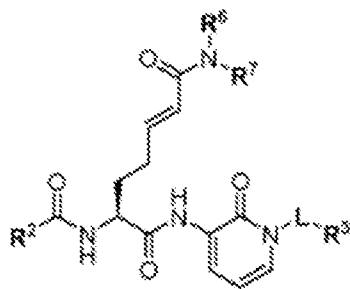
6d;

Etapla 3D: desproteger un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **7d**



7d;

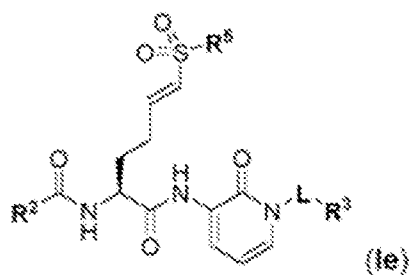
Etapla 4D: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **7d** con un ácido carboxílico ($R^2\text{-CO}_2\text{H}$ **8**) para producir el compuesto de fórmula (**Id**)



(Id) ;

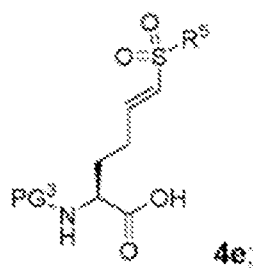
donde **L**, **R²**, **R³**, **R⁶**, **R⁷** tienen los mismos significados como se definen anteriormente en la fórmula (**Id**), y PG³ es un grupo protector amino.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la producción de compuestos de fórmula (**Ie**).

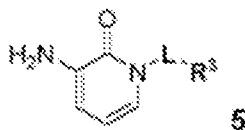


Como se muestra en el **Esquema 3**, un método para producir el compuesto de fórmula (1e) que comprende:

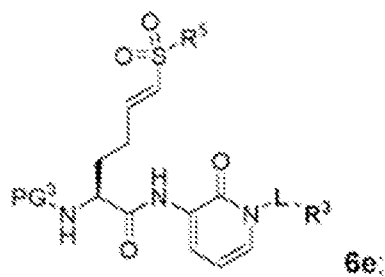
Etapas 1E: proporcionar un compuesto **4e**



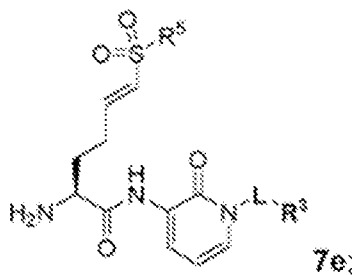
Etapas 2E: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **4e** con un compuesto **5**



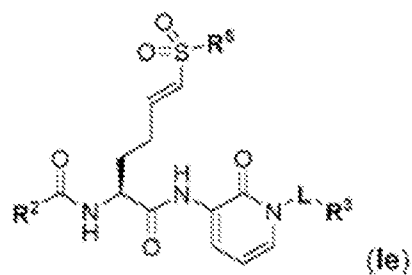
para obtener un compuesto **6e**



Etapas 3E: desproteger un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **7e**

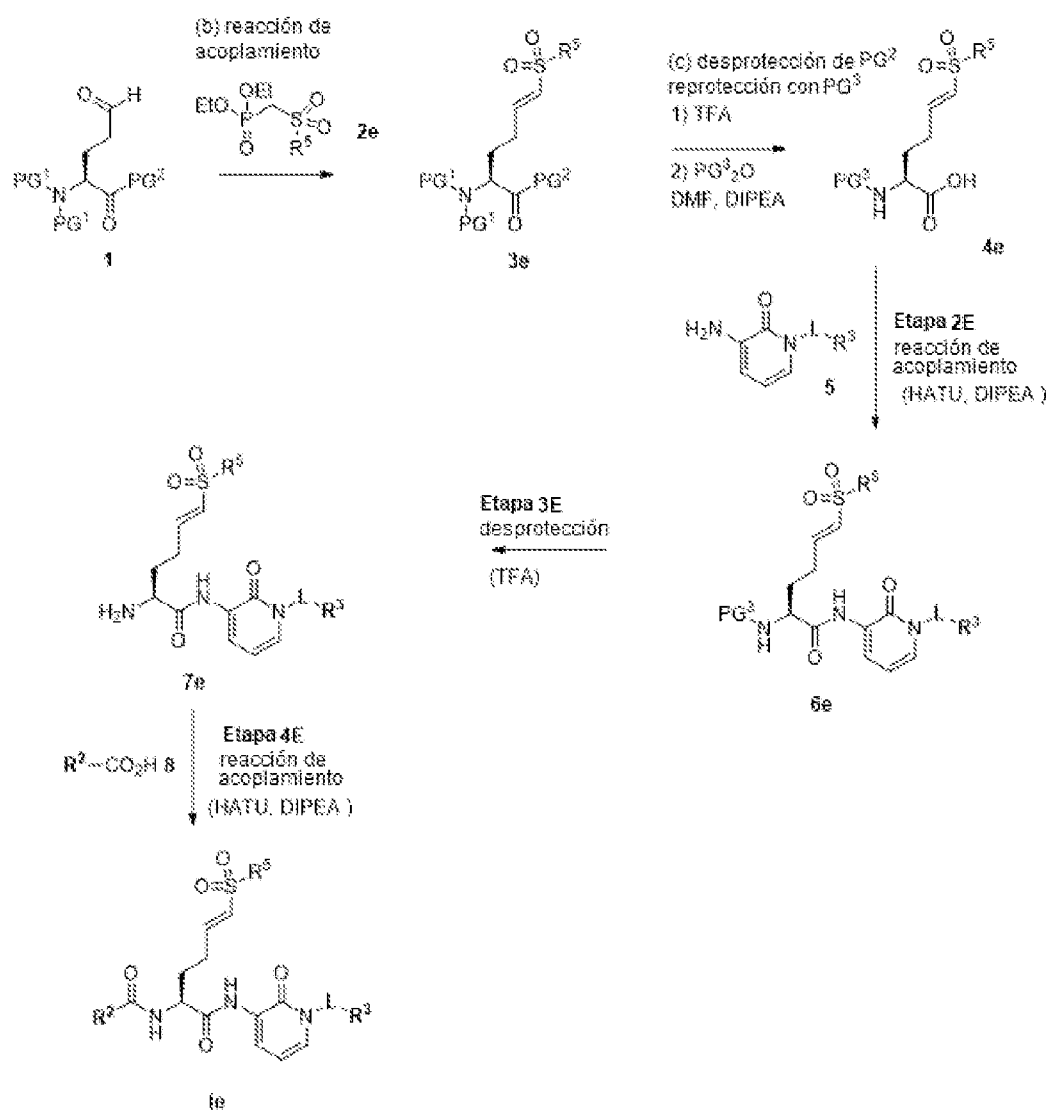


Etapas 4E: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **7e** con un ácido carboxílico (R²-CO₂H **8**) para producir el compuesto de fórmula (1e)



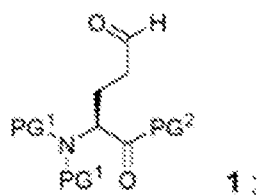
donde L, R², R³, R⁵ tienen los mismos significados como se definen anteriormente en la fórmula (1e), y PG³ es un grupo protector amino.

Esquema 3

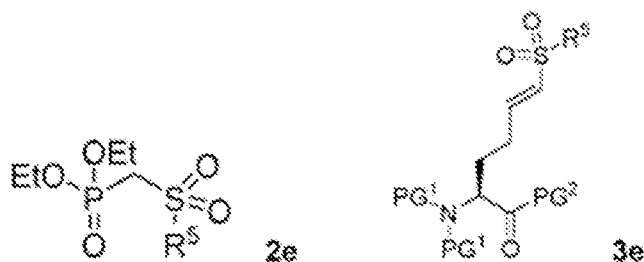


Opcionalmente, la Etapa 1E' se realiza antes de la etapa 1E:

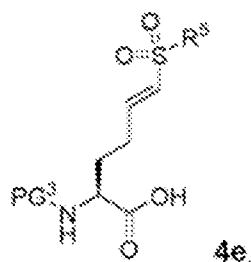
(a) proporcionar un aldehído 1 protegido



(b) realizar una reacción de acoplamiento del aldehído **1** con un fosfonato de sulfonilmetilo **2e** para obtener un compuesto intermedio **3e**;



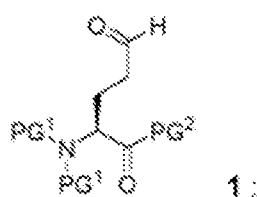
(c) desproteger los grupos protectores PG¹ y PG² del compuesto **3e** preferentemente en condiciones ácidas e introducir un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **4e**



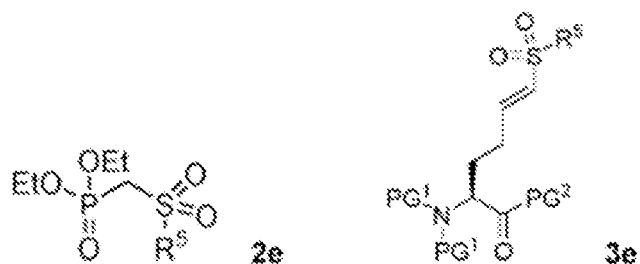
Por lo tanto, se prefiere el siguiente método para la producción de compuestos de fórmula (**1e**):

Etapas 1E':

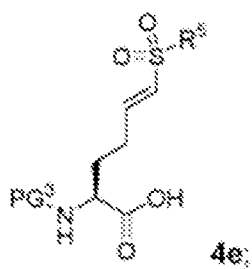
(a) proporcionar un aldehído **1** protegido



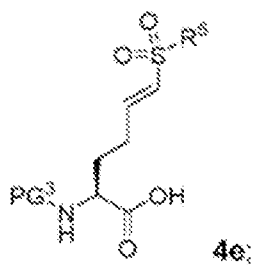
(b) realizar una reacción de acoplamiento del aldehído **1** con un fosfonato de sulfonilmetilo **2e** para obtener un compuesto intermedio **3e**;



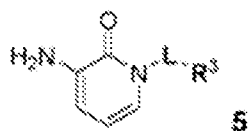
(c) desproteger los grupos protectores PG¹ y PG² del compuesto **3e** preferentemente en condiciones ácidas e introducir un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **4e**



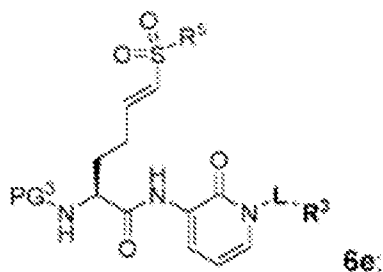
Etapa 1E: proporcionar un compuesto **4e**



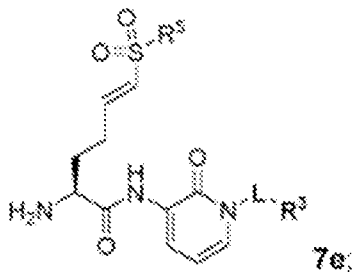
Etapa 2E: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **4e** con un compuesto **5**



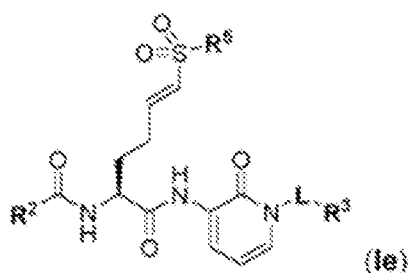
para obtener un compuesto **6e**



Etapa 3E: desproteger un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **7e**



Etapa 4E: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **7e** con un ácido carboxílico ($R^2\text{-CO}_2\text{H}$ **8**) para producir el compuesto de fórmula (**1e**)



donde L, R², R³, R⁵ tienen los mismos significados como se definen anteriormente en la fórmula (Ie), y PG³ es un grupo protector amino.

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

El término "grupos protectores" como se usa en el presente documento se refiere a grupos protectores comúnmente usados en síntesis orgánica, preferiblemente para grupos amino y carboxilo. PG¹, PG³ y PG⁵ son preferiblemente grupos protectores adecuados para grupos amino. PG² y PG⁴ son preferiblemente grupos protectores adecuados para grupos carboxilo. Preferiblemente, PG¹, PG³ y PG⁵ se pueden seleccionar del grupo que consiste en o comprende: acetilo, benzoilo, benciloxycarbonilo (Cbz), terc-butilcarbonilo, terc-butiloxycarbonilo (Boc) y grupo fluorenilmetileno (Fmoc). PG² y PG⁴ se pueden seleccionar del grupo que consiste en o que comprende: metoxi, etoxi, isobutoxi, terc-butoxi, benciloxi; preferiblemente, grupo terc-butoxi.

En las Etapas 2C, 2D, 2E, 4A, 4B, 4C, 4D y 4E, para promover la reacción de acoplamiento con el grupo amino del compuesto intermedio, se usan comúnmente reactivos activadores para activar el ácido carboxílico («Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup», Ayman El-Faham y Fernando Albericio, Chemical Reviews, 2011, 111(11), p.6557-6602). La activación puede introducirse en una reacción separada o en una reacción in situ. Preferiblemente, se puede utilizar cualquiera de los siguientes reactivos de acoplamiento para activar el grupo 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 tripirrolidinofosfonio), TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrafluoroborato de tetrametilamonio), EEDQ (N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina), ácido polifosfórico (PPA), DPPA (difenilfosforilazida), HATU (hexafluorofosfato de 3 óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[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'-diciclohexilcarbodiimida), EDC (o EDAC o EDCI, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), BOP-Cl (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico), 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 proporcionan un intermedio activado, o una mezcla de estos.

Composición farmacéutica y uso médico

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

Así, los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento o de acuerdo con la presente invención pueden administrarse por sí mismos 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 de ácido son 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, 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 metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido nitroso, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftilsulfónico, ácido sulfanílico, ácido alcanforsulfónico, ácido chino, ácido mandélico, ácido o-metilmandélico, ácido hidrógeno-bencenosulfónico, ácido pícrico, ácido adípico, ácido d-otoliltartárico, ácido tartrónico, ácido (o, m, p)-toluico, ácido naftilaminasulfónico, ácido trifluoroacético y otros ácidos minerales o carboxílicos bien conocidos por los expertos en la técnica. 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 prefieren especialmente la sal de trifluoroacetato y la sal de clorhidrato.

En el caso de que los compuestos de acuerdo con la invención porten grupos ácidos, también se podrían formar 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 se pueden preparar de manera convencional usando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante tratamiento de una solución del compuesto de fórmula general (I) con una solución de un ácido, seleccionado del grupo mencionado anteriormente.

Métodos de uso

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

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

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

La enfermedad celíaca, una intolerancia al gluten, se asocia con la transglutaminasa tisular (TG 2). Otro grupo muy importante de indicaciones de los inhibidores de la transglutaminasa tisular son los trastornos fibróticos. Los trastornos fibróticos se caracterizan por la acumulación de proteínas de la matriz extracelular entrecruzadas. 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 tratan con los compuestos divulgados.

En el ejemplo biológico B-1 se demuestra que los compuestos de acuerdo con la invención, como inhibidores de TG reversibles e irreversibles, inhiben eficazmente la actividad de los TG, especialmente de TG2.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la capacidad de un compuesto para regular negativamente, 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 fórmula general (I), o la composición farmacéutica de estos como se describe en el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades colestásicas del hígado, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos de la piel.

Aspectos adicionales 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 tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades del hígado colestásico, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos de la piel.

En un aspecto adicional de la presente invención, un método para prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades colestásicas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos de la piel, método que comprende administrar a un sujeto, en particular un ser humano, una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), para prevenir y/o tratar dichas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades del hígado colestásico, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos de la piel.

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

las enfermedades vasculares comprenden aterosclerosis, trombosis, rigidez vascular;
 las enfermedades fibróticas que afectan al pulmón, al riñón, al hígado, a la piel o al intestino como la fibrosis quística, fibrosis renal y nefropatía diabética, fibrosis intestinal, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis hepática;
 las enfermedades del hígado como hepatitis alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, cirrosis hepática, hepatitis autoinmune o inflamación del hígado;
 las enfermedades hepáticas colestásicas comprenden la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria;
 el cáncer comprende glioblastoma, melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, meningioma y cáncer de mama,
 las enfermedades neurodegenerativas comprenden la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer,

las enfermedades oculares comprenden glaucoma, cataratas, degeneración macular o uveítis;
los trastornos de la piel comprenden acné, psoriasis, cicatrices y envejecimiento de la piel.

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

Además, los compuestos de fórmula general (I) se pueden administrar en forma de sus sales farmacéuticamente activas, usando opcionalmente portadores, adyuvantes o extensores farmacéuticamente aceptables esencialmente no tóxicos. Los medicamentos se preparan de manera conocida en un vehículo sólido o fluido convencional o en extensores y un adyuvante/remedio farmacéuticamente aceptable convencional en una dosis adecuada. Las preparaciones preferidas se proporcionan en una forma administrable adecuada para aplicación oral, tal como píldoras, comprimidos, comprimidos con película, comprimidos recubiertos, cápsulas y polvos.

Las formulaciones farmacéuticas preferidas son comprimidos, comprimidos con película, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina y cápsulas opacas. Cualquier composición farmacéutica contiene al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de este en una cantidad de 5 mg a 500 mg, preferiblemente de 10 mg a 250 mg y lo más preferido en una cantidad de 10 a 100 mg por formulación.

Además, el objeto de la presente invención también incluye preparaciones farmacéuticas para aplicación oral, parenteral, dérmica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravascular, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrabucal, percutánea, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, transdérmica o por inhalación, que contiene, además de vehículos y extensores típicos, un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este como componente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen uno de los compuestos de fórmula (I) divulgados en el presente documento como componente activo, normalmente mezclado con materiales portadores adecuados, seleccionados con respecto a la forma de administración prevista, es decir, comprimidos para administrarse por vía oral, cápsulas (reellenos con un sólido, un semisólido o un líquido), polvos, geles administrables por vía oral, elixires, granulados dispersables, jarabes, suspensiones y similares de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede combinarse como componente de agente activo con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal 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 comprimidos o cápsulas. Además, si es necesario, se pueden añadir a la mezcla aglutinantes, lubricantes, desintegrantes y colorantes adecuados. Los polvos y comprimidos pueden consistir en dichos portadores inertes en una proporción de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 95 % en peso de la composición inventiva.

Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma de acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Los lubricantes posibles para usar en dichas formas de dosificación incluyen ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, ciclodextrinas, goma guar y similares. Si es necesario, también se pueden incluir edulcorantes, aditivos aromatizantes y conservantes. Algunos de los términos utilizados anteriormente, concretamente desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se analizan con mayor detalle a continuación.

Además, las composiciones de la presente invención se pueden formular 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 liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen capas con velocidades de degradación variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y en forma de comprimido o cápsula que contiene dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones en forma fluida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. A modo de ejemplo se mencionan soluciones de agua o agua de propilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvos que pueden combinarse con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

Para la preparación de supositorios, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, por ejemplo manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma mediante agitación u operaciones de mezcla similares. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes adecuados, se enfría y así se endurece.

Se incluyen otras preparaciones en forma sólida que deben convertirse en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral poco antes de su uso. Dichas formas fluidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

- 5 Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante aplicación transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden presentarse en forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones. El término cápsula se refiere a un recipiente o envoltura 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 resistencia de gel comparativamente alta. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, opacificantes, agentes suavizantes y conservantes.

- 10 Comprimido significa una forma farmacéutica sólida comprimida o fundida que contiene los componentes activos con extensores adecuados. El comprimido se puede producir al comprimir mezclas o granulados obtenidos mediante granulación húmeda, granulación seca o compactación, que son conocidos por el experto en la técnica.

15 Los geles orales se refieren a los componentes activos dispersos o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila.

- 20 Los polvos para composiciones se refieren a mezclas de polvos que contienen los componentes activos y extensores adecuados que pueden suspenderse en agua o jugos.

- 25 Los extensores adecuados son sustancias que normalmente forman la mayor parte de la composición o forma de dosificación. Los extensores adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados del trigo, maíz, arroz y patatas; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de extensores en la composición puede oscilar entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 95 % en peso de la composición total, preferiblemente entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 75 % en peso y aún más preferiblemente entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 60 % en peso.

- 30 El término desintegrantes se refiere a materiales añadidos a la composición para favorecer la desintegración y liberación de la sustancia medicinal. Los desintegrantes adecuados incluyen almidones, almidones modificados que son solubles en agua fría, tales como carboximetilalmidón sódico; gomas naturales y sintéticas tales como goma garrofin, caraya, goma guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa de sodio; alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas como bentonitas y mezclas espumosas. La cantidad de desintegrantes utilizados en la composición puede oscilar entre aproximadamente el 2 y el 20 % en peso de la composición y, más preferentemente, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 10 % en peso.

- 35 Los aglutinantes caracterizan a las sustancias que unen o "pegan" los polvos entre sí y, en consecuencia, sirven como "pegamento" en la formulación. Los aglutinantes añaden un almidón de cohesión que ya está disponible en los diluyentes o en el desintegrante. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcar, tal como sacarosa; almidones derivados del trigo, maíz, arroz y patatas; gomas naturales tales como goma de acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas marinas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de calcio y amonio, materiales de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y compuestos inorgánicos, tales como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinantes en la composición puede oscilar entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 20 % en peso de la composición total, preferiblemente entre aproximadamente el 3 y aproximadamente el 10 % en peso y aún más preferiblemente entre aproximadamente el 3 y aproximadamente el 6 % en peso.

- 40 El término lubricante se refiere a una sustancia añadida a la forma de dosificación para permitir que el comprimido, granulado, etc. se libere del molde de fundición o del molde de presión, después de la compresión, al reducir la fricción. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras con altos puntos de fusión y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y D,L-leucina. Debido al hecho de que los lubricantes deben estar presentes en la superficie de los granulados, así como entre los granulados y las partes de la prensa de comprimidos, normalmente se añaden durante la última etapa antes de la compresión. La cantidad de lubricantes en la composición puede oscilar entre aproximadamente el 0,2 y aproximadamente el 5 % en peso de la composición total, preferiblemente entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 2 % en peso y aún más preferiblemente entre aproximadamente el 0,3 y aproximadamente el 1,5 % en peso.

- 50 Los lubricantes son materiales que evitan el apelmazamiento y mejoran las características de flujo de los granulados para que el flujo sea suave y uniforme. Los lubricantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de lubricantes en la composición puede oscilar entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % en peso de la composición total, preferiblemente entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 2 % en peso.
- 60 Los colorantes son adyuvantes que colorean la composición o forma de dosificación. Dichos adyuvantes pueden incluir colorantes que tienen calidad alimentaria y que se adsorben en un medio de adsorción adecuado, tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de colorante utilizada puede variar desde aproximadamente el 0,1 hasta

aproximadamente el 5 % en peso de la composición y preferiblemente desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 1 % en peso.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad farmacéuticamente eficaz" 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 farmacéutica eficaz es una cantidad que es suficiente para inhibir, durante un cierto periodo de tiempo, uno o más de los procesos patológicos clínicamente definidos asociados con la transglutaminasa 2. La cantidad eficaz puede variar de acuerdo con el compuesto específico de la fórmula (I) y adicionalmente depende de una pluralidad de factores y condiciones relacionadas con el sujeto que se va a tratar y la gravedad de la enfermedad. Si, por ejemplo, se va a administrar un inhibidor *in vivo*, entre los datos que se deben considerar se encuentran factores como la edad, el peso y la salud de los pacientes, así como las curvas de dosis-reacción y los datos sobre la toxicidad obtenidos de estudios preclínicos en animales. Si el inhibidor en forma del compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento se va a poner en contacto con las células *in vivo*, se diseñarían una pluralidad de estudios preclínicos *in vitro* para determinar parámetros tales como absorción, vida media, dosis, toxicidad, etc. Determinar una cantidad farmacéuticamente eficaz para un ingrediente farmacéuticamente activo dado es parte de las habilidades habituales del experto en la técnica.

Ejemplos

Las siguientes abreviaturas utilizadas en los ejemplos tienen el siguiente significado.

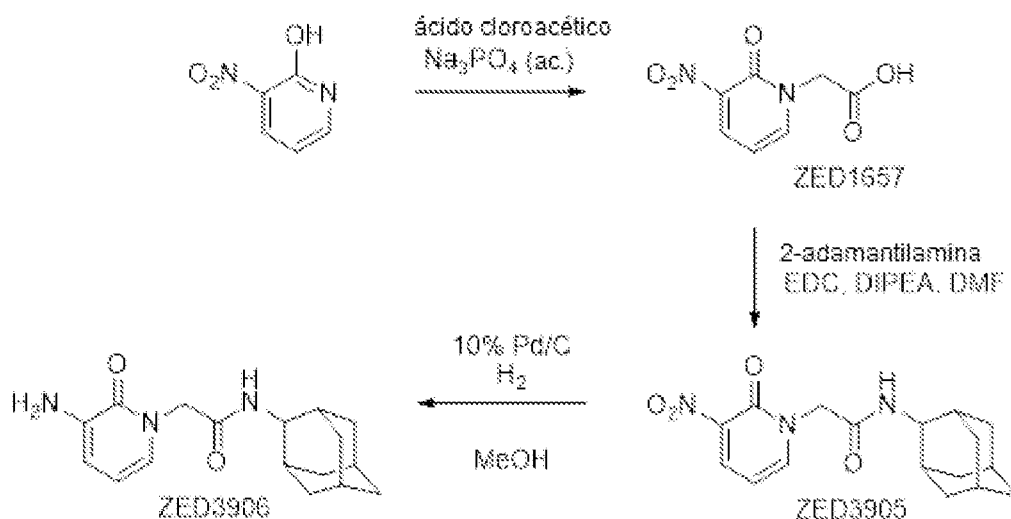
Boc (terc-butoxicarbonilo), BocOSu (N-terc-butoxicarbonilo-succinimida) DCM (diclorometano), DMAP (4-(dimetilamino)-piridina), TEA (triethylamina), DMF (dimetilformamida), DMP (periodiano de Dess-Martin), DIPEA (N-etildisopropilamina), Glu (ácido glutámico), EDC (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), EtOAc (acetato de etilo), HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio), HOBt (hidroxibenzotriazol), MTBE (éter metil terc-butílico), tBu (terc-butilo).

Ejemplos químicos

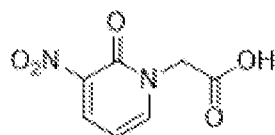
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención con compuestos seleccionados sin limitar el alcance protector del presente derecho de propiedad intelectual sobre estos ejemplos concretos. Para un experto en la técnica está claro que los compuestos análogos y los compuestos producidos de acuerdo con los métodos sintéticos análogos caen dentro del ámbito de protección del presente derecho de propiedad intelectual.

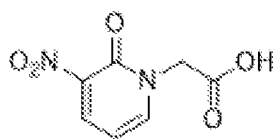
Ejemplo III. Método sintético III

Esquema III-1



1 Preparación del compuesto ZED1657





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

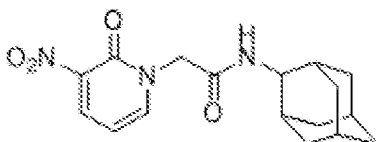
Fórmula química: $C_7H_5N_2O_5$

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 dodecahidrato y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 250 ml de HCl (32 %) y la suspensión se agitó durante otra noche a 4°C. El precipitado se filtró y se secó.

Rendimiento: 41,2 g, 97 %

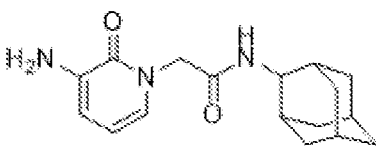
ESI-MS: 199,3 [M+H]⁺**2 Preparación del compuesto ZED3905***N*-(2-adamantil)-2-(3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamidaFórmula química: $C_{17}H_{21}N_3O_4$

Masa exacta: 331.15

Peso molecular: 331.37

Se disolvieron 17,0 g (85,8 mmol) de ZED1657, 16,1 g (1 eq) de clorhidrato de 2-adamantanamina y 11,6 g (1 eq) de HOBT en 200 ml de DMF y 17,9 ml (1,2 eq) de DIPEA. Se añadieron 18,1 g (1,1 eq) de clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 500 ml de DCM. La solución se lavó con cada 200 ml de solución de ácido cítrico (10 %), solución de $NaHCO_3$ (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó.

Rendimiento: 24,1 g, 85 %

ESI-MS: 332,4 [M+H]⁺**3 Preparación del compuesto ZED3906**

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

Fórmula química: $C_{17}H_{23}N_3O_2$

Masa exacta: 301.18

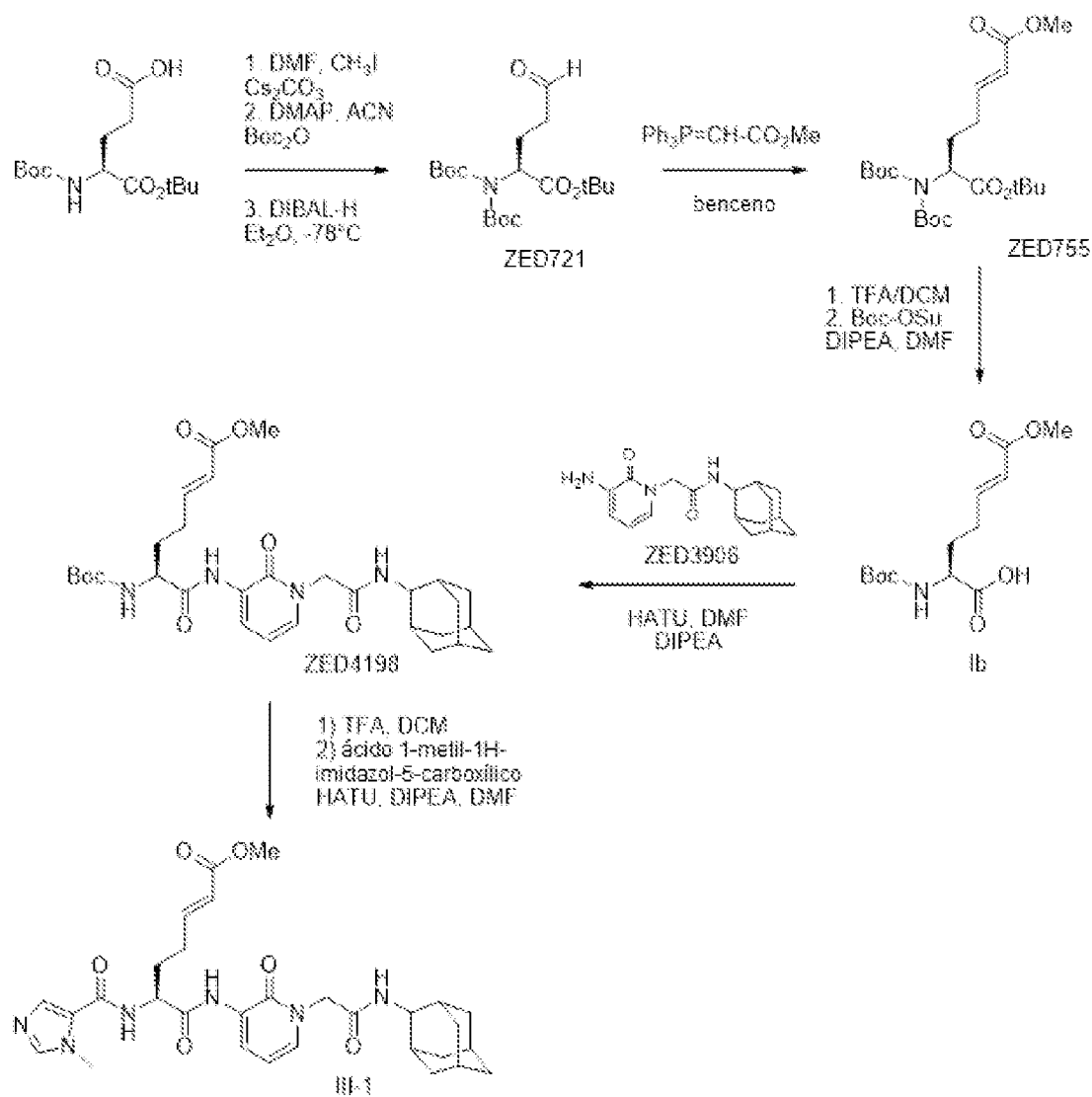
Peso molecular: 301.38

Se suspendieron 24,2 g (73,0 mmol) de ZED3905 en 600 ml de MeOH antes de añadir 2,42 g de paladio (10 %) sobre carbón activado (no reducido). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 15,7 g, 71 %

ESI-MS: 302,4 [M+H]⁺

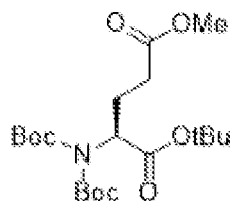
Esquema III-2





ESI-MS: 318,3 [M+H]⁺

Preparación del compuesto ZED720

*(S)*-1-*tert*-butilo 5-metil 2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)pentanodioatoFórmula química: C₂₈H₃₅NO₈

Masa exacta: 417,24

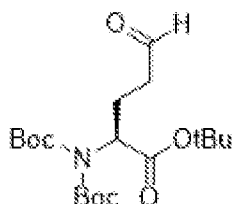
Peso molecular: 417,49

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 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 en Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Rendimiento: 13,7 g, 83 %

ESI-MS: 418,3 [M+H]⁺

Preparación del compuesto ZED721

*(S)*-*tert*-butilo 2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoatoFórmula química: C₁₈H₃₃NO₇

Masa exacta: 387,23

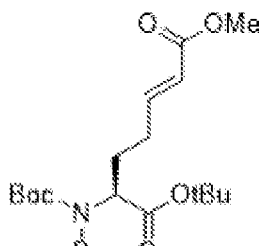
Peso molecular: 387,47

Se disolvieron 13,7 g de ZED720 (32,8 mmol) en 200 ml de éter dietílico seco y se enfriaron a -78°C en una atmósfera de argón. Se añadieron gota a gota 36,1 ml de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexano) y la solución se agitó durante 30 minutos a -78°C antes de apagarse con una solución de tartrato sódico y potásico (sal de Rochelle). La capa orgánica separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Rendimiento: 13,3 g, >100 %

ESI-MS: 388,3 [M+H]⁺

Preparación del compuesto ZED755

*(S,E)*-7-*tert*-butilo 1-metil 6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)hept-2-enodioatoFórmula química: C₂₈H₃₇NO₈

Masa exacta: 443,25

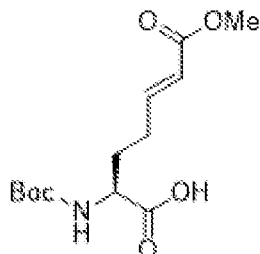
Peso molecular: 443,53

Se disolvieron 13,3 g de ZED721 (~32,8 mmol) en 60 ml de benceno y se añadieron en porciones 11,2 g de (carbometoximetileno)trifenilfosforano (1 eq). Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

Rendimiento: 12,0 g, 83 %

ESI-MS: 444,3 [M+H]⁺

Preparación del compuesto Ib



ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metoxi-7-oxohept-5-enoico

Fórmula química: C₁₃H₂₁NO₈

Masa exacta: 287,14

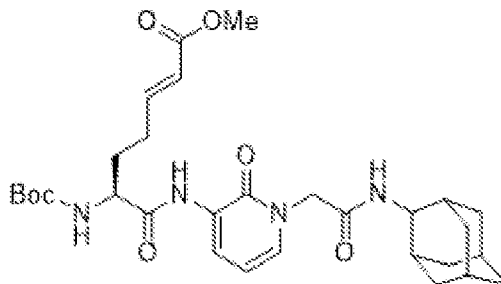
Peso molecular: 287,31

Se disuelven 12,0 g de ZED755 (27,1 mmol) en 100 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitan a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 100 ml de DMF y 9,23 ml de DIPEA (2 eq.). Se añadieron 7,15 g de N-(terc-butoxicarbonilo)succinimida y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 %) y salmuera. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

Rendimiento: 5,89 g, 76 %

ESI-MS: 288,3 [M+H]⁺

4 Preparación del compuesto ZED4198



6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxoheptanoato de (S)-metilo

Fórmula química: C₃₉H₄₂N₄O₇

Masa exacta: 570,31

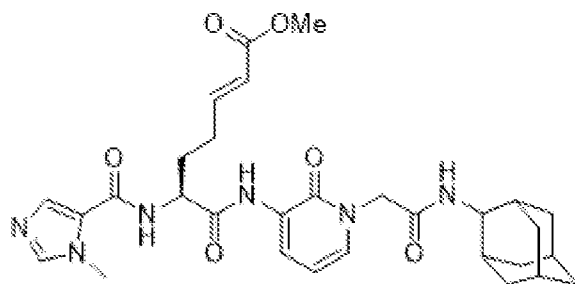
Peso molecular: 570,68

Se disolvieron 1,67 g (5,80 mmol) de ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metoxi-7-oxohept-5-enoico (Ib), 2,21 g (1 eq) de HATU y 1,75 g (1 eq) de ZED3906 en 25 ml de DMF y 1,97 ml de DIPEA (2 eq) y se agitaron a 45°C durante la noche. El disolvente se evaporó; el residuo se disolvió en 100 ml de EtOAc y se lavó dos veces con cada 30 mL de solución de ácido cítrico (10 %), solución de NaHCO₃ (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó.

Rendimiento: 1,65 g, 50 %

ESI-MS: 571,4 [M+H]⁺

5 Preparación del compuesto III-1



7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{35}N_3O_8$

Masa exacta: 578,29

Peso molecular: 578,66

Se disolvieron 200 mg (0,35 mmol) de ZED4198 en 6 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 9 ml de DMF. Se añadieron 44,2 mg (1 eq) de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico, 133 mg (1 eq) de HATU y 119 μ l (2 eq) de DIPEA y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC.

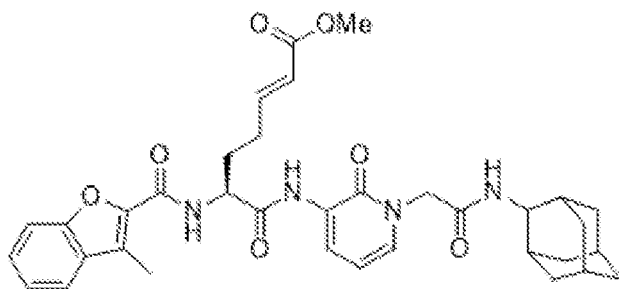
Rendimiento: 165 mg, 81 %

ESI-MS: 579,4 $[M+H]^+$

^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz, δ [ppm]: 1,50 // 2,00 (d // d, 2H // 2H, adamantil-C4-H₂), 1,70 // 1,80 (m, 4H, adamantil-C4-H₂), 1,78 (m, 2H, adamantil-C1-H), 1,78 (m, 2H, adamantil-C6-H₂), 1,80 (m, 2H, adamantil-C5-H), 1,90 // 2,03 (m // m, 1H // 1H, γ -CH₂), 2,32 (m, 2H, γ -CH₂), 3,62 (s, 3H, O-CH₃), 3,79 (s, 3H, imidazol-N-CH₃), 3,83 (m, 1H, adamantil-C2-H), 4,58 (ddd, 1H, γ -CH₂), 4,66 (s, 2H, N-CH₂), 5,85 (m, 1H, =CH-), 6,25 (t, 1H, piridinona-C5-H), 6,92 (m, 1H, =CH-), 7,33 (d, 1H, piridinona-C6-H), 7,72 (s, 1H, imidazol-CH), 7,77 (s, 1H, imidazol-CH), 8,09 (d, 1H, adamantil-NH), 8,21 (d, 1H, piridinona-C4-H), 8,61 (d, 1H, α -NH), 9,25 (s, 1H, piridinona-NH).

^{13}C -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz, δ [ppm]: 26,70 // 26,64 (adamantil-C5-H), 28,44 (γ -CH₂), 29,10 (γ -CH₂), 30,92 (adamantil-C4-H₂), 31,44 (adamantil-C1-H), 33,46 (imidazol-N-CH₃), 36,74 (adamantil-C4'-H₂), 37,09 (adamantil-C6-H₂), 51,14 (O-CH₃), 51,62 (N-CH₂), 53,07 (γ -CH₂), 53,32 (adamantil-C2-H), 104,59 (piridinona-C5-H), 121,04 (=CH-), 122,30 (piridinona-C4-H), 125,06 (imidazol-Cq), 127,90 (piridinona-N-Cq), 132,78 (imidazol-CH), 133,26 (piridinona-C6-H), 142,18 (imidazol-CH), 148,54 (=CH-), 156,60 (piridinona-C=O), 160,24 (imidazol-C=O), 165,71 (C=O-adamantilamida), 165,98 (Cq éster metílico), 170,69 (C=O-NH-piridinona).

6 Preparación del compuesto III-2



7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{36}H_{40}N_4O_7$

Masa exacta: 628,29

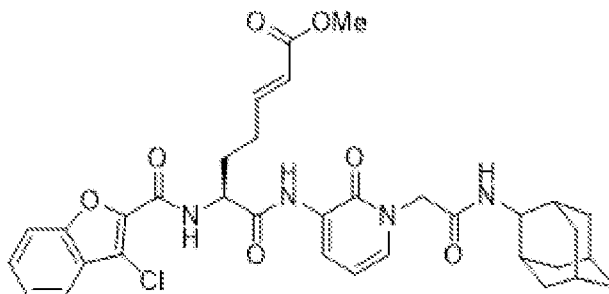
Peso molecular: 628,71

La síntesis del compuesto III-2 se realizó de acuerdo con el compuesto III-1, usando ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 101 mg, 75 % (última etapa)

ESI-MS: 629,4 $[M+H]^+$

7 Preparación del compuesto III-3



6-(3-clorobenzofuran-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{37}ClN_4O_7$

Masa exacta: 648.24

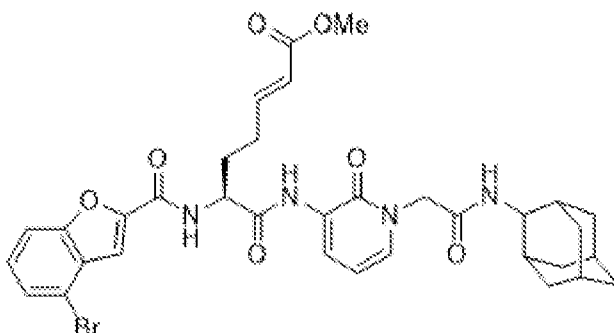
Peso molecular: 649.13

La síntesis del compuesto **III-3** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 3-clorobenzofuran-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 214 mg, 82 % (última etapa)

ESI-MS: 649,3 / 651,3 $[M+H]^+$

8 Preparación del compuesto III-4



6-(4-bromobenzofuran-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{37}BrN_4O_7$

Masa exacta: 692.18

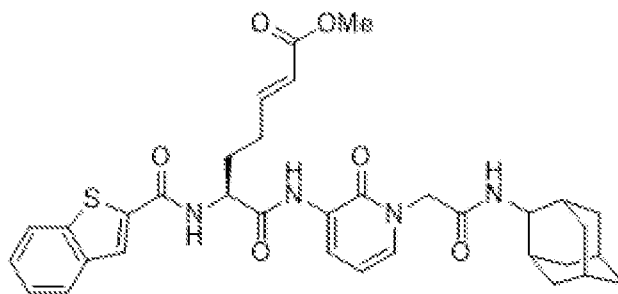
Peso molecular: 693.58

La síntesis del compuesto **III-4** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 4-bromo-1-benzofuran-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 104 mg, 76 % (última etapa)

ESI-MS: 693,3 / 695,3 $[M+H]^+$

9 Preparación del compuesto III-5



6-(benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{38}N_4O_6S$

Masa exacta: 630.25

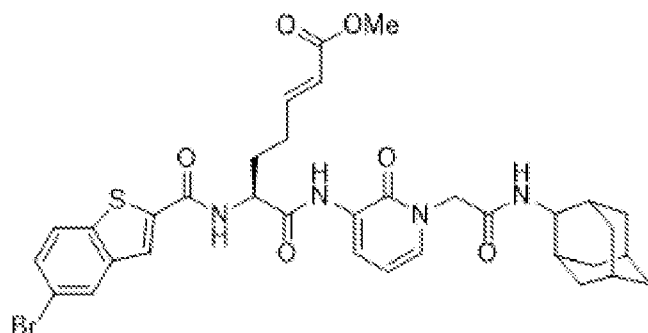
Peso molecular: 630.75

La síntesis del compuesto III-5 se realizó de acuerdo con el compuesto III-1, usando ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 356 mg, 85 % (última etapa)

ESI-MS: 631,3 $[M+H]^+$

10 Preparación del compuesto III-6



6-(5-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{37}BrN_4O_6S$

Masa exacta: 708.16

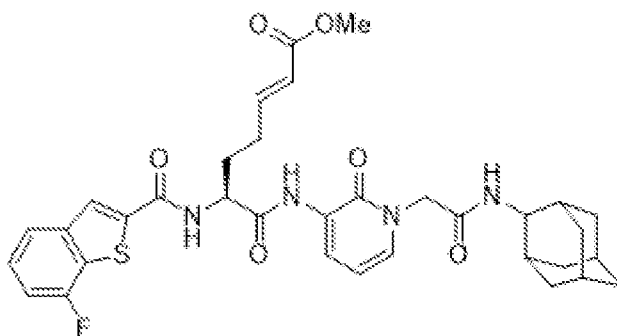
Peso molecular: 709.65

La síntesis del compuesto III-6 se realizó de acuerdo con el compuesto III-1, usando ácido 5-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 102 mg, 70 % (última etapa)

ESI-MS: 709,2 / 711,2 $[M+H]^+$

11 Preparación del compuesto III-7



6-(7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{37}FN_4O_8S$

Masa exacta: 648.24

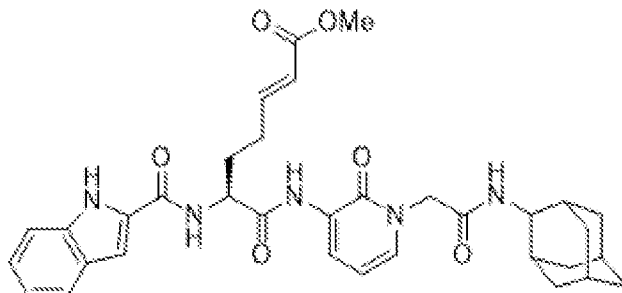
Peso molecular: 648.74

La síntesis del compuesto **III-7** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 56 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 649,3 $[M+H]^+$

12 Preparación del compuesto III-8



6-(1H-indol-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{39}N_5O_8$

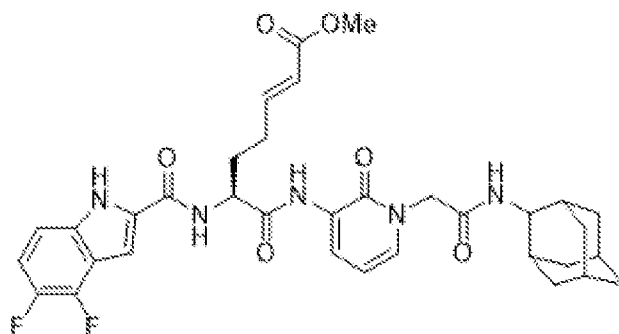
Masa exacta: 613.29

Peso molecular: 613.70

La síntesis del compuesto **III-8** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1H-indol-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 79 mg, 76 % (última etapa)

ESI-MS: 614,4 $[M+H]^+$

13 Preparación del compuesto III-9

6-(4,5-difluoro-1H-indol-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{37}F_2N_5O_8$

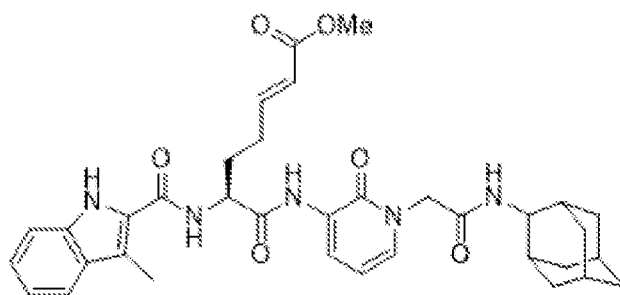
Masa exacta: 649.27

Peso molecular: 649.68

La síntesis del compuesto **III-9** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 4,5-difluoro-1H-indol-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 43 mg, 76 % (última etapa)

ESI-MS: 650,3 $[M+H]^+$

14 Preparación del compuesto III-10

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metil-1H-indol-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{41}N_5O_8$

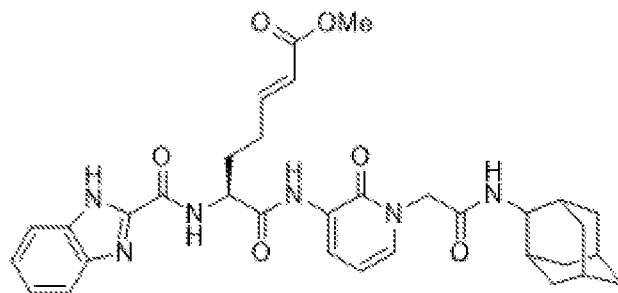
Masa exacta: 627.31

Peso molecular: 627.73

La síntesis del compuesto **III-10** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 3-metil-1H-indol-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 73 mg, 82 % (última etapa)

ESI-MS: 628,4 $[M+H]^+$

15 Preparación del compuesto III-11

6-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{38}N_6O_8$

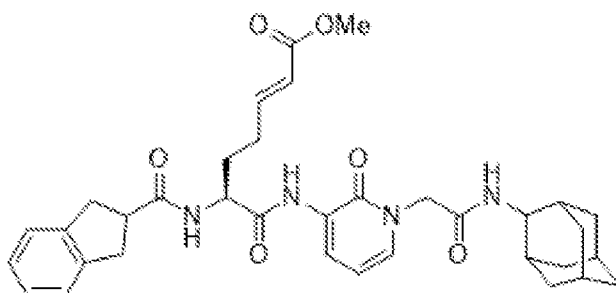
Masa exacta: 614.29

Peso molecular: 614.69

La síntesis del compuesto **III-11** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 22 mg, 41 % (última etapa)

ESI-MS: 615,4 $[M+H]^+$

16 Preparación del compuesto III-12

6-(2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{42}N_4O_8$

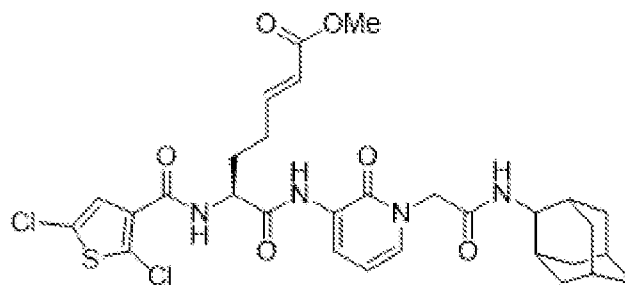
Masa exacta: 614.31

Peso molecular: 614.73

La síntesis del compuesto **III-12** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 51 mg, 75 % (última etapa)

ESI-MS: 615,4 $[M+H]^+$

17 Preparación del compuesto III-13

6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_5S$

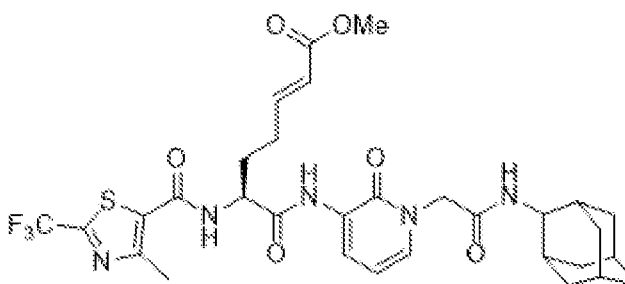
Masa exacta: 648,16

Peso molecular: 649,59

La síntesis del compuesto **III-13** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 2,5-diclorotiofeno-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 78 mg, 71 % (última etapa)

ESI-MS: 649,3 / 651,3 $[M+H]^+$

18 Preparación del compuesto III-14

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{31}H_{36}F_3N_5O_5S$

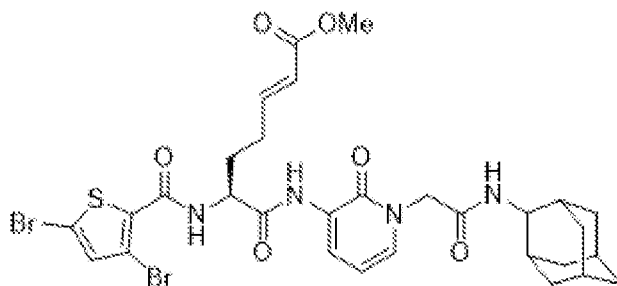
Masa exacta: 663,23

Peso molecular: 663,71

La síntesis del compuesto **III-14** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 52 mg, 67 % (última etapa)

ESI-MS: 664,4 $[M+H]^+$

19 Preparación del compuesto III-15

6-(3,5-dibromotieno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{34}Br_2N_4O_5S$

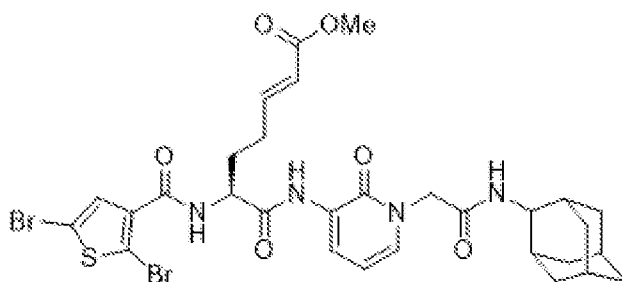
Masa exacta: 736.06

Peso molecular: 738.49

La síntesis del compuesto **III-15** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 3,5-dibromotieno-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 143 mg, 86 % (última etapa)

ESI-MS: 737,2 / 739,2 / 741,2 $[M+H]^+$

20 Preparación del compuesto III-16

6-(2,5-dibromotieno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{34}Br_2N_4O_5S$

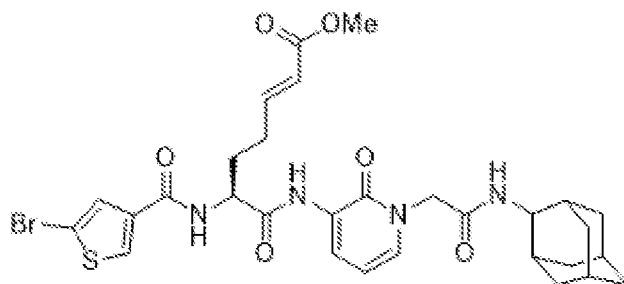
Masa exacta: 736.06

Peso molecular: 738.49

La síntesis del compuesto **III-16** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 2,5-dibromotieno-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 107 mg, 65 % (última etapa)

ESI-MS: 737,2 / 739,2 / 741,2 $[M+H]^+$

21 Preparación del compuesto III-17

6-(5-bromotieno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{35}BrN_4O_6S$

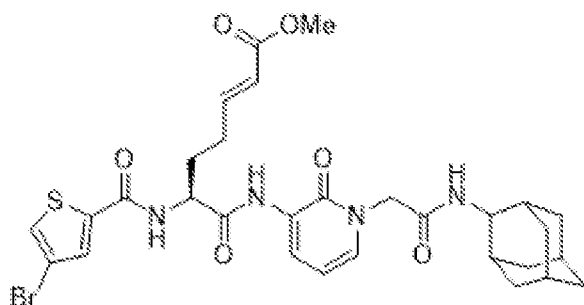
Masa exacta: 658.15

Peso molecular: 659.59

La síntesis del compuesto **III-17** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 5-bromotieno-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 89 mg, 80 % (última etapa)

ESI-MS: 659,2 / 661,2 $[M+H]^+$

22 Preparación del compuesto III-18

6-(4-bromotieno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{35}BrN_4O_6S$

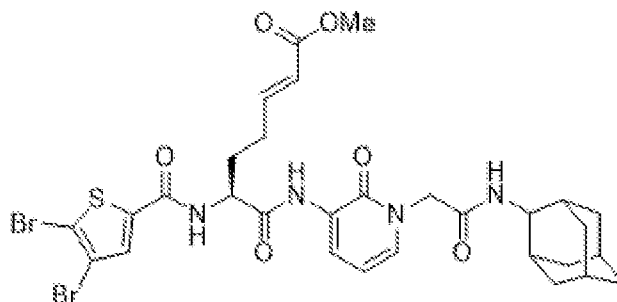
Masa exacta: 658.15

Peso molecular: 659.59

La síntesis del compuesto **III-18** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 4-bromotieno-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 143 mg, 76 % (última etapa)

ESI-MS: 659,2 / 661,2 $[M+H]^+$

23 Preparación del compuesto III-19

6-(4,5-dibromotieno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{34}Br_2N_4O_6S$

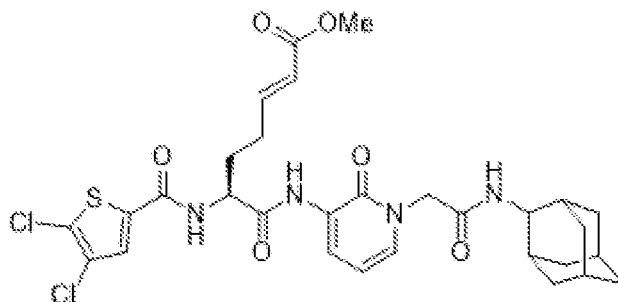
Masa exacta: 736.06

Peso molecular: 738.49

La síntesis del compuesto **III-19** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 4,5-dibromotieno-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 57 mg, 64 % (última etapa)

ESI-MS: 737,2 / 739,2 / 741,2 $[M+H]^+$

24 Preparación del compuesto III-20

6-(4,5-diclorotieno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_6S$

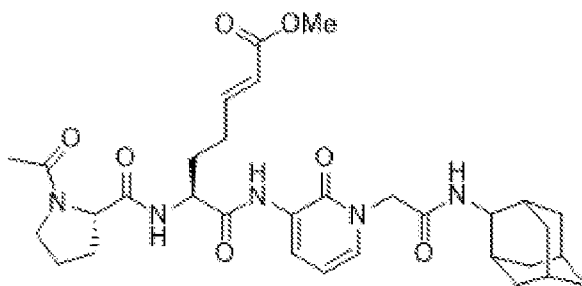
Masa exacta: 648.16

Peso molecular: 649.59

La síntesis del compuesto **III-20** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 4,5-diclorotieno-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 78 mg, 73 % (última etapa)

ESI-MS: 649,3 / 651,3 $[M+H]^+$

25 Preparación del compuesto III-21

6-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{43}N_5O_7$

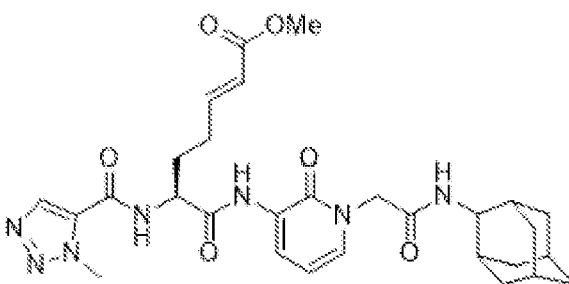
Masa exacta: 609.32

Peso molecular: 609.71

La síntesis del compuesto **III-21** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido (S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 114 mg, 86 % (última etapa)

ESI-MS: 610,4 [M+H]⁺

26 Preparación del compuesto III-22

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{25}H_{37}N_7O_8$

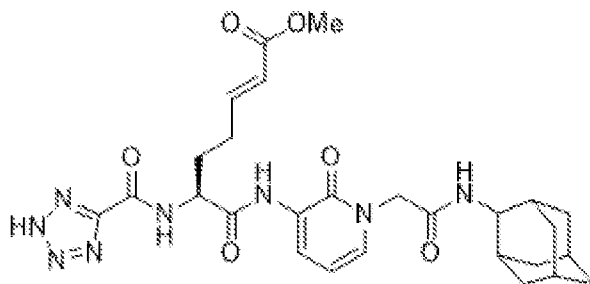
Masa exacta: 579.28

Peso molecular: 579.65

La síntesis del compuesto **III-22** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 45 mg, 59 % (última etapa)

ESI-MS: 580,4 [M+H]⁺

27 Preparación del compuesto III-23

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(2H-tetrazol-5-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{27}H_{34}N_8O_6$

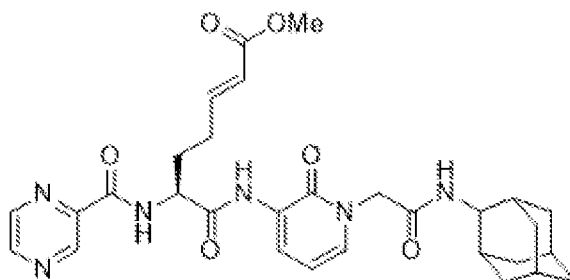
Masa exacta: 566.26

Peso molecular: 566.61

La síntesis del compuesto **III-23** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 2H-tetrazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 42 mg, 57 % (última etapa)

ESI-MS: 567,4 $[M+H]^+$

28 Preparación del compuesto III-24

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(pirazina-2-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{36}N_6O_6$

Masa exacta: 576.27

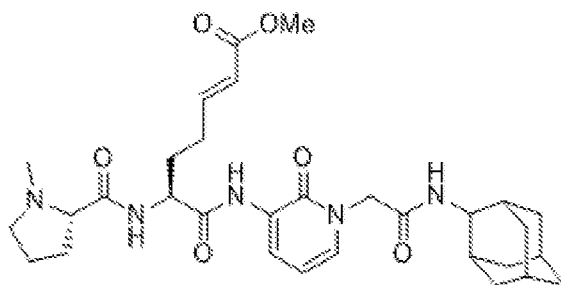
Peso molecular: 576.64

La síntesis del compuesto **III-24** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 54 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 577,3 $[M+H]^+$

29 Preparación del compuesto III-25



7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{31}H_{43}N_5O_6$

Masa exacta: 581.32

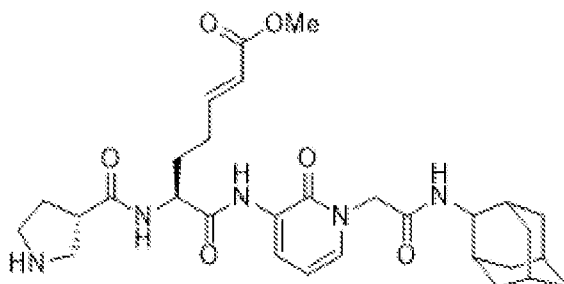
Peso molecular: 581.70

La síntesis del compuesto **III-25** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido (S)-1-metilpirrolidina-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 85 mg, 79 % (última etapa)

ESI-MS: 582,4 [M+H]⁺

30 Preparación del compuesto III-26



7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-((S)-pirrolidina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{41}N_5O_6$

Masa exacta: 567.31

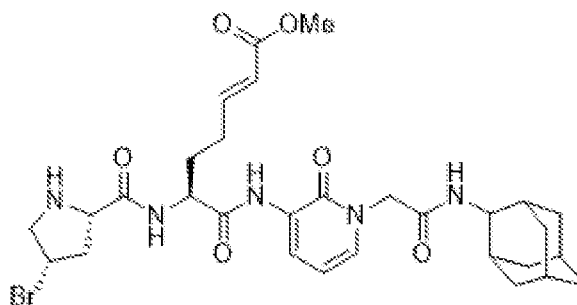
Peso molecular: 567.68

La síntesis del compuesto **III-26** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido (S)-1-boc-pirrolidina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico. El producto final se obtuvo mediante desprotección (DCM/TFA) como se describe anteriormente y se purificó mediante HPLC.

Rendimiento: 78 mg, 93 % (última etapa)

ESI-MS: 568,4 [M+H]⁺

31 Preparación del compuesto III-27



6-((2S,4S)-4-bromopirrolidina-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{40}BrN_5O_6$

Masa exacta: 646.22

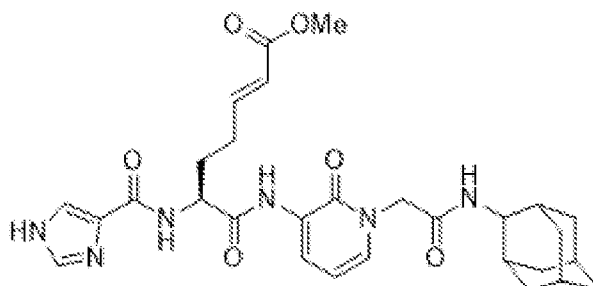
Peso molecular: 646.57

La síntesis del compuesto **III-27** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido (2S,4S)-1-boc-4-bromopirrolidina-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico. El producto final se obtuvo mediante desprotección (DCM/TFA) como se describe anteriormente y se purificó mediante HPLC.

Rendimiento: 56 mg, 89 % (última etapa)

ESI-MS: 646,3 / 648,3 $[M+H]^+$

32 Preparación del compuesto III-28



6-(1H-imidazol-4-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{29}H_{36}N_6O_6$

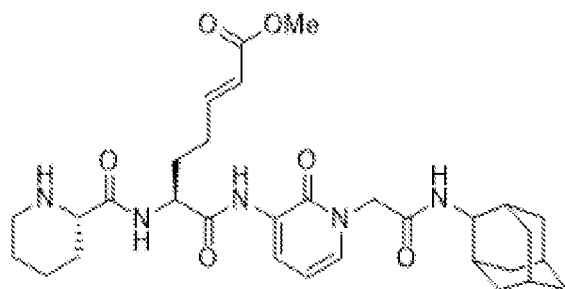
Masa exacta: 564.27

Peso molecular: 564.63

La síntesis del compuesto **III-28** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1-boc-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico. El producto final se obtuvo mediante desprotección (DCM/TFA) como se describe anteriormente y se purificó mediante HPLC.

Rendimiento: 45 mg, 86 % (última etapa)

ESI-MS: 565,3 $[M+H]^+$

33 Preparación del compuesto III-29

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-((S)-piperidina-2-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{31}H_{43}N_5O_8$

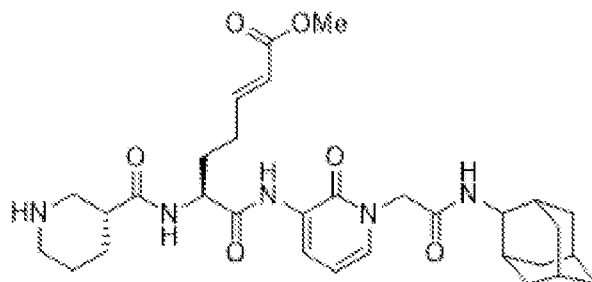
Masa exacta: 581.32

Peso molecular: 581.70

La síntesis del compuesto **III-29** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido (S)-1-boc-piperidina-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico. El producto final se obtuvo mediante desprotección (DCM/TFA) como se describe anteriormente y se purificó mediante HPLC.

Rendimiento: 108 mg, 94 % (última etapa)

ESI-MS: 582,4 $[M+H]^+$

34 Preparación del compuesto III-30

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-((R)-piperidina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{31}H_{43}N_5O_8$

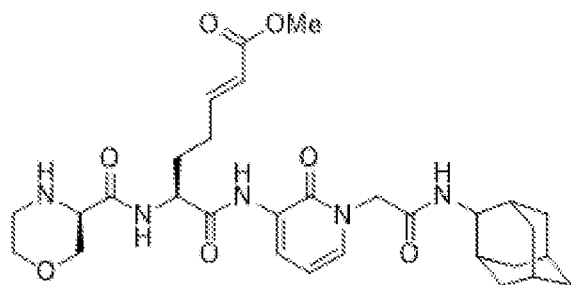
Masa exacta: 581.32

Peso molecular: 581.70

La síntesis del compuesto **III-30** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido (R)-1-boc-piperidina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico. El producto final se obtuvo mediante desprotección (DCM/TFA) como se describe anteriormente y se purificó mediante HPLC.

Rendimiento: 68 mg, 87 % (última etapa)

ESI-MS: 582,4 $[M+H]^+$

35 Preparación del compuesto III-31

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-((R)-morfolina-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{43}N_5O_7$

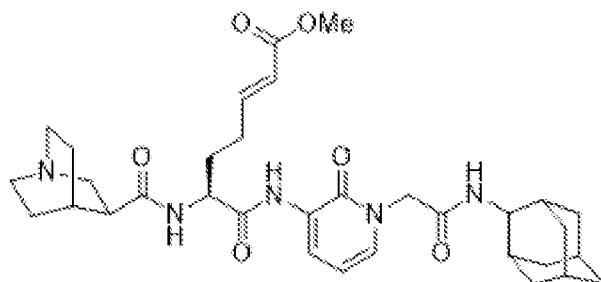
Masa exacta: 583.30

Peso molecular: 583.68

La síntesis del compuesto **III-31** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido (R)-4-boc-morfolina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico. El producto final se obtuvo mediante desprotección (DCM/TFA) como se describe anteriormente y se purificó mediante HPLC.

Rendimiento: 73 mg, 90 % (última etapa)

ESI-MS: 584,4 $[M+H]^+$

36 Preparación del compuesto III-32

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(quinuclidina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{45}N_5O_8$

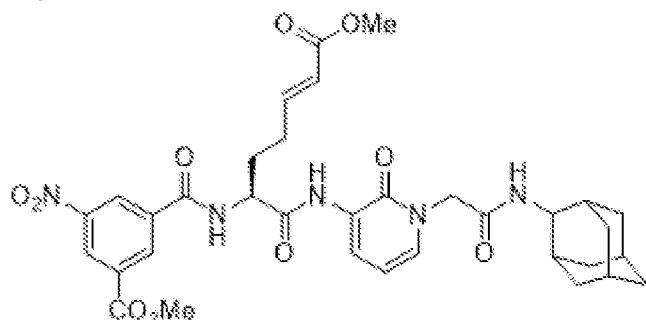
Masa exacta: 607.34

Peso molecular: 607.74

La síntesis del compuesto **III-32** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido quinuclidina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 23 mg, 71 % (última etapa)

ESI-MS: 608,4 $[M+H]^+$

37 Preparación del compuesto III-33

3-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-metoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilcarbamoi)-5-nitrobenzoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{36}N_5O_{10}$

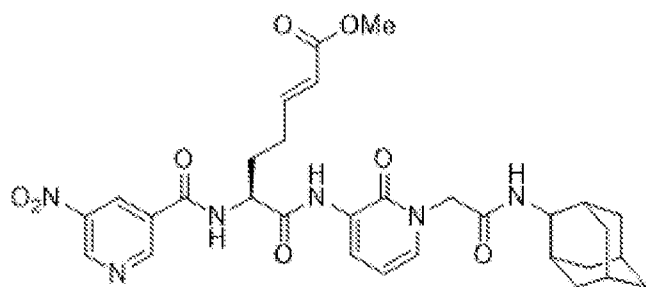
Masa exacta: 677.27

Peso molecular: 677.70

La síntesis del compuesto **III-33** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando 5-nitroisofalato de mono-metilo en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 68 mg, 86 % (última etapa)

ESI-MS: 678,3 [M+H]⁺

38 Preparación del compuesto III-34

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-nitronicotinamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{36}N_6O_8$

Masa exacta: 620.26

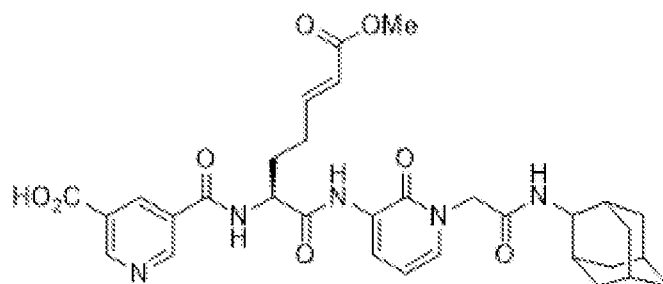
Peso molecular: 620.65

La síntesis del compuesto **III-34** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 5-nitronicotínico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 54 mg, 75 % (última etapa)

ESI-MS: 621,3 [M+H]⁺

39 Preparación del compuesto III-35



ácido (S,E)-5-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-metoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilcarbamoyl)nicotínico

Fórmula química: $C_{32}H_{37}N_5O_8$

Masa exacta: 619.26

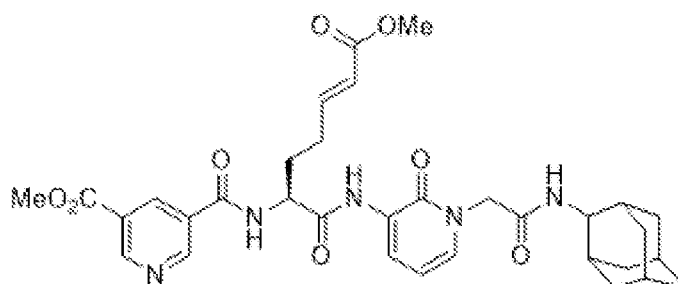
Peso molecular: 619.66

La síntesis del compuesto **III-35** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 3,5-piridinadicarboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 28 mg, 63 % (última etapa)

ESI-MS: 620,3 $[M+H]^+$

40 Preparación del compuesto III-36



5-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-metoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilcarbamoyl)nicotinato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{39}N_5O_8$

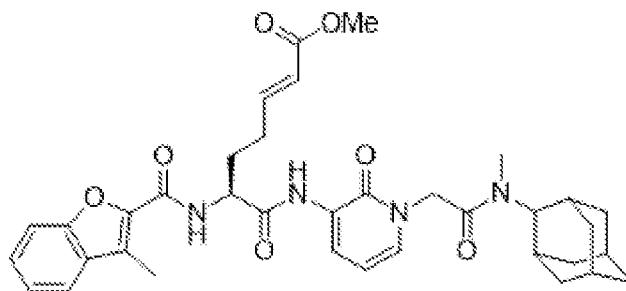
Masa exacta: 633.28

Peso molecular: 633.69

La síntesis del compuesto **III-36** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 5-(metoxycarbonil)nicotínico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 48 mg, 77 % (última etapa)

ESI-MS: 634,3 $[M+H]^+$

41 Preparación del compuesto III-37

7-(1-(2-(2-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{38}H_{43}N_4O_7$

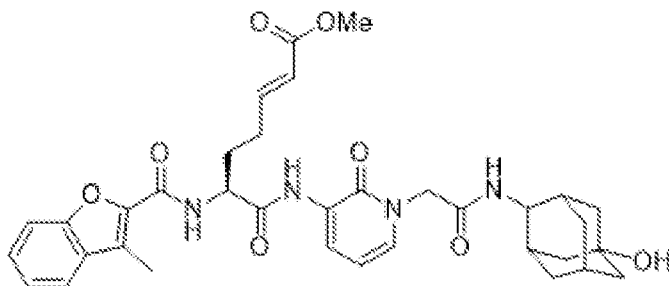
Masa exacta: 642.31

Peso molecular: 642.74

La síntesis del compuesto **III-37** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando N-metil-2-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 42 mg, 47 % (última etapa)

ESI-MS: 643,4 [M+H]⁺

42 Preparación del compuesto III-38

7-(1-(2-(5-hidroxiadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{43}N_4O_8$

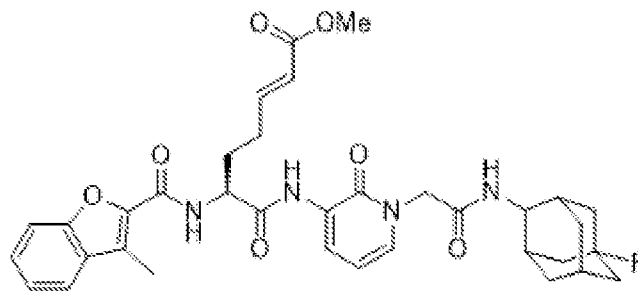
Masa exacta: 644.28

Peso molecular: 644.71

La síntesis del compuesto **III-38** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 5-hidroxi-2-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 35 mg, 24 % (última etapa)

ESI-MS: 645,4 [M+H]⁺

43 Preparación del compuesto III-39

7-(1-(2-(5-fluoroadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{35}FN_4O_7$

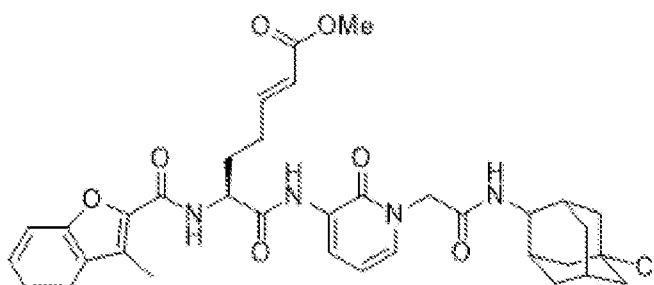
Masa exacta: 646.28

Peso molecular: 646.71

La síntesis del compuesto **III-39** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 5-fluoro-2-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 64 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 647,4 [M+H]⁺

44 Preparación del compuesto III-40

7-(1-(2-(5-cloroadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{35}ClN_4O_7$

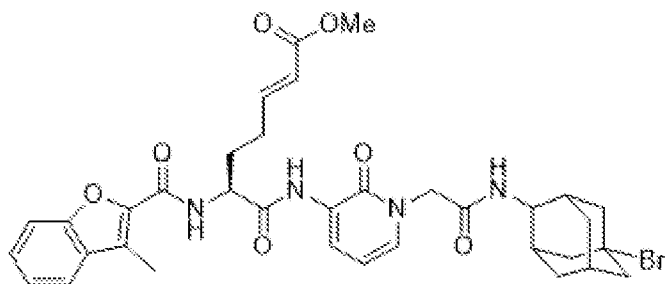
Masa exacta: 662.25

Peso molecular: 663.16

La síntesis del compuesto **III-40** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 5-cloro-2-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 32 mg, 27 % (última etapa)

ESI-MS: 663,3 / 665,3 [M+H]⁺

45 Preparación del compuesto III-41

7-(1-(2-(5-bromoadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{38}H_{36}BrN_4O_7$

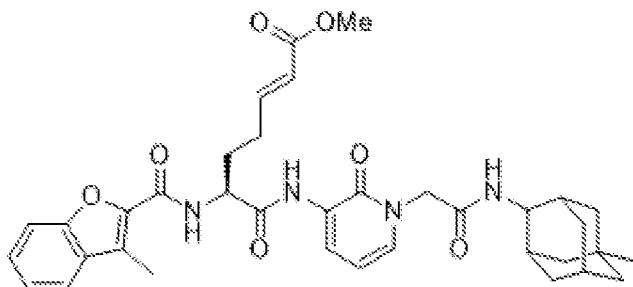
Masa exacta: 706.20

Peso molecular: 707.61

La síntesis del compuesto **III-41** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 5-bromo-2-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 41 mg, 57 % (última etapa)

ESI-MS: 707,3 / 709,3 $[M+H]^+$

46 Preparación del compuesto III-42

7-(1-(2-(5-metiladamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{38}H_{42}N_4O_7$

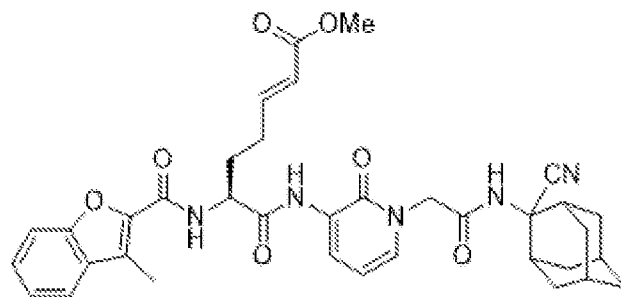
Masa exacta: 642.31

Peso molecular: 642.74

La síntesis del compuesto **III-42** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 5-metil-2-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 51 mg, 47 % (última etapa)

ESI-MS: 643,4 $[M+H]^+$

47 Preparación del compuesto III-43

7-(1-(2-(2-carbonitriloadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{36}H_{38}N_5O_7$

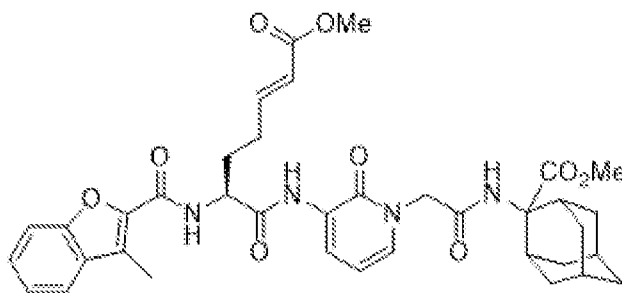
Masa exacta: 653.28

Peso molecular: 653.72

La síntesis del compuesto **III-43** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 2-aminoadamantano-2-carbonitrilo en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 36 mg, 52 % (última etapa)

ESI-MS: 654,4 $[M+H]^+$

48 Preparación del compuesto III-44

7-(1-(2-(2-metiladamantano-2-carboxilato-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{37}H_{42}N_4O_8$

Masa exacta: 686.30

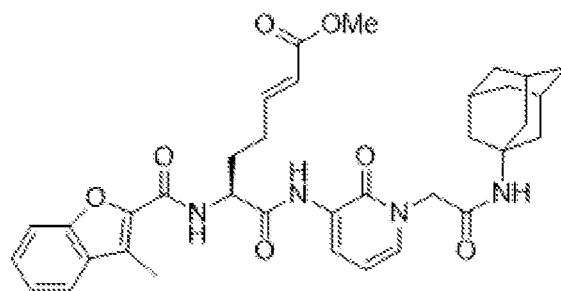
Peso molecular: 686.75

La síntesis del compuesto **III-44** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 2-metil-2-aminoadamantano-2-carboxilato en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 49 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 687,4 $[M+H]^+$

49 Preparación del compuesto III-45



7-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{38}H_{46}N_4O_7$

Masa exacta: 628.29

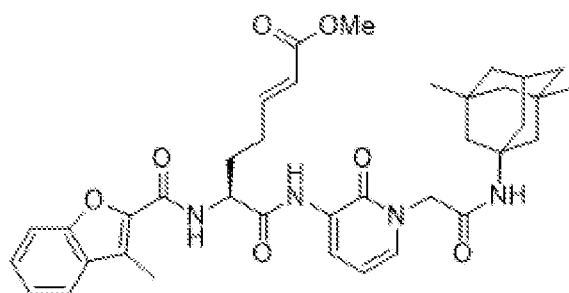
Peso molecular: 628.71

La síntesis del compuesto **III-45** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 214 mg, 77 % (última etapa)

ESI-MS: 629,4 $[M+H]^+$

50 Preparación del compuesto III-46



7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{37}H_{44}N_4O_7$

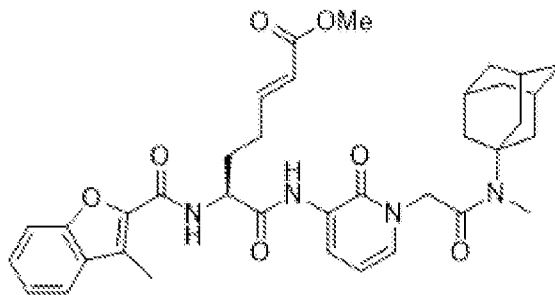
Masa exacta: 656.32

Peso molecular: 656.77

La síntesis del compuesto **III-46** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 3,5-dimetil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 67 mg, 77 % (última etapa)

ESI-MS: 657,4 $[M+H]^+$

51 Preparación del compuesto III-47

7-(1-(2-(1-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{36}H_{42}N_4O_7$

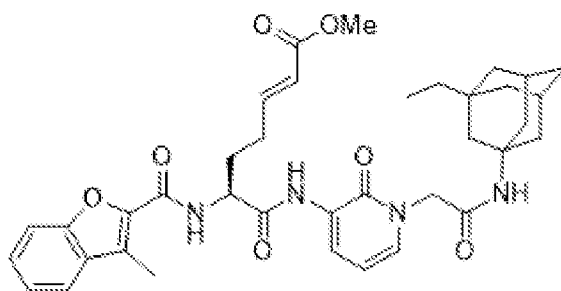
Masa exacta: 642.31

Peso molecular: 642.74

La síntesis del compuesto **III-47** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando N-metil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 36 mg, 41 % (última etapa)

ESI-MS: 643,4 [M+H]⁺

52 Preparación del compuesto III-48

7-(1-(2-(3-etiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{37}H_{44}N_4O_7$

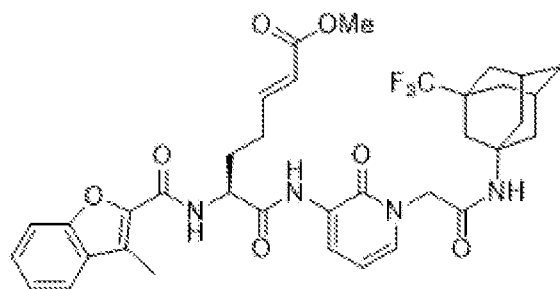
Masa exacta: 656.32

Peso molecular: 656.77

La síntesis del compuesto **III-48** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 3-etil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 78 mg, 54 % (última etapa)

ESI-MS: 657,4 [M+H]⁺

53 Preparación del compuesto III-49

7-(1-(2-(3-trifluorometiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{38}H_{38}F_3N_4O_7$

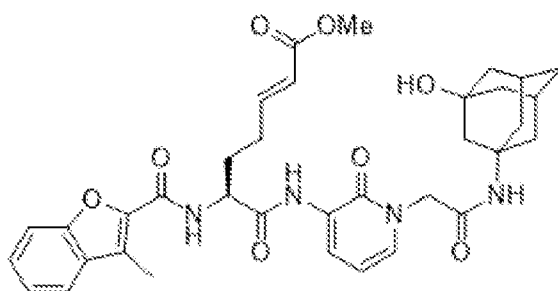
Masa exacta: 696.28

Peso molecular: 696.71

La síntesis del compuesto **III-49** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 3-trifluorometil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 29 mg, 45 % (última etapa)

ESI-MS: 697,4 [M+H]⁺

54 Preparación del compuesto III-50

7-(1-(2-(3-hidroxiadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{38}H_{40}N_4O_8$

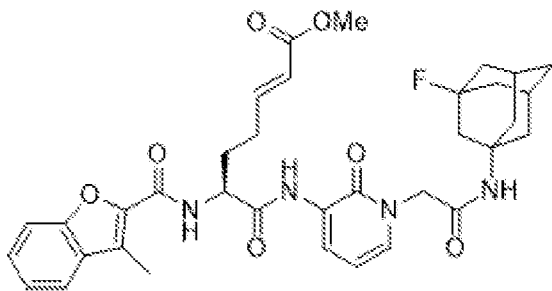
Masa exacta: 644.28

Peso molecular: 644.71

La síntesis del compuesto **III-50** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 3-hidroxi-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 23 mg, 37 % (última etapa)

ESI-MS: 645,4 [M+H]⁺

55 Preparación del compuesto III-51

7-(1-(2-(3-fluoroadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{38}H_{38}FN_4O_7$

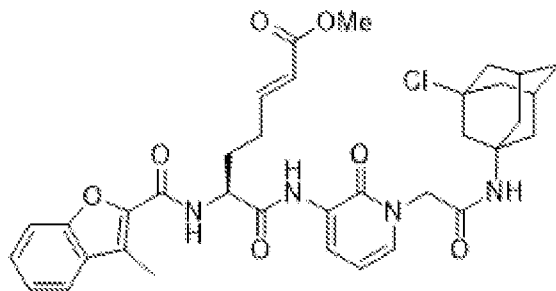
Masa exacta: 646.28

Peso molecular: 646.71

La síntesis del compuesto **III-51** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 3-fluoro-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 56 mg, 62 % (última etapa)

ESI-MS: 647,4 $[M+H]^+$

56 Preparación del compuesto III-52

7-(1-(2-(3-cloroadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{38}H_{36}ClN_4O_7$

Masa exacta: 662.25

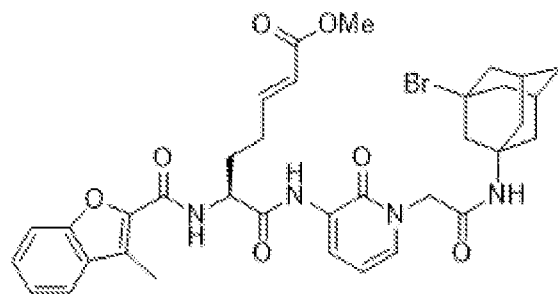
Peso molecular: 663.16

La síntesis del compuesto **III-52** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 3-cloro-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 24 mg, 32 % (última etapa)

ESI-MS: 663,3 / 665,3 $[M+H]^+$

57 Preparación del compuesto III-53



7-(1-(2-(3-bromoadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{39}BrN_4O_7$

Masa exacta: 706.20

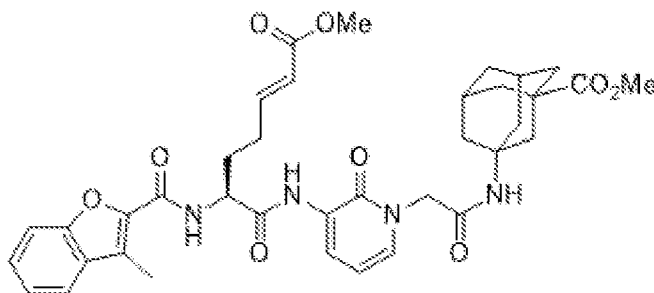
Peso molecular: 707.61

La síntesis del compuesto III-53 se realizó de acuerdo con el compuesto III-2, usando 3-bromo-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 25 mg, 42 % (última etapa)

ESI-MS: 707,3 / 709,3 $[M+H]^+$

58 Preparación del compuesto III-54



7-(1-(2-(3-metiloadamantano-3-carboxilato-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{37}H_{42}N_4O_6$

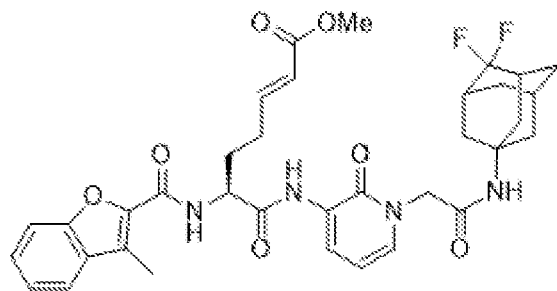
Masa exacta: 686.30

Peso molecular: 686.75

La síntesis del compuesto III-54 se realizó de acuerdo con el compuesto III-2, usando 3-aminoadamantano-1-carboxilato de metilo en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 38 mg, 52 % (última etapa)

ESI-MS: 687,4 $[M+H]^+$

59 Preparación del compuesto III-55

7-(1-(2-(4,4-difluoroadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{38}F_2N_4O_7$

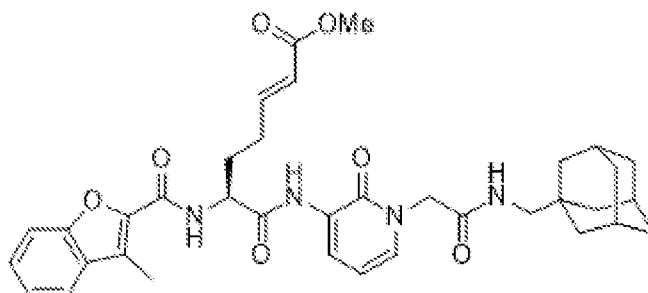
Masa exacta: 664.27

Peso molecular: 664.70

La síntesis del compuesto **III-55** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 4,4-difluoro-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 11 mg, 36 % (última etapa)

ESI-MS: 665,4 [M+H]⁺

60 Preparación del compuesto III-56

7-(1-(2-(1-adamantilmetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{28}H_{42}N_4O_7$

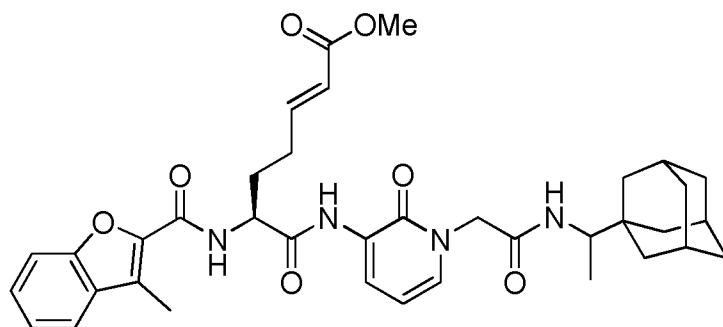
Masa exacta: 642.31

Peso molecular: 642.74

La síntesis del compuesto **III-56** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 47 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 643,4 [M+H]⁺

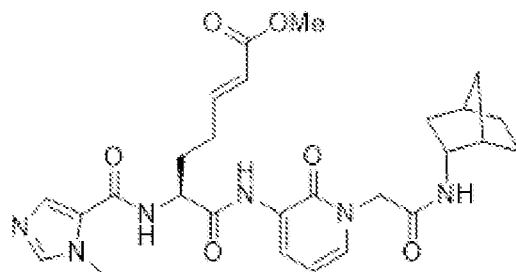
61 Preparación del compuesto III-57

La síntesis del compuesto **III-57** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 1-rimantadina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 23 mg, 35 % (última etapa)

ESI-MS: 657,5 [M+H]⁺

62 Preparación del compuesto III-58



7-(1-(2-((1R,2S,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: C₂₇H₃₄N₅O₈

Masa exacta: 538.25

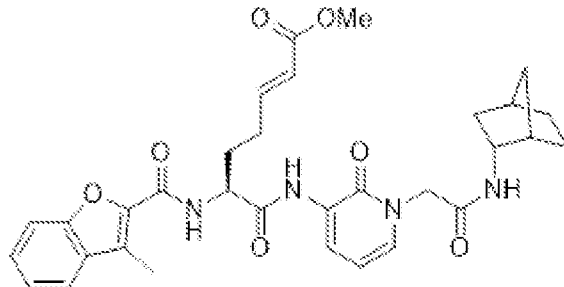
Peso molecular: 538.60

La síntesis del compuesto **III-58** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando (±)-endo-2-norbornilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 36 mg, 53 % (última etapa)

ESI-MS: 539,4 [M+H]⁺

63 Preparación del compuesto III-59



7-(1-(2-((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: C₃₂H₃₆N₄O₇

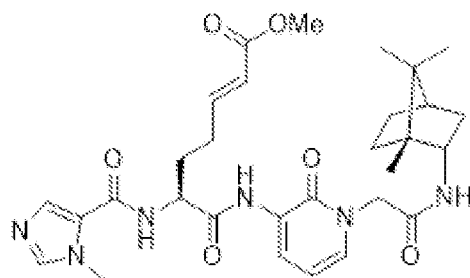
Masa exacta: 588.26

Peso molecular: 588.65

La síntesis del compuesto **III-59** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (±)-endo-2-norbornilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 56 mg, 69 % (última etapa)

ESI-MS: 589,4 [M+H]⁺

64 Preparación del compuesto III-60

6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-trimetilbicio[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{40}N_6O_8$

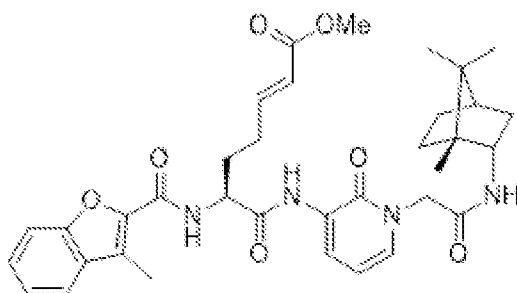
Masa exacta: 580.30

Peso molecular: 580.68

La síntesis del compuesto **III-60** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando (R)-(+)-bornilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 25 mg, 49 % (última etapa)

ESI-MS: 581,5 $[M+H]^+$

65 Preparación del compuesto III-61

6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-trimetilbicio[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{42}N_4O_7$

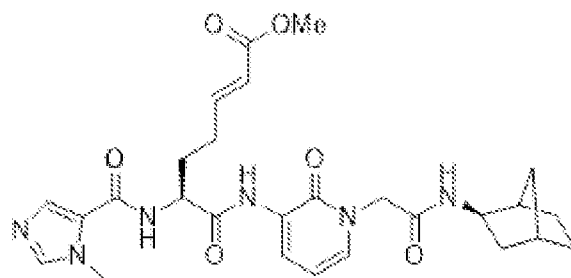
Masa exacta: 630.31

Peso molecular: 630.73

La síntesis del compuesto **III-61** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (R)-(+)-bornilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 42 mg, 63 % (última etapa)

ESI-MS: 631,5 $[M+H]^+$

66 Preparación del compuesto III-62

7-(1-(2-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{27}H_{34}N_5O_6$

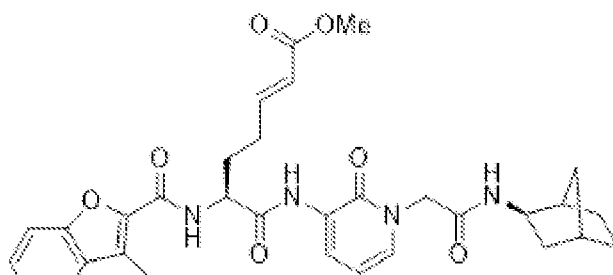
Masa exacta: 538.25

Peso molecular: 538.60

La síntesis del compuesto **III-62** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando exo-2.aminonorbornano en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 56 mg, 64 % (última etapa)

ESI-MS: 539,4 $[M+H]^+$

67 Preparación del compuesto III-63

7-(1-(2-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{27}H_{34}N_5O_6$

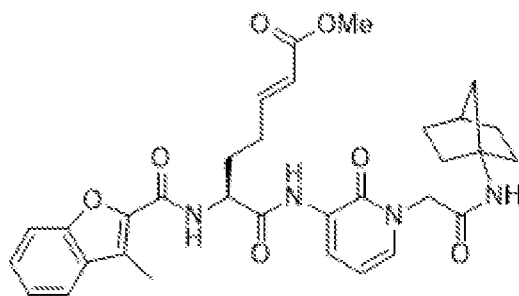
Masa exacta: 538.25

Peso molecular: 538.60

La síntesis del compuesto **III-63** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando exo-2.aminonorbornano en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 78 mg, 71 % (última etapa)

ESI-MS: 589,4 $[M+H]^+$

68 Preparación del compuesto III-64

7-(1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{38}N_4O_7$

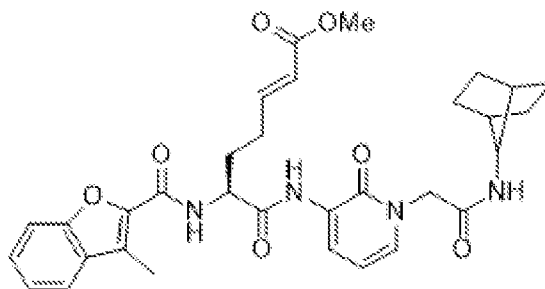
Masa exacta: 588,26

Peso molecular: 588,65

La síntesis del compuesto **III-64** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando biciclo[2.2.1]heptan-1-ilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 27 mg, 52 % (última etapa)

ESI-MS: 589,4 $[M+H]^+$

69 Preparación del compuesto III-65

7-(1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-7-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{38}N_4O_7$

Masa exacta: 588,26

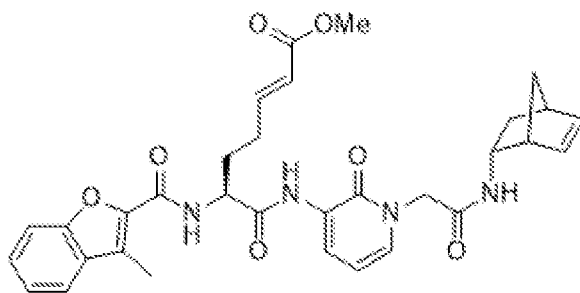
Peso molecular: 588,65

La síntesis del compuesto **III-65** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando biciclo[2.2.1]heptan-7-ilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 52 mg, 75 % (última etapa)

ESI-MS: 589,4 $[M+H]^+$

70 Preparación del compuesto III-66



7-(1-(2-(biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{34}N_4O_7$

Masa exacta: 586.24

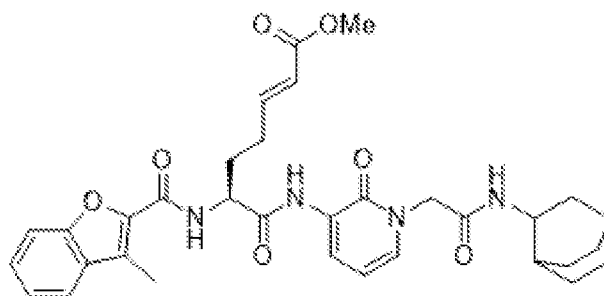
Peso molecular: 586.63

La síntesis del compuesto **III-66** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-amina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 36 mg, 54 % (última etapa)

ESI-MS: 587,4 $[M+H]^+$

71 Preparación del compuesto III-67



7-(1-(2-(biciclo[2.2.2]octan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{36}N_4O_7$

Masa exacta: 602.27

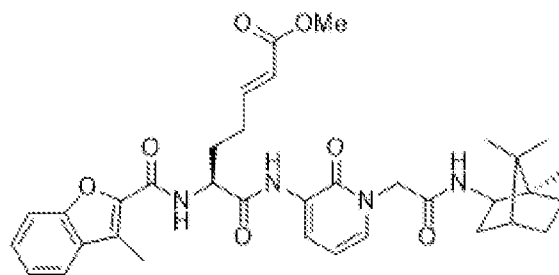
Peso molecular: 602.68

La síntesis del compuesto **III-67** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando biciclo[2.2.2]oct-2-ilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 42 mg, 51 % (última etapa)

ESI-MS: 603,4 $[M+H]^+$

72 Preparación del compuesto III-68



6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbicio[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{42}N_4O_7$

Masa exacta: 630.31

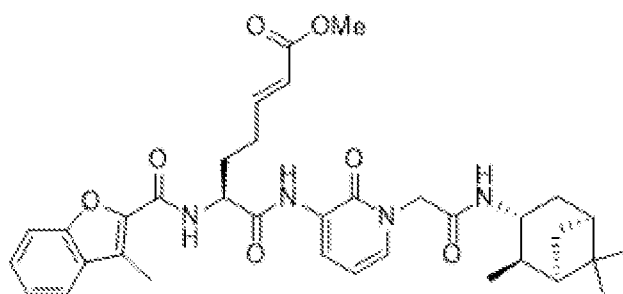
Peso molecular: 630.73

La síntesis del compuesto **III-68** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (R)-(-)-isobornilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 26 mg, 56 % (última etapa)

ESI-MS: 631,5 $[M+H]^+$

73 Preparación del compuesto III-69



6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbicio[3.1.1]heptan-3-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{42}N_4O_7$

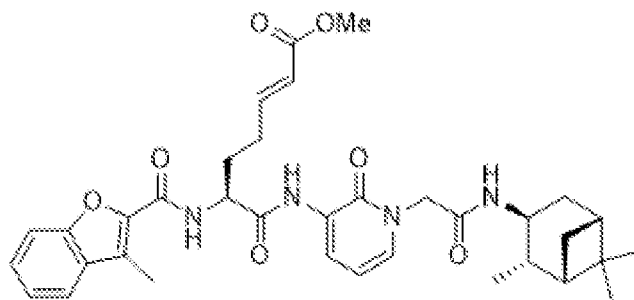
Masa exacta: 630.31

Peso molecular: 630.73

La síntesis del compuesto **III-69** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (1R,2R,3R,5S)-(-)-isopinocanfeilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 15 mg, 48 % (última etapa)

ESI-MS: 631,5 $[M+H]^+$

74 Preparación del compuesto III-70

6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(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-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{42}N_4O_7$

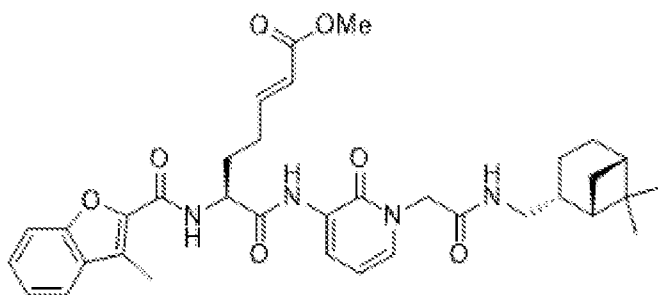
Masa exacta: 630.31

Peso molecular: 630.73

La síntesis del compuesto **III-70** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (1S,2S,3S,5R)-(+)-isopinocanfeilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 21 mg, 58 % (última etapa)

ESI-MS: 631,5 $[M+H]^+$

75 Preparación del compuesto III-71

7-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{42}N_4O_7$

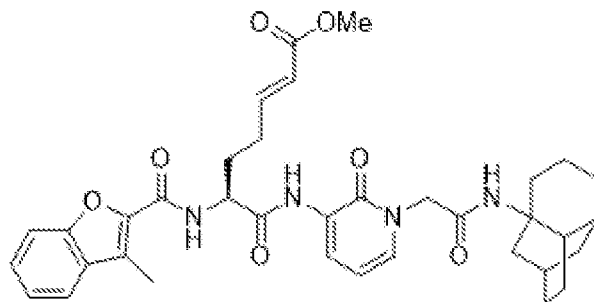
Masa exacta: 630.31

Peso molecular: 630.73

La síntesis del compuesto **III-71** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (-)-cis-mirtanilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 12 mg, 45 % (última etapa)

ESI-MS: 631,5 $[M+H]^+$

76 Preparación del compuesto III-72

7-(1-(2-(4-homoisotwistano-3-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{38}H_{42}N_4O_7$

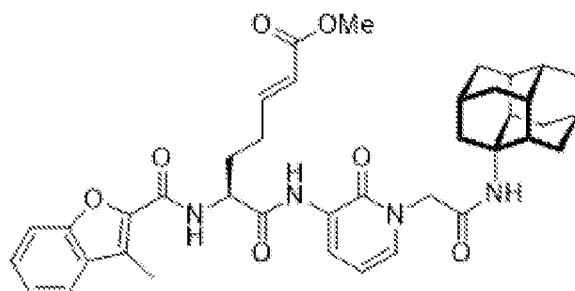
Masa exacta: 642.31

Peso molecular: 642.74

La síntesis del compuesto **III-72** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 3-amino-4-homoisotwistano en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 23 mg, 59 % (última etapa)

ESI-MS: 643,5 $[M+H]^+$

77 Preparación del compuesto III-73

7-(1-(2-(diamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{39}H_{44}N_4O_7$

Masa exacta: 680.32

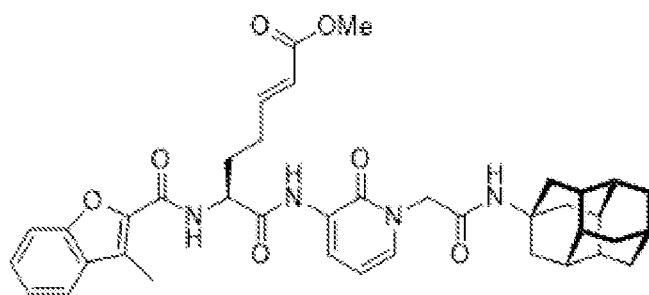
Peso molecular: 680.79

La síntesis del compuesto **III-73** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 1-aminodiamantano en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 26 mg, 62 % (última etapa)

ESI-MS: 681,5 $[M+H]^+$

78 Preparación del compuesto III-74



7-(1-(2-(diamantano-4-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{44}N_4O_7$

Masa exacta: 680.32

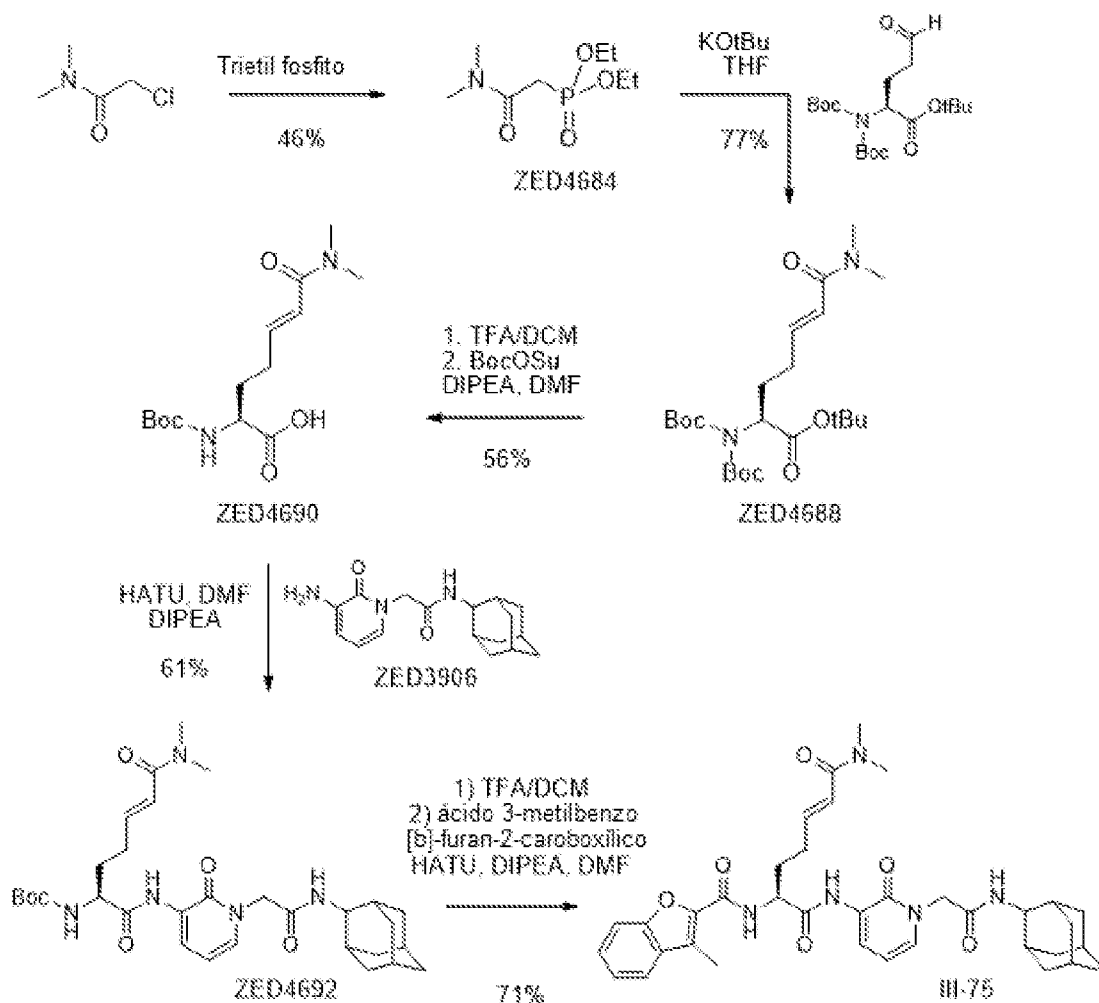
Peso molecular: 680.79

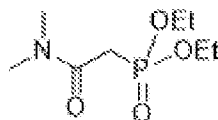
La síntesis del compuesto **III-74** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 4-aminodiamantano en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 17 mg, 53 % (última etapa)

ESI-MS: 681,5 $[M+H]^+$

Esquema III-4



79 Preparación de ZED4684

2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato de dietilo

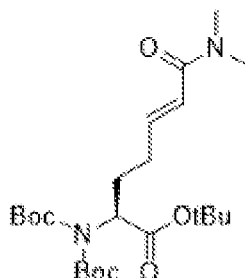
Fórmula química: $C_8H_{15}NO_4P$

Masa exacta: 223.10

Peso molecular: 223.21

Se agitaron 2,5 ml (24,3 mmol) de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida y 4,2 ml (1 eq) de fosfito de trietilo a 160 °C durante 8 h. La mezcla se purificó por HPLC.

Rendimiento: 2,50 g, 46 %

ESI-MS: 224,4 [M+H]⁺**80 Preparación de ZED4688**

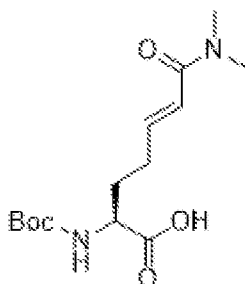
2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoato de (S,E)-tert-butilo

Fórmula química: $C_{23}H_{40}N_2O_7$

Masa exacta: 456.28

Peso molecular: 456.57

Se disolvieron 500 mg (2,24 mmol) de **ZED4684** en 16 ml de THF. A 0°C, se añadieron 251 mg (2,24 mmol) de terc-butóxido de potasio. Después de 30 minutos, se añadieron 723 mg (1,87 mmol) del aldehído 2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-oxopentanoato de (S)-tert-butilo (**ZED721**) en 16 ml de THF y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h antes de apagarse con agua (16 ml, 0 °C). Después de la extracción con EtOAc (2 x 32 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC.

Rendimiento: 659 mg, 77 % ESI-MS: 457,5 [M+H]⁺**81 Preparación de ZED4690**

ácido (S,E)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-7-(dimetilamino)-7-oxohept-5-enoico

Fórmula química: $C_{14}H_{24}N_2O_5$

Masa exacta: 300.17

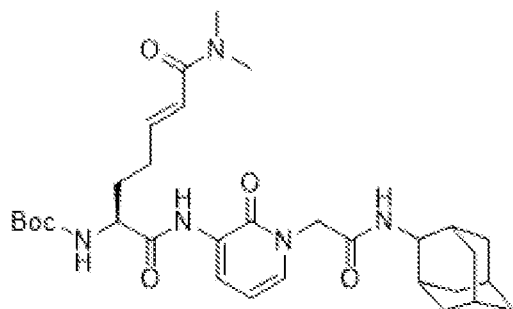
Peso molecular: 300.35

Se disolvieron 659 mg de **ZED4688** (1,44 mmol) en 20 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 10 ml de DMF y 245 µl de DIPEA (2 eq.). Se añadieron 310 mg (1 eq) de N-(terc-butoxicarbonilo)succinimida y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 %) y salmuera. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC.

Rendimiento: 242 mg, 56 %

ESI-MS: 301,5 [M+H]⁺

82 Preparación de ZED4692



7-(dimetilamino)-1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-ilcarbamato de (S,E)-terc-butilo

Fórmula química: C₃₁H₄₅N₅O₈

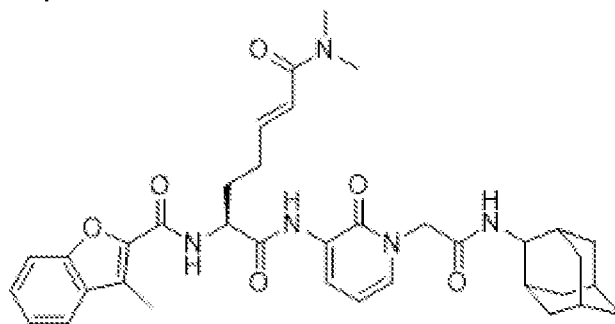
Masa exacta: 583.34

Peso molecular: 583.72

Se disolvieron 242 mg (0,81 mmol) de **ZED4688**, 308 mg (1 eq) de HATU y 244 mg (1 eq) de ZED3906 en 10 ml de DMF y 276 µl de DIPEA (2 eq) y se agitaron 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 15 mL de solución de ácido cítrico (10 %), solución de NaHCO₃ (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC.

Rendimiento: 288 mg, 61 % ESI-MS: 584,4 [M+H]⁺

83 Preparación del compuesto III-75



(S,E)-N⁷-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N¹,N¹-dimetil-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: C₃₈H₄₈N₅O₈

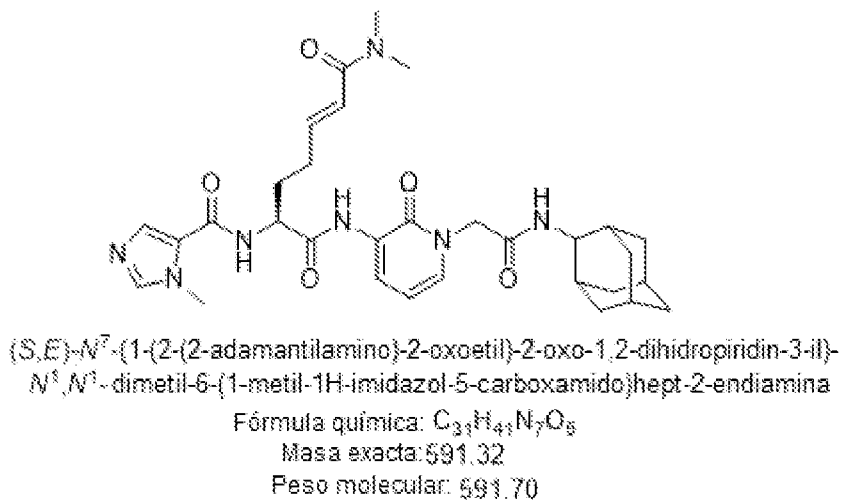
Masa exacta: 641.32

Peso molecular: 641.76

Se disolvieron 100 mg (0,17mmol) de **ZED4692** en 6 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 15 ml de DMF y 58 µl de DIPEA (2 eq). Se añadieron 30 mg (1 eq) de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico y 65 mg (1 eq) de HATU y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó; el residuo se purificó por HPLC.

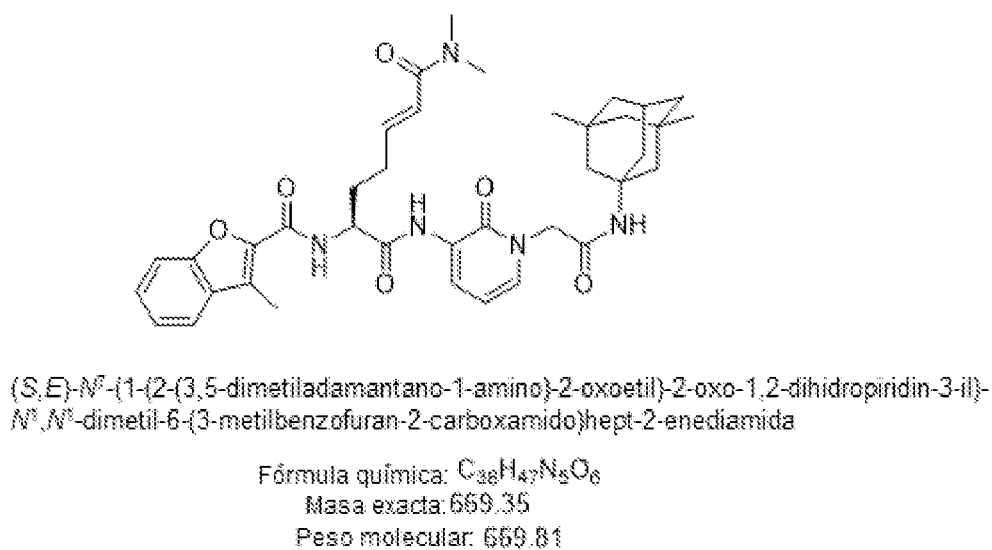
Rendimiento: 78 mg, 71 %

ESI-MS: 642,5 [M+H]⁺

84 Preparación del compuesto III-76

La síntesis del compuesto **III-76** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

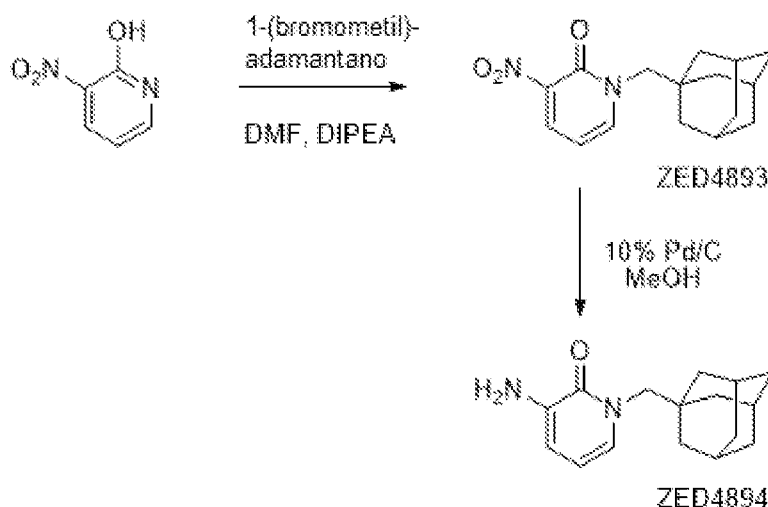
Rendimiento: 70 mg, 69 % (última etapa)
ESI-MS: 592,5 [M+H]⁺

85 Preparación del compuesto III-77

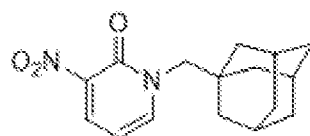
La síntesis del compuesto **III-77** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando 3,5-dimetil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 45 mg, 57 % (última etapa)
ESI-MS: 670,5 [M+H]⁺

Esquema III-5 Nuevo bloque de construcción



86 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

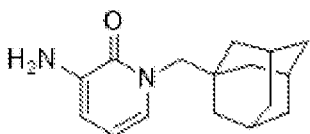
35

40

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 agitaron 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 en Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC.

Rendimiento: 484 mg, 47 % ESI-MS: 289,3 $[M+H]^+$

87 Preparación del compuesto ZED4894



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

Fórmula química: $C_{16}H_{22}N_2O$

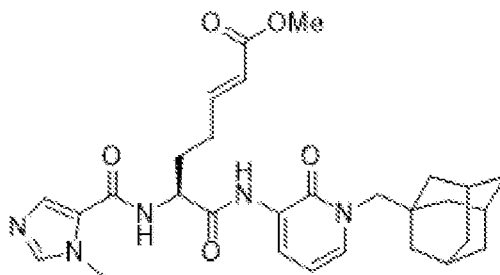
Masa exacta: 258.17

Peso molecular: 258.36

55

Se suspendieron 484 mg (1,68 mmol) de ZED4893 en 30 ml de MeOH antes de agregar 50 mg de paladio (10 %) sobre carbón activado (no reducido). La suspensión se agitó durante 3 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 339 mg, 78 % ESI-MS: 259,4 $[M+H]^+$

88 Preparación del compuesto III-78

7-(1-(1-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{29}H_{37}N_5O_5$

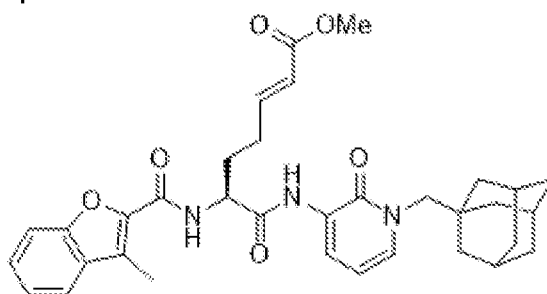
Masa exacta: 535.28

Peso molecular: 535.63

La síntesis del compuesto **III-78** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando **ZED4894** en lugar de **ZED3906** en la etapa 5 (de acuerdo con ZED3907).

Rendimiento: 43 mg, 59 % (última etapa)

ESI-MS: 536,4 $[M+H]^+$

89 Preparación del compuesto III-79

7-(1-(1-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{39}N_3O_6$

Masa exacta: 585.28

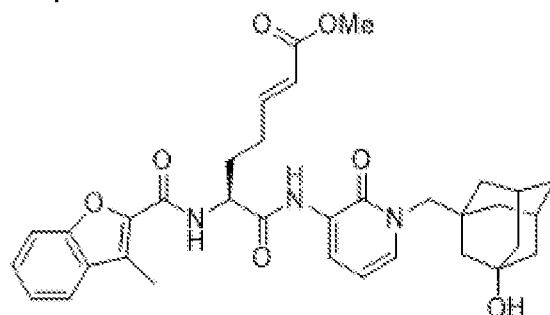
Peso molecular: 585.69

La síntesis del compuesto **III-79** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando **ZED4894** en lugar de **ZED3906** en la etapa 5 (de acuerdo con ZED3907).

Rendimiento: 56 mg, 69 % (última etapa)

ESI-MS: 586,4 $[M+H]^+$

90 Preparación del compuesto III-80



7-(1-((3-hidroxi-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{39}N_3O_7$

Masa exacta: 601.28

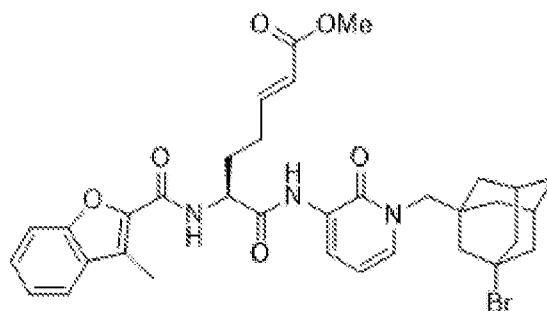
Peso molecular: 601.69

La síntesis del compuesto **III-80** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-79**, usando 3-(bromometil)-1-adamantano en lugar de 1-(bromometil)adamantano (de acuerdo con ZED4893).

Rendimiento: 29 mg, 51 % (última etapa)

ESI-MS: 602,4 $[M+H]^+$

91 Preparación del compuesto III-81



7-(1-((3-bromo-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{38}BrN_2O_6$

Masa exacta: 663.19

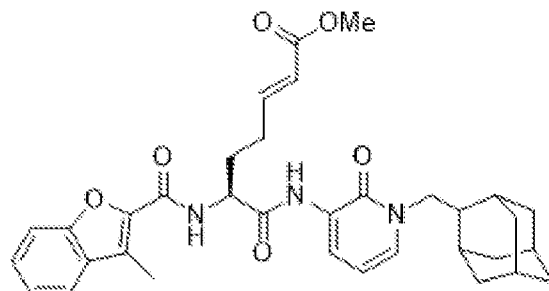
Peso molecular: 664.59

La síntesis del compuesto **III-81** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-79**, usando 1-bromo-3-(bromometil)adamantano en lugar de 1-(bromometil)adamantano (de acuerdo con ZED4893).

Rendimiento: 37 mg, 61 % (última etapa)

ESI-MS: 664,3 / 666,3 $[M+H]^+$

92 Preparación del compuesto III-82



7-(1-(2-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{39}N_3O_6$

Masa exacta: 585.28

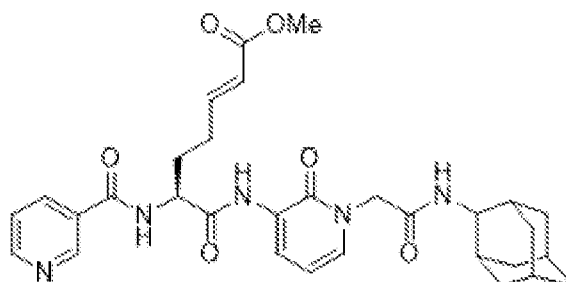
Peso molecular: 585.69

La síntesis del compuesto **III-82** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-79**, usando 2-(bromometil)adamantano en lugar de 1-(bromometil)adamantano (de acuerdo con ZED4893).

Rendimiento: 58 mg, 77 % (última etapa)

ESI-MS: 586,4 $[M+H]^+$

93 Preparación del compuesto III-83



7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{34}H_{37}N_5O_6$

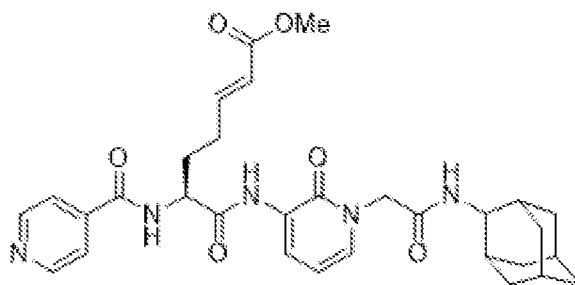
Masa exacta: 575.27

Peso molecular: 575.56

La síntesis del compuesto **III-83** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido nicotínico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 59 mg, 79 % (última etapa)

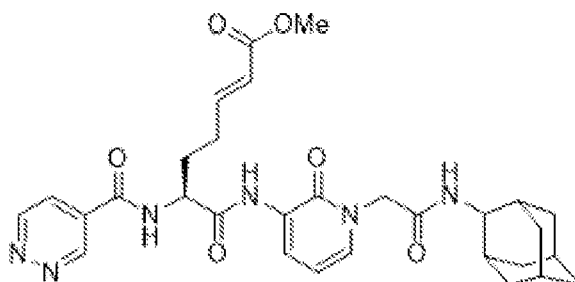
ESI-MS: 576,4 $[M+H]^+$

94 Preparación del compuesto III-84

6-(isonicotinamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
 Fórmula química: $C_{33}H_{37}N_5O_6$
 Masa exacta: 575.27
 Peso molecular: 575.66

La síntesis del compuesto **III-84** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido isonicotínico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 73 mg, 85 % (última etapa)
 ESI-MS: 576,4 [M+H]⁺

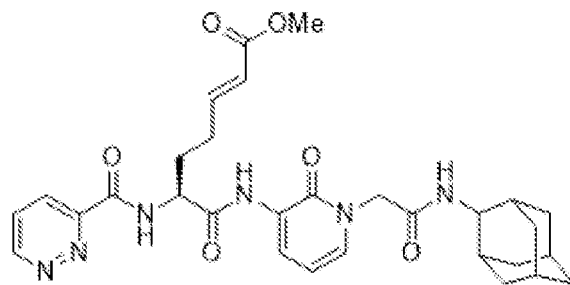
95 Preparación del compuesto III-85

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(piridazina-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
 Fórmula química: $C_{33}H_{36}N_6O_6$
 Masa exacta: 576.27
 Peso molecular: 576.64

La síntesis del compuesto **III-85** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido piridazina-4-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 54 mg, 78 % (última etapa)
 ESI-MS: 577,4 [M+H]⁺

96 Preparación del compuesto III-86



7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(piridazina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{36}N_6O_6$

Masa exacta: 576.27

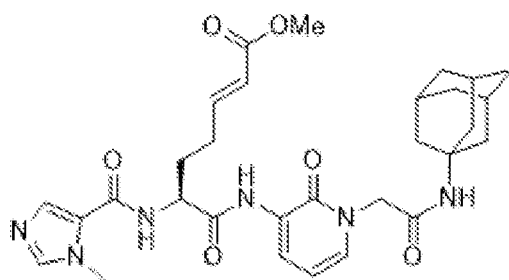
Peso molecular: 576.64

La síntesis del compuesto **III-86** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 47 mg, 82 % (última etapa)

ESI-MS: 577,4 $[M+H]^+$

97 Preparación del compuesto III-87



7-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{36}N_6O_6$

Masa exacta: 578.29

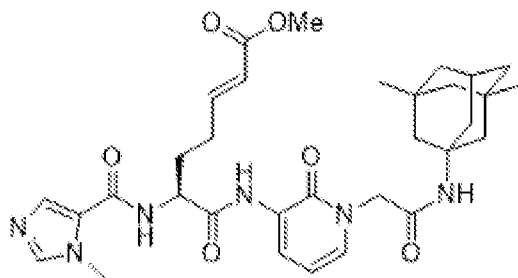
Peso molecular: 578.66

La síntesis del compuesto **III-87** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando 1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 117 mg, 78 % (última etapa)

ESI-MS: 579,5 $[M+H]^+$

98 Preparación del compuesto III-88



7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{42}N_6O_6$

Masa exacta: 606.32

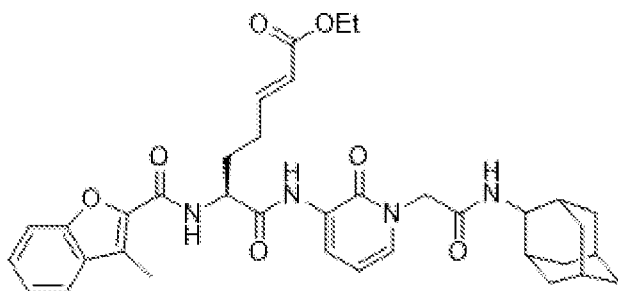
Peso molecular: 606.71

La síntesis del compuesto **III-88** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando 3,5-dimetil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 132 mg, 83 % (última etapa)

ESI-MS: 607,5 $[M+H]^+$

99 Preparación del compuesto III-89



7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-etilo

Fórmula química: $C_{38}H_{42}N_4O_7$

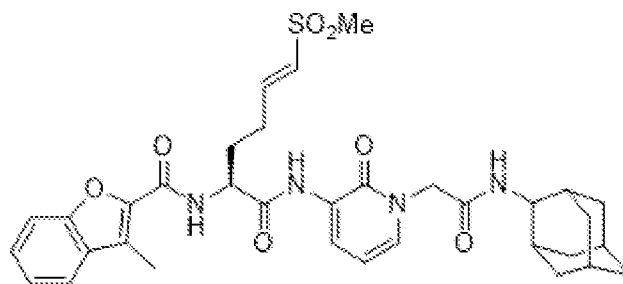
Masa exacta: 642.31

Peso molecular: 642.74

La síntesis del compuesto **III-89** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (carbetoxietiliden)trifenilfosforano en lugar de (carbometoximetil)trifenilfosforano (de acuerdo con ZED755).

Rendimiento: 57 mg, 85 % (última etapa)

ESI-MS: 643,5 $[M+H]^+$

100 Preparación del compuesto III-90

(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilsulfonil)-1-oxohex-5-en-2-il)-3-metilbenzofuran-2-carboxamida

Fórmula química: $C_{34}H_{43}N_4O_7S$

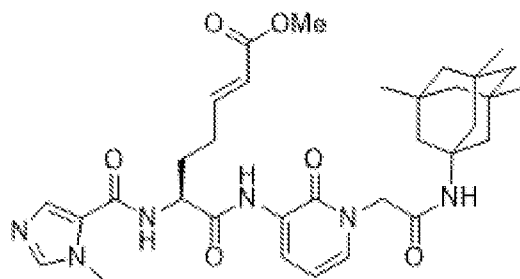
Masa exacta: 648.26

Peso molecular: 648.77

La síntesis del compuesto **III-90** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (metanosulfonilmetil)fosfonato de dietilo en lugar de (carbometoximetileno)trifenilfosforano (de acuerdo con ZED755).

Rendimiento: 79 mg, 72 % (última etapa)

ESI-MS: 649,4 $[M+H]^+$

101 Preparación del compuesto III-91

Fórmula química: $C_{33}H_{44}N_6O_6$

Masa exacta: 620.33

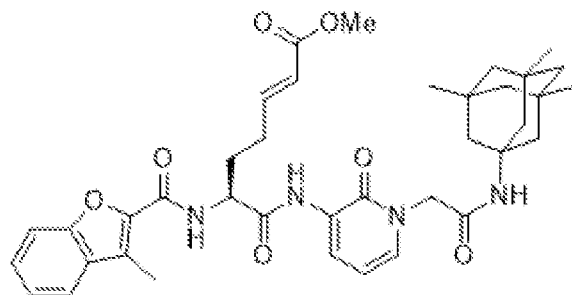
Peso molecular: 620.74

7-{1-[2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino}-6-{1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido}-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-91** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando 3,5,7-trimetil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 41 mg, 69 % (última etapa)

ESI-MS: 621,5 $[M+H]^+$

102 Preparación del compuesto III-92Fórmula química: $C_{35}H_{48}N_4O_7$

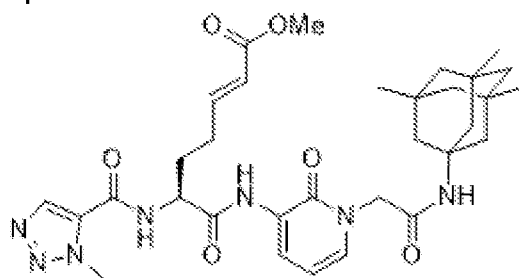
Masa exacta: 670.34

Peso molecular: 670.79

7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-92** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 3,5,7-trimetil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 67 mg, 75 % (última etapa)

ESI-MS: 671,5 $[M+H]^+$ **103 Preparación del compuesto III-93**Fórmula química: $C_{32}H_{43}N_7O_8$

Masa exacta: 621.33

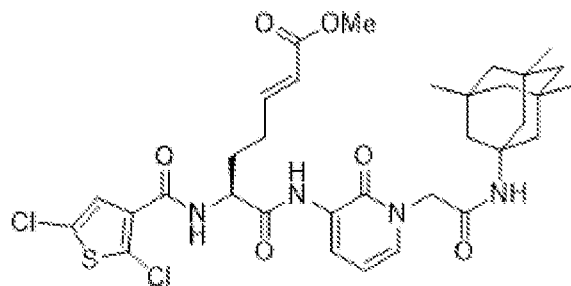
Peso molecular: 621.73

7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-93** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-22**, usando 3,5,7-trimetil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 34 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 622,5 $[M+H]^+$

104 Preparación del compuesto III-94Fórmula química: $C_{33}H_{40}Cl_2N_4O_6S$

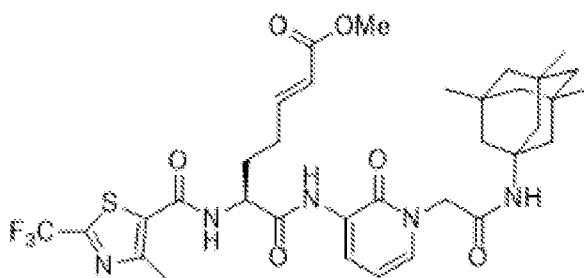
Masa exacta: 690.20

Peso molecular: 691.66

6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-94** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-13**, usando 3,5,7-trimetil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 69 mg, 88 % (última etapa)

ESI-MS: 691,3 / 693,3 $[M+H]^+$ **105 Preparación del compuesto III-95**Fórmula química: $C_{34}H_{42}F_3N_5O_6S$

Masa exacta: 705.28

Peso molecular: 706.79

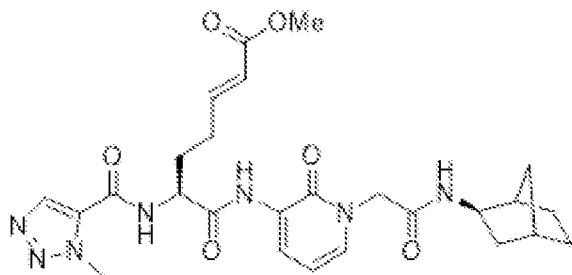
7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-95** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-14**, usando 3,5,7-trimetil-1-adamantanamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 35 mg, 64 % (última etapa)

ESI-MS: 706,4 $[M+H]^+$

106 Preparación del compuesto III-96



7-(1-(2-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{28}H_{33}N_7O_8$

Masa exacta: 539.25

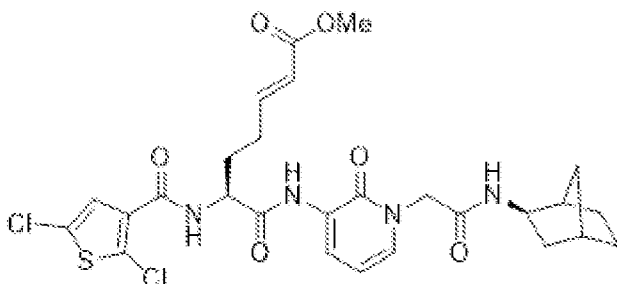
Peso molecular: 539.58

La síntesis del compuesto **III-96** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-22**, usando exo-2.aminonorbornano en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 24 mg, 64 % (última etapa)

ESI-MS: 540,4 $[M+H]^+$

107 Preparación del compuesto III-97



7-(1-(2-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{27}H_{29}Cl_2N_4O_8S$

Masa exacta: 608.13

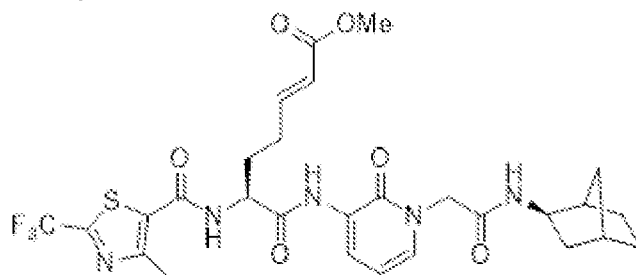
Peso molecular: 609.52

La síntesis del compuesto **III-97** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-13**, usando exo-2.aminonorbornano en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 78 mg, 84 % (última etapa)

ESI-MS: 609,3 / 611,3 $[M+H]^+$

108 Preparación del compuesto III-98



7-(1-(2-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)thiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{29}H_{32}F_3N_5O_6S$

Masa exacta: 623.20

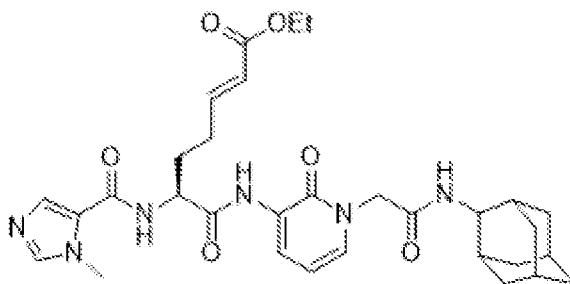
Peso molecular: 623.64

La síntesis del compuesto III-98 se realizó de acuerdo con el compuesto III-14, usando exo-2-aminonorborno en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905).

Rendimiento: 48 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 624,3 $[M+H]^+$

109 Preparación del compuesto III-99



Fórmula química: $C_{31}H_{40}N_6O_6$

Masa exacta: 592.30

Peso molecular: 592.69

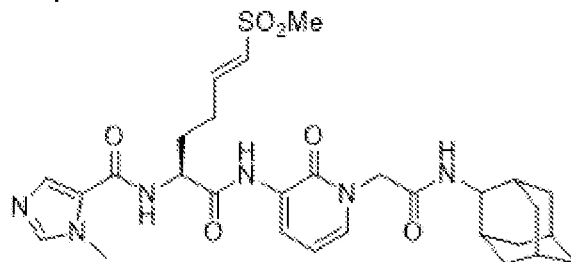
7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-etilo

La síntesis del compuesto III-99 se realizó de acuerdo con el compuesto III-89, usando ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 68 mg, 79 % (última etapa)

ESI-MS: 593,5 $[M+H]^+$

110 Preparación del compuesto III-100



Fórmula química: $C_{28}H_{38}N_6O_6S$

Masa exacta: 598.26

Peso molecular: 598.71

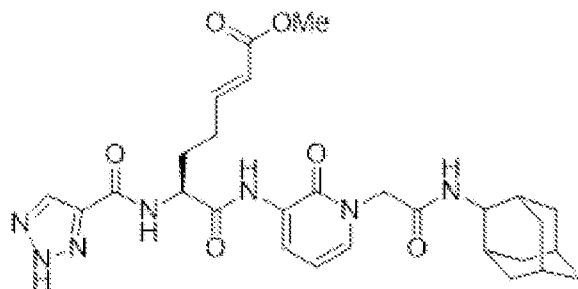
(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilsulfonil)-1-oxohex-5-en-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

La síntesis del compuesto **III-100** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-90**, usando ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 46 mg, 73 % (última etapa)

ESI-MS: 599,4 [M+H]⁺

111 Preparación del compuesto III-101



Fórmula química: C₃₈H₃₅N₇O₈

Masa exacta: 565.26

Peso molecular: 565.62

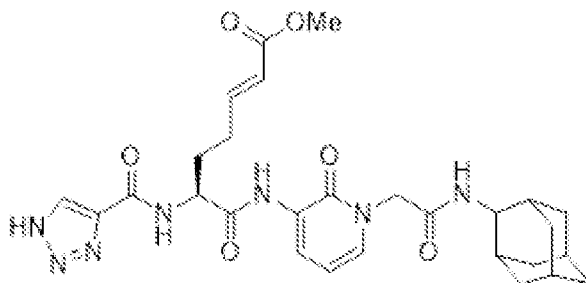
7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-101** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 28 mg, 63 % (última etapa)

ESI-MS: 566,4 [M+H]⁺

112 Preparación del compuesto III-102



Fórmula química: C₃₈H₃₅N₇O₈

Masa exacta: 565.26

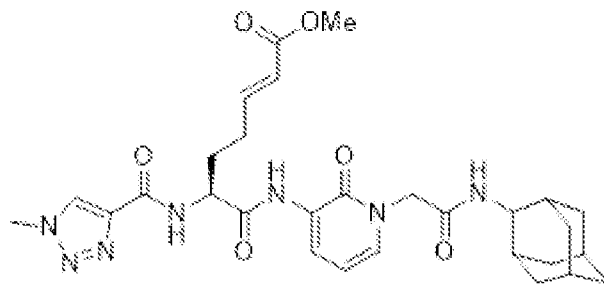
Peso molecular: 565.62

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-102** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 37 mg, 70 % (última etapa)

ESI-MS: 566,4 [M+H]⁺

113 Preparación del compuesto III-103Fórmula química: $C_{29}H_{37}N_7O_8$

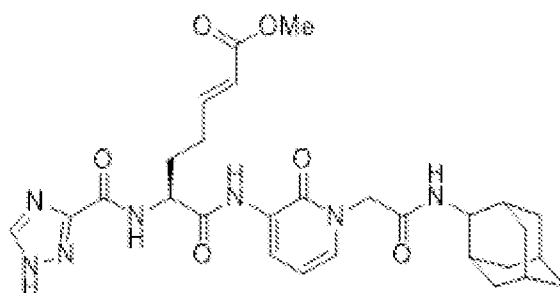
Masa exacta: 579.28

Peso molecular: 579.65

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-103** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 52 mg, 76 % (última etapa)

ESI-MS: 580,4 [M+H]⁺**114 Preparación del compuesto III-104**Fórmula química: $C_{28}H_{35}N_7O_8$

Masa exacta: 565.26

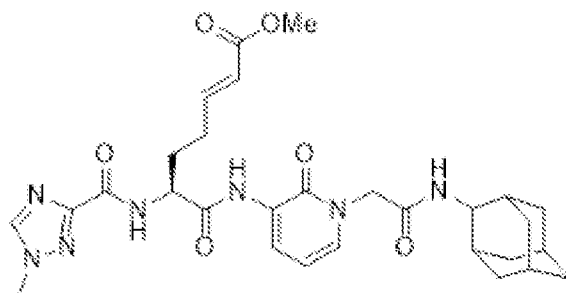
Peso molecular: 565.62

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-104** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 31 mg, 59 % (última etapa)

ESI-MS: 566,4 [M+H]⁺

115 Preparación del compuesto III-105Fórmula química: $C_{29}H_{37}N_7O_6$

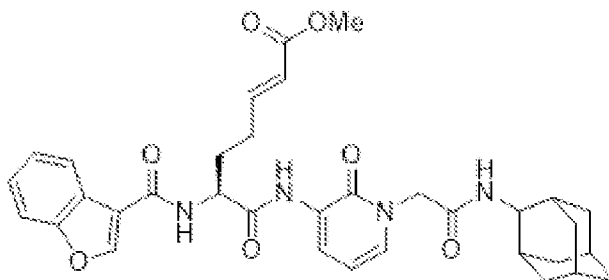
Masa exacta: 579.28

Peso molecular: 579.65

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-105** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 42 mg, 72 % (última etapa)

ESI-MS: 580,4 $[M+H]^+$ **116 Preparación del compuesto III-106**Fórmula química: $C_{34}H_{38}N_4O_7$

Masa exacta: 614.27

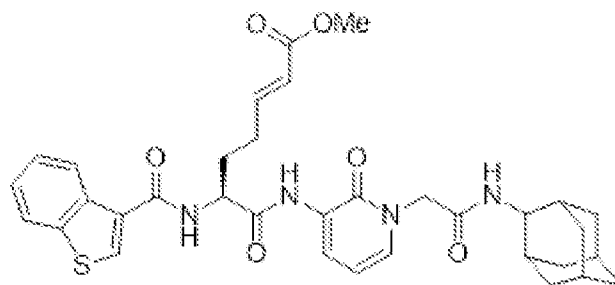
Peso molecular: 614.69

6-(benzofuran-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-106** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido benzofuran-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 56 mg, 77 % (última etapa)

ESI-MS: 615,4 $[M+H]^+$

117 Preparación del compuesto III-107Fórmula química: $C_{36}H_{38}N_4O_6S$

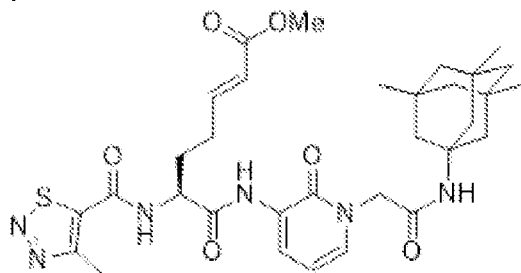
Masa exacta: 630.25

Peso molecular: 630.75

6-(benzo[b]tiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

La síntesis del compuesto **III-107** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 61 mg, 82 % (última etapa)

ESI-MS: 631,4 $[M+H]^+$ **118 Preparación del compuesto III-108**

7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{42}N_5O_6S$

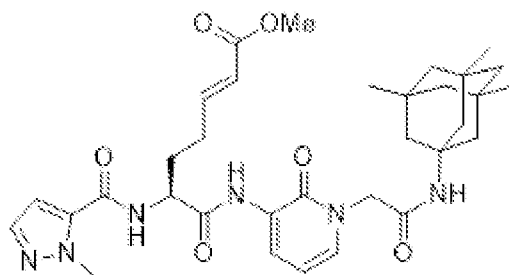
Masa exacta: 638.29

Peso molecular: 638.78

La síntesis del compuesto **III-108** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-91**, usando ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 25 mg, 43 % (última etapa)

ESI-MS: 639,4 $[M+H]^+$

119 Preparación del compuesto III-109

7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{44}N_8O_8$

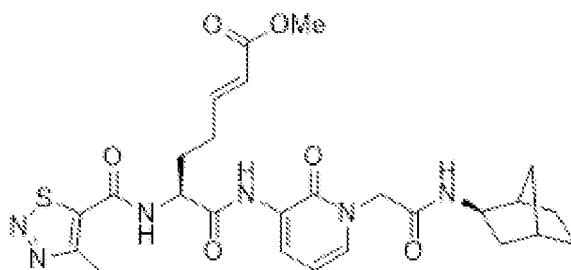
Masa exacta: 620.33

Peso molecular: 620.74

La síntesis del compuesto **III-109** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-91**, usando ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 39 mg, 62 % (última etapa)

ESI-MS: 621,5 $[M+H]^+$

120 Preparación del compuesto III-110

7-(1-(2-((1R,2R,4S)-bíciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{25}H_{32}N_8O_8S$

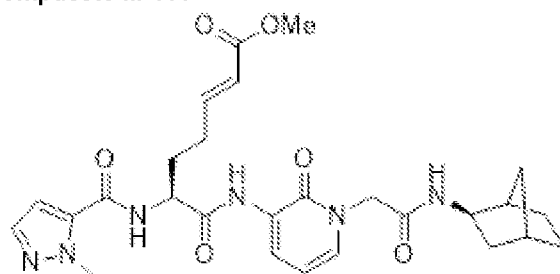
Masa exacta: 556.21

Peso molecular: 556.63

La síntesis del compuesto **III-110** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-62**, usando ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 19 mg, 36 % (última etapa)

ESI-MS: 557,4 $[M+H]^+$

121 Preparación del compuesto III-111

7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{27}H_{24}N_8O_8$

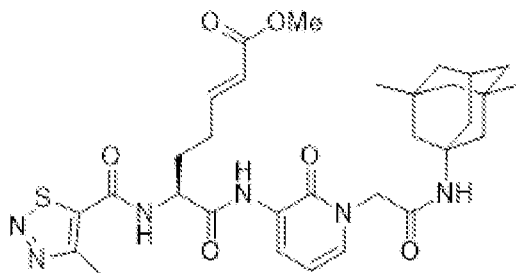
Masa exacta: 538.25

Peso molecular: 538.60

La síntesis del compuesto **III-111** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-62**, usando ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 32 mg, 69 % (última etapa)

ESI-MS: 539,4 $[M+H]^+$

122 Preparación del compuesto III-112

7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{31}H_{40}N_8O_8S$

Masa exacta: 624.27

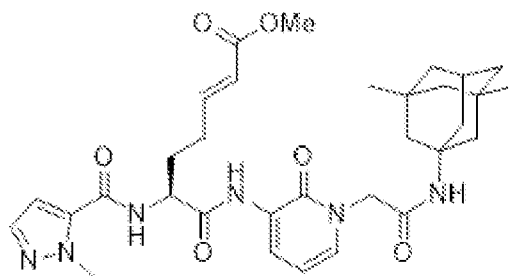
Peso molecular: 624.75

La síntesis del compuesto **III-112** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-46**, usando ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 24 mg, 43 % (última etapa)

ESI-MS: 625,4 $[M+H]^+$

123 Preparación del compuesto III-113



7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{42}N_6O_6$

Masa exacta: 606.32

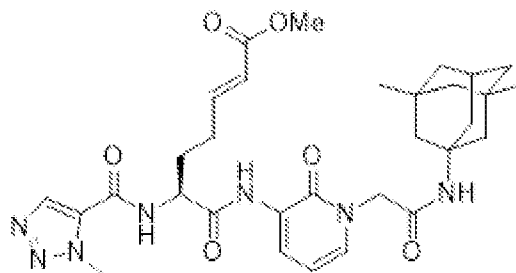
Peso molecular: 606.71

La síntesis del compuesto **III-113** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-46**, usando ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 31 mg, 56 % (última etapa)

ESI-MS: 607,5 $[M+H]^+$

124 Preparación del compuesto III-114



7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{43}N_7O_6$

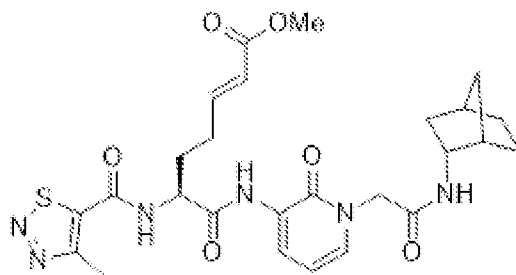
Masa exacta: 607.31

Peso molecular: 607.70

La síntesis del compuesto **III-114** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-46**, usando ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 14 mg, 42 % (última etapa)

ESI-MS: 608,5 $[M+H]^+$

125 Preparación del compuesto III-115

7-(1-(2-((1S,2R,4R)-bíciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{26}H_{32}N_5O_5S$

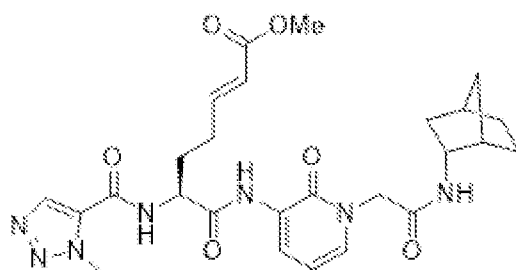
Masa exacta: 556.21

Peso molecular: 556.63

La síntesis del compuesto **III-115** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-58**, usando ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 26 mg, 48 % (última etapa)

ESI-MS: 557,4 $[M+H]^+$

126 Preparación del compuesto III-116

7-(1-(2-((1S,2R,4R)-bíciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{26}H_{33}N_7O_5$

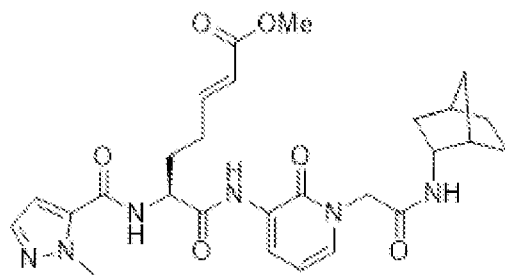
Masa exacta: 539.26

Peso molecular: 539.58

La síntesis del compuesto **III-116** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-58**, usando ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 20 mg, 39 % (última etapa)

ESI-MS: 540,4 $[M+H]^+$

127 Preparación del compuesto III-117

7-(1-(2-((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{27}H_{34}N_5O_6$

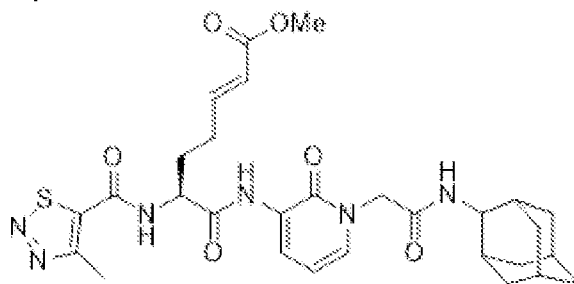
Masa exacta: 538.25

Peso molecular: 538.60

La síntesis del compuesto **III-117** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-58**, usando ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 23 mg, 53 % (última etapa)

ESI-MS: 539,4 $[M+H]^+$

128 Preparación del compuesto III-118

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{28}H_{38}N_5O_6S$

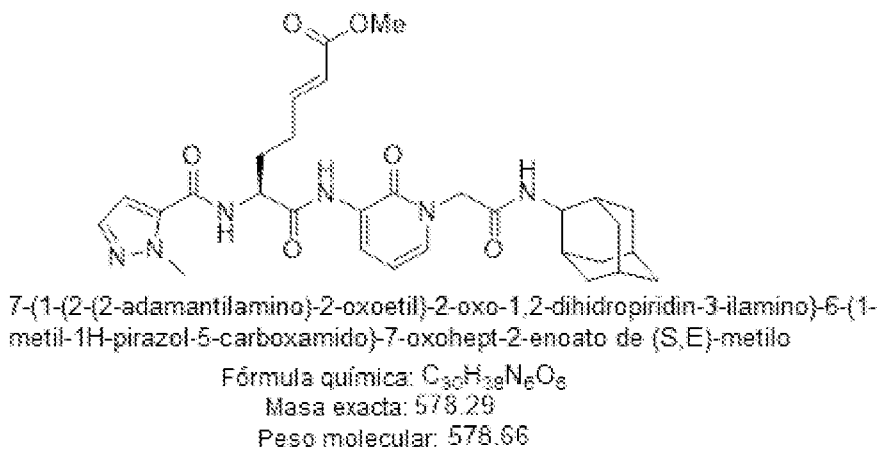
Masa exacta: 596.24

Peso molecular: 596.70

La síntesis del compuesto **III-118** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

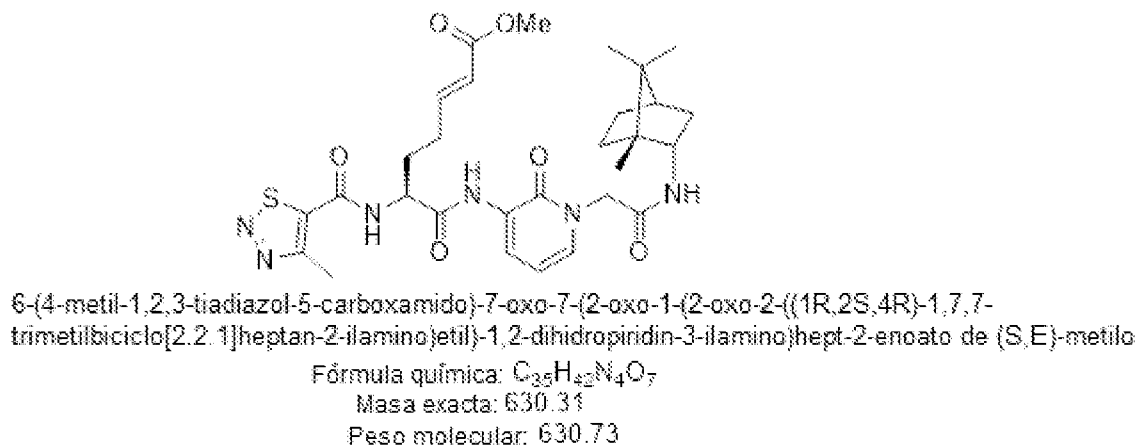
Rendimiento: 31 mg, 49 % (última etapa)

ESI-MS: 597,4 $[M+H]^+$

129 Preparación del compuesto III-119

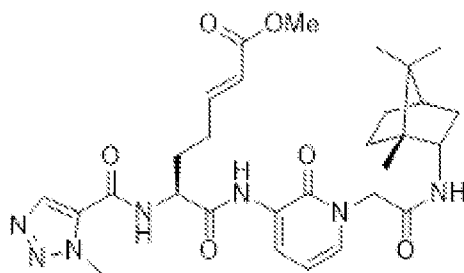
La síntesis del compuesto **III-119** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 39 mg, 62 % (última etapa)
ESI-MS: 579,4 [M+H]⁺

130 Preparación del compuesto III-120

La síntesis del compuesto **III-120** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-60**, usando ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 12 mg, 33 % (última etapa)
ESI-MS: 631,4 [M+H]⁺

131 Preparación del compuesto III-121

6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbíciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{29}H_{39}N_7O_8$

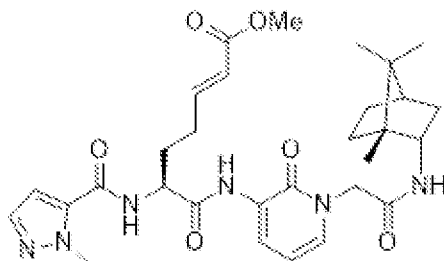
Masa exacta: 581.30

Peso molecular: 581.56

La síntesis del compuesto **III-121** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-60**, usando ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 15 mg, 29 % (última etapa)

ESI-MS: 582,5 [M+H]⁺

132 Preparación del compuesto III-122

6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbíciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{40}N_5O_8$

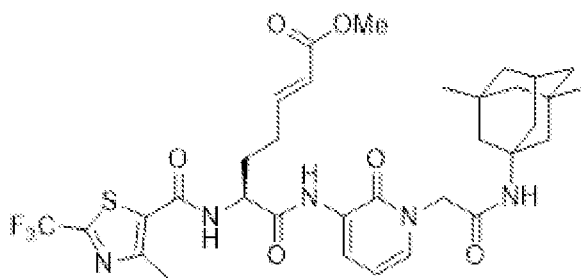
Masa exacta: 580.30

Peso molecular: 580.68

La síntesis del compuesto **III-122** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-60**, usando ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 23 mg, 46 % (última etapa)

ESI-MS: 581,5 [M+H]⁺

133 Preparación del compuesto III-123

7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{40}F_3N_5O_6S$

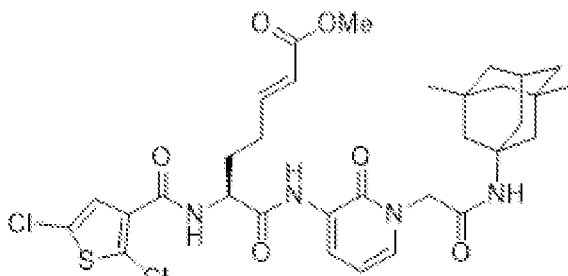
Masa exacta: 691.27

Peso molecular: 691.76

La síntesis del compuesto **III-123** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-46**, usando ácido 4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 35 mg, 71 % (última etapa)

ESI-MS: 692,4 [M+H]⁺

134 Preparación del compuesto III-124

6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{38}Cl_2N_4O_6S$

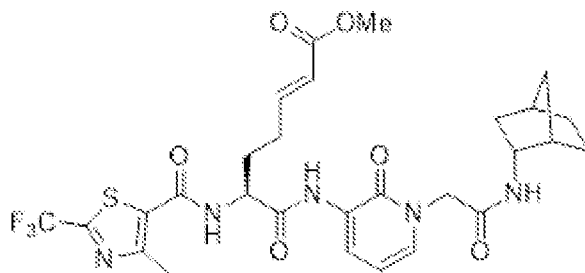
Masa exacta: 676.19

Peso molecular: 677.64

La síntesis del compuesto **III-124** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-46**, usando ácido 2,5-diclorotiofeno-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 52 mg, 78 % (última etapa)

ESI-MS: 677,4 / 679,4 [M+H]⁺

135 Preparación del compuesto III-125

7-(1-(2-((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylidene)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ylidene)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)thiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{28}H_{32}F_3N_4O_5S$

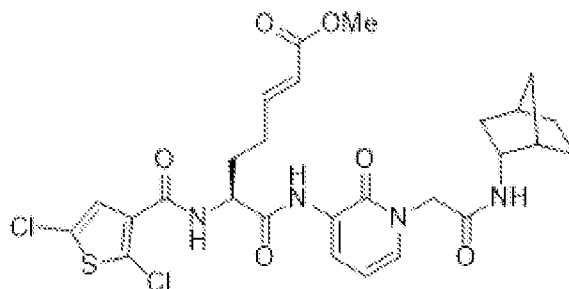
Masa exacta: 623.20

Peso molecular: 623.64

La síntesis del compuesto **III-125** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-58**, usando ácido 4-metil-2-(trifluorometil)thiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 34 mg, 67 % (última etapa)

ESI-MS: 624,4 [M+H]⁺

136 Preparación del compuesto III-126

7-(1-(2-((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylidene)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ylidene)-6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_5S$

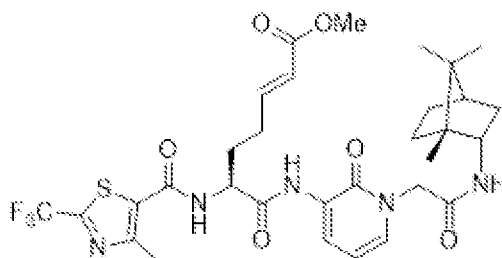
Masa exacta: 608.13

Peso molecular: 609.52

La síntesis del compuesto **III-126** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-58**, usando ácido 2,5-diclorotiofeno-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 56 mg, 74 % (última etapa)

ESI-MS: 609,3 / 611,3 [M+H]⁺

137 Preparación del compuesto III-127

6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbicio[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{31}H_{38}F_3N_5O_6S$

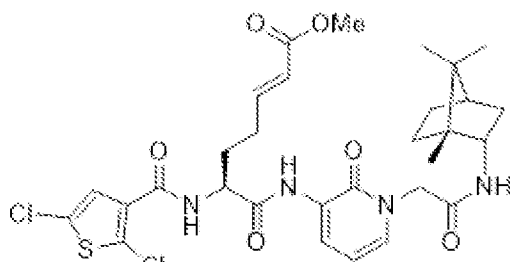
Masa exacta: 665.25

Peso molecular: 665.72

La síntesis del compuesto **III-127** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-60**, usando ácido 4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 27 mg, 46 % (última etapa)

ESI-MS: 666,4 $[M+H]^+$

138 Preparación del compuesto III-128

6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbicio[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{32}Cl_2N_4O_6S$

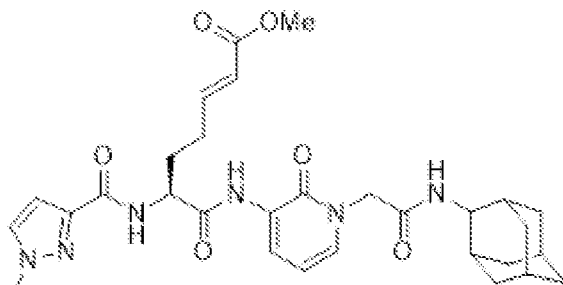
Masa exacta: 650.17

Peso molecular: 651.50

La síntesis del compuesto **III-128** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-60**, usando ácido 2,5-diclorotiofeno-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 76 mg, 70 % (última etapa)

ESI-MS: 651,3 / 653,3 $[M+H]^+$

139 Preparación del compuesto III-129

7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{30}H_{38}N_6O_6$

Masa exacta: 578.29

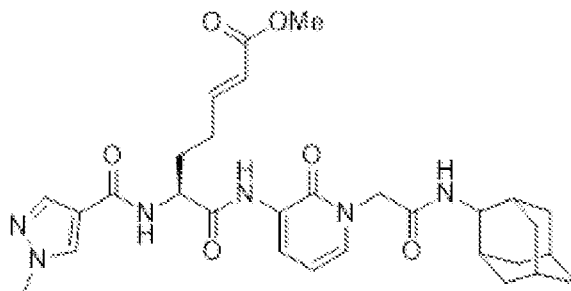
Peso molecular: 578.66

La síntesis del compuesto **III-129** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 56 mg, 75 % (última etapa)

ESI-MS: 579,4 [M+H]⁺

140 Preparación del compuesto III-130



7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: C₃₀H₃₈N₆O₈

Masa exacta: 578,29

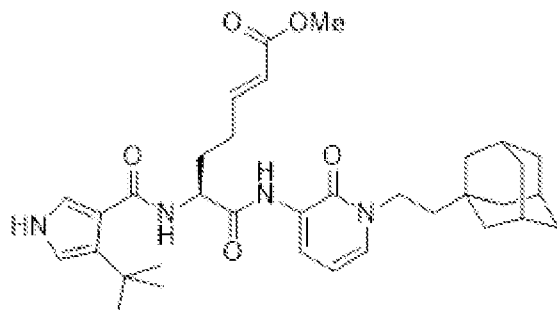
Peso molecular: 578,66

La síntesis del compuesto **III-130** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-1**, usando ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 73 mg, 78 % (última etapa)

ESI-MS: 579,4 [M+H]⁺

141 Preparación del compuesto III-131



6-(4-terc-butil-1H-pirrol-3-carboxamido)-7-(1-(2-(1-adamantilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: C₃₄H₄₆N₄O₅

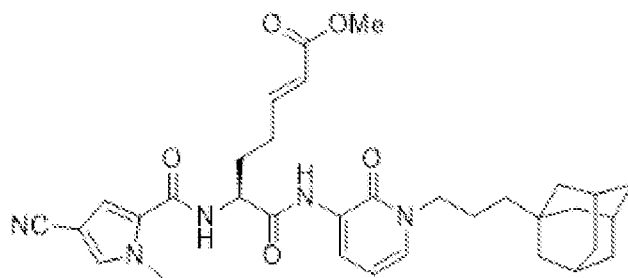
Masa exacta: 590,35

Peso molecular: 590,75

La síntesis del compuesto **III-131** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-79**, usando 1-(2-bromoetil)adamantano en lugar de 1-(bromometil)adamantano (de acuerdo con ZED4893) y ácido 5-terc-butil-1H-pirrol-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 18 mg, 42 % (última etapa)

ESI-MS: 591,5 [M+H]⁺

142 Preparación del compuesto III-132

6-(4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-7-(1-(3-(1-adamantilamino)propil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{41}N_5O_5$

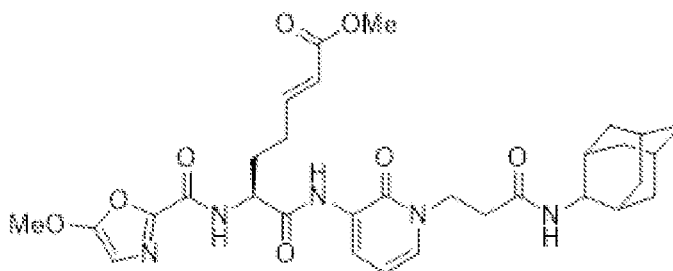
Masa exacta: 587.31

Peso molecular: 587.71

La síntesis del compuesto **III-132** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-79**, usando 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 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 13 mg, 36 % (última etapa)

ESI-MS: 588,5 $[M+H]^+$

143 Preparación del compuesto III-133

7-(1-(3-(2-adamantilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-metoxioxazol-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{35}N_5O_8$

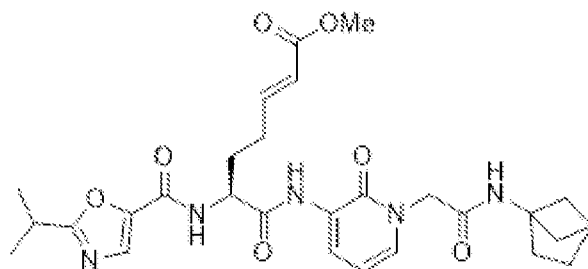
Masa exacta: 609.28

Peso molecular: 609.67

La síntesis del compuesto **III-133** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, utilizando ácido 3-cloropropiónico en lugar de ácido cloroacético (de acuerdo con ZED1657) y ácido 5-metoxioxazol-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 46 mg, 72 % (última etapa)

ESI-MS: 610,4 $[M+H]^+$

144 Preparación del compuesto III-134

7-(1-(2-(bicyclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(2-isopropiloxazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{28}H_{35}N_5O_7$

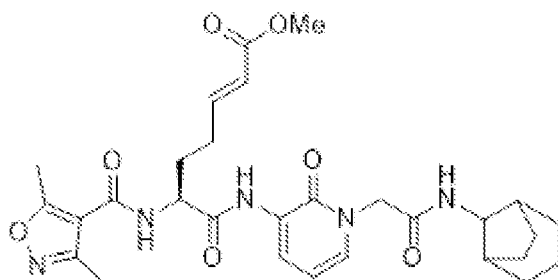
Masa exacta: 553.25

Peso molecular: 553.61

La síntesis del compuesto **III-134** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando bicyclo[2.1.1]hexan-1-amina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 2-isopropiloxazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 52 mg, 70 % (última etapa)

ESI-MS: 554,4 [M+H]⁺

145 Preparación del compuesto III-135

7-(1-(2-(bicyclo[3.2.1]octan-8-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{28}H_{37}N_5O_7$

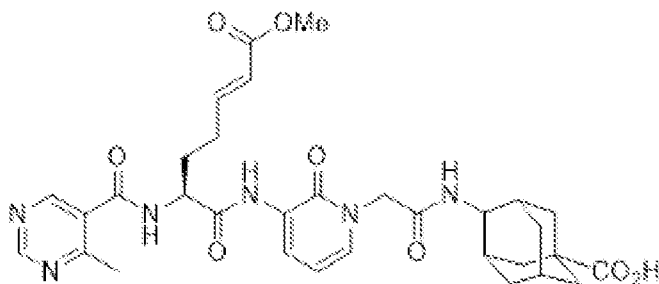
Masa exacta: 567.27

Peso molecular: 567.63

La síntesis del compuesto **III-135** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando bicyclo[3.2.1]octan-8-amina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 41 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 568,4 [M+H]⁺

146 Preparación del compuesto III-136

7-{1-[2-(5-carboxi-2-aminoadamantano)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino}-6-(4-metilpirimidina-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{35}N_5O_8$

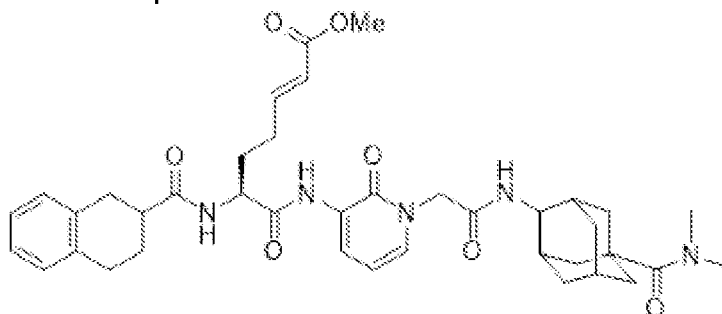
Masa exacta: 634.26

Peso molecular: 634.68

La síntesis del compuesto **III-136** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando ácido 4-aminoadamantano-1-carboxílico en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 4-metilpirimidina-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 16 mg, 34 % (última etapa)

ESI-MS: 635,4 [M+H]⁺

147 Preparación del compuesto III-137

7-{1-[2-(4-aminoadamantano-N,N-dimetil-1-carboxamida)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino}-7-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)hept-2-enoato de (6S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{35}H_{43}N_5O_7$

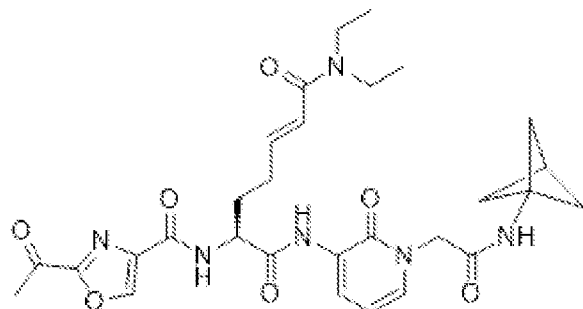
Masa exacta: 645.32

Peso molecular: 645.75

La síntesis del compuesto **III-137** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 4-aminoadamantano-N,N-dimetil-1-carboxamida en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 38 mg, 53 % (última etapa)

ESI-MS: 646,5 [M+H]⁺

148 Preparación del compuesto III-138

(S,E)-6-(2-acetiloxazol-4-carboxamido)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dietilhept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{26}H_{38}N_5O_7$

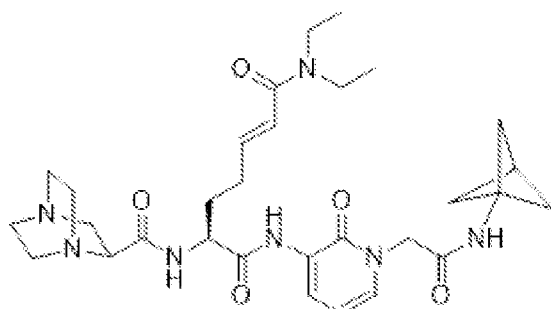
Masa exacta: 580.26

Peso molecular: 580.63

La síntesis del compuesto **III-138** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando N,N-dietilcloroacetamida en lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (de acuerdo con ZED4684) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 2-acetiloxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 25 mg, 63 % (última etapa)

ESI-MS: 581,4 [M+H]⁺

149 Preparación del compuesto III-139

(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-((S)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamido)-N1,N1-dietilhept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{33}H_{43}N_7O_5$

Masa exacta: 581.33

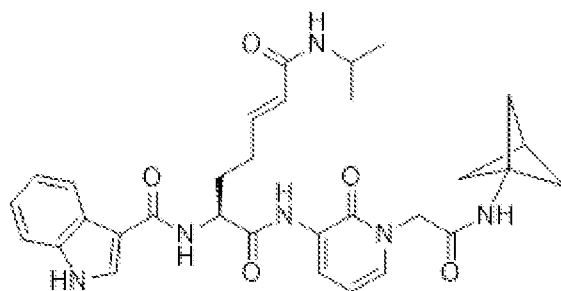
Peso molecular: 581.71

La síntesis del compuesto **III-139** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-138**, usando ácido 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico en lugar de ácido 2-acetiloxazol-4-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 16 mg, 54 % (última etapa)

ESI-MS: 582,5 [M+H]⁺

150 Preparación del compuesto III-140



(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(1H-indol-3-carboxamido)-N1-isopropilhept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{23}H_{36}N_6O_5$

Masa exacta: 572.27

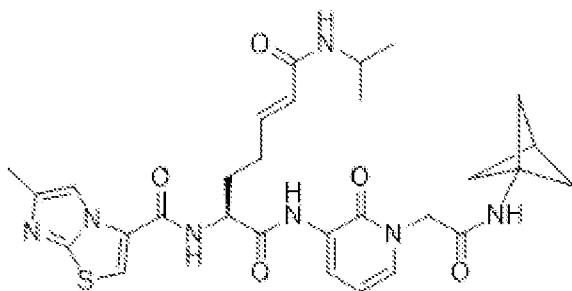
Peso molecular: 572.65

La síntesis del compuesto III-140 se realizó de acuerdo con el compuesto III-75, usando 2-cloro-N-isopropilacetamida en lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (de acuerdo con ZED4684) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 1H-indol-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 36 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 573,4 [M+H]⁺

151 Preparación del compuesto III-141



(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-isopropil-6-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{26}H_{35}N_7O_5S$

Masa exacta: 593.24

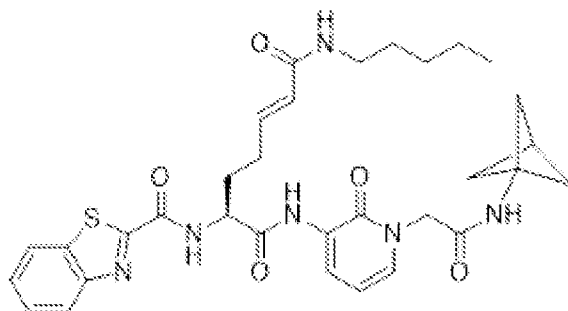
Peso molecular: 593.70

La síntesis del compuesto III-141 se realizó de acuerdo con el compuesto III-140, usando ácido 6-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-carboxílico en lugar de ácido 1H-indol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 29 mg, 54 % (última etapa)

ESI-MS: 594,4 [M+H]⁺

152 Preparación del compuesto III-142



(S,E)-6-(benzo[d]thiazol-2-carboxamido)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-pentilhept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{32}H_{38}N_8O_5S$

Masa exacta: 618.26

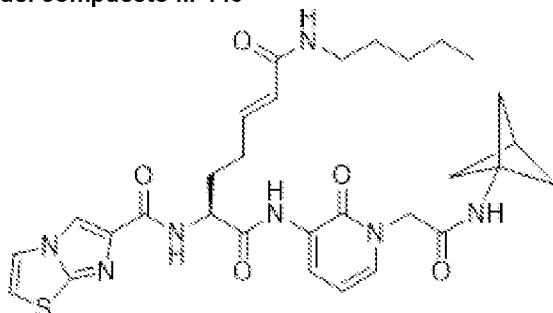
Peso molecular: 618.75

La síntesis del compuesto **III-142** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando 2-cloro-N-pentilacetamida en lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (de acuerdo con ZED4684) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 1,3-benzotiazol-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 42 mg, 65 % (última etapa)

ESI-MS: 619,4 [M+H]⁺

153 Preparación del compuesto III-143



(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamido)-N1-pentilhept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{32}H_{37}N_7O_5S$

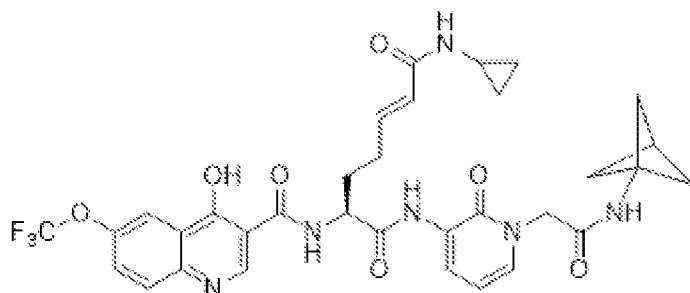
Masa exacta: 607.26

Peso molecular: 607.72

La síntesis del compuesto **III-143** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-142**, usando ácido imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-carboxílico en lugar de ácido 1,3-benzotiazol-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 23 mg, 59 % (última etapa)

ESI-MS: 608,4 [M+H]⁺

154 Preparación del compuesto III-144

(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopropil-6-(4-hidroxi-6-(trifluorometoxi)quinolina-3-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{33}H_{33}F_3N_8O_7$

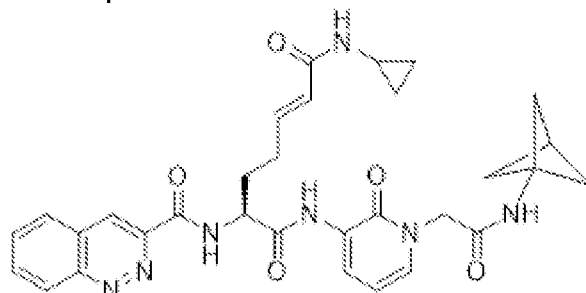
Masa exacta: 682.24

Peso molecular: 682.55

La síntesis del compuesto **III-144** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando 2-cloro-N-isopropilacetamida en lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (de acuerdo con ZED4684) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 4-hidroxi-6-(trifluorometoxi)quinolina-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 12 mg, 36 % (última etapa)

ESI-MS: 683,4 [M+H]⁺

155 Preparación del compuesto III-145

(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopropil-6-(cinoline-3-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{23}H_{32}N_7O_5$

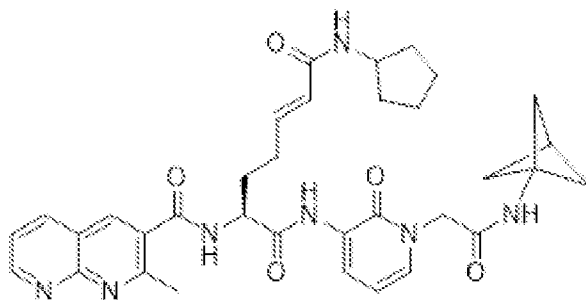
Masa exacta: 583.25

Peso molecular: 583.64

La síntesis del compuesto **III-145** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-144**, usando ácido 3-cinolinocarboxílico en lugar de ácido 4-hidroxi-6-(trifluorometoxi)quinolin-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 32 mg, 66 % (última etapa)

ESI-MS: 584,4 [M+H]⁺

156 Preparación del compuesto III-146

(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopentil-6-(2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{34}H_{39}N_7O_5$

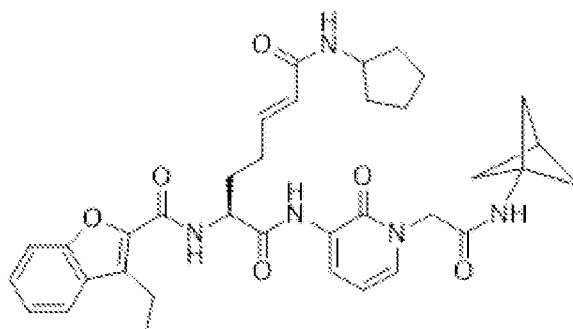
Masa exacta: 626,30

Peso molecular: 625,72

La síntesis del compuesto **III-146** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando 2-cloro-N-ciclopentilacetamida en lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (de acuerdo con ZED4684) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 28 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 626,5 [M+H]⁺

157 Preparación del compuesto III-147

(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopentil-6-(3-etilbenzofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{35}H_{41}N_5O_5$

Masa exacta: 627,31

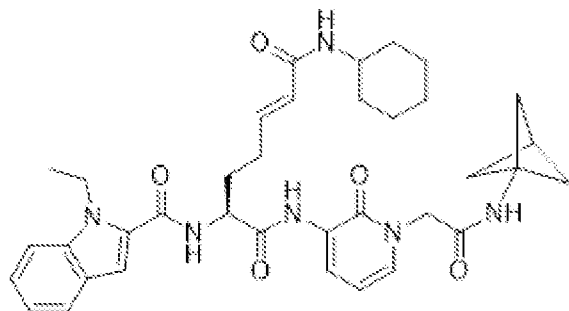
Peso molecular: 627,73

La síntesis del compuesto **III-147** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-146**, usando ácido 3-etil-1-benzofuran-2-carboxílico en lugar de ácido 2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 54 mg, 72 % (última etapa)

ESI-MS: 628,5 [M+H]⁺

158 Preparación del compuesto III-148



(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclohexil-6-(1-etil-1H-indol-2-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{38}H_{44}N_6O_5$

Masa exacta: 640.34

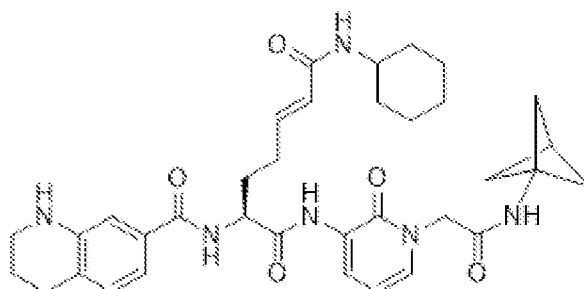
Peso molecular: 640.77

La síntesis del compuesto **III-148** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando 2-cloro-N-ciclohexilacetamida en lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (de acuerdo con ZED4684) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 1-etil-1H-indol-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 62 mg, 67 % (última etapa)

ESI-MS: 641,5 [M+H]⁺

159 Preparación del compuesto III-149



(S,E)-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclohexil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{25}H_{34}N_6O_5$

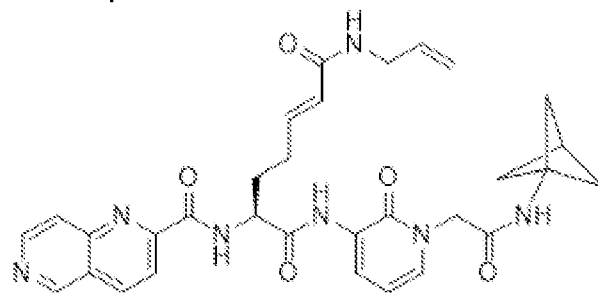
Masa exacta: 628.34

Peso molecular: 628.76

La síntesis del compuesto **III-149** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-148**, usando ácido N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxílico en lugar de ácido 1-etil-1H-indol-2-carboxílico en la última etapa. El producto final se obtuvo mediante desprotección (DCM/TFA) como se describe anteriormente y se purificó mediante HPLC.

Rendimiento: 24 mg, 53 % (última etapa)

ESI-MS: 629,5 [M+H]⁺

160 Preparación del compuesto III-150

(S,E)-N1-allyl-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(1,6-naftiridina-2-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{31}H_{33}N_7O_5$

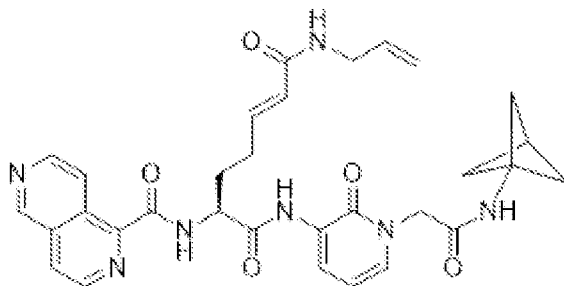
Masa exacta: 583.25

Peso molecular: 583.64

La síntesis del compuesto **III-150** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando N-allyl-2-cloroacetamida en lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (de acuerdo con ZED4684) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 1,6-naftiridina-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 26 mg, 52 % (última etapa)

ESI-MS: 584,4 [M+H]⁺

161 Preparación del compuesto III-151

(S,E)-N1-allyl-N7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2,6-naftiridina-1-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{31}H_{33}N_7O_5$

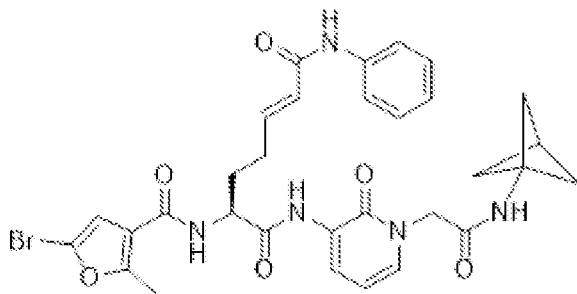
Masa exacta: 583.25

Peso molecular: 583.64

La síntesis del compuesto **III-151** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-150**, usando ácido 2,6-naftiridina-1-carboxílico en lugar de ácido 1,6-naftiridina-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 29 mg, 55 % (última etapa)

ESI-MS: 584,4 [M+H]⁺

162 Preparación del compuesto III-152

(S,E)-N7-(1-(2-(benciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(5-bromo-2-metilfuran-3-carboxamido)-N1-fenilhept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{33}H_{33}BrN_5O_6$

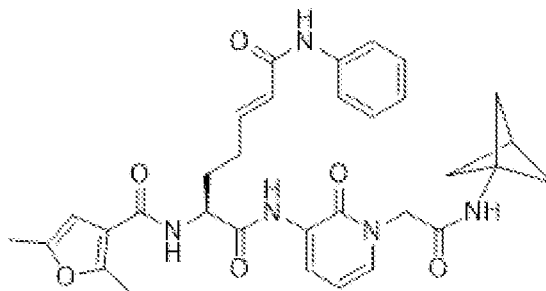
Masa exacta: 649.15

Peso molecular: 650.52

La síntesis del compuesto **III-152** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando 2-cloro-N-pentilacetamida en lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (de acuerdo con ZED4684) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 5-bromo-2-metilfuran-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 43 mg, 75 % (última etapa)

ESI-MS: 650,3 / 652,3 [M+H]⁺

163 Preparación del compuesto III-153

(S,E)-N7-(1-(2-(benciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-N1-fenilhept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{32}H_{35}N_5O_6$

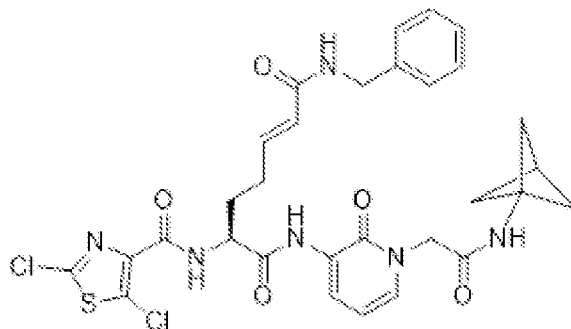
Masa exacta: 585.26

Peso molecular: 585.65

La síntesis del compuesto **III-153** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-152**, usando ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico en lugar de ácido 5-bromo-2-metilfuran-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 57 mg, 82 % (última etapa)

ESI-MS: 586,4 [M+H]⁺

164 Preparación del compuesto III-154

(S,E)-N1-bencil-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2,5-diclorotiazol-4-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{30}H_{35}Cl_2N_5O_5S$

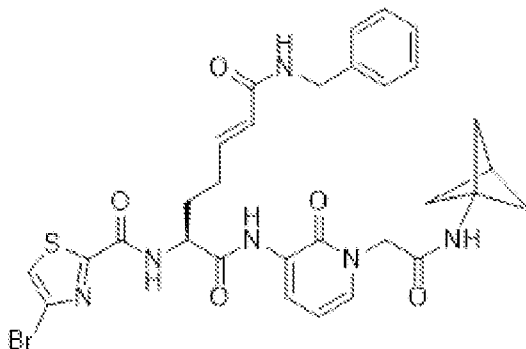
Masa exacta: 656.14

Peso molecular: 657.57

La síntesis del compuesto **III-154** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-75**, usando N-bencil-2-cloroacetamida en lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (de acuerdo con ZED4684) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 2,5-diclorotiazol-4-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 22 mg, 46 % (última etapa)

ESI-MS: 657,2 / 659,2 $[M+H]^+$

165 Preparación del compuesto III-155

(S,E)-N1-bencil-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-bromotiazol-2-carboxamido)hept-2-enediamida

Fórmula química: $C_{30}H_{34}BrN_5O_5S$

Masa exacta: 666.13

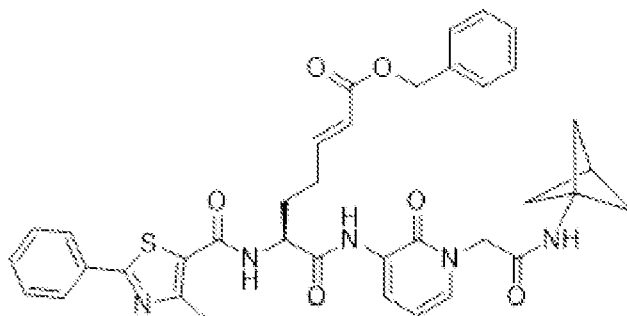
Peso molecular: 667.57

La síntesis del compuesto **III-155** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-154**, usando ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorotiazol-4-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 42 mg, 73 % (última etapa)

ESI-MS: 667,2 / 669,2 $[M+H]^+$

166 Preparación del compuesto III-156



7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-bencilo

Fórmula química: $C_{37}H_{37}N_5O_5S$

Masa exacta: 679.25

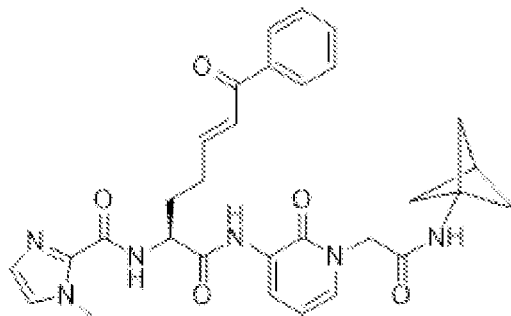
Peso molecular: 679.78

La síntesis del compuesto **III-156** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (benciloxicarbonilmetileno)trifenilfosforano en lugar de (carbometoximetileno)trifenilfosforano (de acuerdo con ZED755) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2. (de acuerdo con ZED3905) y ácido 4-metil-2-feniltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 26 mg, 72 % (última etapa)

ESI-MS: 680,4 $[M+H]^+$

167 Preparación del compuesto III-157



(S,E)-N-(1-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxo-7-fenilhept-5-en-2-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida

Fórmula química: $C_{35}H_{32}N_6O_5$

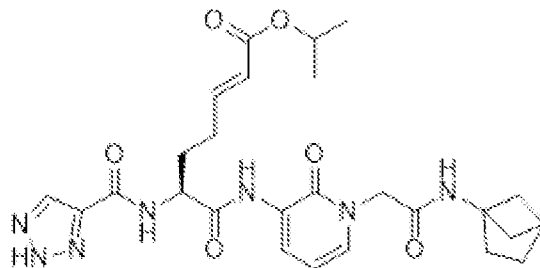
Masa exacta: 556.24

Peso molecular: 556.61

La síntesis del compuesto **III-157** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (benzoilmetileno)trifenilfosforano en lugar de (carbometoximetileno)trifenilfosforano (de acuerdo con ZED755) y 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2. (de acuerdo con ZED3905) y ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 39 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 557,4 $[M+H]^+$

168 Preparación del compuesto III-158

7-(1-(2-(bicyclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-isopropilo

Fórmula química: $C_{26}H_{33}N_7O_8$

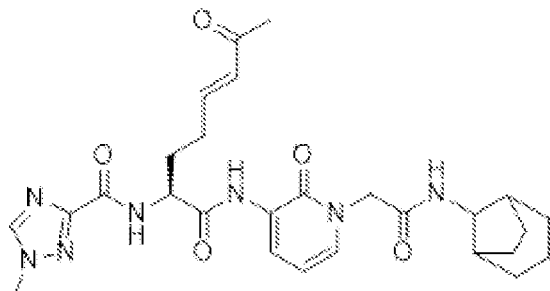
Masa exacta: 539.25

Peso molecular: 539.58

La síntesis del compuesto **III-158** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (isopropiloxicarbonilmetileno)trifenilfosforano en lugar de (carbometoximetileno)trifenilfosforano (de acuerdo con ZED755) y bicyclo[2.1.1]hexan-1-amina en lugar de 2-adamantanamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 11 mg, 44 % (última etapa)

ESI-MS: 540,4 [M+H]⁺

169 Preparación del compuesto III-159

N-((2S,E)-1-(1-(2-(bicyclo[3.2.1]octan-8-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxooct-5-en-2-il)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Fórmula química: $C_{27}H_{28}N_7O_8$

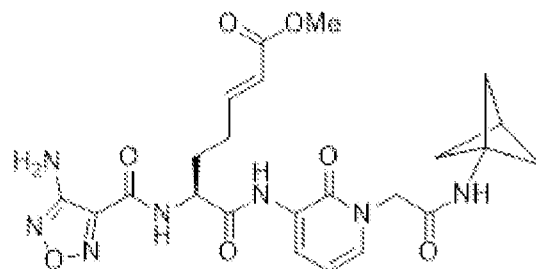
Masa exacta: 537.27

Peso molecular: 537.61

La síntesis del compuesto **III-159** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando (acetilmetileno)trifenilfosforano en lugar de (carbometoximetileno)trifenilfosforano (de acuerdo con ZED755) y bicyclo[3.2.1]octan-8-amina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 26 mg, 53 % (última etapa)

ESI-MS: 538,4 [M+H]⁺

170 Preparación del compuesto III-160

6-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-oxoethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{23}H_{27}N_7O_7$

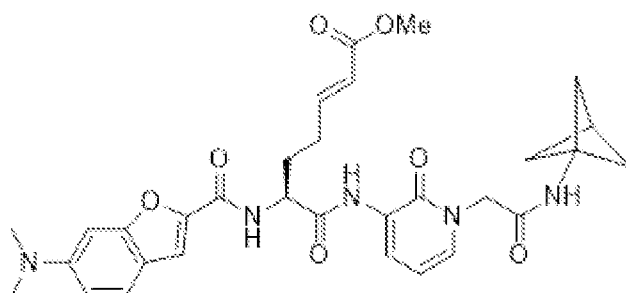
Masa exacta: 513.20

Peso molecular: 513.50

La síntesis del compuesto **III-160** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando 1-biciclo[1.1.1]pentilamina en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 4-Boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa antes de ser desprotegido por TFA.

Rendimiento: 42 mg, 61 % (última etapa)

ESI-MS: 514,4 $[M+H]^+$

171 Preparación del compuesto III-161

7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-oxoethyl)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(6-(dimetilamino)benzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{31}H_{35}N_5O_7$

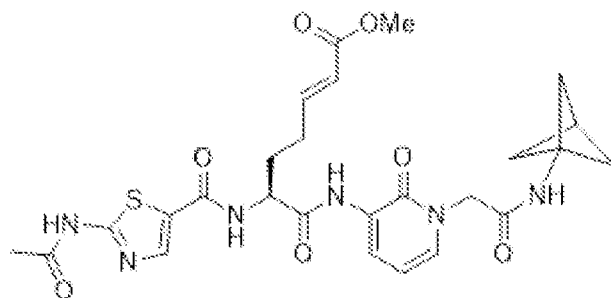
Masa exacta: 589.25

Peso molecular: 589.64

La síntesis del compuesto **III-161** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-160**, usando ácido 6-(dimetilamino)benzofuran-2-carboxílico en lugar de ácido 4-Boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 24 mg, 58 % (última etapa)

ESI-MS: 590,4 $[M+H]^+$

172 Preparación del compuesto III-162

6-(2-acetamidotiazol-5-carboxamido)-7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{26}H_{30}N_6O_7S$

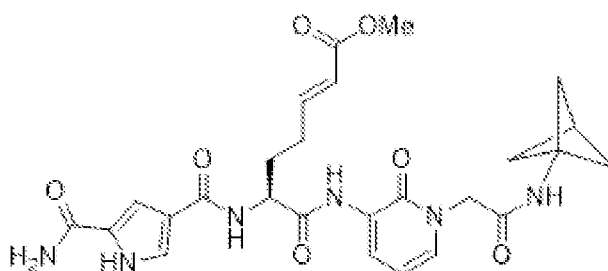
Masa exacta: 570.19

Peso molecular: 570.62

La síntesis del compuesto **III-162** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-160**, usando ácido 2-acetilamino-5-tiazolocarboxílico en lugar de ácido 4-boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 33 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 571,3 $[M+H]^+$

173 Preparación del compuesto III-163

7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-carbamoyl-1H-pirrol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{25}H_{30}N_6O_7$

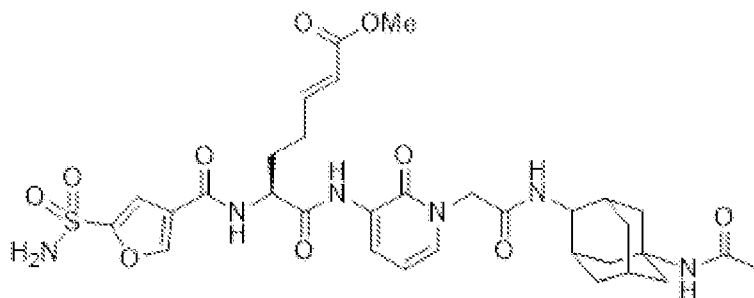
Masa exacta: 538.22

Peso molecular: 538.55

La síntesis del compuesto **III-163** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-160**, usando ácido 5-carbamoyl-1H-pirrol-3-carboxílico en lugar de ácido 4-boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 41 mg, 62 % (última etapa)

ESI-MS: 539,4 $[M+H]^+$

174 Preparación del compuesto III-164

7-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(5-sulfamoylfuran-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{40}N_5O_{10}S$

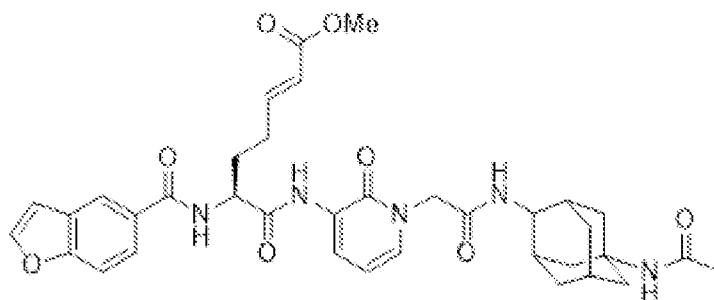
Masa exacta: 700.25

Peso molecular: 700.76

La síntesis del compuesto **III-164** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, utilizando 1-acetilamino-4-aminoadamantano en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 5-sulfamoilfuran-3-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 35 mg, 58 % (última etapa)

ESI-MS: 701,4 [M+H]⁺

175 Preparación del compuesto III-165

6-(benzofuran-5-carboxamido)-7-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{32}H_{41}N_5O_9$

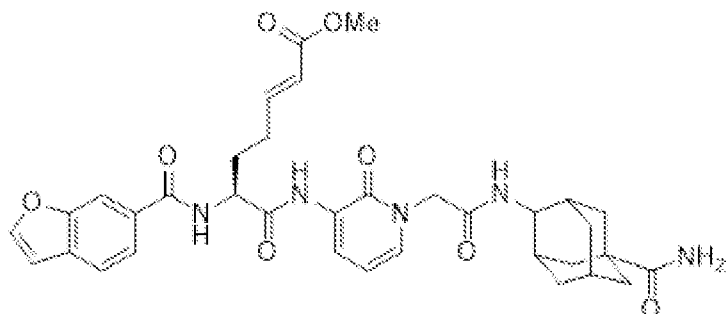
Masa exacta: 671.30

Peso molecular: 671.74

La síntesis del compuesto **III-165** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-164**, usando ácido benzofuran-5-carboxílico en lugar de ácido 5-sulfamoilfuran-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 53 mg, 61 % (última etapa)

ESI-MS: 672,5 [M+H]⁺

176 Preparación del compuesto III-166

6-(benzofuran-6-carboxamido)-7-(1-(2-(4-aminoadamantano-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{25}H_{32}N_5O_8$

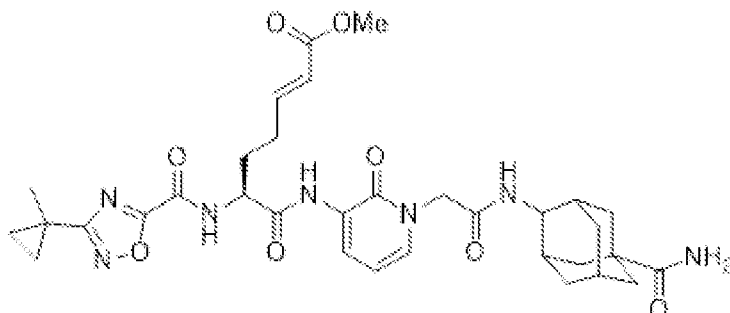
Masa exacta: 657.28

Peso molecular: 657.71

La síntesis del compuesto **III-166** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, utilizando 4-aminoadamantano-1-carboxamida en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido benzofuran-6-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 43 mg, 66 % (última etapa)

ESI-MS: 658,4 [M+H]⁺

177 Preparación del compuesto III-167

7-(1-(2-(4-aminoadamantano-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{33}H_{41}N_7O_8$

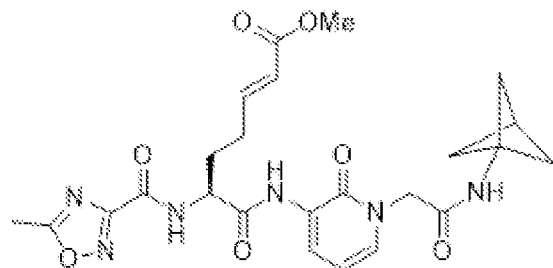
Masa exacta: 663.30

Peso molecular: 663.72

La síntesis del compuesto **III-167** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-166**, usando ácido 3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzofuran-6-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 28 mg, 49 % (última etapa)

ESI-MS: 664,5 [M+H]⁺

178 Preparación del compuesto III-168

7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{24}H_{26}N_6O_7$

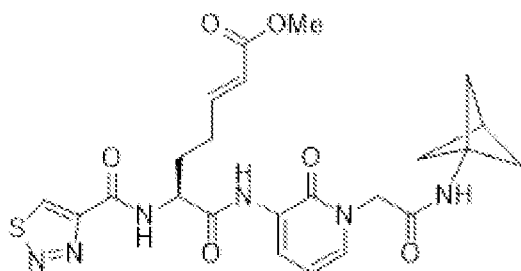
Masa exacta: 512.20

Peso molecular: 512.52

La síntesis del compuesto **III-168** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-160**, usando ácido 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico en lugar de ácido 4-boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 55 mg, 68 % (última etapa)

ESI-MS: 513,4 $[M+H]^+$

179 Preparación del compuesto III-169

7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,3-tiadiazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{23}H_{22}N_6O_5S$

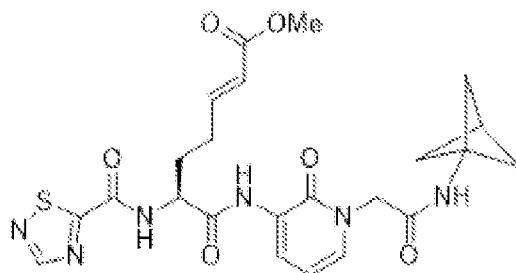
Masa exacta: 514.16

Peso molecular: 514.55

La síntesis del compuesto **III-169** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-160**, usando ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico en lugar de ácido 4-boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 38 mg, 53 % (última etapa)

ESI-MS: 515,3 $[M+H]^+$

180 Preparación del compuesto III-170

7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,4-tiadiazol-5-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{23}H_{28}N_6O_5S$

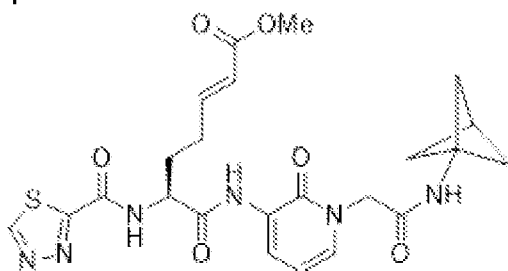
Masa exacta: 514.16

Peso molecular: 514.55

La síntesis del compuesto **III-170** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-160**, usando ácido 1,2,4-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 25 mg, 46 % (última etapa)

ESI-MS: 515,3 $[M+H]^+$

181 Preparación del compuesto III-171

7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,3,4-tiadiazol-2-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{23}H_{28}N_6O_5S$

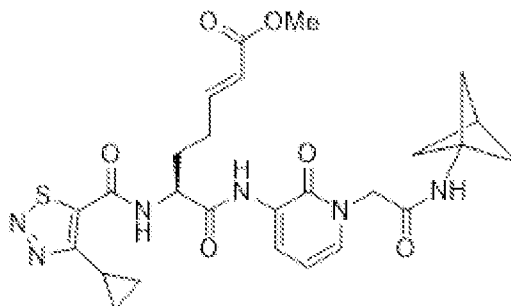
Masa exacta: 514.16

Peso molecular: 514.55

La síntesis del compuesto **III-171** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-160**, usando ácido 1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico en lugar de ácido 4-boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 36 mg, 57 % (última etapa)

ESI-MS: 515,3 $[M+H]^+$

182 Preparación del compuesto III-172

7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-ciclopropil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{28}H_{32}N_6O_5S$

Masa exacta: 554.19

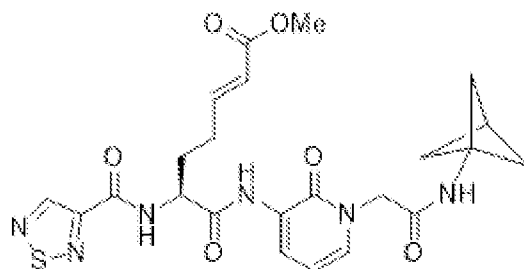
Peso molecular: 554.62

La síntesis del compuesto **III-172** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-160**, usando ácido 4-ciclopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 57 mg, 71 % (última etapa)

ESI-MS: 555,3 [M+H]⁺

183 Preparación del compuesto III-173



7-(1-(2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,5-tiadiazol-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: C₂₃H₂₆N₆O₆S

Masa exacta: 514.15

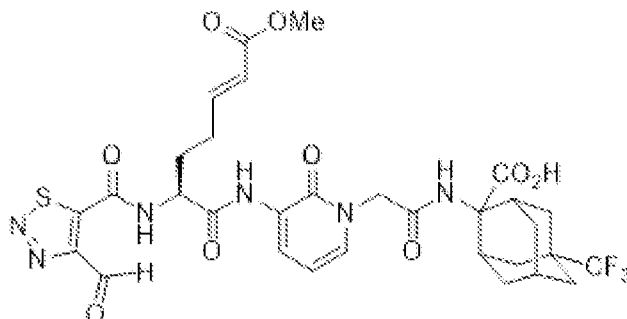
Peso molecular: 514.55

La síntesis del compuesto **III-173** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-160**, usando ácido 1,2,5-tiadiazol-3-carboxílico en lugar de ácido 4-boc-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 23 mg, 42 % (última etapa)

ESI-MS: 515,3 [M+H]⁺

184 Preparación del compuesto III-174



6-(4-formil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-(1-(2-(2-carboxi-2-amino-5-(trifluorometil)adamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: C₃₁H₂₃F₃N₆O₉S

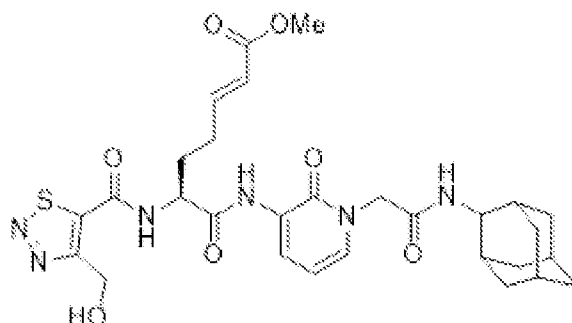
Masa exacta: 722.20

Peso molecular: 722.69

La síntesis del compuesto **III-174** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, utilizando 1-acetilamino-4-aminoadamantano en la etapa 2 (de acuerdo con ZED3905) y ácido 4-(hidroximetil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbenzo[b]furan-2-carboxílico en la última etapa.

Rendimiento: 15 mg, 34 % (última etapa)

ESI-MS: 723,4 [M+H]⁺

185 Preparación del compuesto III-175

6-(4-(hidroximetil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Fórmula química: $C_{29}H_{36}N_6O_7S$

Masa exacta: 612.24

Peso molecular: 612.70

La síntesis del compuesto **III-175** se realizó de acuerdo con el compuesto **III-2**, usando ácido 4-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en la última etapa antes de que TFA escindiera el grupo protector tetrahidropiranilo (Thp).

Rendimiento: 23 mg, 42 % (última etapa)

ESI-MS: 613,4 [M+H]⁺

Ejemplos biológicos**Ejemplo B-1. Efecto inhibitor de los compuestos de acuerdo con la invención****Ensayo de transglutaminasa**

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

La transglutaminasa tisular se diluye en tampón (Tris-HCl 50 mM, $CaCl_2$ 7,5 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4). La concentración final de TG2 en el ensayo es 10 nM.

Se prepara una solución madre de inhibidor 10 mM en DMSO, y a partir de ésta se prepara una serie de diluciones en serie de 1:2 también en DMSO. Cada una de las diluciones iniciales se diluye posteriormente 1:50 veces con tampón (Tris-HCl 50 mM, $CaCl_2$ 7,5 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4) para producir las diluciones de trabajo finales que contienen DMSO al 2 % (v/v). 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 tampón mencionado anteriormente.

Inmediatamente antes de comenzar el ensayo, se añaden 600 µl de solución de trabajo de transglutaminasa a 11,4 ml de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, $CaCl_2$ 10 mM, glutatión 10 mM, glicerol al 2,5 %, dansilcadaverina 16,7 µM, N,N-dimetilcaseína 4 µM, NaCl 200 mM, pH = 8,0). Se añaden 285 µl de esta mezcla de reacción por pocillo que contiene el inhibidor.

El aumento de la fluorescencia se mide usando $\lambda_{ex} = 330$ nm y $\lambda_{em} = 500$ nm a 37 °C durante 30 min. Se calcula una pendiente del aumento de la fluorescencia entre 20 y 30 min para la determinación del valor IC_{50} (concentración de inhibidor a la que se bloquea el 50 % de la actividad inicial).

El análisis de la actividad enzimática se realiza al calcular la pendiente del aumento de la intensidad de la fluorescencia. Los valores de IC_{50} se calculan al representar gráficamente la actividad enzimática (como porcentaje del control que contiene DMSO al 2 % en lugar de inhibidor) frente a la concentración de inhibidor. La IC_{50} se define como la concentración del inhibidor que bloquea el 50 % de la actividad enzimática inicial.

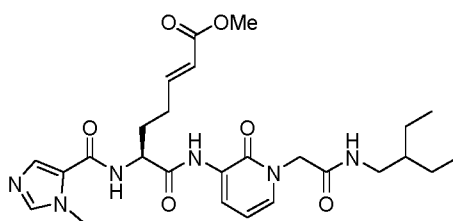
La actividad inhibitor de los compuestos inventivos con respecto a la transglutaminasa tisular (TG2) se muestra en la siguiente tabla 1 usando valores de IC_{50} .

Tabla 1. eficacia de los inhibidores irreversibles de TG2

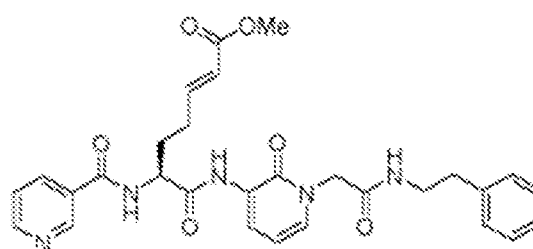
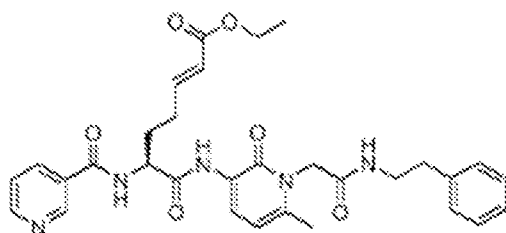
A: $IC_{50} < 25$ nM, B: 25 nM $< IC_{50} < 250$ nM, C: 250 nM $\leq IC_{50} < 1,500$ nM, D: $1,500$ nM $\leq IC_{50} < 10,000$ nM			
Compuesto	IC_{50} TG2 [nM]	Compuesto	IC_{50} TG2 [nM]
III-1	A	III-89	A
III-2	A	III-90	A
III-3	A	III-91	A
III-4	A	III-92	A
III-5	A	III-93	A
III-6	A	III-94	A
III-7	A	III-95	A
III-8	A	III-96	A
III-9	A	III-97	A
III-10	A	III-98	A
III-11	B	III-99	B
III-12	A	III-100	B
III-13	A	III-101	B
III-14	A	III-102	B
III-15	A	III-103	B
III-16	A	III-104	B
III-17	A	III-105	B
III-18	A	III-106	B
III-19	A	III-107	B
III-20	A	III-108	A
III-21	A	III-109	A
III-22	A	III-110	A
III-23	B	III-111	A
III-24	B	III-112	A
III-25	B	III-113	A
III-26	B	III-114	A
III-27	B	III-115	A
III-28	C	III-116	A
III-29	B	III-117	A
III-30	B	III-118	A
III-31	B	III-119	A
III-32	B	III-120	A
III-33	A	III-121	A
III-34	A	III-122	B
III-35	A	III-123	A
III-36	B	III-124	A
III-37	B	III-125	A
III-38	B	III-126	A
III-39	A	III-127	A
III-40	A	III-128	A
III-41	A	III-129	B
III-42	A	III-130	B
III-43	B	III-131	C
III-44	B	III-132	C
III-45	B	III-133	C
III-46	A	III-134	B
III-47	C	III-135	B
III-48	B	III-136	C
III-49	B	III-137	C
III-50	B	III-138	C
III-51	A	III-139	C
III-52	A	III-140	B
III-53	A	III-141	C
III-54	B	III-142	B
III-55	B	III-143	C
III-56	B	III-144	C
III-57	B	III-145	B

A: $IC_{50} < 25$ nM, B: 25 nM $< IC_{50} < 250$ nM, C: 250 nM $\leq IC_{50} < 1,500$ nM, D: $1,500$ nM $\leq IC_{50} < 10,000$ nM			
Compuesto	IC_{50} TG2 [nM]	Compuesto	IC_{50} TG2 [nM]
III-58	A	III-146	C
III-59	A	III-147	B
III-60	A	III-148	B
III-61	B	III-149	C
III-62	A	III-150	B
III-63	A	III-151	C
III-64	A	III-152	B
III-65	A	III-153	B
III-66	B	III-154	C
III-67	A	III-155	B
III-68	A	III-156	C
III-69	A	III-157	C
III-70	A	III-158	C
III-71	B	III-159	C
III-72	B	III-160	C
III-73	A	III-161	C
III-74	A	III-162	C
III-75	B	III-163	C
III-76	B	III-164	C
III-77	B	III-165	B
III-78	C	III-166	B
III-79	C	III-167	C
III-80	C	III-168	C
III-81	C	III-169	B
III-82	C	III-170	B
III-83	A	III-171	B
III-84	A	III-172	B
III-85	A	III-173	B
III-86	A	III-174	C
III-87	B	III-175	C
III-88	A	Ref. 2	B
		Ref. 3	D
		Ref. 5	C

Ref. 2 (ZED1227)



Ref. 3 (A8, ZED1047) Ref. 5



Ejemplo B-2. Valores logD de los compuestos inventivos

Para clasificar los compuestos inventivos de acuerdo con su lipofilicidad, se determinaron los valores LogD (coeficiente de distribución) mediante el método conocido del matraz agitado, al medir la proporción de un compuesto entre un octanol y una solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4) mediante HPLC.

- 5 El LogD depende del pH y es un "predictor" de las propiedades in vivo. LogD combina lipofilicidad (propiedad estructural intrínseca de la molécula, logP) e ionizabilidad (pKa).

- 10 Los compuestos con una lipofilicidad moderada (valores LogD de 0 a 3) suelen tener ventaja para la absorción oral, al encontrarse en equilibrio entre solubilidad y permeabilidad. Sin embargo, una formulación sofisticada de un compuesto podría mejorar la biodisponibilidad oral de compuestos altamente lipófilos.

Tabla 2. valores logD de inhibidores irreversibles de TG2

A: logD < 1, B: 1 ≤ logD < 3, C: 3 ≤ logD < 5			
Compuesto	logD	Compuesto	logD
III-1	B	III-89	C
III-2	C	III-90	B
III-3	C	III-91	C
III-4	C	III-92	C
III-5	C	III-93	B
III-6	C	III-94	C
III-7	C	III-95	C
III-8	C	III-96	A
III-9	C	III-97	C
III-10	C	III-98	B
III-11	C	III-99	C
III-12	C	III-100	B
III-13	C	III-101	B
III-14	C	III-102	B
III-15	C	III-103	B
III-16	C	III-104	B
III-17	C	III-105	B
III-18	C	III-106	C
III-19	C	III-107	C
III-20	C	III-108	C
III-21	B	III-109	C
III-22	B	III-110	B
III-23	B	III-111	B
III-24	B	III-112	B
III-25	C	III-113	B
III-26	B	III-114	B
III-27	C	III-115	B
III-28	C	III-116	A
III-29	C	III-117	B
III-30	C	III-118	B
III-31	B	III-119	A
III-32	C	III-120	B
III-33	C	III-121	B
III-34	C	III-122	B
III-35	C	III-123	C
III-36	C	III-124	C
III-37	C	III-125	B
III-38	B	III-126	C
III-39	C	III-127	C
III-40	C	III-128	C
III-41	C	III-129	B
III-42	C	III-130	B
III-43	C	III-131	C
III-44	C	III-132	C
III-45	C	III-133	C
III-46	C	III-134	B
III-47	C	III-135	B
III-48	C	III-136	A

A: $\log D < 1$, B: $1 \leq \log D < 3$, C: $3 \leq \log D < 5$			
Compuesto	$\log D$	Compuesto	$\log D$
III-49	C	III-137	B
III-50	B	III-138	A
III-51	C	III-139	A
III-52	C	III-140	A
III-53	C	III-141	A
III-54	C	III-142	B
III-55	C	III-143	B
III-56	C	III-144	C
III-57	C	III-145	A
III-58	B	III-146	A
III-59	C	III-147	B
III-60	C	III-148	C
III-61	C	III-149	B
III-62	B	III-150	A
III-63	C	III-151	A
III-64	B	III-152	B
III-65	C	III-153	B
III-66	B	III-154	B
III-67	C	III-155	B
III-68	C	III-156	C
III-69	C	III-157	B
III-70	C	III-158	A
III-71	C	III-159	A
III-72	C	III-160	A
III-73	C	III-161	B
III-74	C	III-162	A
III-75	C	III-163	A
III-76	B	III-164	A
III-77	C	III-165	B
III-78	C	III-166	B
III-79	C	III-167	A
III-80	B	III-168	A
III-81	C	III-169	A
III-82	C	III-170	A
III-83	C	III-171	A
III-84	C	III-172	A
III-85	B	III-173	A
III-86	B	III-174	B
III-87	B	III-175	B
III-88	B	Ref. 2	B
		Ref. 3	B
		Ref. 5	B

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

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

- 10 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 de Caco2 de inhibidores irreversibles de TG2

A: $P_{app} < 1 \times 10^{-6}$ cm/s, B: 1×10^{-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] $\times 10^{-6}$
III-1	A	III-89	B
III-2	B	III-90	B
III-3	B	III-91	B
III-4	B	III-92	B

ES 2 994 247 T3

A: $P_{app} < 1 \times 10^{-6}$ cm/s, B: 1×10^{-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] $\times 10^{-6}$
III-5	B	III-93	B
III-6	B	III-94	B
III-7	B	III-95	B
III-8	A	III-96	B
III-9	A	III-97	B
III-10	B	III-98	B
III-11	A	III-99	A
III-12	B	III-100	A
III-13	B	III-101	A
III-14	B	III-102	A
III-15	B	III-103	B
III-16	B	III-104	A
III-17	A	III-105	B
III-18	A	III-106	B
III-19	B	III-107	B
III-20	B	III-108	A
III-21	A	III-109	A
III-22	B	III-110	A
III-23	B	III-111	A
III-24	A	III-112	A
III-25	A	III-113	A
III-26	B	III-114	A
III-27	A	III-115	A
III-28	A	III-116	A
III-29	A	III-117	A
III-30	A	III-118	A
III-31	A	III-119	A
III-32	A	III-120	A
III-33	A	III-121	A
III-34	A	III-122	A
III-35	A	III-123	B
III-36	A	III-124	B
III-37	B	III-125	B
III-38	A	III-126	B
III-39	B	III-127	B
III-40	B	III-128	B
III-41	B	III-129	A
III-42	B	III-130	A
III-43	A	III-131	B
III-44	A	III-132	B
III-45	B	III-133	A
III-46	B	III-134	B
III-47	B	III-135	B
III-48	B	III-136	A
III-49	B	III-137	A
III-50	A	III-138	A
III-51	B	III-139	A
III-52	B	III-140	B
III-53	B	III-141	B
III-54	A	III-142	B
III-55	B	III-143	B
III-56	B	III-144	A
III-57	B	III-145	A
III-58	A	III-146	A
III-59	B	III-147	B
III-60	A	III-148	B
III-61	B	III-149	A
III-62	A	III-150	A
III-63	B	III-151	A
III-64	B	III-152	B
III-65	B	III-153	B

ES 2 994 247 T3

A: $P_{app} < 1 \times 10^{-6}$ cm/s, B: 1×10^{-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] $\times 10^{-6}$
III-66	B	III-154	B
III-67	B	III-155	B
III-68	B	III-156	B
III-69	B	III-157	A
III-70	B	III-158	A
III-71	B	III-159	A
III-72	B	III-160	A
III-73	B	III-161	A
III-74	B	III-162	A
III-75	B	III-163	A
III-76	A	III-164	A
III-77	B	III-165	A
III-78	A	III-166	A
III-79	B	III-167	A
III-80	A	III-168	A
III-81	B	III-169	A
III-82	B	III-170	A
III-83	A	III-171	A
III-84	A	III-172	A
III-85	A	III-173	A
III-86	A	III-174	A
III-87	A	III-175	A
III-88	A	Ref. 2	A
		Ref. 3	A
		Ref. 5	A

5

10

15

20

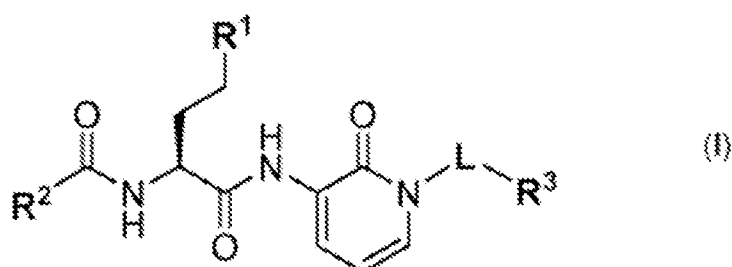
25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



donde

L representa $-L^1-$ o $-L^1-L^2-$; y preferentemente $-L^1-L^2-$;

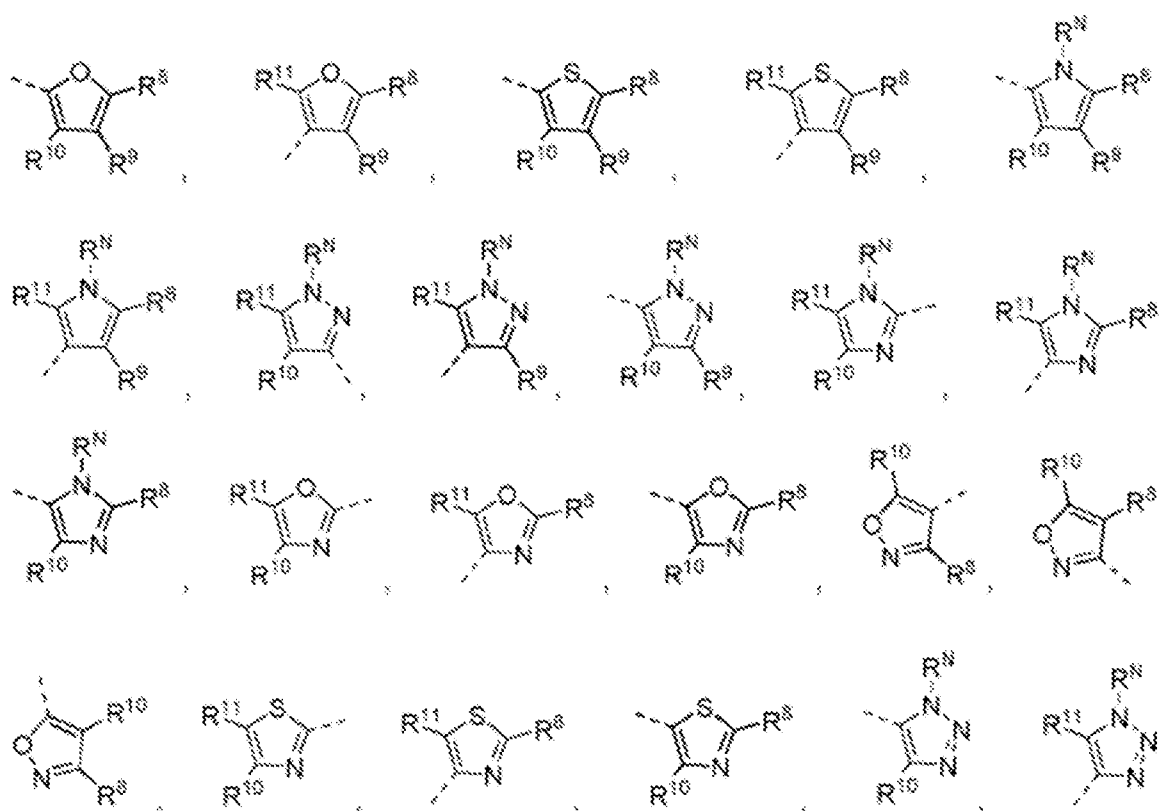
L^1 representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$;

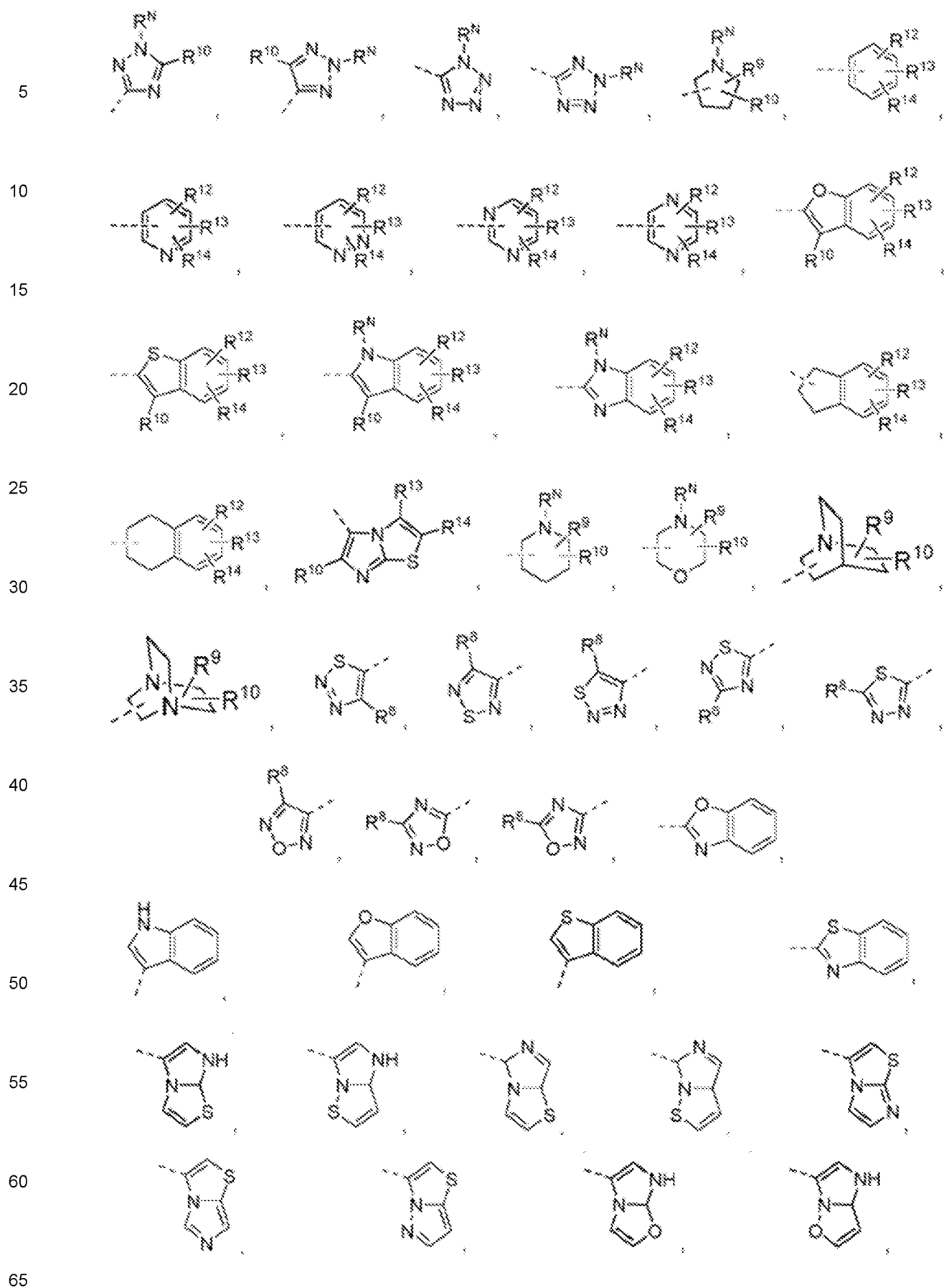
L^2 representa un enlace, $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

R^1 representa



R^2 representa

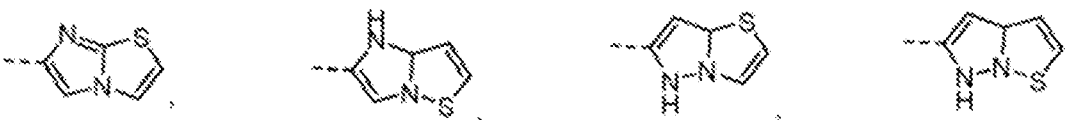




5



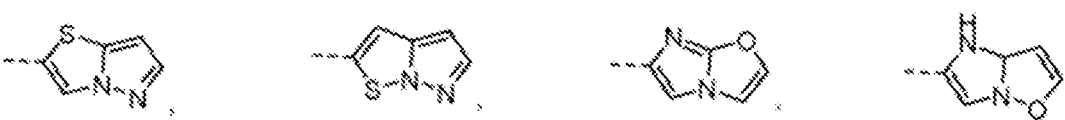
10



15



20



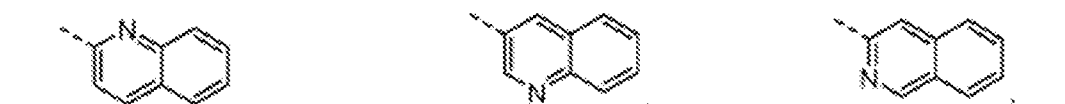
25



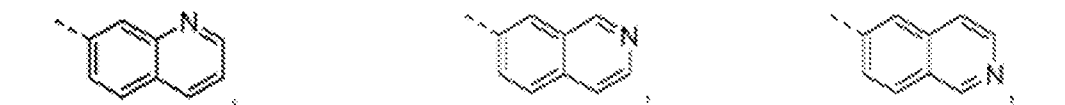
30



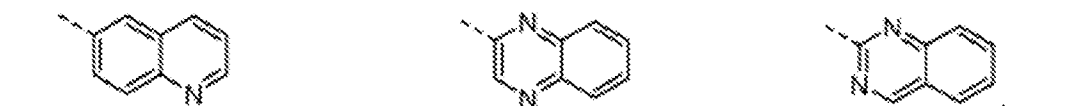
35



40



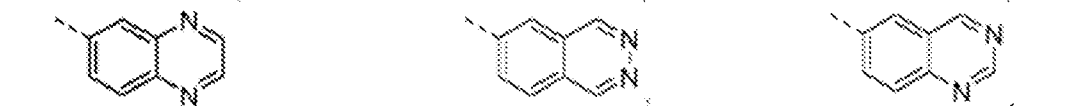
45



50



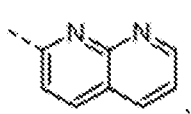
55



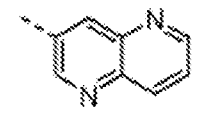
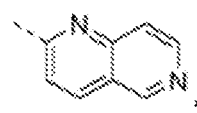
60

65

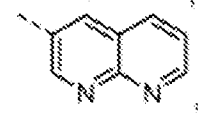
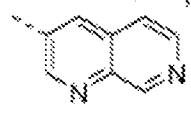
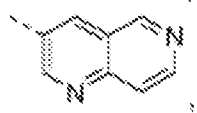
5



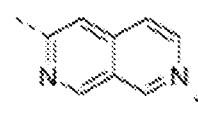
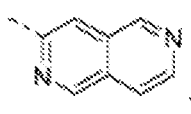
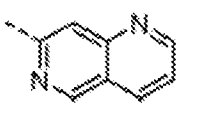
10



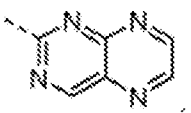
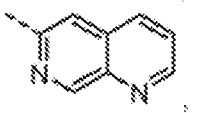
15



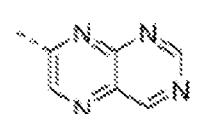
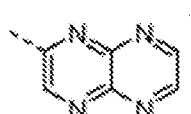
20



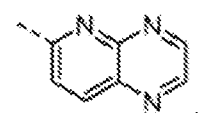
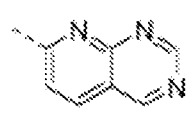
25



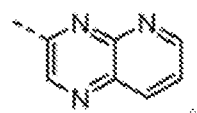
30



35



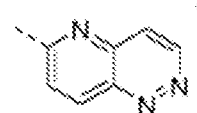
40



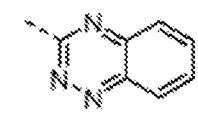
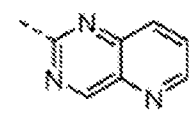
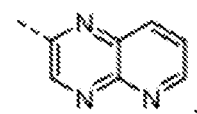
45



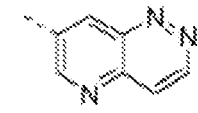
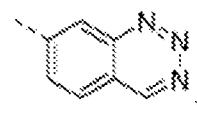
50



55

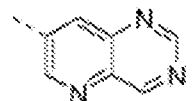


60

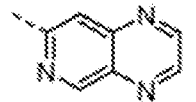
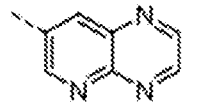


65

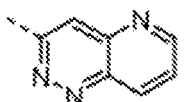
5



10



15



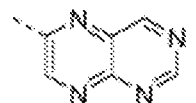
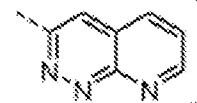
20



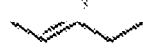
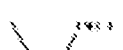
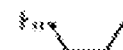
25



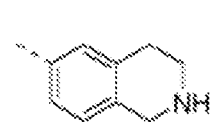
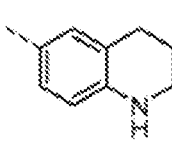
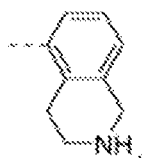
30



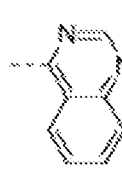
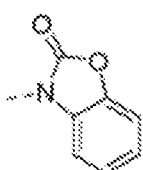
35



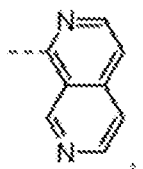
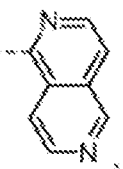
40



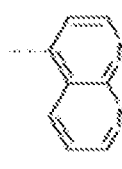
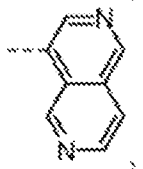
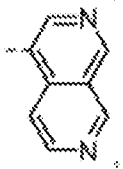
45



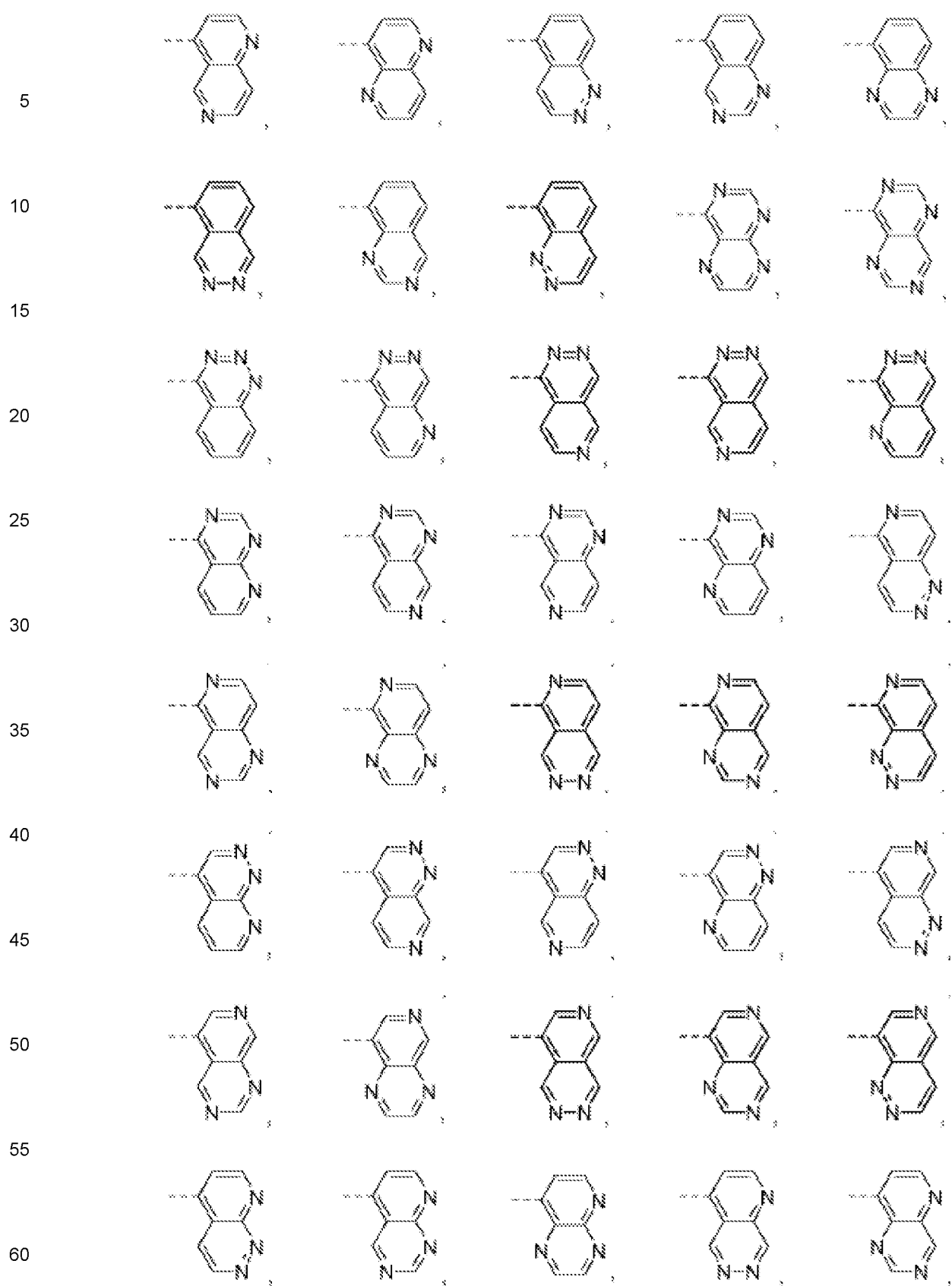
50



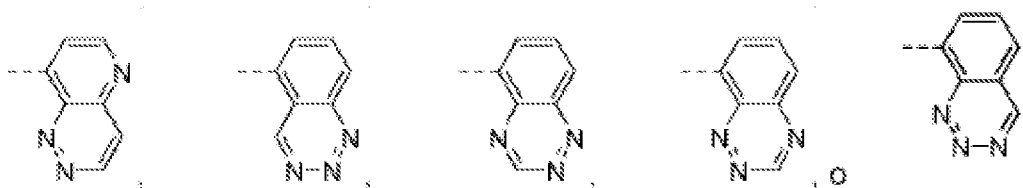
60



65



65



5

10

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

15

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 hexametilentetraminilo y los residuos antes mencionados contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces $C=C$ y/o están sustituidos por uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e ;

20

R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e representan independientemente entre sí $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONHC_2H_5$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2C_2H_5$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH_2CONHC_2H_5$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_2H_5$, $-NHCOCF_3$, $-NHCOCH_2CF_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2C_2H_5$, $-NHSO_2CHF_2$, $-NHSO_2CF_3$, o $-NHSO_2CH_2CF_3$;

25

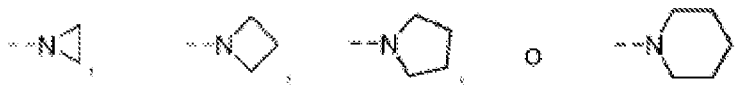
R^4 representa $-R^5$, $-OR^5$ o $-NR^5R^7$;

R^5 representa $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH(CH_3)$, $-CH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-ciclo-C_5H_9$, $-ciclo-C_6H_{11}$, $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2-ciclo-C_5H_9$, $-CH_2-ciclo-C_6H_{11}$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$;

30

R^6 y R^7 representan independientemente entre sí $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH(CH_3)$, $-CH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-ciclo-C_5H_9$, $-ciclo-C_6H_{11}$, $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2-ciclo-C_5H_9$, $-CH_2-ciclo-C_6H_{11}$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$;

35



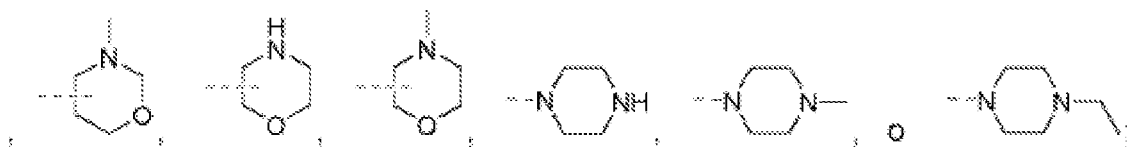
40

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} representan independientemente entre sí $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OC_4H_9$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OC_2F_5$, $-OCH_2OCH_3$, $-O-ciclo-C_3H_5$, $-OCH_2-ciclo-C_3H_5$, $-O-C_2H_4-ciclo-C_3H_5$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COCF_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-COOH$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-OOC-CH_3$, $-OOC-CF_3$, $-OOC-C_2H_5$, $-OOC-C_3H_7$, $-OOC-CH(CH_3)_2$, $-OOC-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(C_3H_7)_2$, $-N[CH(CH_3)_2]_2$, $-N[C(CH_3)_3]_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCF_3$, $-NHCOC_2H_5$, $-NHCOC_3H_7$, $-NHCOCH(CH_3)_2$, $-NHCOC(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHC_2H_5$, $-CONHC_3H_7$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CONH-ciclo-C_3H_5$, $-CONHC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CON(C_2H_5)_2$, $-CON(C_3H_7)_2$, $-CON[CH(CH_3)_2]_2$, $-CON[C(CH_3)_3]_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2NHC_2H_5$, $-SO_2NHC_3H_7$, $-SO_2NHCH(CH_3)_2$, $-SO_2NH-ciclo-C_3H_5$, $-SO_2NHC(CH_3)_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2N(C_2H_5)_2$, $-SO_2N(C_3H_7)_2$, $-SO_2N[CH(CH_3)_2]_2$, $-SO_2N[C(CH_3)_3]_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CF_3$, $-NHSO_2C_2H_5$, $-NHSO_2C_3H_7$, $-NHSO_2CH(CH_3)_2$, $-NHSO_2C(CH_3)_3$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-Ph$, $-O-Ph$, $-O-CH_2-Ph$,

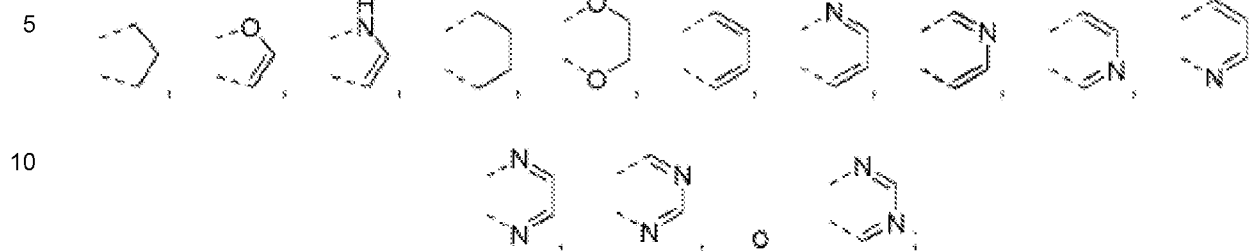
60



65



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;

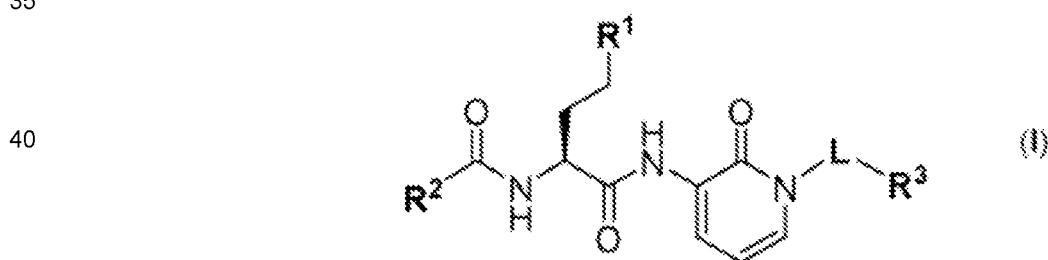


R^N representa $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-ciclo-C_5H_9$, $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2-ciclo-C_5H_9$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CH_2F_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO-ciclo-C_3H_5$, $-CO-ciclo-C_4H_7$, $-CO-ciclo-C_5H_9$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2H_5$, $-SO_2C_3H_7$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2-ciclo-C_3H_5$, 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 de este.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula (I):



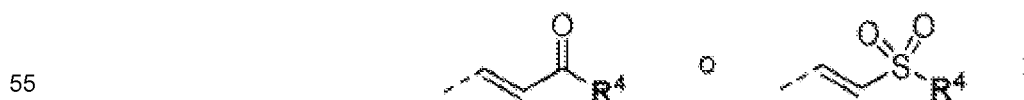
donde

L representa $-L^1-$ o $-L^1-L^2-$; y preferentemente $-L^1-L^2-$;

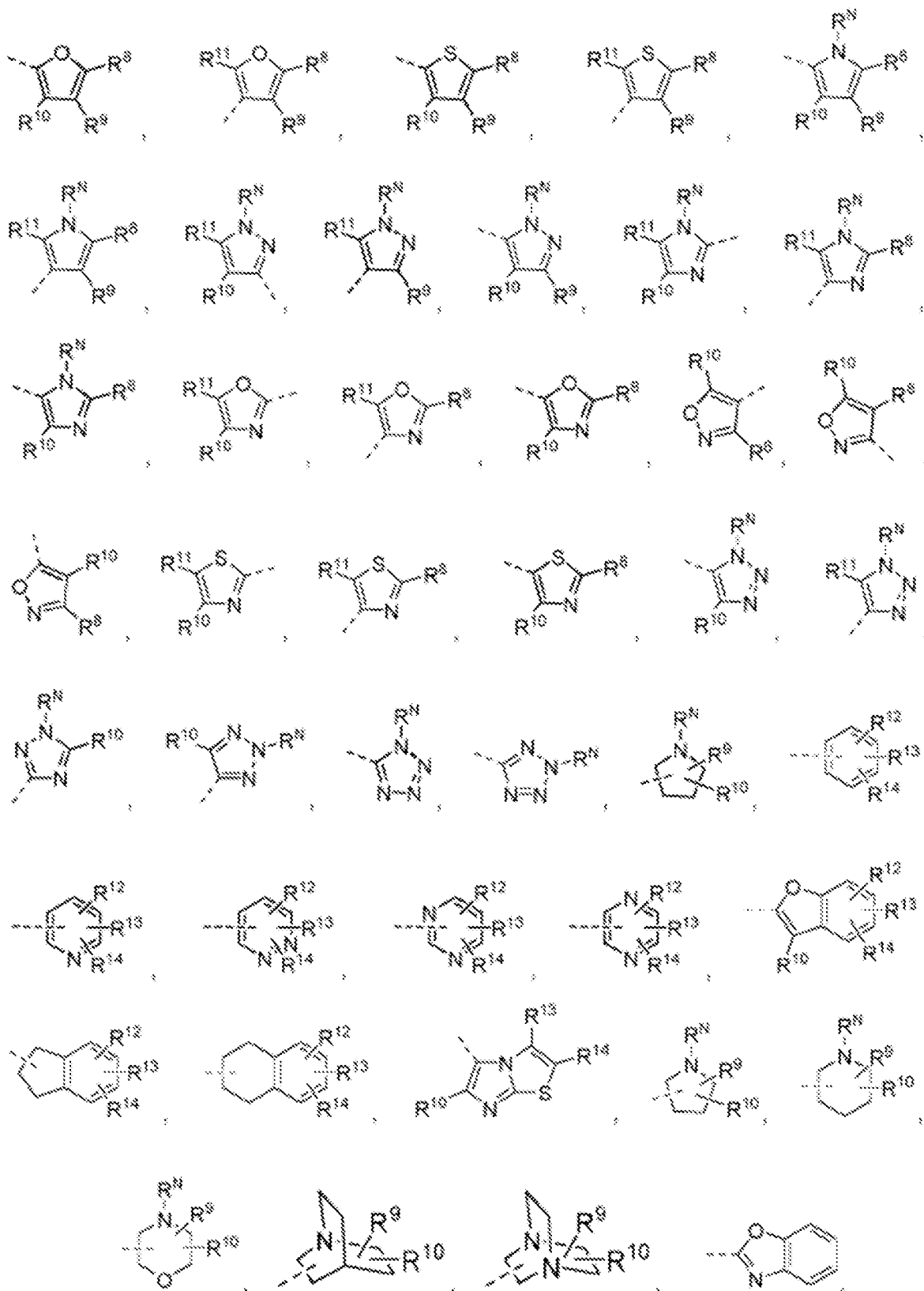
L^1 representa $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CO-$, o $-CH_2CH_2CO-$;

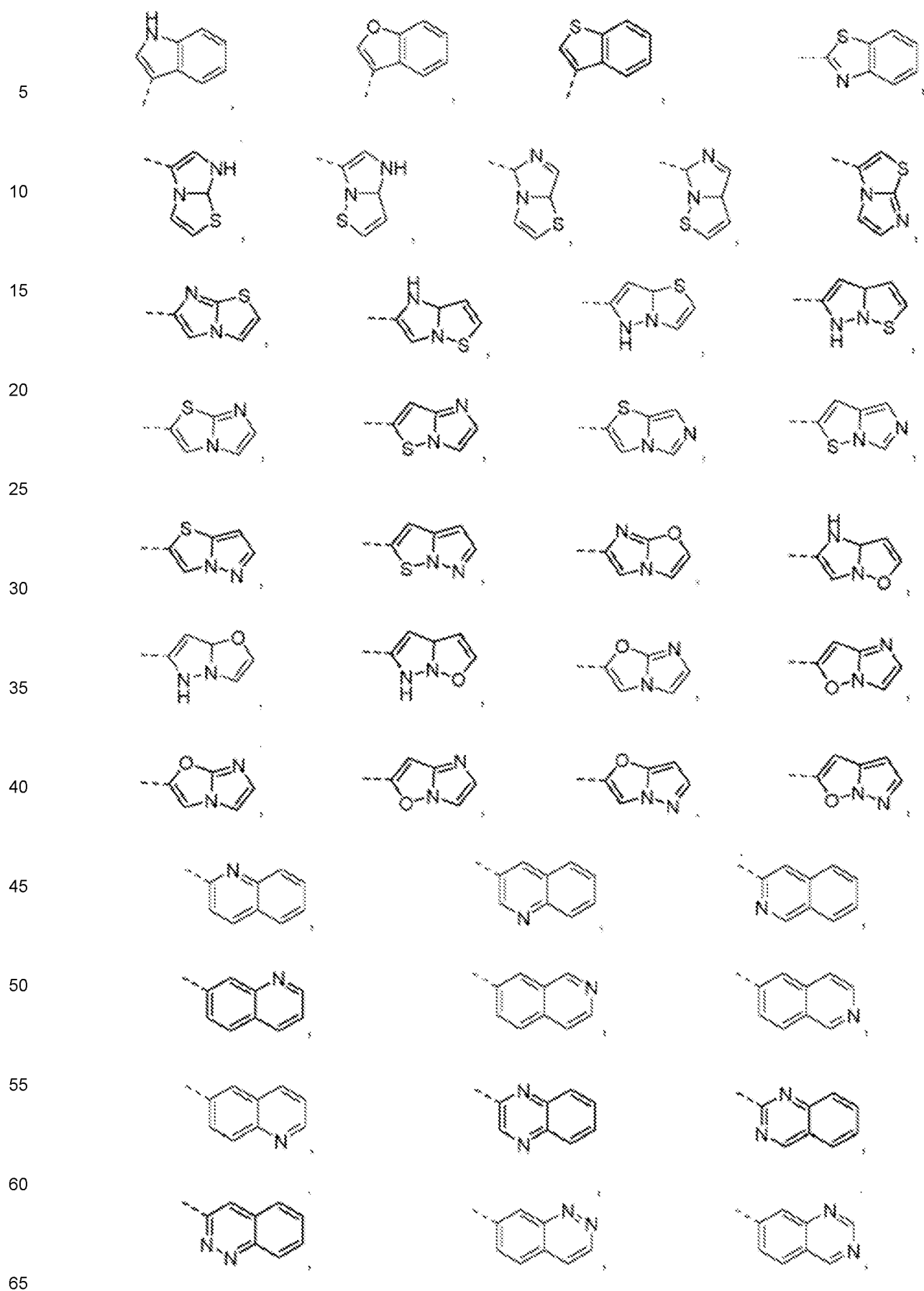
L^2 representa un enlace, $-NR^{N1}-$, $-NR^{N1}CH_2-$, $-NR^{N1}CH_2CH_2-$, o $-NR^{N1}CH(CH_3)-$;

R^1 representa

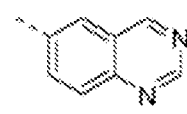
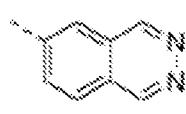
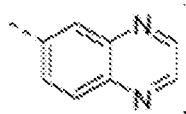


R² representa





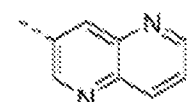
5



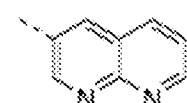
10



15



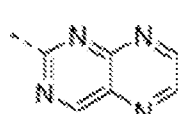
20



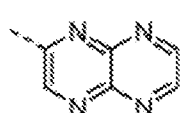
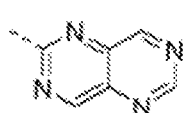
25



30



35



40



45



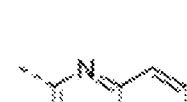
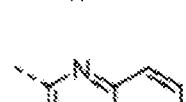
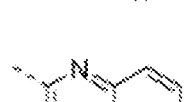
50



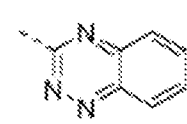
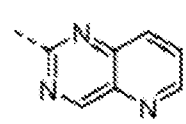
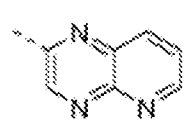
55



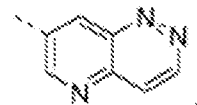
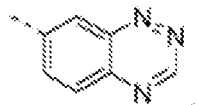
60



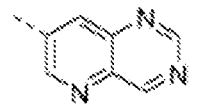
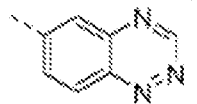
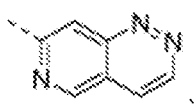
65



5



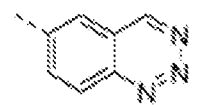
10



15



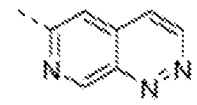
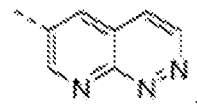
20



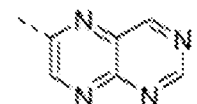
25



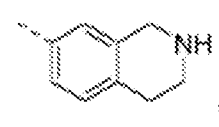
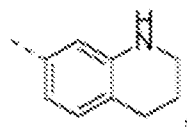
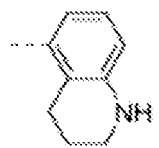
30



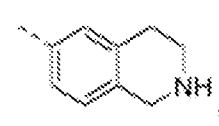
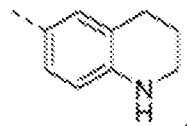
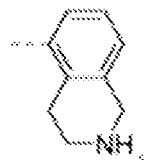
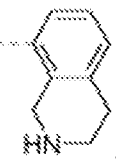
35



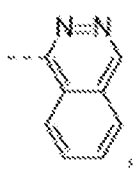
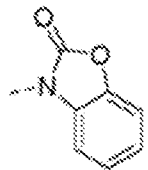
40



45



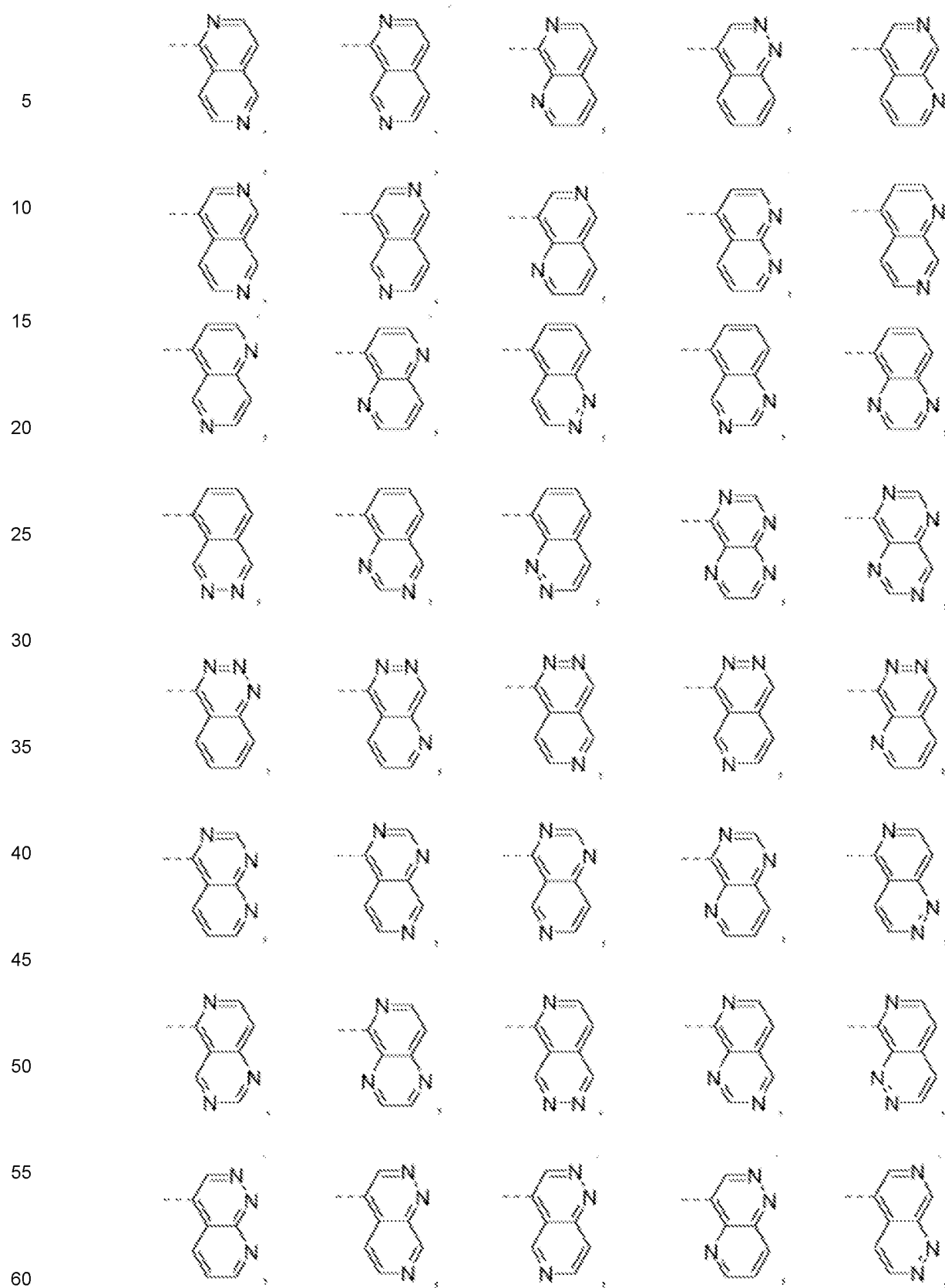
50

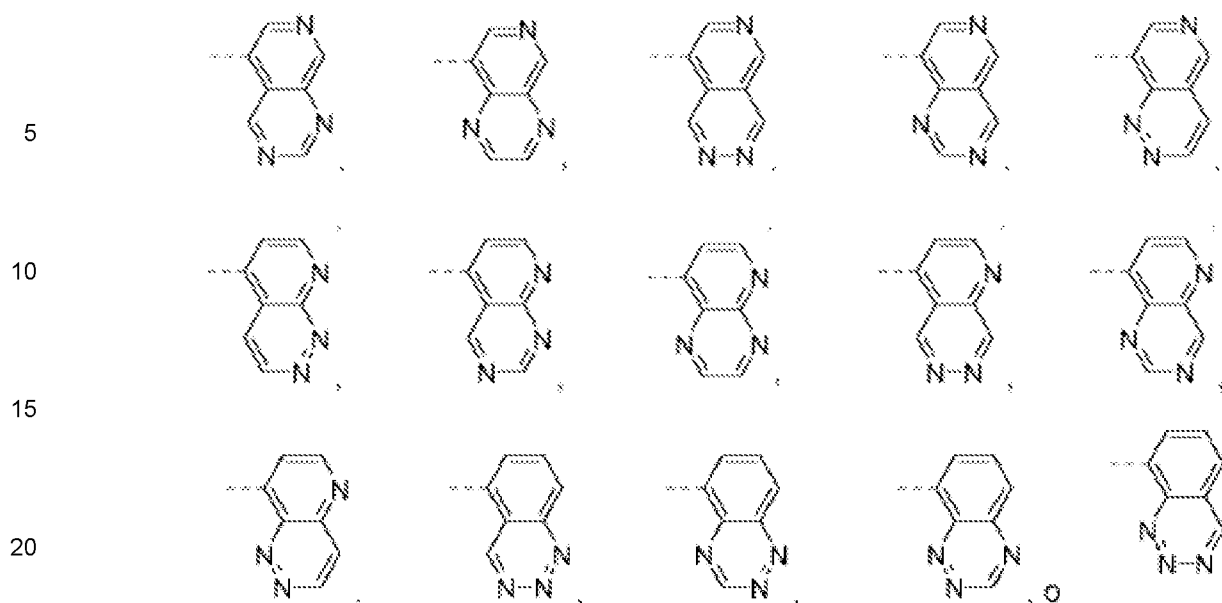


55

60

65





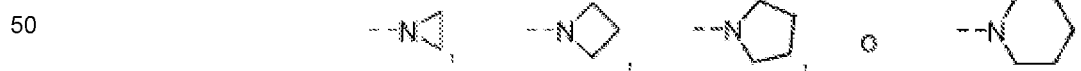
25 R^3 representa biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, 4-homoisotwistilo, adamantilo, diamantilo o hexametilentetraminilo y los residuos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

30 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;

35 R^4 representa $-R^5$, $-OR^5$ o $-NR^5R^7$;

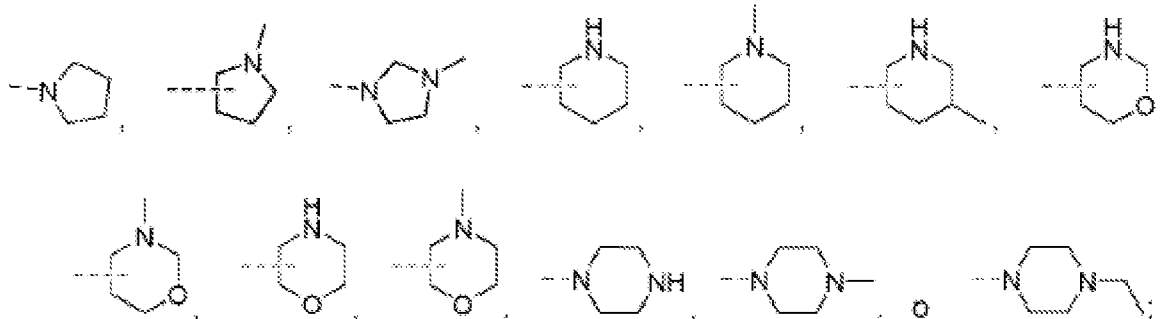
40 R^5 representa -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -CH₂CH=C(CH₃)₂, -CH₂CH=CHCH₂CH₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-Ph, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂OCH₂CH₃;

45 R^6 y R^7 representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -CH₂CH=C(CH₃)₂, -CH₂CH=CHCH₂CH₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, o -CH₂CH₂N(CH₃)₂, o $-NR^6R^7$ representa

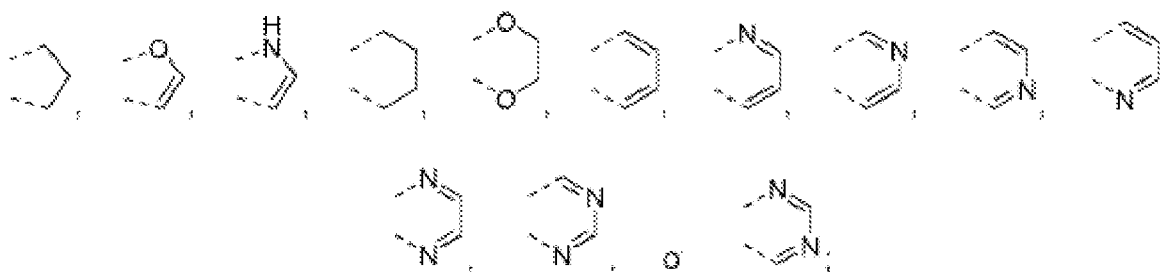


55 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -O-ciclo-C₄H₇, -O-ciclo-C₅H₉, -O-C₂H₄-ciclo-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-ciclo-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂,

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



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;



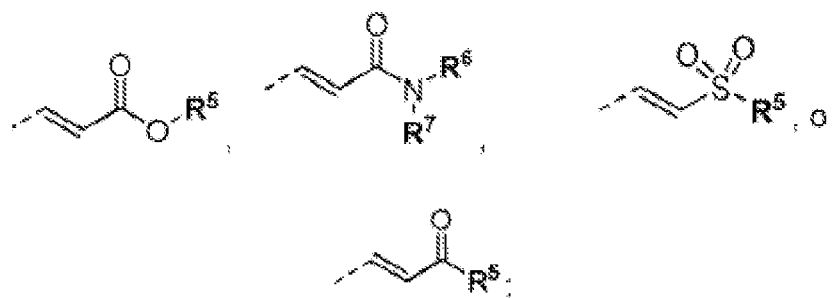
R^N representa $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{ciclo-C}_4\text{H}_7$,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

R^{N1} representa $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, 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 de este.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

R^1 representa



R² representa

5

10

15

20

25

30

35

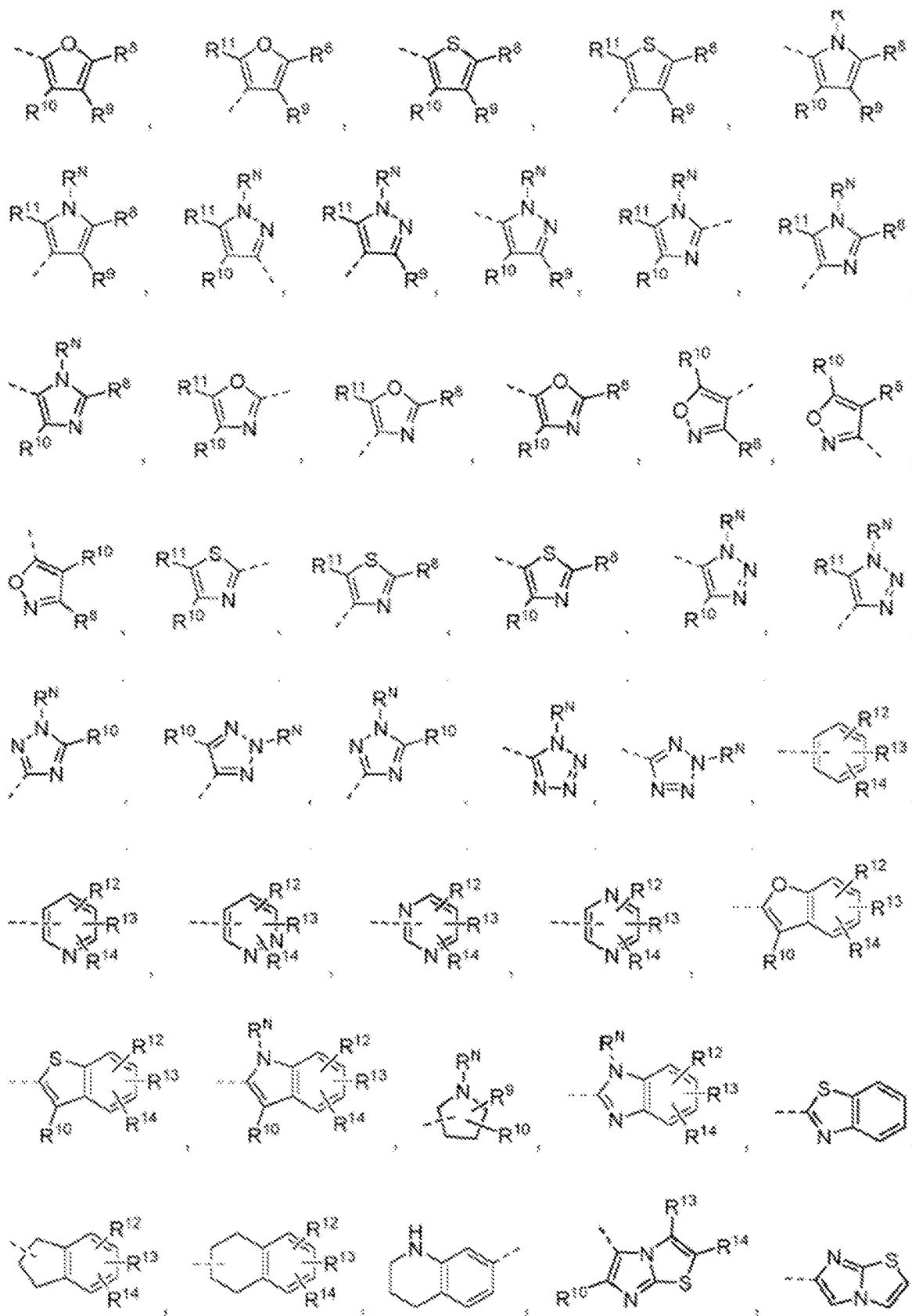
40

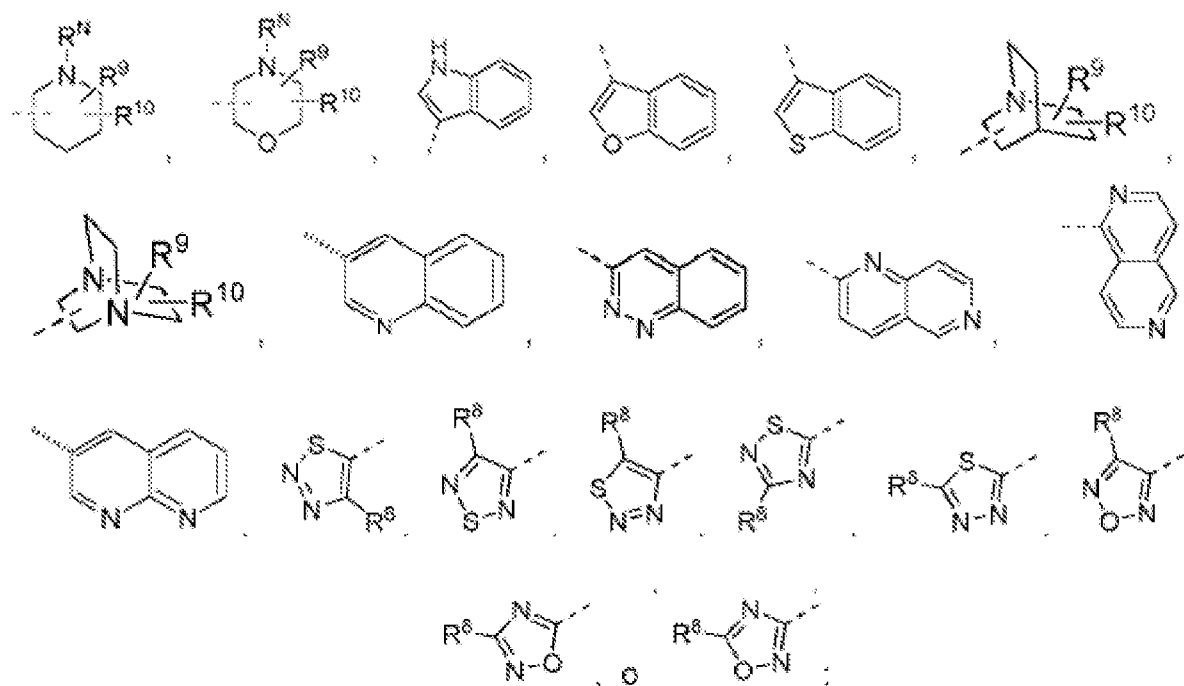
45

50

55

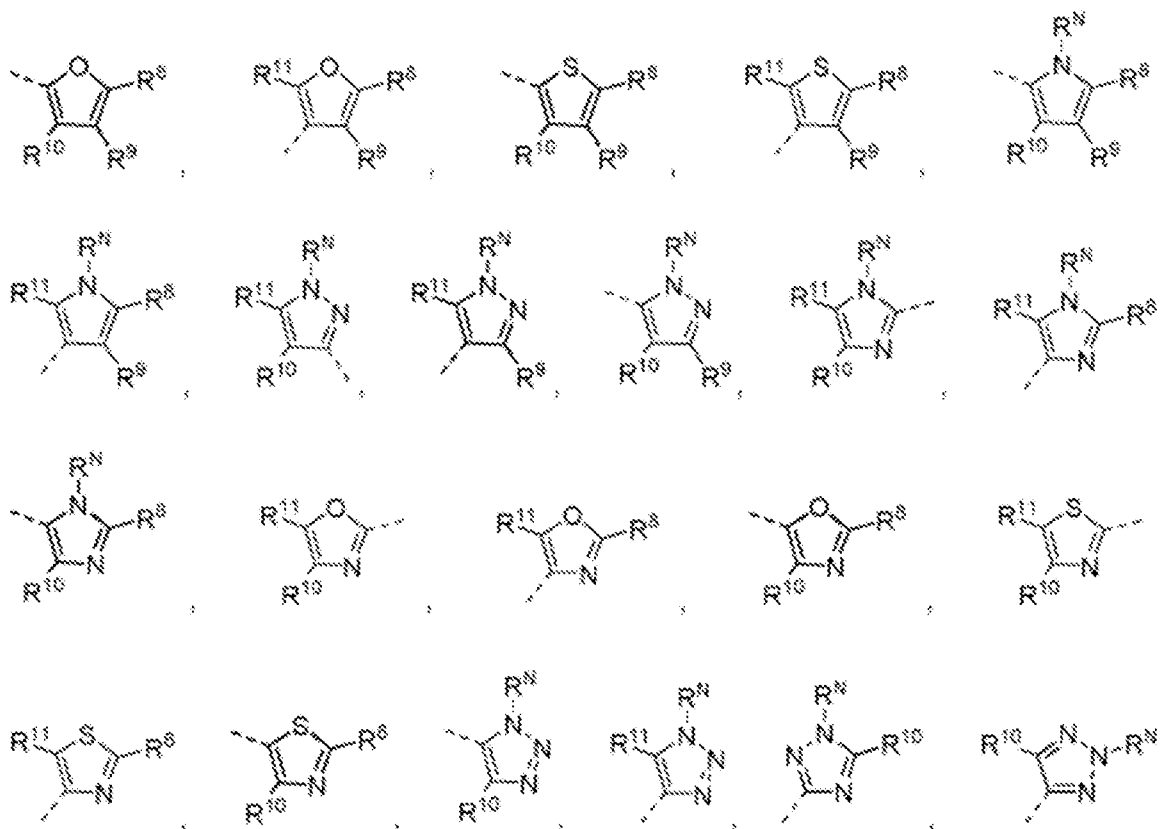
60

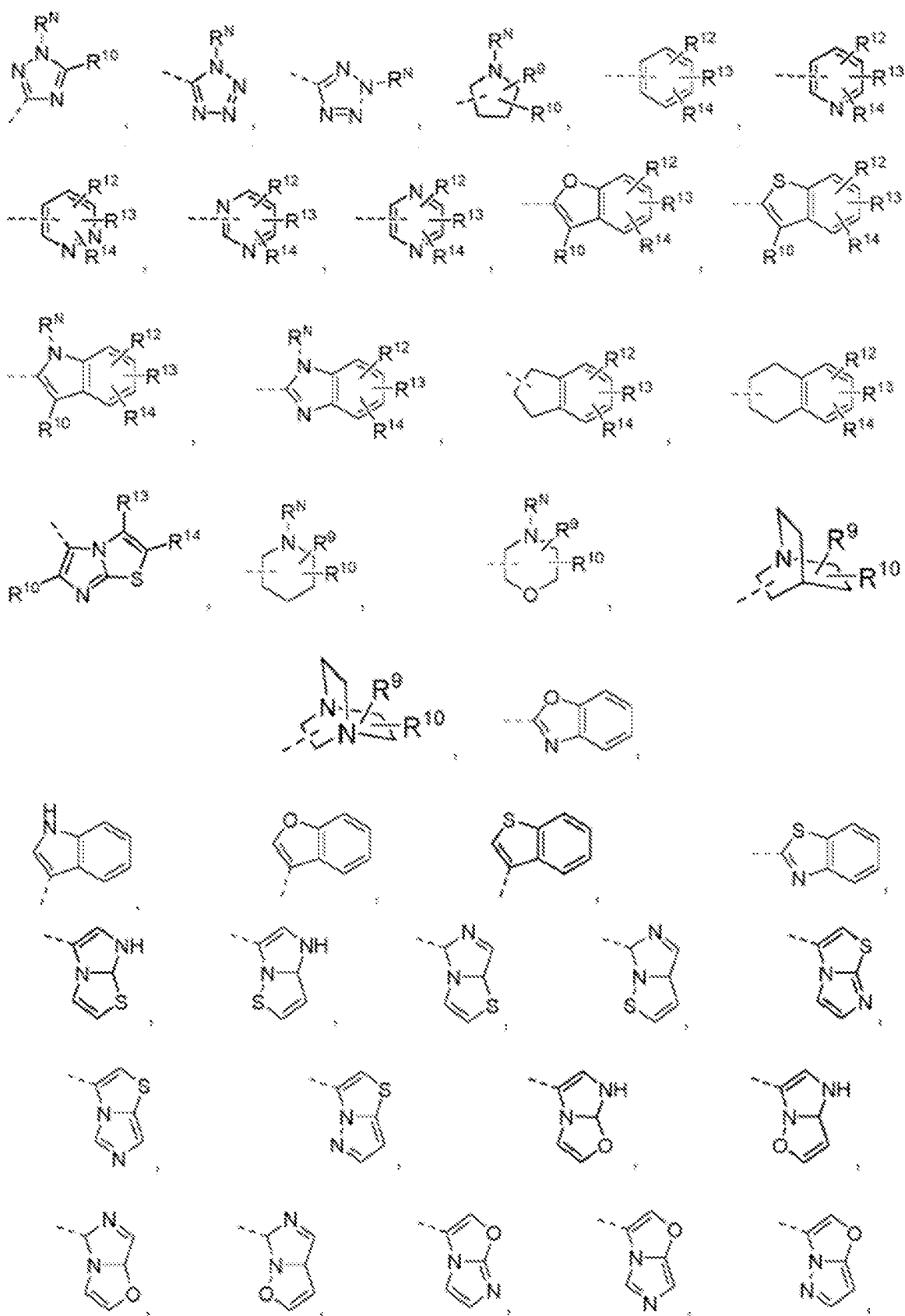




donde los residuos bicíclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes $R^9 - R^{14}$, y R^N , y preferiblemente con 1 a 3 de los sustituyentes $R^{11} - R^{13}$, y $R^5 - R^{14}$ y R^N tienen los significados como se define en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 representa

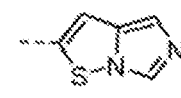
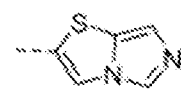
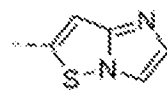




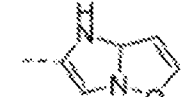
5



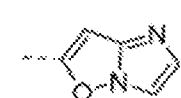
10



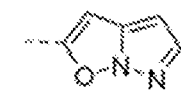
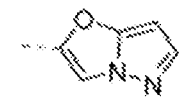
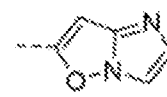
15



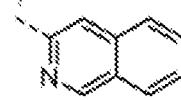
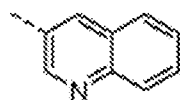
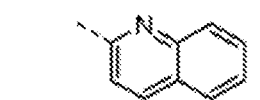
20



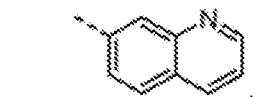
25



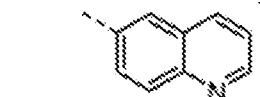
30



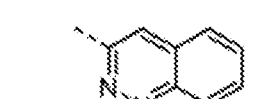
35



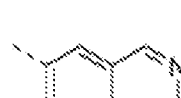
40



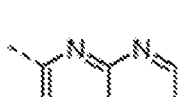
45



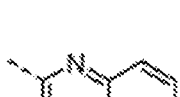
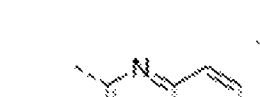
50



55

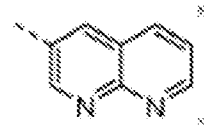
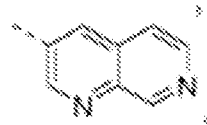
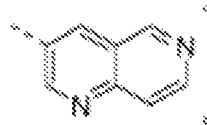


60

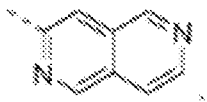


65

5



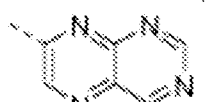
10



15



20



25



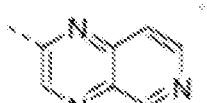
30



35



40



45



50

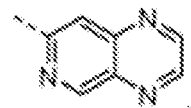
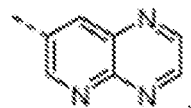


60

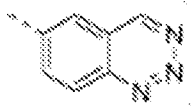


65

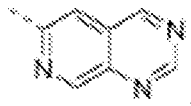
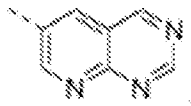
5



10



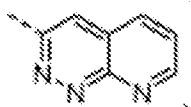
15



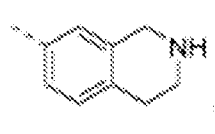
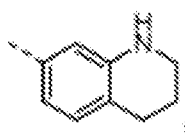
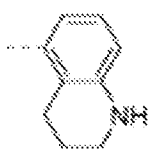
20



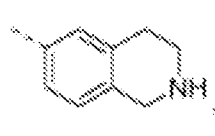
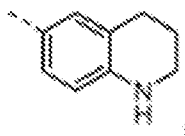
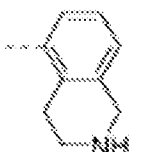
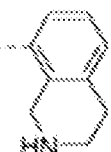
25



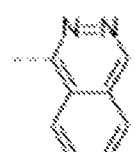
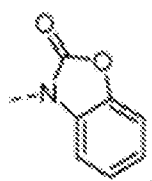
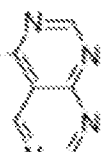
30



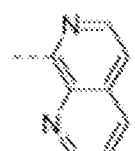
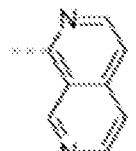
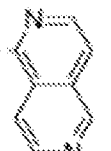
35



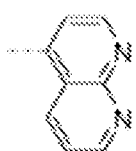
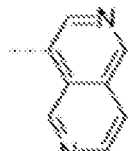
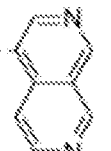
40



50

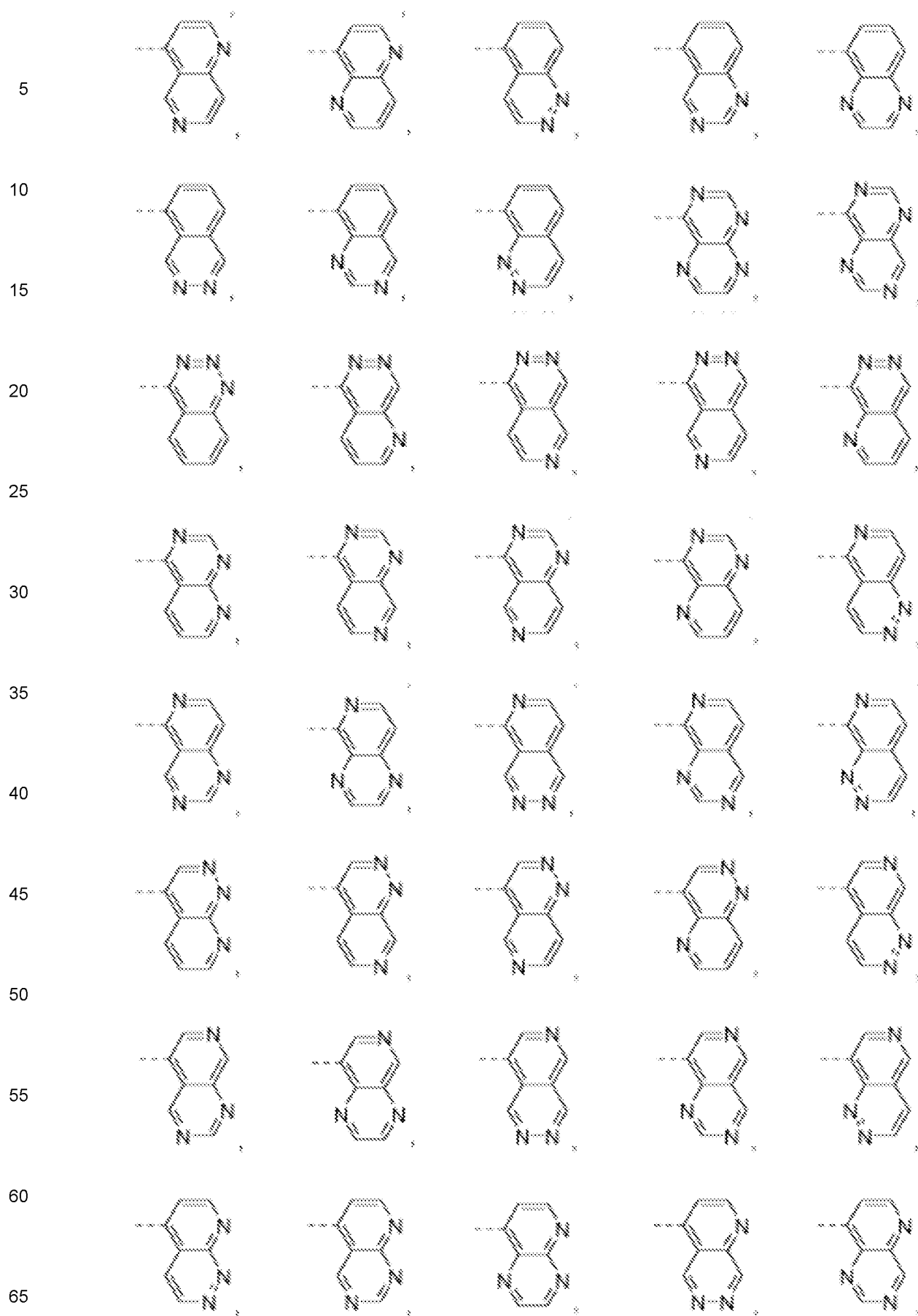


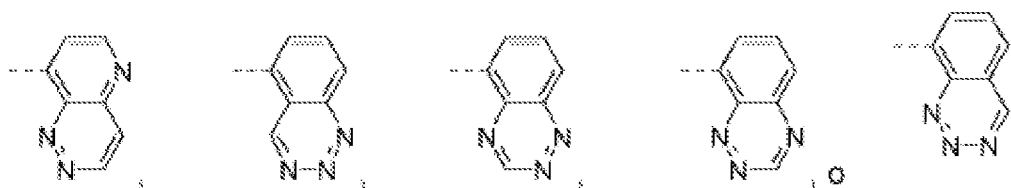
55



60

65

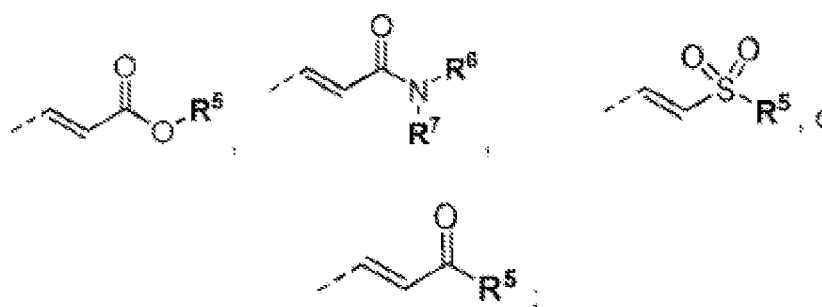




donde los residuos bicyclicos no sustituidos pueden estar sustituidos con 1 a 5 de los sustituyentes R^9-R^{14} , R^N , y preferiblemente con 1 a 3 de los sustituyentes $R^{11}-R^{13}$ y los sustituyentes R^9-R^{14} , y R^N tienen los significados como se define en la reivindicación 1.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, donde

R^1 representa



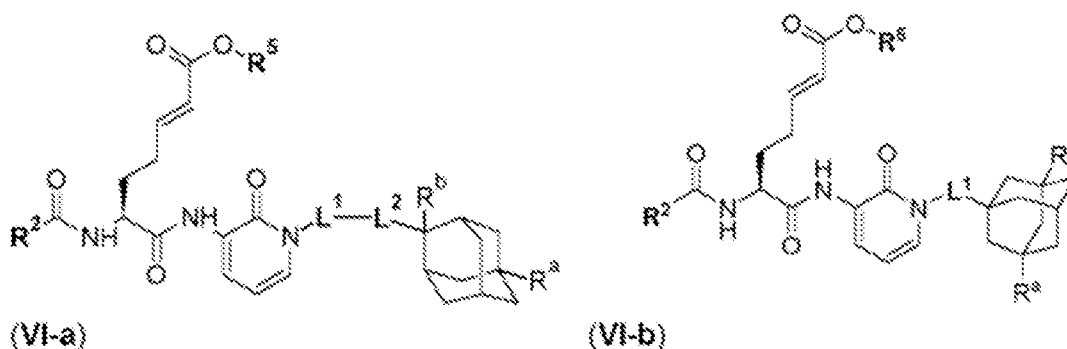
L^1 representa $-CH_2-$, o $-CH_2CO-$;

L^2 representa un enlace, $-NR^{N1}-$, $-NR^{N1}CH_2-$, o $-NR^{N1}CH(CH_3)-$;

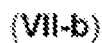
R^3 representa biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, 4-homoisotwistilo, adamantilo, o diamantilo y los residuos antes mencionados contienen opcionalmente uno o más dobles enlaces $C=C$ y/o están sustituidos por uno o más de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e ;

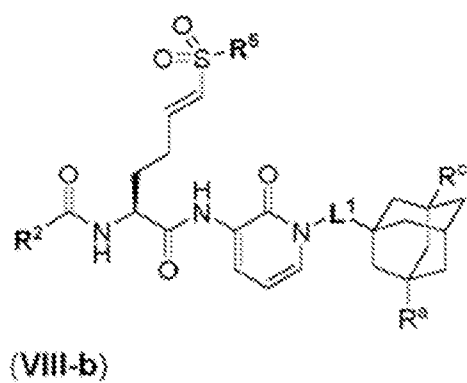
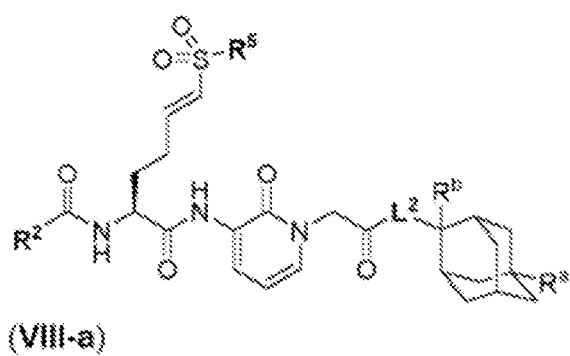
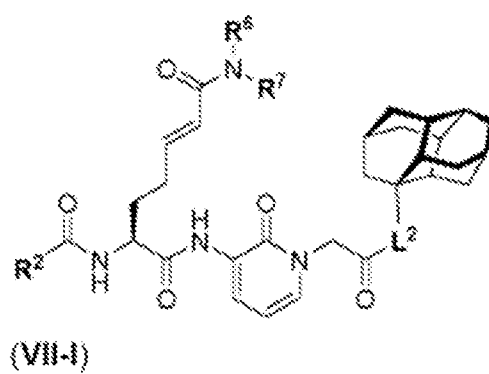
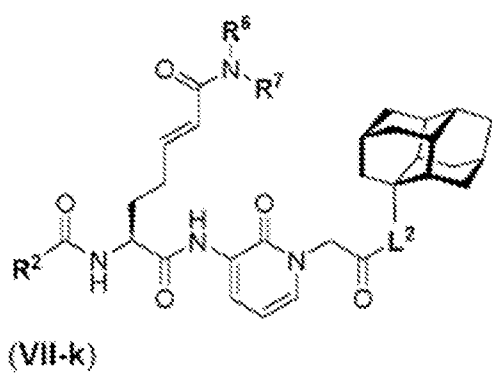
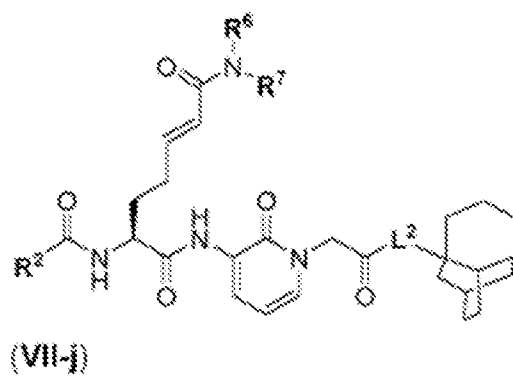
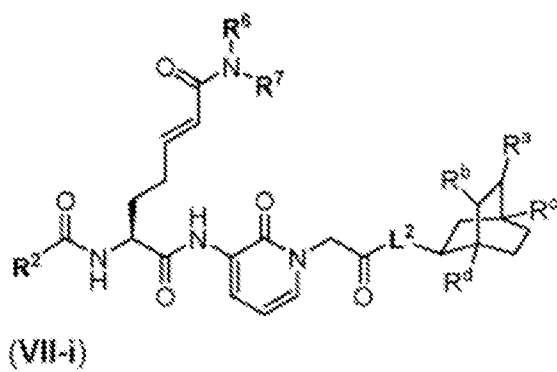
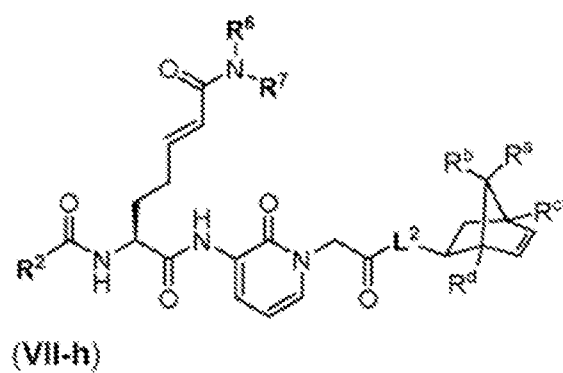
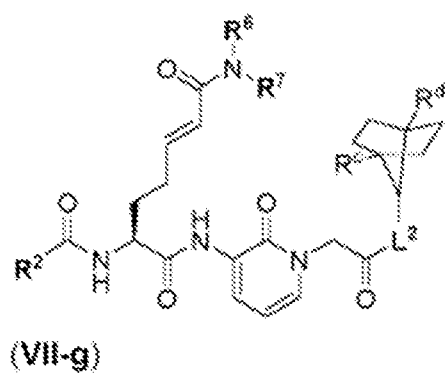
y R^5 , R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^{N1} tienen los mismos significados como se definen en la reivindicación 1.

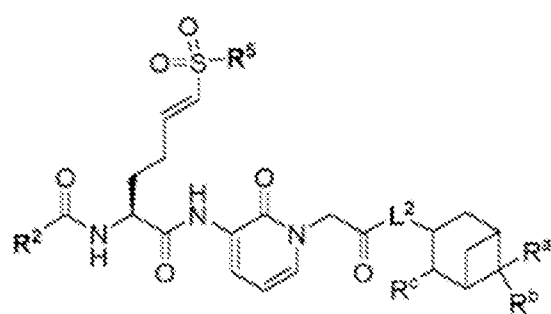
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 - 5, donde el compuesto tiene una cualquiera de las fórmulas (VI-a) - (VI-l), (VII-a) - (VII-l), (VIII-a) - (VIII-l), (IX-a) - (IX-d), (X-a) - (X-d), y (XI-a) - (XI-d):



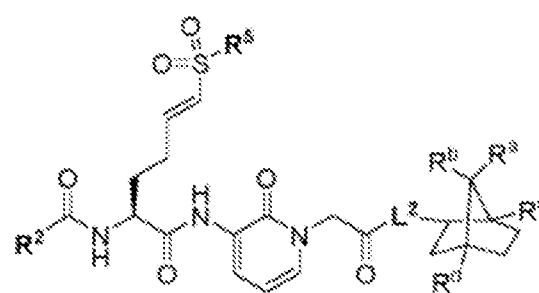




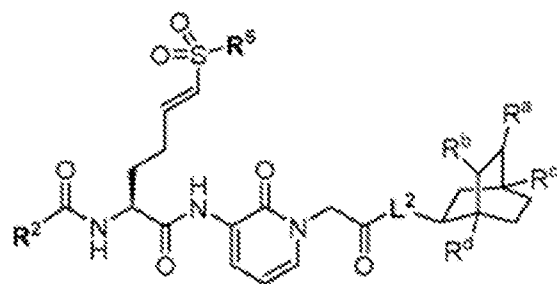




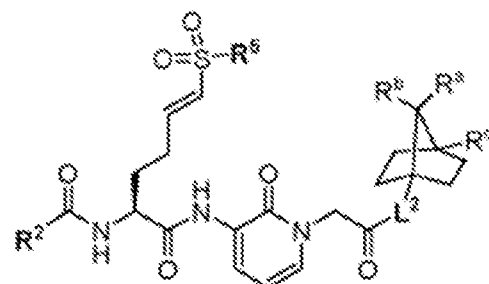
(VIII-c)



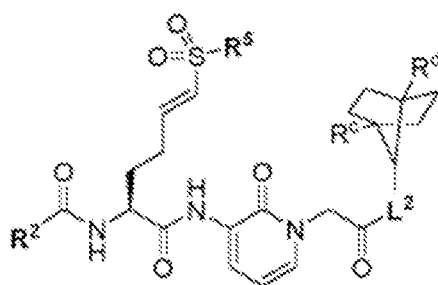
(VIII-d)



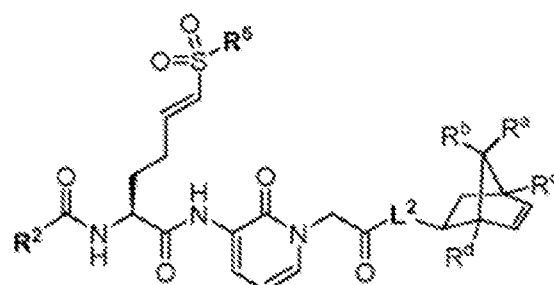
(VIII-e)



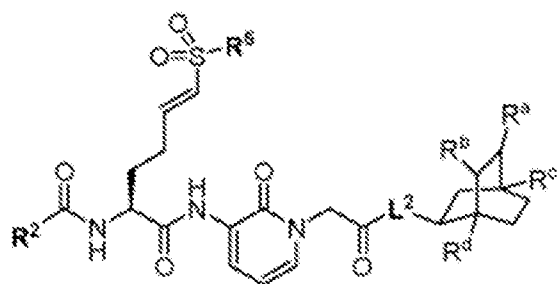
(VIII-f)



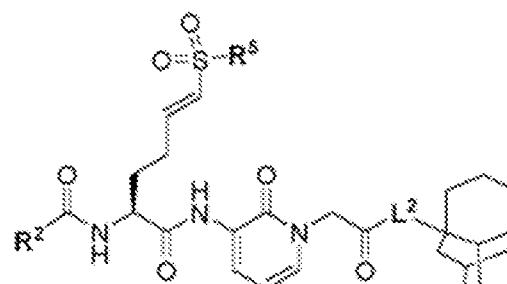
(VIII-g)



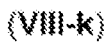
(VIII-h)

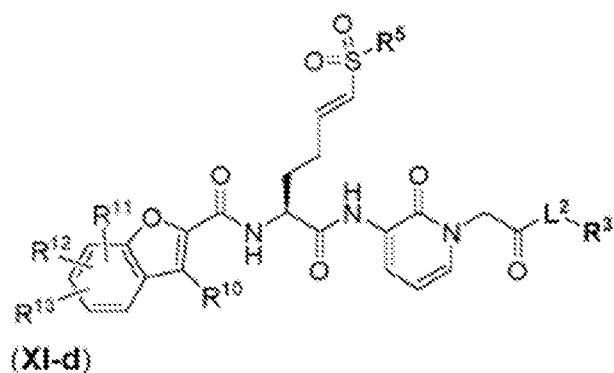
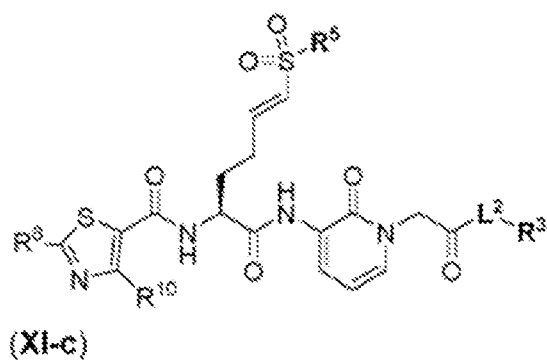
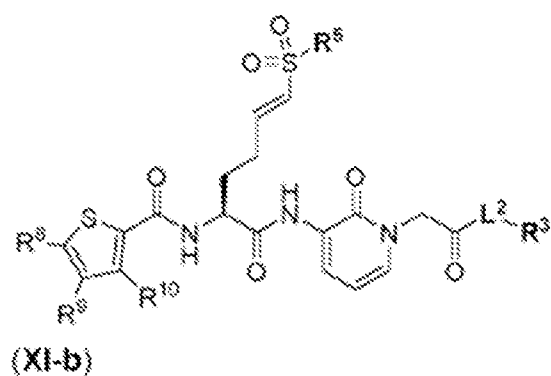
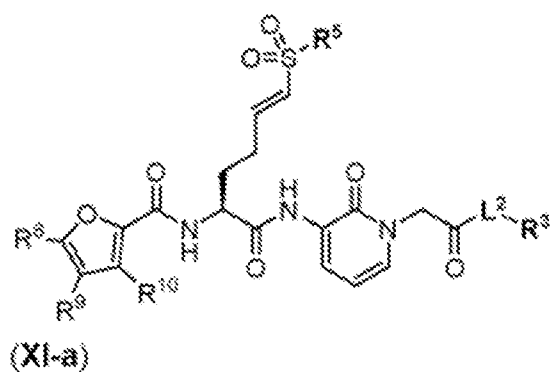
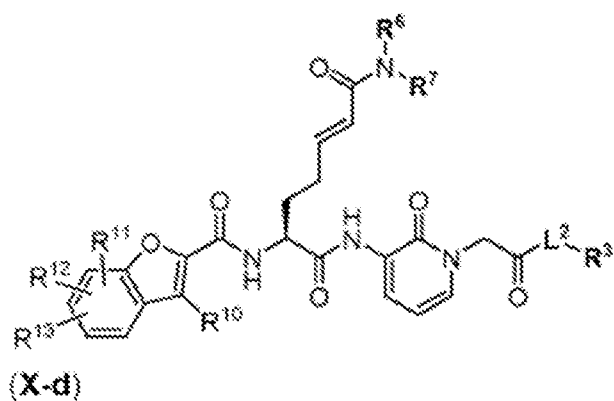
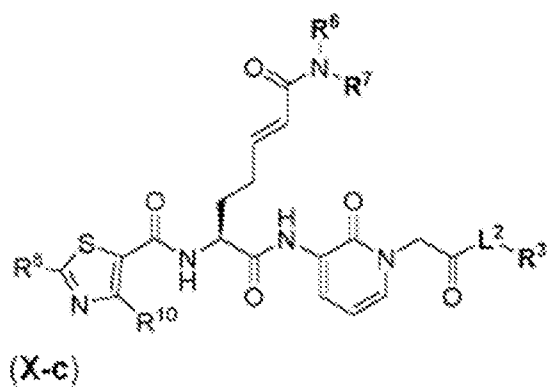


(VIII-i)



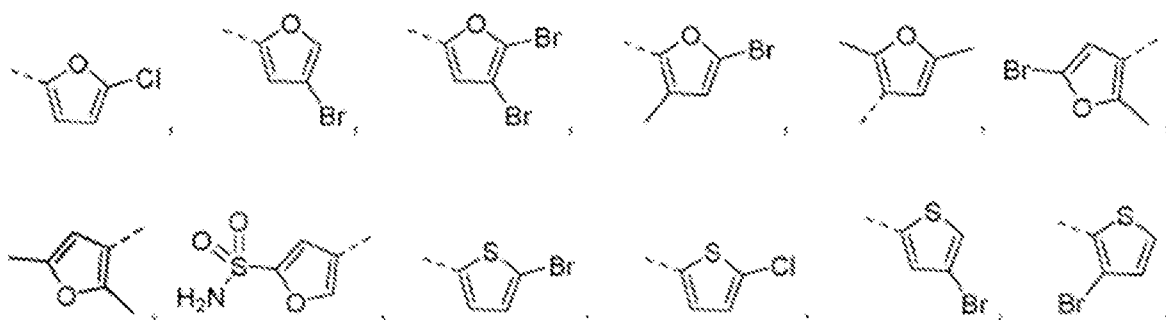
(VIII-j)

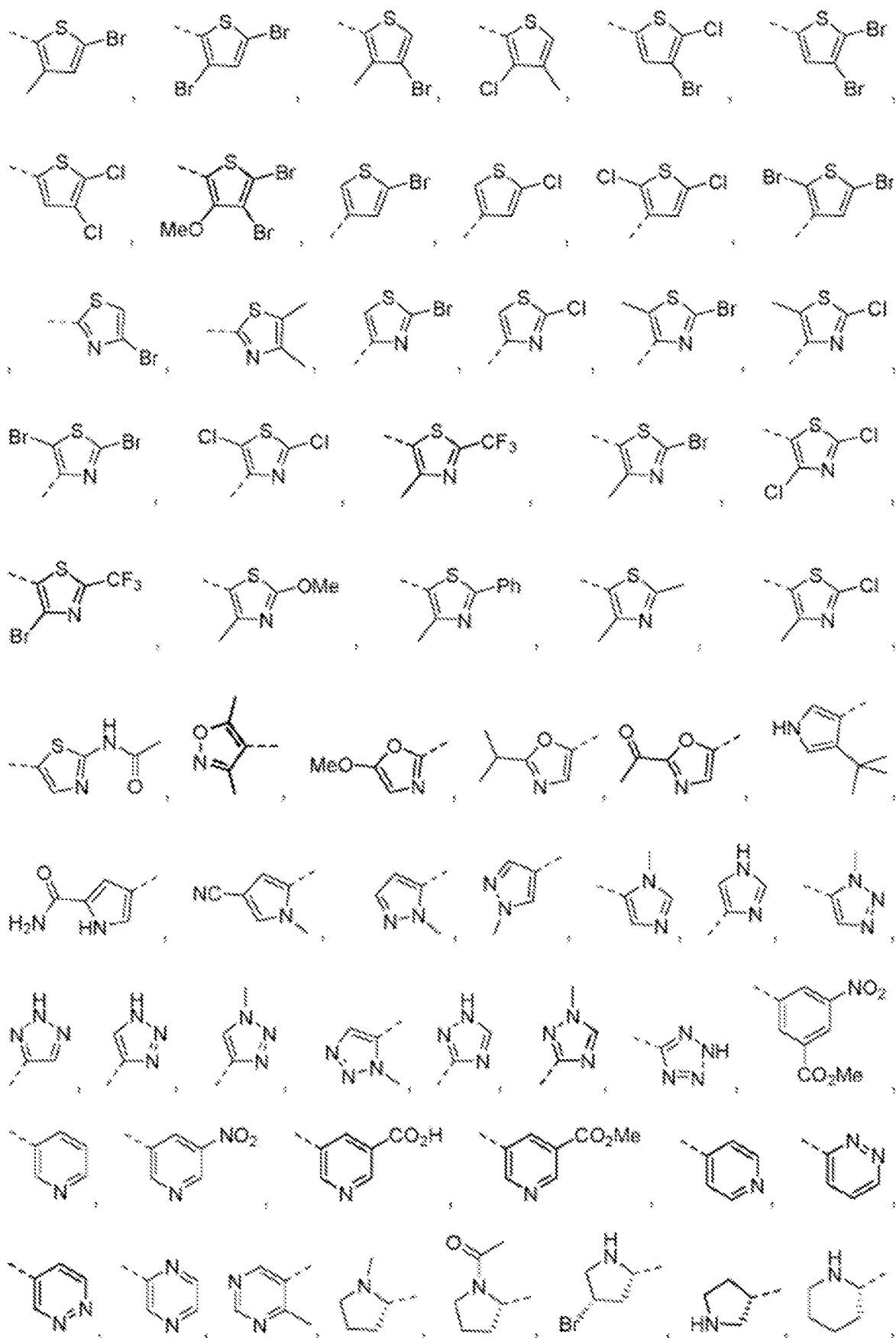


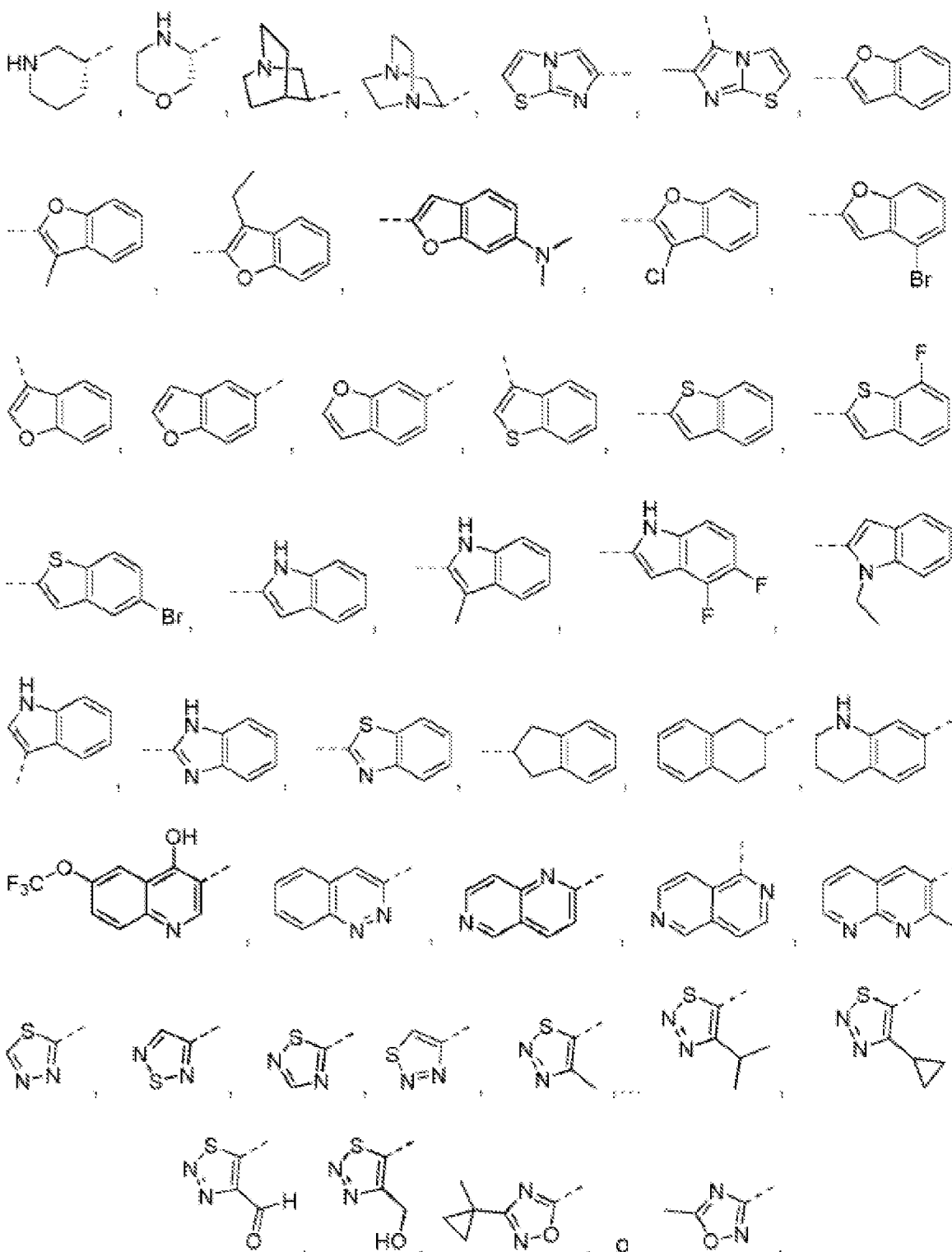


y R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^a , R^b , R^c , R^d y L^2 tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 – 6, donde R^2 representa

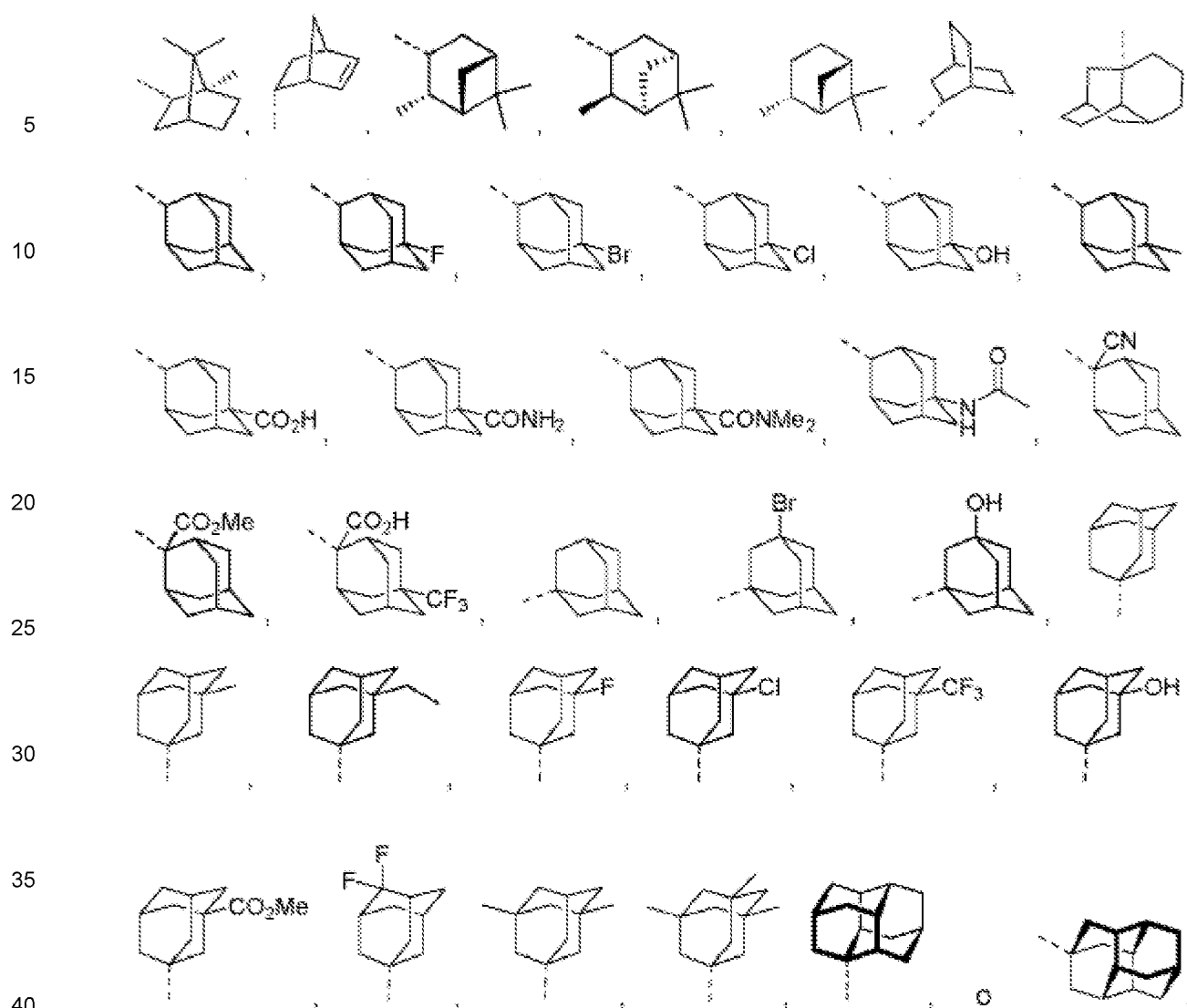






8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 – 7, donde R^3 representa





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

Compuesto	Nombre
III-1	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-2	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-3	6-(3-clorobenzofuran-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-4	6-(4-bromobenzofuran-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-5	6-(benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-6	6-(5-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-7	6-(7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-8	6-(1H-indol-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-9	6-(4,5-difluoro-1H-indol-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-10	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metil-1H-indol-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-11	6-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-

Compuesto	Nombre
	dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-12	6-(2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-13	6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-14	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-15	6-(3,5-dibromotiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-16	6-(2,5-dibromotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-17	6-(5-bromotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-18	6-(4-bromotiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-19	6-(4,5-dibromotiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-20	6-(4,5-diclorotiofeno-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-21	6-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-22	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-23	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(2H-tetrazol-5-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-24	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(pirazina-2-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-25	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-26	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-((S)-pirrolidina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-27	6-((2S,4S)-4-bromopirrolidina-2-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-28	6-(1H-imidazol-4-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-29	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-((S)-piperidina-2-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-30	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-((R)-piperidina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-31	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-((R)-morfolina-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-32	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(quinuclidina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-33	3-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-metoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilcarbamoil)-5-nitrobenzoato de (S,E)-metilo
III-34	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-nitronicotinamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-35	ácido (S,E)-5-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-metoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilcarbamoil)nicotínico
III-36	5-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-metoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilcarbamoil)nicotinato de (S,E)-metilo
III-37	7-(1-(2-(2-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-38	7-(1-(2-(5-hidroxiadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-39	7-(1-(2-(5-fluoroadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-40	7-(1-(2-(5-cloroadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-41	7-(1-(2-(5-bromoadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-42	7-(1-(2-(5-metiladamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Compuesto	Nombre
III-43	7-(1-(2-(2-carbonitriloadamantano-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-44	7-(1-(2-(2-metiladamantano-2-carboxilato-2-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-45	7-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-46	7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-47	7-(1-(2-(1-adamantil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-48	7-(1-(2-(3-etiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-49	7-(1-(2-(3-trifluorometiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-50	7-(1-(2-(3-hidroxiadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-51	7-(1-(2-(3-fluoroadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-52	7-(1-(2-(3-cloroadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-53	7-(1-(2-(3-bromoadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-54	7-(1-(2-(3-metiloadamantano-3-carboxilato-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-55	7-(1-(2-(4,4-difluoroadamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-56	7-(1-(2-(1-adamantilmetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-57	7-(1-(2-(1-(1-adamantil)ethanamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-58	7-(1-(2-((1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-59	7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-60	6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-61	6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-62	7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-63	7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-64	7-(1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-65	7-(1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-7-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-66	7-(1-(2-(biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-67	7-(1-(2-(biciclo[2.2.2]octan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
III-68	6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-69	6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(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-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-70	6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxo-7-(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-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-71	7-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-72	7-(1-(2-(4-homoisotwistano-3-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-73	7-(1-(2-(diamantan-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-74	7-(1-(2-(diamantan-4-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-

Compuesto	Nombre
	carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-75	(S,E)-N7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamida
III-76	(S,E)-N7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)hept-2-enediamida
III-77	(S,E)-N7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dimetil-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamida
III-78	7-(1-(1-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-79	7-(1-(1-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-80	7-(1-((3-hidroxi-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
III-81	7-(1-((3-bromo-1-adamantil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
III-82	7-(1-(2-adamantilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-83	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-84	6-(isonicotinamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-85	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(piridazina-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-86	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(piridazina-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-87	7-(1-(2-(1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-88	7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-89	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-etilo
III-90	(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilsulfonil)-1-oxohex-5-en-2-il)-3-metilbenzofuran-2-carboxamida
III-91	7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-92	7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-metilbenzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-93	7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-94	6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-95	7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-96	7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
III-97	7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
III-98	7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (6S,E)-metilo
III-99	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-etilo
III-100	(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilsulfonil)-1-oxohex-5-en-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida
III-101	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-102	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-103	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-104	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-105	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Compuesto	Nombre
III-106	6-(benzofuran-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-107	6-(benzo[b]tiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-108	7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-109	7-(1-(2-(3,5,7-trimetil-1-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-110	7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-111	7-(1-(2-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-112	7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-113	7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-114	7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-115	7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-116	7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-117	7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-118	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-119	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-120	6-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-121	6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-122	6-(1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-123	7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-124	6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-(1-(2-(3,5-dimetiladamantano-1-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-125	7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-126	7-(1-(2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-127	6-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-128	6-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-129	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-130	7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-131	6-(4-terc-butil-1H-pirrol-3-carboxamido)-7-(1-(2-(1-adamantilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-132	6-(4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-7-(1-(3-(1-adamantilamino)propil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-133	7-(1-(3-(2-adamantilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-metoxioxazol-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-134	7-(1-(2-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(2-isopropiloxazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-135	7-(1-(2-(biciclo[3.2.1]octan-8-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazole-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-136	7-(1-(2-(5-carboxi-2-aminoadamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metilpirimidina-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-137	7-(1-(2-(4-aminoadamantano-N,N-dimetil-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-

Compuesto	Nombre
	ilamino)-7-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)hept-2-enoato de (6S,E)-metilo
III-138	(S,E)-6-(2-acetiloxazol-4-carboxamido)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1,N1-dietilhept-2-enediamida
III-139	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-((S)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxamido)-N1,N1-dietilhept-2-enediamida
III-140	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(1H-indol-3-carboxamido)-N1-isopropilhept-2-enediamida
III-141	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-isopropil-6-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamido)hept-2-enediamida
III-142	(S,E)-6-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-pentilhept-2-enediamida
III-143	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamido)-N1-pentilhept-2-enediamida
III-144	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopropil-6-(4-hidroxi-6-(trifluorometoxi)quinolina-3-carboxamido)hept-2-enediamida
III-145	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(cinnoline-3-carboxamido)-N1-ciclopropilhept-2-enediamida
III-146	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopentil-6-(2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxamido)hept-2-enediamida
III-147	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclopentil-6-(3-etilbenzofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamida
III-148	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclohexil-6-(1-etil-1H-indol-2-carboxamido)hept-2-enediamida
III-149	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N1-ciclohexil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxamido)hept-2-enediamida
III-150	(S,E)-N1-alil-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(1,6-naftiridina-2-carboxamido)hept-2-enediamida
III-151	(S,E)-N1-alil-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2,6-naftiridina-1-carboxamido)hept-2-enediamida
III-152	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(5-bromo-2-metilfuran-3-carboxamido)-N1-fenilhept-2-enediamida
III-153	(S,E)-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-N1-fenilhept-2-enediamida
III-154	(S,E)-N1-bencil-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(2,5-diclorotiazol-4-carboxamido)hept-2-enediamida
III-155	(S,E)-N1-bencil-N7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-bromotiazol-2-carboxamido)hept-2-enediamida
III-156	7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-bencilo
III-157	(S,E)-N-(1-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxo-7-fenilhept-5-en-2-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida
III-158	7-(1-(2-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-isopropilo
III-159	N-((2S,E)-1-(1-(2-(biciclo[3.2.1]octan-8-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxooct-5-en-2-il)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
III-160	6-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-161	7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(6-(dimetilamino)benzofuran-2-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-162	6-(2-acetamidotiazol-5-carboxamido)-7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-163	7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-carbamoil-1H-pirrol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-164	7-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(5-sulfamoylfuran-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-165	6-(benzofuran-5-carboxamido)-7-(1-(2-(1-acetilamino-4-aminoadamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-166	6-(benzofuran-6-carboxamido)-7-(1-(2-(4-aminoadamantano-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-167	7-(1-(2-(4-aminoadamantano-1-carboxamida)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-168	7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

Compuesto	Nombre
III-169	7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,3-tiadiazol-4-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-170	7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,4-tiadiazol-5-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-171	7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,3,4-tiadiazol-2-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-172	7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-ciclopropil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-173	7-(1-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(1,2,5-tiadiazol-3-carboxamido)hept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-174	6-(4-formil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-(1-(2-(2-carboxi-2-amino-5-(trifluorometil)adamantano)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo
III-175	6-(4-(hidroximetil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)-7-(1-(2-(2-adamantilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

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

11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9 para uso en medicina.

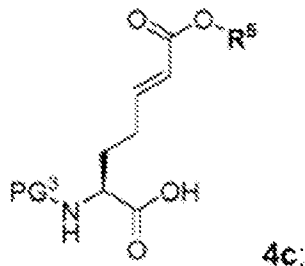
10 12. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, enfermedades vasculares, enfermedades fibróticas, enfermedades hepáticas, enfermedades hepáticas colestásicas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y trastornos de la piel.

15 13. Compuesto para uso, o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias comprenden esclerosis múltiple, enfermedad celíaca, enfermedad de Duhring-Brocq (dermatitis herpetiforme), ataxia por gluten, neuropatía por gluten, diabetes, artritis reumatoide, enfermedad de Graves, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y gingivitis; donde las enfermedades vasculares comprenden aterosclerosis, trombosis, rigidez vascular; donde las enfermedades fibróticas afectan el pulmón, el riñón, el hígado, la piel o el intestino como fibrosis quística, fibrosis renal y nefropatía diabética, fibrosis intestinal, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis hepática; donde las enfermedades hepáticas comprenden hepatitis alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, cirrosis hepática, hepatitis autoinmune o inflamación del hígado; donde las enfermedades hepáticas colestásicas comprenden colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria; donde el cáncer comprende glioblastoma, melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, meningioma y cáncer de mama, donde las enfermedades neurodegenerativas comprenden enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer, donde las enfermedades oculares comprenden glaucoma, cataratas, degeneración macular o uveítis; y donde los trastornos de la piel comprenden acné, psoriasis, cicatrices y envejecimiento de la piel.

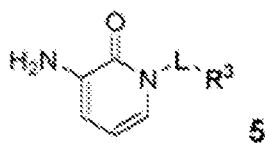
30 14. Compuesto para uso o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13 en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad celíaca.

15. Un método para producir el compuesto de fórmula (1c) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

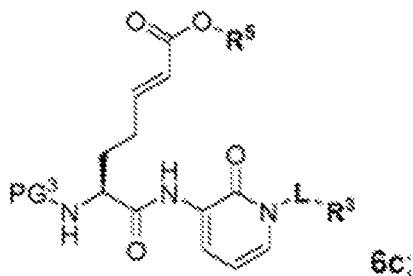
Etapas 1C: proporcionar un compuesto **4c**



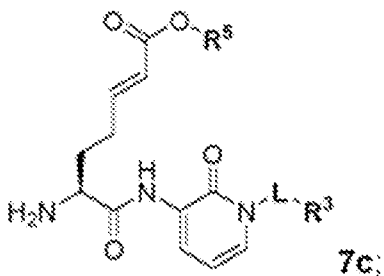
Etapas 2C: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **4c** con un compuesto **5**



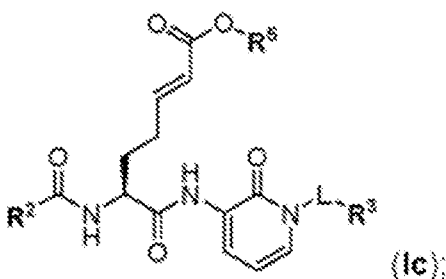
para obtener un compuesto **6c**



Etapla 3C: desproteger un grupo protector amino PG^3 para obtener un compuesto **7c**



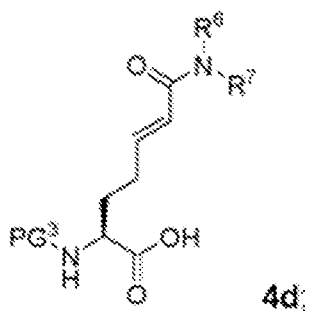
Etapla 4C: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **7c** con un ácido carboxílico ($\text{R}^2\text{-CO}_2\text{H}$ **8**) para producir el compuesto de fórmula (**1c**)



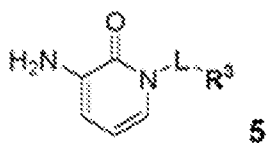
donde **L**, **R2**, **R3**, **R5** tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1, y PG^3 es un grupo protector amino;

o
un método para producir el compuesto de fórmula (**1d**) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

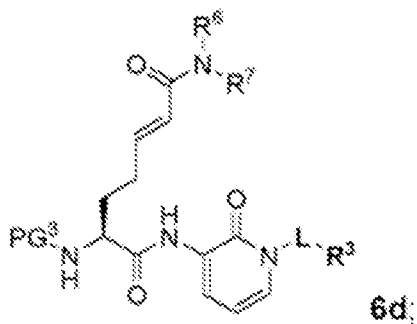
Etapla 1D: proporcionar un compuesto **4d**



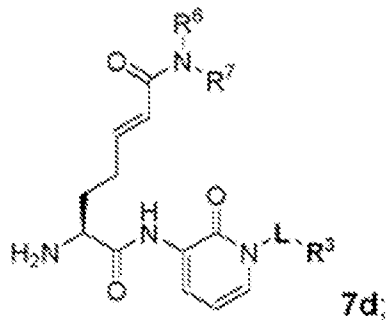
Etapla 2D: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **4d** con un compuesto **5**



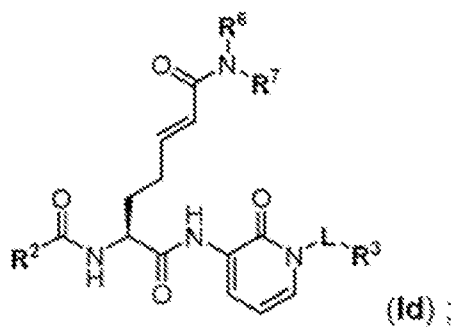
para obtener un compuesto **6d**



Etapla 3D: desproteger un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **7d**



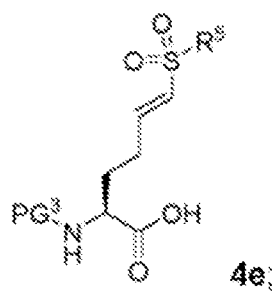
Etapla 4D: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **7d** con un ácido carboxílico ($R^2\text{-CO}_2\text{H}$ **8**) para producir el compuesto de fórmula (**Id**)



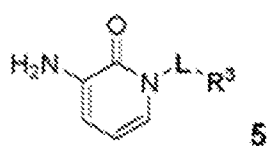
donde **L**, **R²**, **R³**, **R⁶**, **R⁷** tienen los mismos significados como se definen anteriormente en la fórmula (**Id**), y PG³ es un grupo protector amino;

o un método para producir el compuesto de fórmula (**1e**) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

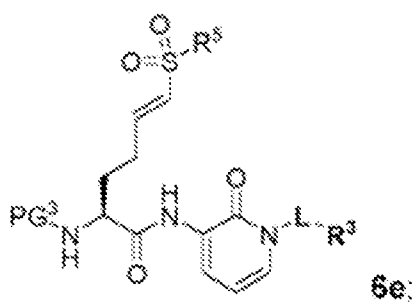
Etapla 1E: proporcionar un compuesto **4e**



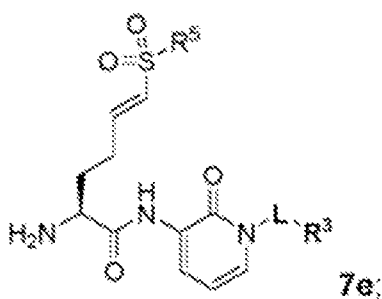
Etapla 2E: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **4e** con un compuesto **5**



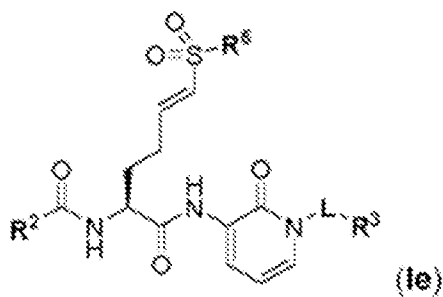
para obtener un compuesto **6e**



Etapla 3E: desproteger un grupo protector amino PG³ para obtener un compuesto **7e**



Etapla 4E: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto **7e** con un ácido carboxílico (R^2 -CO₂H **8**) para producir el compuesto de fórmula (**1e**)



donde **L**, **R²**, **R³**, **R⁵** tienen los mismos significados como se definen anteriormente en la fórmula (**1e**), y PG³ es un grupo protector amino.