

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 916 449**

(51) Int. Cl.:

C07D 277/64 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2018** **PCT/US2018/026789**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2018** **WO18191199**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2018** **E 18720910 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2022** **EP 3609876**

(54) Título: **Inhibidores de DCN1 de molécula pequeña covalentes y métodos terapéuticos de uso de los mismos**

(30) Prioridad:

10.04.2017 US 201762483640 P

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

01.07.2022

(73) Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (100.0%)
Office of Technology Transfer 1600 Huron Parkway, 2nd Floor
Ann Arbor, MI 48109-2590, US

(72) Inventor/es:

WANG, SHAO MENG;
STUCKEY, JEANNE;
LIU, LIU;
LU, JIANFENG;
ZHOU, HAIBIN;
RUI, LIANGYOU y
SUN, YI

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 916 449 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 DCN1 de molécula pequeña covalentes y métodos terapéuticos de uso de los mismos

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº 62/483.640 presentada el 10 de abril de 2017.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere a inhibidores de DCN1 de molécula pequeña que se unen covalentemente a la proteína, y a métodos terapéuticos para tratar afecciones y enfermedades en las que la inhibición de DCN1 proporciona un beneficio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 La destrucción regulada de las proteínas intracelulares está controlada por el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) mediante el marcado de la ubiquitina en las proteínas, y es esencial para la homeostasis de las proteínas celulares (1,2). El UPS se ha buscado ampliamente como objetivo farmacéutico (3,4), con dos inhibidores del proteosoma, Bortezomib y Carfilzomib, que han sido aprobados para el tratamiento del mieloma múltiple (5-7).

20 Las ligasas Cullin-Ring (CRL), un componente central del UPS, regulan la renovación de aproximadamente el 20% de las proteínas celulares, y la desregulación de las CRL desempeña un papel crítico en varias enfermedades humanas, incluyendo el cáncer, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, e infecciones virales (8-11). La activación de las CRL está controlada por NEDD8 (proteína 8 evolutivamente regulada por disminución expresada por células precursoras neurales), una proteína similar a la ubiquitina (9,10,12). De manera análoga al proceso de ubiquitinación, la nedilación es un proceso mediante el cual la proteína similar a la ubiquitina NEDD8 se conjuga con sus proteínas objetivo.

30 La cascada de nedilación comienza con la activación de NEDD8 por una enzima E1, la enzima activadora de NEDD8 (NAE), seguido de la transferencia del NEDD8 activado a una de las dos enzimas E2 específicas de NEDD8, UBC12 y UBE2F. En el paso final de esta cascada, una enzima E3 cataliza la transferencia de NEDD8 desde E2 a los sustratos objetivo (13). Las enzimas de la vía NEDD8 se han buscado como objetivos terapéuticos potenciales (14-17) y se demostró que MLN4924, un inhibidor de la enzima E1 NAE, suprime el crecimiento de células tumorales tanto *in vitro* como *in vivo*.(18). Mecánicamente, MLN4924 inhibe la actividad enzimática de NAE mediante la formación de un aducto covalente NEDD8-MLN4924, que a su vez inactiva las CRL, lo que lleva a la acumulación de sustratos de CRL (18,19). MLN4924 se está probando actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de cánceres humanos (20).

40 Schulmann et al. han definido los mecanismos tanto estructurales como bioquímicos subyacentes a la reacción de la cascada E1-E2-E3 en la vía NEDD8 (13,21-23). Schulmann et al. demostraron además que DCN1, una ligasa E3 similar a un andamiaje, facilita la transferencia de NEDD8 de UBC12 a cullins a través de su interacción con UBC12 y potencia la actividad enzimática de cullins (13,22,23). La estructura cocristalina del complejo DCN1-UBC12 22,23 revela que UBC12 interactúa con DCN1 a través de dos sitios distintos y el péptido UBC12 acetilado N-terminalmente se une a un bolsillo bien definido en DCN1.

45 La WO 2017/049295 A1 divulga compuestos útiles como inhibidores de la interacción DCN1-UBC12 e inhibidores de la actividad de la ligasa cullin-RING mediada por DCN1. Sin embargo, hasta la fecha, ningún inhibidor de molécula pequeña de la interacción DCN1-UBC12 ha avanzado hacia el desarrollo clínico. Por consiguiente, todavía hay una necesidad en la técnica de inhibidores de molécula pequeña de la interacción proteína-proteína de UBC12-DCN1, que tengan propiedades físicas y farmacológicas que permitan el uso de tales inhibidores en una variedad de aplicaciones terapéuticas en las que la modulación de la actividad de cullins puede tener un beneficio terapéutico.

55 Los inhibidores de las interacciones proteína-proteína se consideran generalmente fármacos difíciles de desarrollar, porque incluso cuando hay un bolsillo de unión bien definido en una de las proteínas a la que se dirigen, rara vez es la totalidad de la superficie de unión mutua entre las dos entidades. Cuando se inhiben receptores o enzimas, a menudo hay un ligando o cofactor de molécula pequeña con el que se puede competir, o una maquinaria catalítica con la que se puede interferir independientemente de la unión al sustrato, y esto permite que los inhibidores de afinidad relativamente baja sean fármacos potenciales. Sin embargo, con los inhibidores de la interacción proteína-proteína (inhibidores PPI) frecuentemente no es factible bloquear todo el sitio de interacción entre las dos proteínas, y si uno solo bloquea una parte del sitio de interacción, se requieren ligandos de muy alta afinidad para competir con la proteína asociada que interactuará con una superficie de proteína mucho más grande que el inhibidor. Incluso con muy buenos bolsillos de unión, es difícil llevar las afinidades de unión al rango picomolar bajo requerido frecuentemente.

65

Una respuesta para lograr una inhibición muy potente de la interacción proteína-proteína es usar un 5 inhibidor que forme un enlace covalente con su proteína objetivo, ya que la formación de enlaces hace que la unión eficaz entre el inhibidor y la proteína objetivo sea mucho más fuerte. En los últimos años, este enfoque se ha sistematizado, especialmente en el campo de los inhibidores de quinasas, donde se ha demostrado que una combinación de ligandos de alta afinidad intrínseca, combinados con un electrófilo débil colocado con mucha 10 precisión, habitualmente cerca de un residuo de cisteína altamente nucleofílico, produce inhibidores que se unen con mucha fuerza a la proteína objetivo, pero que tienen una reactividad química intrínsecamente lo suficientemente baja como para tener una farmacocinética utilizable y perfiles de toxicidad fuera del objetivo aceptables. Por ejemplo, el Afatinib, el Ibrutinib y el Osimertinib son todos fármacos anticancerígenos exitosos que se unen covalentemente a una cisteína en el borde del dominio de unión a ATP en un subconjunto pequeño de quinasas.

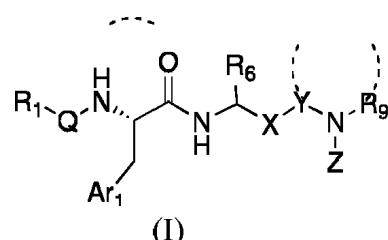
DCN1 tiene una cisteína (Cys¹¹⁵) en el borde de su bolsillo de unión a UBC12 profundo, y en un lugar adecuado por el cual los inhibidores de DCN1 del quimiotipo descrito en una solicitud de patente anterior [Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 62/477,498], e ilustrado en la presente, debe ser capaz de presentar un electrófilo adecuado de una manera que permita la formación de un enlace covalente entre el átomo de azufre de cisteína y el electrófilo mencionado anteriormente. Los compuestos de la presente invención pueden unirse a DCN1 como 15 inhibidores covalentes de la interacción entre DCN1 y UBC12, y esto lleva a un aumento importante y de gran consecuencia en su potencia para estas moléculas en comparación con sus equivalentes inhibidores no covalentes.

20 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su 25 uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

La presente invención está dirigida a inhibidores de molécula pequeña diseñados para unirse al sitio de unión de UBC12 en DCN1 (en lo sucesivo denominados inhibidores de DCN1), y para formar un enlace covalente entre su fracción electrofílica y Cys¹¹⁵ de DCN1, a composiciones que comprenden los inhibidores, y a métodos para usar los inhibidores en un tratamiento terapéutico de afecciones y enfermedades en las que la inhibición del sitio de 30 unión de UBC12 en DCN1 proporciona un beneficio. En particular, los presentes compuestos son potentes inhibidores de la interacción proteína-proteína de DCN1-UBC12. Los inhibidores bloquean la nedilación de cullin 3. Los inhibidores también bloquean la nedilación de otras cullin, aunque en concentraciones más altas que las usadas para la inhibición de la nedilación de cullin 3.

Más particularmente, la presente invención está dirigida a ciertos compuestos específicos que se encuentran dentro de la fórmula estructural (I) [los compuestos específicos se enumeran en las reivindicaciones], 35



en donde;

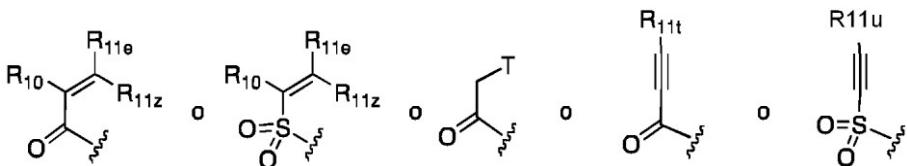
50 Q es C=O;

Ar₁ es un anillo aromático o heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo bicíclico aromático o heteroaromático que tiene de 8 a 12 átomos, incluyendo hasta cuatro heteroátomos elegidos de N, O y S, en una 55 disposición químicamente estable, opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes R₂;

X es un enlace;

Y es metilidilo;

60 Z es



R₁ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilmetileno C₃₋₆, NHMe, N(Me)₂, NHEt, NH-ciclopropilo, OMe, OEt, O-ciclopropilo;

10 R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halo, CN, N₃, CF₃, NO₂, H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆ cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₄₋₇, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido, OR₅, NR₃R₄, COOR₅, CONR₃R₄;

15 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₆, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆ cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, 20 heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cuatro a siete miembros, incluyendo opcionalmente cualquier combinación químicamente estable de uno a tres O, C=O, NR₅ y S;

25 R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, CF₃, CHF₂, alquilo C₁₋₆, alilo, propargilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, oxo, tio, tiona, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo y heteroarilo;

30 R₆ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, alquilarilo C₁₋₆, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, bicicloalquilo C₅₋₁₀ y alquilo C₁₋₆-bicicloalquilo C₅₋₁₀;

35 R₉ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₆ sustituido, alquinilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido o heterocicloalquilo C₄₋₇;

40 R₁₀ es H, CH₂NR₃R₄, (CH₂)₂NR₃R₄ donde R₃ y R₄ son independientemente metilo o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros en donde el átomo del anillo en la posición 4 es O, CN o R₁₂;

45 R_{11e} es H, o CH₂NR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son independientemente metilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros que incluye opcionalmente un NMe en la posición 4;

R_{11z} es H;

50 o R₁₀ y R_{11e} pueden tomarse junto con los átomos sp² C a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado de 6 átomos, el átomo del anillo en la posición 2 siendo NMe,

R_{11t} es CH₂NR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son independientemente metilo;

55 R_{11u} es H;

R₁₂ es H o metilo;

T es Cl;

60 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar una afección o enfermedad administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) a un individuo con necesidad de ello. La enfermedad o afección de interés puede tratarse mediante la inhibición de DCN1, por ejemplo,

una enfermedad relacionada con el estrés oxidativo o una enfermedad neurodegenerativa.

5 Otra realización de la presente invención es proporcionar una composición que comprende (a) un inhibidor de DCN1 de fórmula estructural (I) y (b) un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable útil en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que la inhibición de DCN1 proporciona un beneficio.

10 Otra realización de la presente invención es utilizar una composición que comprende un compuesto de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéuticamente activo opcional en un método para tratar a un individuo por una enfermedad o afección en la que la inhibición de DCN proporciona un beneficio.

15 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de una composición que comprende un inhibidor de DCN1 de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico opcional para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección de interés, por ejemplo, un cáncer.

20 Otra realización más de la presente invención es proporcionar un kit para uso farmacéutico humano que comprende (a) un recipiente, (b1) una composición envasada que comprende un inhibidor de DCN de fórmula estructural (I) y, opcionalmente, (b2) una composición envasada que comprende un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o afección de interés, y (c) un prospecto que contiene instrucciones para el uso de la composición o composiciones, administradas simultánea o secuencialmente, en el tratamiento de la enfermedad o afección.

25 Otra realización es un método para bloquear una interacción entre DCN1 y sus compañeros de unión, incluyendo pero no limitados a, UBC12 y UBC2E, en células que comprende poner en contacto las células con un compuesto de fórmula estructural (I).

30 En otras realizaciones, bloquear la interacción entre DCN1 y sus compañeros de unión en las células poniendo en contacto las células con un compuesto de fórmula estructural (I) lleva a uno o más de (a) inhibición selectiva de la actividad de cullin 3; (b) acumulación de sustratos proteicos de cullin 3; (c) regulación por incremento de NRF2, un sustrato de cullin 3 conocido; (d) modulación de un conjunto de genes regulados por NRF2; (e) un beneficio terapéutico en enfermedades o afecciones humanas mediante la modulación de la actividad de cullin 3; y (f) un beneficio terapéutico en enfermedades o afecciones humanas mediante la modulación de la actividad de NRF2.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35 La Figura 1 representa estructuras químicas de ejemplos de inhibidores de DCN1 no covalentes y covalentes representativos.

40 La Figura 2A muestra los análisis espectroscópicos de masas de la apoproteína DCN1. La Figura 2B muestra la apoproteína DCN1 incubada con el inhibidor covalente de DCN1 del Ejemplo 4. La Figura 2C es el ejemplo 7. La Figura 2D es el Ejemplo 9. Los datos mostraron la formación de un enlace covalente entre la proteína DCN1 y cada uno de estos tres inhibidores covalentes representativos.

45 La Figura 3 muestra el efecto del inhibidor covalente del Ejemplo 9 (ver Figura 1) y el inhibidor no covalente B (ver Figura 1) sobre la nedilación de cullin 1 y cullin 3 y sobre el nivel de proteína de NRF2 en células HepG2. Las células HepG2 se trataron a las concentraciones indicadas durante 20 h, las proteínas NRF2, Cullin 1 y Cullin 3 se examinaron mediante transferencia Western. Se usó GAPDH como control de carga. Los datos mostraron que el inhibidor covalente representativo del Ejemplo 9 tiene una actividad biológica mucho más fuerte en la inhibición de nedilación de cullin 3 y en el aumento del nivel de proteína NRF2 que el inhibidor no covalente representativo del Ejemplo B.

55 La Figura 4 muestra el efecto del inhibidor covalente del Ejemplo 21 (ver Figura 1), un compuesto de control covalente 21b (DI-1859DD, ver Figura 1), e inhibidor no covalente B (ver Figura 1) sobre la nedilación de cullin 1 y cullin 3 y sobre el nivel de proteína de NRF2 en células de la línea celular THLE2 de hígado inmortalizada. La línea celular THLE2 de hígado inmortalizada se trató con intervalos de dosis del inhibidor covalente de DCN1 de Ejemplos 21 (DI-1859), 21b (DI-1859DD), ejemplo B no covalente (DI-591), un paninhibidor de nedilación MLN4924 durante 24 h. Los niveles de proteína de cullin3 nedildados y no nedildados, cullin1 y el nivel de NRF2 se examinaron mediante análisis de transferencia Western. Se usó GAPDH como control de carga.

60 La Figura 5 muestra el efecto del inhibidor covalente del Ejemplo 9 (DI-1548) (ver Figura 1) sobre el nivel de proteína Nrf2 en tejido hepático de ratón. Los tejidos hepáticos recogidos de ratones macho C57BL/6 tratados con el Ejemplo 9 (DI-1548) a 25 mg/kg mediante inyección intraperitoneal (IP) se lisaron con tampón RIAP. El nivel de expresión de la proteína Nrf2 se examinó mediante transferencia Western. Se usó GAPDH como control de carga. Una sola dosis del Ejemplo 9 (DI-1548) aumenta eficazmente el nivel de proteína Nrf2 en el tejido hepático.

5 La Figura 6 muestra el efecto del inhibidor covalente del Ejemplo 21 (DI-1859) (ver Figura 1) sobre el nivel de proteína Nrf2 en tejido hepático de ratón. Los tejidos hepáticos recogidos de ratones macho C57BL/6 tratados con el Ejemplo 21 (DI-1859) a 25 mg/kg mediante inyección intraperitoneal (IP) se lisaron con tampón RIAP. El nivel de expresión de la proteína Nrf2 se examinó mediante transferencia Western. Se usó GAPDH como control de carga. Una sola dosis del Ejemplo 21 (DI-1859) aumenta eficazmente el nivel de proteína Nrf2 en el tejido hepático.

10 La Figura 7 muestra el efecto del inhibidor covalente del Ejemplo 22 (DI-1860) (ver Figura 1) sobre el nivel de proteína Nrf2 en tejido hepático de ratón. Los tejidos hepáticos recogidos de ratones macho C57BL/6 tratados con el Ejemplo 22 (DI-1860) a 25 mg/kg mediante inyección intraperitoneal (IP) se lisaron con tampón RIAP. El nivel de expresión de la proteína Nrf2 se examinó mediante transferencia Western. Se usó GAPDH como control de carga. Una sola dosis del Ejemplo 22 (DI-1860) aumenta eficazmente el nivel de proteína Nrf2 en el tejido hepático.

15 La Figura 8 muestra el efecto del inhibidor covalente del Ejemplo 21 (DI-1859) (ver Figura 1) en la reducción eficaz del daño al tejido hepático inducido por paracetamol (APAP) en ratones. Los ratones se trataron con APAP, DI-1859, solución salina tamponada con fosfato (PBS), tratamiento previo con DI-1859, seguido de APAP o APAP, seguido de tratamiento posterior con DI-1859. Se determinó el nivel en suero de alanina transaminasa (ALT) para cada grupo de ratones. Los datos muestran que DI-1859 bloquea o reduce eficazmente el aumento de alanina aminotransferasa (ALT) inducido por APAP en ratones, lo que indica que DI-1859 bloquea o reduce eficazmente el daño del tejido hepático inducido por APAP.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

25 La presente invención se describe en relación con realizaciones preferidas. Sin embargo, debe apreciarse que la invención no se limita a las realizaciones divulgadas. Se entiende que, dada la descripción de las realizaciones de la presente invención, un experto en la técnica puede realizar varias modificaciones. Tales modificaciones están abarcadas por las reivindicaciones siguientes.

30 El término "DCN1", como se usa en la presente, significa una proteína que funciona como una ligasa E3 de tipo andamiaje para la nedilación de cullin.

35 El término "una enfermedad o afección en la que la inhibición de DCN1 proporciona un beneficio" se refiere a una afección en la que DCN1 y/o una acción de DCN1 es importante o necesaria, por ejemplo, para el inicio, el progreso o la expresión de esa enfermedad o afección, o una enfermedad o condición que se sabe que se trata mediante una inhibición de DCN1. Un ejemplo de tal afección incluye, pero no se limita a, una enfermedad relacionada con el estrés oxidativo, una enfermedad neurodegenerativa, cáncer, una enfermedad cardiovascular o regeneración tisular. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente si un compuesto trata una enfermedad o afección mediada por DCN1 para cualquier tipo de célula particular, por ejemplo, mediante ensayos que pueden usarse convenientemente para evaluar la actividad de compuestos particulares.

45 El término "segundo agente terapéutico" se refiere a un agente terapéutico diferente de un inhibidor de DCN1 de fórmula estructural (I) y que se sabe que trata la enfermedad o afección de interés. Por ejemplo, cuando el cáncer es la enfermedad o afección de interés, el segundo agente terapéutico puede ser un fármaco quimioterapéutico conocido, como taxol, o radiación, por ejemplo.

50 El término "enfermedad" o "afección" denota perturbaciones y/o anomalías que, por regla general, se consideran condiciones o funciones patológicas, y que pueden manifestarse en forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Como se demuestra a continuación, los compuestos de fórmula estructural (I) son inhibidores potentes de DCN1 y pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones en las que la inhibición de DCN1 proporciona un beneficio.

55 Como se usa en la presente, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y similares se refieren a eliminar, reducir o mejorar una enfermedad o afección y/o los síntomas asociados con la misma. Aunque no se excluye, el tratamiento de una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, afección o los síntomas asociados con la misma se eliminen por completo. Como se usa en la presente, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de volver a desarrollar una enfermedad o afección, o de la recurrencia de una enfermedad o afección previamente controlada, en un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible de volver a desarrollar una enfermedad o afección o una recurrencia de la enfermedad o afección. El término "tratar" y sus sinónimos contemplan administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) a un individuo con necesidad de dicho tratamiento.

65 Dentro del significado de la invención, "tratamiento" incluye el tratamiento de signos, síntomas y/o

disfunciones agudas o crónicas. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, por ejemplo, para suprimir los síntomas. Puede efectuarse a corto plazo, orientarse a medio plazo o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo en el contexto de una terapia de mantenimiento.

5 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz", tal como se usa en la presente, se refiere a una cantidad del o de los ingredientes activos que es suficiente, cuando se administra mediante un método de la invención, para administrar de manera eficaz el o los ingredientes activos para el tratamiento de una afección o enfermedad de interés a un individuo con necesidad de ello. En el caso de un cáncer u otro trastorno relacionado con el estrés oxidativo, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente puede reducir (es decir, retrasar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la proliferación celular no deseada; reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; reducir las interacciones de DCN1 en las células objetivo; y/o aliviar, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el compuesto o composición administrado previene el crecimiento y/o elimina las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico.

10 El término "recipiente" significa cualquier receptáculo y su cierre adecuado para almacenar, transportar, dispensar y/o manipular un producto farmacéutico.

15 20 El término "prospecto" significa información que acompaña a un producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia necesarios para permitir que el médico, el farmacéutico y el paciente tomen una decisión informada sobre el uso del producto. El prospecto generalmente se considera como la "etiqueta" de un producto farmacéutico.

25 30 35 40 45 50 "Administración concurrente", "administrado en combinación", "administración simultánea" y frases similares significan que dos o más agentes se administran concurrentemente al sujeto que se está tratando. Por "concurrentemente" se entiende que cada agente se administra o simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo. Sin embargo, si no se administran simultáneamente, se entiende que se administran a un individuo en una secuencia y suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado y pueden actuar en conjunto. Por ejemplo, un inhibidor de DCN1 de fórmula estructural (I) puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos temporales como segundo agente terapéutico. Un inhibidor de DCN1 de la presente y el segundo agente terapéutico pueden administrarse por separado, en cualquier forma apropiada y mediante cualquier vía adecuada. Cuando un inhibidor de DCN1 de la presente y el segundo agente terapéutico no se administran concurrentemente, se entiende que pueden administrarse en cualquier orden a un sujeto con necesidad de ello. Por ejemplo, un inhibidor de DCN1 de la presente puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitante con, o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda modalidad de tratamiento con agente terapéutico (por ejemplo, radioterapia), a un individuo con necesidad de ello. En varias realizaciones, un inhibidor de DCN1 de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico se administran con 1 minuto de diferencia, 10 minutos de diferencia, 30 minutos de diferencia, menos de 1 hora de diferencia, 1 hora de diferencia, de 1 hora a 2 horas de diferencia, de 2 horas a 3 horas de diferencia, de 3 horas a 4 horas de diferencia, de 4 horas a 5 horas de diferencia, de 5 horas a 6 horas de diferencia, de 6 horas a 7 horas de diferencia, de 7 horas a 8 horas de diferencia, de 8 horas a 9 horas de diferencia, de 9 horas a 10 horas de diferencia, de 10 horas a 11 horas de diferencia, de 11 horas a 12 horas de diferencia, no más de 24 horas de diferencia o no más de 48 horas de diferencia. En una realización, los componentes de las terapias de combinación se administran de 1 minuto a 24 horas de diferencia.

55 60 Debe interpretarse que el uso de los términos "un", "uno", "el" y referencias similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera. Se pretende que la enumeración de los intervalos de valores en la presente sirva simplemente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en la presente, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en la presente. Se pretende que el uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "como") proporcionado en la presente, ilustre mejor la invención y no es una limitación del alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. No debe interpretarse que el lenguaje en la memoria descriptiva indica ningún elemento no reivindicado como esencial para la puesta en práctica de la invención.

65 Hasta la fecha, la mayoría de los moduladores de moléculas pequeñas dirigidos a componentes de UPS contienen un grupo químicamente reactivo y actúan como inhibidores covalentes. Estos incluyen bortezomib (5,6), carfilzomib (7) y dimetilfumarato (38) aprobados por la FDA, y MLN4924 (18), RTA402 y RTA408 (39-41), que

5 actualmente se encuentran en desarrollo clínico. Por tanto, el uso de inhibidores covalentes en este enfoque mecanicista general para la modulación de la enfermedad tiene un buen precedente, aunque los inhibidores covalentes mencionados anteriormente se dirigen al proteasoma S26 o KEAP1, mientras que los compuestos de la presente invención inhiben un paso muy específico en la vía de ubiquitinación, que se espera que diera un fenotipo biológico muy diferente a los inhibidores irreversibles conocidos del UPS.

10 La presente invención se dirige a la interacción proteína-proteína de DCN1-UBC12 como una estrategia para la modulación del reemplazo de proteínas. DCN1 es un componente de nedilación de E3 ligasa y desempeña un papel en la modulación de la actividad de cullins. La estructura cocrystalina de DCN1 en complejo con UBC12 reveló que el bolsillo de unión al péptido UBC12 en DCN1 podría acomodar un inhibidor de molécula pequeña para bloquear la interacción proteína-proteína de DCN1-UBC12. Dichas estructuras cocrystalinas también mostraron que la porción del inhibidor que se dirige hacia el solvente se une a DCN1 de una manera que permitiría colocar un electrófilo débil en esa parte del inhibidor muy cerca y una orientación adecuada para formar un enlace covalente con el átomo de azufre de Cys119. La presente invención por lo tanto está dirigida a una nueva clase de potentes inhibidores covalentes de la interacción proteína-proteína de DCN1-UBC12, que forman un enlace covalente con Cys119 de DCN1.

15 La evidencia reciente sugiere que la disfunción de cullin 3 está asociada con varias enfermedades humanas, incluyendo los trastornos metabólicos, la neurodegeneración y el cáncer (42-44). Por lo tanto, la modulación de cullin 3 puede tener un potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades humanas. Comparado con la inhibición global de la nedilación de todas las cullins por MLN4924, un compuesto de fórmula estructural (I) es un inhibidor selectivo de la nedilación de CUL3 celular. Un compuesto de fórmula estructural (I) aumenta el nivel de proteína NRF2, un sustrato bien conocido de cullin 3, lo que lleva a la regulación por incremento de dos enzimas de desintoxicación NQO1 y HO1. En comparación, MLN4924, un inhibidor de NAE, aumenta globalmente la abundancia de todas las proteínas dirigidas a cullin examinadas. Por lo tanto, los compuestos de fórmula estructural (I) sirven como excelentes sondas químicas para un estudio de cullin 3 y su papel en diferentes procesos biológicos y enfermedades humanas.

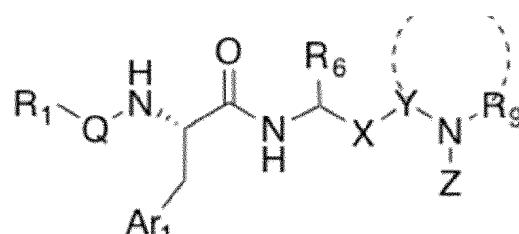
20 Como principal regulador de las respuestas antioxidantes, NRF2 regula aproximadamente 200 genes implicados en la citoprotección, el metabolismo de los lípidos y la transcripción de genes. La activación de NRF2 puede tener un beneficio terapéutico contra varias enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, incluyendo el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares, las lesiones pulmonares agudas, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, las enfermedades autoinmunes y la inflamación (36,45,46,47). Un inductor de NRF2, el dimetilfumarato, ha sido aprobado recientemente por la FDA como terapia de primera línea para la esclerosis múltiple (MS) remitente-recurrente (38). Otra serie de inductores de NRF2 en desarrollo clínico son los derivados sintéticos del ácido oleanoico (39,40). Un mecanismo común de estos compuestos es que son moduladores covalentes dirigidos a Keap1. En comparación, un compuesto de fórmula estructural (I) activa NRF2 bloqueando la interacción proteína-proteína de DCN1-UBC12 e inhibiendo selectivamente la actividad de cullin 3, activando por tanto un mecanismo de acción diferente. Por lo tanto, los inhibidores de DCN1 de la presente invención son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones en sujetos que necesitan dicho tratamiento.

25 La presente invención está dirigida a ciertos compuestos específicos que se encuentran dentro de la fórmula estructural (I) [los compuestos específicos se enumeran en las reivindicaciones].

45

50

55



(I)

en donde;

60

Q es C=O;

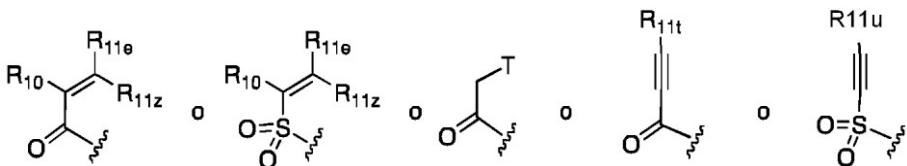
Ar1 es un anillo aromático o heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo bicíclico aromático o heteroaromático que tiene de 8 a 12 átomos, incluyendo hasta cuatro heteroátomos elegidos de N, O y S, en una disposición químicamente estable, opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes R2;

X es un enlace;

Y es metilidilo;

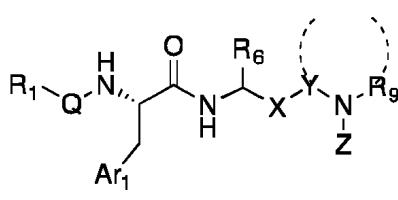
65

Z es



- R₁ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilmetileno C₃₋₆, NHMe, N(Me)₂, NHEt, NH-ciclopropilo, OMe, OEt, O-ciclopropilo;
- 10 R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halo, CN, N₃, CF₃, NO₂, H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₄₋₇, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido, OR₅, NR₃R₄, COOR₅, CONR₃R₄;
- 15 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₆, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆ cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cuatro a siete miembros, incluyendo opcionalmente cualquier combinación químicamente estable de uno a tres O, C=O, NR₅ y S;
- 20 R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, CF₃, CHF₂, alquilo C₁₋₆, alilo, propargilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, oxo, tio, tiona, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo y heteroarilo;
- 25 R₆ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, alquilarilo C₁₋₆, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, bicicloalquilo C₅₋₁₀ y alquilo C₁₋₆-bicicloalquilo C₅₋₁₀;
- 30 R₉ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₆ sustituido, alquinilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido o heterocicloalquilo C₄₋₇;
- 35 R₁₀ es H, CH₂NR₃R₄, (CH₂)₂NR₃R₄ donde R₃ y R₄ son independientemente metilo o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros en donde el átomo del anillo en la posición 4 es O, CN o R₁₂;
- 40 R_{11e} es H, o CH₂NR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son independientemente metilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros que incluye opcionalmente un NMe en la posición 4;
- R_{11z} es H;
- 45 o R₁₀ y R_{11e} pueden tomarse junto con los átomos sp² C a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado de 6 átomos, el átomo del anillo en la posición 2 siendo NMe,
- R_{11t} es CH₂NR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son independientemente metilo;
- R_{11u} es H;
- R₁₂ es H o metilo;
- T es Cl;
- o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Algunos de dichos compuestos específicos se encuentran dentro de la fórmula (I)



- 60 en donde;
- Q es C=O;
- An es un anillo aromático o heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo bicíclico aromático o heteroaromático que tiene de 8 a 12 átomos, incluyendo hasta cuatro heteroátomos elegidos de N, O y S, en una

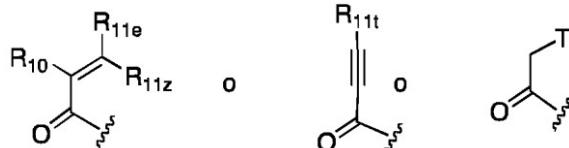
disposición químicamente estable, opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes R₂;

X es un enlace;

Y es metilidilo;

Z es

5



10

R₁ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilmetileno C₃₋₆, NHMe, N(Me)₂, NHEt, NH-ciclopropilo, OMe, OEt, O-ciclopropilo;

15

R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halo, CN, N₃, CF₃, NO₂, H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₄₋₇, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido, OR₅, NR₃R₄, COOR₅, CONR₃R₄;

20

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₆, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆ cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cuatro a siete miembros, incluyendo opcionalmente cualquier combinación químicamente estable de uno a tres O, C=O, NR₅ y S;

25

R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, CF₃, CHF₂, alquilo C₁₋₆, alilo, propargilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, oxo, tio, tiona, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo y heteroarilo;

30

R₆ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, alquilarilo C₁₋₆, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, bicicloalquilo C₅₋₁₀ y alquilo C₁₋₆-bicicloalquilo C₅₋₁₀;

35

R₉ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₆ sustituido, alquinilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido o heterocicloalquilo C₄₋₇;

40

R₁₀ es H, CH₂NR₃R₄, (CH₂)₂NR₃R₄ donde R₃ y R₄ son independientemente metilo o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros en donde el átomo del anillo en la posición 4 es O, CN o R₁₂;

R_{11e} es H, o CH₂NR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son independientemente metilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros que incluye opcionalmente un NMe en la posición 4;

R_{11z} es H;

o R₁₀ y R_{11e} pueden tomarse junto con los átomos sp² C a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado de 6 átomos, el átomo del anillo en la posición 2 siendo NMe,

R_{11t} es CH₂NR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son independientemente metilo;

R₁₂ es H o metilo;

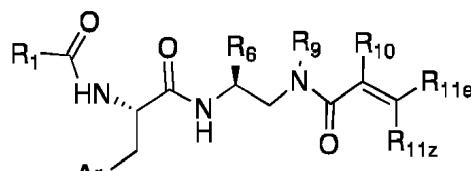
T es Cl;

50

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ciertos de dichos compuestos específicos se encuentran dentro de la Fórmula (II)

55



60

(II)

en donde:

65

Ar₁ es un anillo aromático o heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo bicíclico aromático o heteroaromático que tiene de 8 a 12 átomos, incluyendo hasta cuatro heteroátomos elegidos de N, O y S, en una disposición químicamente estable, opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes R₂;

5 R₁ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilmetileno C₃₋₆, NHMe, N(Me)₂, NHEt, NH-ciclopropilo, OMe, OEt, O-ciclopropilo;

10 R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halo, CN, N₃, CF₃, NO₂, H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₄₋₇, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido, OR₅, NR₃R₄, COOR₅, CONR₃R₄;

15 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₆, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆ cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cuatro a siete miembros, incluyendo opcionalmente cualquier combinación químicamente estable de uno a tres O, C=O, NR₅ y S;

20 R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, CF₃, CHF₂, alquilo C₁₋₆, alilo, propargilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, oxo, tio, tiono, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo y heteroarilo;

25 R₆ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, alquilarilo C₁₋₆, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, bicicloalquilo C₅₋₁₀ y alquilo C₁₋₆-bicicloalquilo C₅₋₁₀;

30 R₉ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₆ sustituido, alquinilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido o heterocicloalquilo C₄₋₇;

35 R₁₀ es H, CH₂NR₃R₄, (CH₂)₂NR₃R₄ donde R₃ y R₄ son independientemente metilo o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros en donde el átomo del anillo en la posición 4 es O, CN o R₁₂;

40 R_{11e} es H, o CH₂NR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son independientemente metilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros que incluye opcionalmente un NMe en la posición 4;

45 R_{11z} es H;

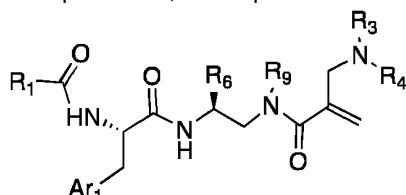
o R₁₀ y R_{11e} pueden tomarse junto con los átomos sp² C a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado de 6 átomos, el átomo del anillo en la posición 2 siendo NMe,

50 R_{11i} es CH₂NR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son independientemente metilo;

R₁₂ es H o metilo;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 En algunas realizaciones altamente preferidas, el compuesto es de Fórmula (III)



65

(III)

en donde:

5 An es un anillo aromático o heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo bicíclico aromático o heteroaromático que tiene de 8 a 12 átomos, incluyendo hasta cuatro heteroátomos elegidos de N, O y S, en una disposición químicamente estable, opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes R₂;

10 R₁ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilmetileno C₃₋₆, NHMe, N(Me)₂, NHEt, NH-ciclopropilo, OMe, OEt, O-ciclopropilo;

15 R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halo, CN, N₃, CF₃, NO₂, H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₄₋₇, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido, OR₅, NR₃R₄, COOR₅, CONR₃R₄;

20 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₆, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆ cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cuatro a siete miembros, incluyendo opcionalmente cualquier combinación químicamente estable de uno a tres O, C=O, NR₅ y S;

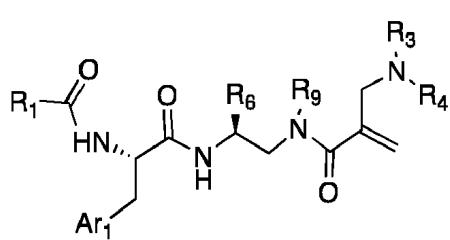
25 R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, CF₃, CHF₂, alquilo C₁₋₆, alilo, propargilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, oxo, tio, tiona, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo y heteroarilo;

30 R₆ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, alquilarilo C₁₋₆, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, bicicloalquilo C₅₋₁₀ y alquilo C₁₋₆-bicicloalquilo C₅₋₁₀;

35 R₉ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₆ sustituido, alquinilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido o heterocicloalquilo C₄₋₇;

40 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 En algunas realizaciones más altamente preferidas, el compuesto es de Fórmula (III)



en donde:

55 Ar₁ es benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, naft-2-ilo, 4-metil-5-feniltiazol, 4-metil-5-feniloxazol e imidazo[1,2-a]pirid-2-ilo, por lo que cada anillo aromático de 6 miembros puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes R₂ seleccionados de alquilo inferior C₁₋₆, CF₃ y halógeno;

60 R₁ es metilo, etilo, metilamino, ciclopropilo, isopropilo o n-propilo;

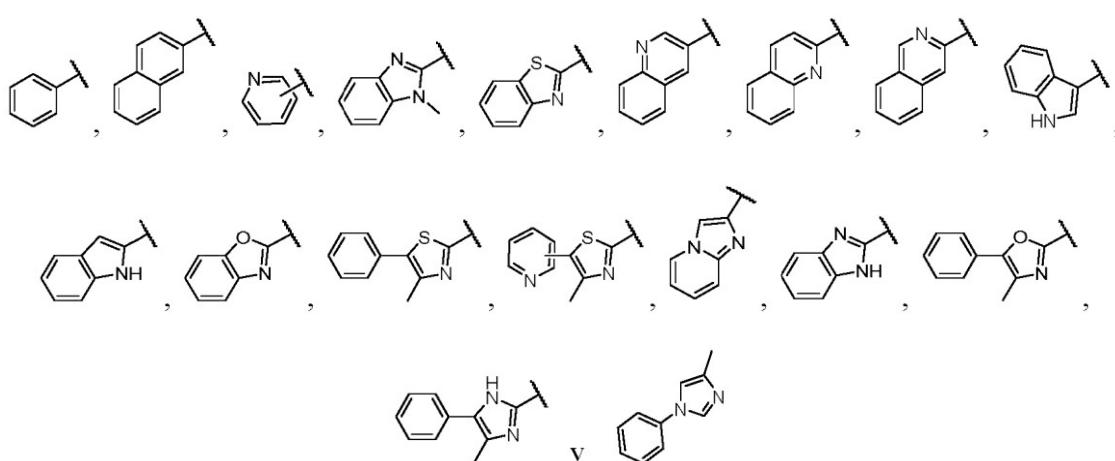
65 R₃ y R₄, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₄₋₇, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cuatro a siete miembros, que incluye opcionalmente cualquier combinación químicamente estable de uno a tres O, C=O, NR₅ y S;

R₅ es alquilo C₁₋₄, acilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₂-alquilo C₂₋₄, oxetan-3-ilo, oxolan-3-ilo, oxan-4-ilo, N-metilazetidin-3-ilo, N-metilpirrolidin-3-ilo o N-metilpiperidin-4-ilo;

5 R_6 es bencilo, isopropilo, $[R]$ - o $[S]$ -2-butilo, 3-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, cippentilmetilo, 4-tetrahidrofuranilo o isopropilo;

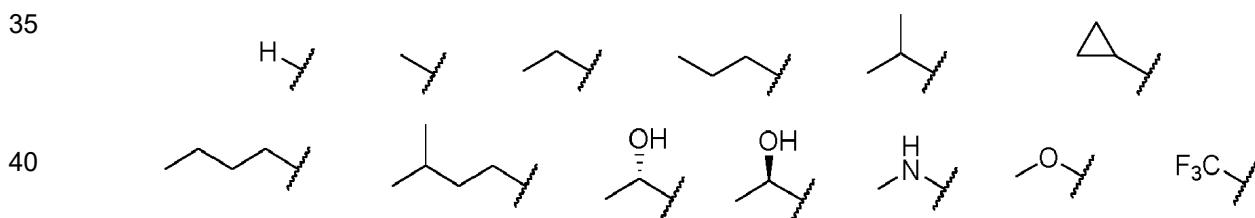
R₉ es H, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₂-alquilo C₂₋₄, oxetan-3-ilo, oxolan-3-ilo, oxan-4-ilo, N-metilazetidin-3-ilo, N-metilpirrolidin-3-ilo o N-metilpiperidin-4-ilo;

En algunas realizaciones preferidas, Ar_1 puede ser, pero no se limita a

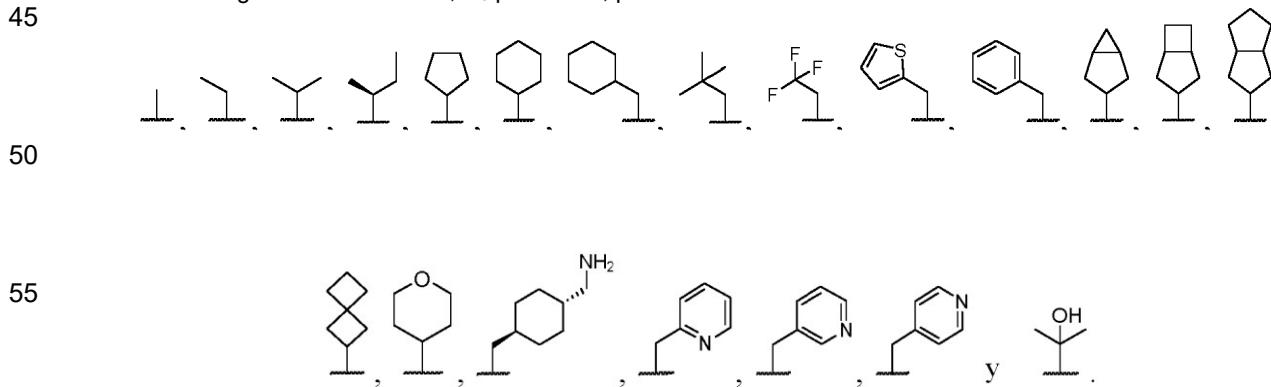


Los ejemplos anteriores ilustran realizaciones que tienen un único sustituyente R_2 , se entiende que los grupos Ar_1 pueden estar libres de un sustituyente R_2 o contener de uno a cuatro sustituyentes R_2 .

En algunas realizaciones, R_1 puede ser, pero no se limita a,



En algunas realizaciones, R_6 puede ser, pero no se limita a



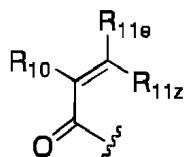
En algunas realizaciones, R_9 puede ser H

En algunas realizaciones, X puede ser un enlace.

En algunas realizaciones, Y puede ser metilidilo.

En algunas realizaciones Z puede ser

5



10

Ciertos compuestos reivindicados entran dentro de la Fórmula (1):

15

Ar₁ se selecciona de 2-benzotienilo, 2-naftilo, 2-benzoxazolilo, 2-imidazo[1,2-a]piridinilo o 4-metil-5-(3-halofenil)taiazol-2-ilo, en donde hay uno o sustituyentes R₂ en el anillo B del biciclo, seleccionados del grupo cloro, bromo, metilo, CF₃, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

15

R₁ se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metilamino y metoxi.

R₆ se selecciona de [S]-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-tetrahidropiranilo, bencilo, ciclohexilmetilo, 2-, 3- y 4-piridilmetileno y trans-4-aminometilciclohexilmethileno.

20

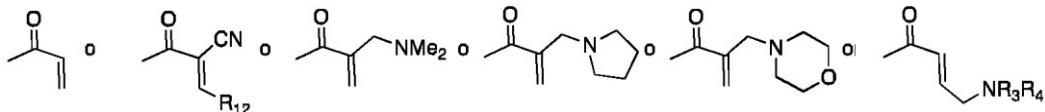
X es un enlace.

20

Y es CH₂.

Z es

25



30

R₃ y R₄ son independientemente metilo o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros que incluye opcionalmente un NMe en la posición 4.

30

R₁₂ es H.

Ciertos compuestos reivindicados entran dentro de la Fórmula (I):

35

An es benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,5-a]piridin-2-ilo o 5-feniltiazol-2-ilo o 2-naftilo.

35

R₁ es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o metilamino.

en donde hay uno o R₂ sustituyentes en el anillo B del biciclo, seleccionados del grupo cloro, bromo, metilo, CF₃, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

R₆ es ciclopentilo, ciclohexilo, 4-tetrahidropiranilo, [S]-2-butilo, bencilo, 3-tetrahidrofuranilo, ciclohexilmetilo.

40

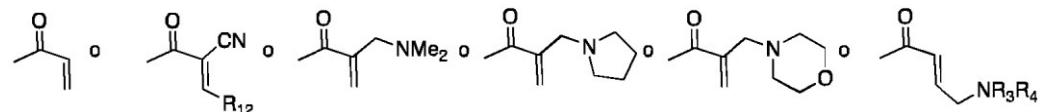
X es un enlace;

40

Y es CH₂;

Z es

45



50

R₃ y R₄ son independientemente metilo o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de seis miembros que incluye opcionalmente un NMe en la posición 4.

50

R₁₂ es H.

55

Los compuestos de fórmula (I) inhiben DCN1 y son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones. En particular, los compuestos de fórmula estructural (I) se usan en métodos para tratar una enfermedad o afección en la que la inhibición de DCN1 proporciona un beneficio, por ejemplo, enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, incluyendo cánceres, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, lesión pulmonar aguda, enfermedades autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación y esclerosis múltiple. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) a un individuo con necesidad de ello. Los presentes métodos también abarcan administrar un segundo agente terapéutico al individuo además del compuesto de fórmula estructural (I). El segundo agente terapéutico se selecciona de fármacos que son útiles para tratar la enfermedad o afección que afege al individuo con necesidad de ellos, por ejemplo, un agente quimioterapéutico y/o radiación que se sabe que es útil para tratar un cáncer particular.

65

Como se usa en la presente, el término "halo" se define como que abarca fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxi" se define como -OH.

El término "alcoxi" se define como -OR, en donde R es alquilo.

5 El término "amino" se define como -NH₂, y el término "alquilamino" y "dialquilamino" se definen como -NR₂, en donde por lo menos un R es alquilo y el segundo R es alquilo o hidrógeno.

El término "nitro" se define como -NO₂.

10 El término "ciano" se define como -CN.

El término "trifluorometilo" se define como -CF₃.

15 El término "trifluorometoxi" se define como -OCF₃.

El término "azido" se define como -N₃.

El término "carboxilo" se define como -CO₂R, donde R es H o alquilo.

20 El término "carbamoílo" se define como -CON(R)₂, en donde R, independientemente, es H o alquilo.

El término "alquiltio" se define como -SR, en donde R es alquilo.

25 El término "alquilsulfinilo" se define como -S(O)R, en donde R es alquilo.

El término "alquilsulfonilo" se define como -S(O₂)R, en donde R es alquilo.

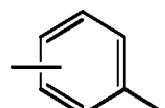
El término "alquilsulfonamido" se define como -S(O₂)NHR, en donde R es alquilo.

30 El término "alquilsulfamoílo" se define como -NHS(O₂)R, en donde R es alquilo.

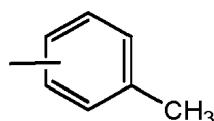
El término "alilo" se define como CH₂=CHCH₂-.

35 El término "proparilo" se define como CH= CCH₂-.

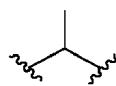
Como se usa en la presente, grupos como



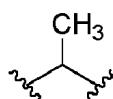
es una abreviatura de



50 y



es una abreviatura de



60 65 El alquilo inferior es alquilo C₁₋₆, ya sea de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, [R]- o [S]-isobutilo, t-butilo, n-pentilo, [R]- o [S]-2-pentilo, 3 pentilo, [R]- o [S]-3-metilbut-2-ilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, [R]- o [S]-2-hexilo, [R]- o [S]-3-hexilo, [R]- o [S]-2-metilpent-1-ilo, [R]- o [S]-2-metilpent-3-ilo, [R]- o [S]-4-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, [RR]-, [RS]-, [SR]- o [SS]-3-metilpent-2-ilo, [R]- o [S]-3-metilpent-1-ilo, 4-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 2,2-dimetilbut-1-ilo, 3, 3-dimetilbut-1-ilo, [R]- o [S]-3,3-dimetilbut-2-ilo, o [R]- o [S]-2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo.

El alquenilo inferior es alquenilo C₂₋₆, ya sea de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen etenilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, E- y Z-but-1-en-1-ilo, E- o Z-but-2-en-1-ilo, but-3-en-1-ilo, [R]- o [S]-but-3-en-2-ilo, E- o Z-but-2-en-2-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, E- o Z-pent-1-en-1-ilo, E- o Z-pent-2-en-1-ilo, E- o Z-pent-2-en-2-ilo, E- o Z-pent-2-en-3-ilo, E- o Z-pent-3-en-1-ilo, [R]- o [S]-E- o [R]- o [S]-Z-pent-3-en-2-ilo, pent-4-en-1-ilo, [R]- o [S]-pent-1-en-3-ilo, [R]- o [S]-pent-4-en-2-ilo, E- o Z-2-metilbut-1-en-1-ilo, [R]- o [S]-2-metilbut-3-en-1-ilo, 2-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-1-en-2-ilo, [R]- o [S]-3-metilbut-1-en-1-ilo, [R]- o [S]-2-metilbut-2-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-2-ilo, [R]- o [S]-3-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-3-en-1-ilo, 2-etylprop-2-en-1-ilo, E- o Z-hex-1-en-1-ilo, hex-1-en-2-ilo, [R]- o [S]-hex-1-en-3-ilo, [R]- o [S]-hex-5-en-3-ilo, [R]- o [S]-hex-5-en-2-ilo, hex-5-en-1-ilo, E- o Z-hex-2-en-1-ilo, E- o Z-hex-2-en-2-ilo, E- o Z-hex-2-en-3-ilo, [R]- o [S]-E- o [R]- o [S]-Z-hex-4-en-3-ilo, [R]- o [S]-E- o [R]- o [S]-Z-hex-4-en-2-ilo, E- o Z-hex-4-en-1-ilo, E- o Z-hex-3-en-1-ilo, [R]- o [S]-E- o [R]- o [S]-Z-hex-3-en-2-ilo, E- o Z-hex-3-en-3-ilo, E- o Z-2-metilpent-1-en-1-ilo, 2-propilprop-2-en-1-ilo, [R]- o [S]-2-metilpent-1-en-3-ilo, [R]- o [S]-4-metilpent-4-en-2-ilo, 4-metilpent-4-en-1-ilo, E- o Z-2-metilpent-2-en-1-ilo, 2-metilpent-2-en-3-ilo, [R]- o [S]-4-metilpent-3-en-2-ilo, 4-metilpent-3-en-1-ilo, [R]- o [S]-E- o [R]- o [S]-Z-2-metilpent-2-en-1-ilo, E- o Z-2-metilpent-3-en-2-ilo, E- o Z-2-metilpent-3-en-3-ilo, E- o Z-4-metilpent-2-en-2-ilo, E- o Z-4-metilpent-2-en-1-ilo, [R]- o [S]-2-metilpent-4-en-1-ilo, [R]- o [S]-4-metilpent-1-en-3-ilo, E- o Z-4-metilpent-1-en-1-ilo, 2-metilpent-4-en-2-ilo, 4-metilpent-1-en-2-ilo, E- o Z-3,3-dimetilbut-1-en-1-ilo, 3,3-dimetilbut-1-en-2-ilo, 2,2-dimetilbut-3-en-1-ilo, E- o Z-2,3-dimetilbut-1-en-1-ilo, 2,3-dimetilbut-3-en-2-ilo, [R]- o [S]-2,3-dimetilbut-3-en-1-ilo, 2-(1metiletil)prop-2-en-1-ilo, o 2,3-dimetilbit-2-en-1-ilo.

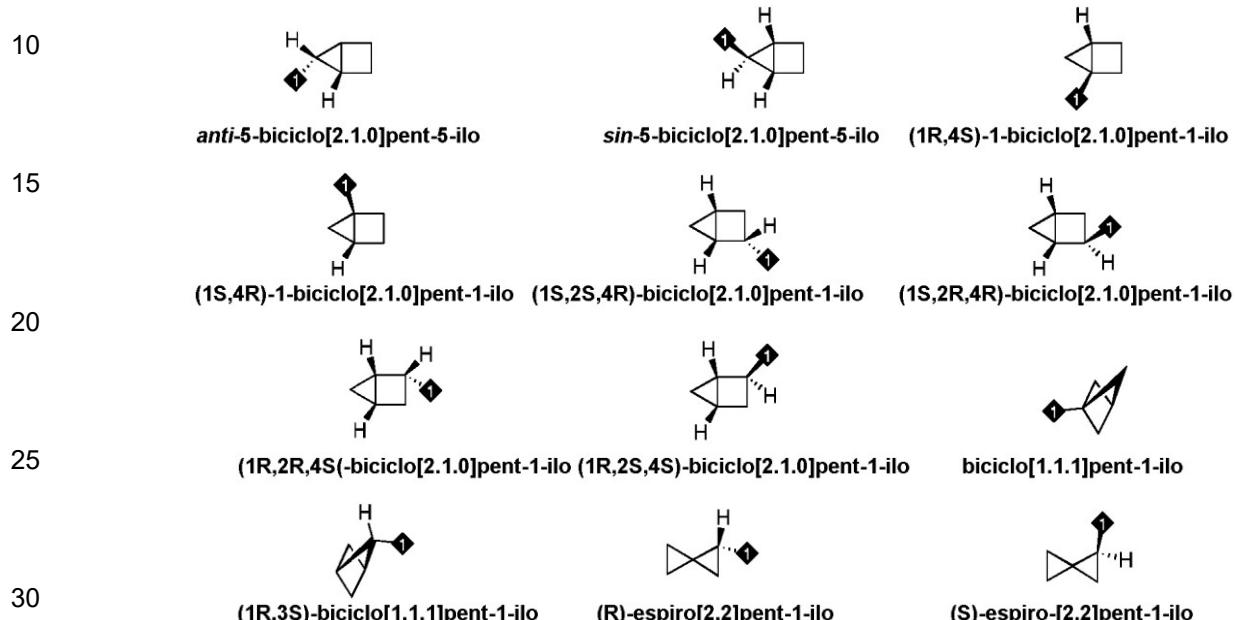
Alquinilo inferior es alquinilo C₂₋₆, ya sea de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen etilnilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-1-ilo, [R]- o [S]-but-3-in-2-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-metilbut-3-in-3-ilo, [R]- o [S]-2-metilbut-3-in-1-ilo, hex-1-in-1-ilo, [R]- o [S]- hex-1-in-3-ilo, [R]- o [S]- hex-5-in-3-ilo, [R]- o [S]-hex-5-in-2-ilo, hex-5-in-1-ilo, hex-2-in-1-ilo, [R]- o [S]- hex-4-in-3-ilo, [R]- o [S]- hex-4-in-2-ilo, hex-4-in-1-ilo, hex-3-in-1-ilo, [R]- o [S]- hex-3-in-2-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, [R]- o [S]-4-metilpent-1-in-3-ilo, 2-metilpent-4-in-2-ilo, [R]- o [S]-2-metilpent-4-in-1-ilo, [R]- o [S]-3-metilpent-1-in-1-ilo, [R]- o [S]-3-metilpent-1-in-3-ilo, [RR]-, [RS]-, [SR]- o [SS]-3-metilpent-4-in-2-ilo, [R]- o [S]-3-metilpent-4-in-1-ilo, [R]- o [S]-2-ethylbut-3-in-1-ilo, 3,3-dimetilbut-1-in-1-ilo, o 3,3-dimetilbut-3-in-1-il.

El cicloalquilo inferior es cicloalquilo C₃₋₈. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El cicloalquenilo inferior es cicloalquenilo C₄₋₈. Los ejemplos incluyen ciclobut-1-en-1-ilo, [R]- o [S]-ciclobut-2-en-1-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, [R]- o [S]- ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopent-3-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, [R]- o [S]-ciclohex-2-en-1-ilo, [R]- o [S]-ciclohex-3-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, [R]- o [S]-ciclohept-2-en-1-ilo, [R]- o [S]-ciclohept-3-en-1-ilo, ciclohept-4-en-1-ilo, ciclooct-1-en-1-ilo, [R]- o [S]-ciclooct-2-en-1-ilo, [R]- o [S]-ciclooct-3-en-1-ilo, y [R]- o [S]-ciclooct-4-en-1-ilo,

dióxido, 1,5,2-ditiazocano-1,1,5,5-tetróxido, 1,3,6-tritiocano-6,6-dióxido, 1,3,6-tritiocano-1,1-dióxido, 1,3,6-tritiocano-1,1,3,3-tetróxido, 1,3,6-tritiocano-1,1,6,6-tetróxido y 1,3,6-tritiocano-1,1,3,3,6,6-hexóxido.

5 Los bicicloalquilos son estructuras bicíclicas de 5 a 12 átomos de carbono, cuyos dos anillos pueden tener uniones fusionadas, puenteadas o espiro. Todos los diastereoisómeros y enantiómeros químicamente viables están incluidos en la definición, como se ilustra a continuación para el biciclo[2.1.0]pentilo, donde el punto de unión está marcado con 1.



Heterobiciclo incluye las estructuras definidas para bicicloalquilo, donde entre uno y cuatro átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos, elegidos de O, NR₅ y S(O)_x, con la condición de que las especies obedezcan las leyes de valencia y sean químicamente estables, y con la condición adicional de que no se coloquen heteroátomos en anillos de tres miembros, o se coloque más de un heteroátomo en un anillo de cuatro miembros, al menos que se indique explícitamente. Los anillos pueden estar enlazados en cualquier posición permitida por las leyes de valencia, incluyendo los heteroátomos N, N⁺ y SIV o SVI.

40 Arilo es fenilo, indenilo, indenilo, naftilo, azulenilo, fluorenilo, antracenilo, fenantrenilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes elegidos independientemente de halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, OH, alcoxi inferior, aciloxi inferior, amino, acilamino inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, S(O)xalquilo inferior, trifluorometilo, carbaldehído, carboxi, carboxialquilo inferior carboxamido, carboxamidoalquilo inferior y carboxamidodialquilo inferior.

Heteroarilo es pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, furano, oxazol, isoxazol, tiofeno, tiazol, isotiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-tdiazol, 1,2,4-tdiazol, 1,2,5-tdiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina o 1,2,4,5-tetrazina.

50 Policicloheteroarilo es un sistema de anillo aromático bicíclico o tricíclico fusionado de 8 a 12 átomos, por lo menos uno de los cuales pero no más de cinco (para bicíclicos), o siete (para tricíclicos) debe ser O, N, NR o S. Tales anillos policíclicos pueden incluir pirrolo[2,3-b]pirrolo, pirrolo[3,2-b]pirrolo, pirrolo[2,3-c]pirrolo, pirrolo[3,4-c]pirrolo, pirrolo[2,3-b]furan, pirrolo[3,2-b]furan, pirrolo[3,4-b]furan, pirrolo[2,3-c]furan, pirrolo[3,4-c]furan, pirrolo[2,3-b]tiofeno, pirrolo[3,4-b]tiofeno, pirrolo[3,2-b]tiofeno, pirrolo[2,3-c] tiofeno, pirrolo[3,4-c] tiofeno, furano[2,3-b]furan, furano[3,2-b]furan, furano[2,3-c]furan, furano[3,4-c]furan, furano[2,3-b]tiofeno, furano[3,4-b]tiofeno, furano[3,2-b]tiofeno, furano[2,3-c] tiofeno, furano[3,4-c] tiofeno, tieno[2,3-b]tiofeno, tieno[3,2-b]tiofeno, tieno[2,3-c]tiofeno, tieno[3,4-c]tiofeno, pirrolo[2,3-c]pirazol, pirrolo[3,2-c]pirazol, pirrolo[3,4-c]pirazol, furano[2,3-c]pirazol, furano[3,2-c]pirazol, furrolo[3,4-d]pirazol, tieno[2,3-c]pirazol, tieno[3,2-c]pirazol, tieno[3,4-c]pirazol, pirrolo[2,3-d]imidazol, pirrolo[3,4-d]imidazol, furano[2,3-d]imidazol, furano[3,4-d]imidazol, tieno[2,3-d]imidazol, tieno[3,4-d]imidazol, pirrolo[2,3-d]-1,2,3-triazol, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazol, furano[2,3-d]-1,2,3-triazol, furano[3,4-d]-1,2,3-triazol, tieno[2,3-d]-1,2,3-triazol, tieno[3,4-d]-1,2,3-triazol, pirrolo[3,2-d]isoxazol, pirrolo[2,3-c]isoxazol, pirrolo[3,4-d]isoxazol, pirrolo[2,3-d]isoxazol, pirrolo[3,2-c]isoxazol, furano[3,2-d]isoxazol, furano[2,3-c]isoxazol, furano[3,4-d]isoxazol, furano[3,4-c]isoxazol, furano[2,3-d]isoxazol, furano[3,2-c]isoxazol, tieno[3,2-d]isoxazol, tieno[2,3-c]isoxazol, tieno[3,4-d]isoxazol, tieno[3,4-c]isoxazol, tieno[2,3-d]isoxazol, tieno[3,2-c]isoxazol, pirrolo[3,2-

5 triazolo[3,4-f]-1,2,4-triazina, 1,2,4-triazolo[4,3-d]-1,2,4-triazina, 1,2,4-triazolo[1,5-d]-1,2,4-triazina, 1,2,3-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina, 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina, 1,2,4-triazolo[4,3-a]-1,3,5-triazina, 1,2,4-triazolo[3,4-c]-1,2,4-triazina, 1,2,4-triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazina, 1,2,3-triazolo[4,5-c]piridazina, 1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina, 1,2,3-triazolo[4,5-b]pirazina, 1,2,3-triazolo[4,5-d]piridazina, 1,2,3-tdiazolo[4,5-d]piridazina, 1,2,3-tdiazolo[4,5-d]pirimidina, 1,2,3-tdiazolo[5,4-d]pirimidina, 1,2,5-tdiazolo[3,4-d]pirimidina, 1,2,5-oxadiazolo[3,4-d]pirimidina, 1,2,5-oxadiazolo[3,4-d]piridazina, 1,2,5-tdiazolo[3,4-d]piridazina, 1,2,5-oxadiazolo[3,4-d]pirazina, 1,2,5-tdiazolo[3,4-d]pirazina, 10 pirazolo[3,4-d]-1,2,3-triazina, pirazolo[4,3-e]-1,2,4-triazina, pirazolo[3,4-e]-1,2,4-triazina, pirazolo[4,3-d]-1,2,3-triazina, imidazo[4,5-d]-1,2,3-triazina, imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazina, oxazolo[4,5-e]-1,2,4-triazina, oxazolo[5,4-e]-1,2,4-triazina, oxazolo[4,5-d]-1,2,3-triazina, tiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazina, tiazolo[5,4-d]-1,2,3-triazina, tiazolo[5,4-e]-1,2,4-triazina, tiazolo[4,5-e]-1,2,4-triazina, isotiazolo[4,5-d]-1,2,3-triazina, isoaxolo[4,5-d]-1,2,3-triazina, isoaxolo[5,4-d]-1,2,3-triazina, isoaxolo[4,5-e]-1,2,4-triazina, isoaxolo[4,3-d]-1,2,3-triazina, isotiazolo[4,3-d]-1,2,3-triazina, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, ftalazina, quinoxalina, 1,5-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,7-naftiridina, 1,8-naftiridina, 2,5-naftiridina, 2,6-naftiridina, 2,7-naftiridina, pirido[2,3-c]piridazina, pirido[3,4-c]piridazina, pirido[4,3-c]piridazina, pirido[3,2-c]piridazina, pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,4-d]pirimidina, pirido[4,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, pirido[2,3-d]piridazina, pirido[3,4-d]piridazina, pirido[2,3-b]pirazina, pirido[3,4-b]pirazina, piridazo[3,4-c]piridazina, piridazo[4,5-c]piridazina, piridazo[4,5-c]piridazina, pirimido[5,4-c]piridazina, pirimido[4,5-c]piridazina, pirazino[2,3-c]piridazina, pirimido[4,5-d]piridazina, pirazino[2,3-d]piridazina, pirimido[4,5-d]-1,2,3-triazina, pirimido[5,4-d]-1,2,3-triazina, pirimido[4,5-e]-1,2,4-triazina, pirimido[5,4-e]-1,2,4-triazina, y pirazino[2,3-e]-1,2,4-triazina. Los triciclos pueden elaborarse mediante una fusión 1,2 de fenilo, o cualquiera de los anillos de heteroarilo mencionados anteriormente, con dos átomos adyacentes que no forman puentes de cualquiera de los biciclos mencionados anteriormente, con la condición de que se obedezcan las reglas de valencia, el triciclo resultante sea una entidad aromática, y que el triciclo fusionado no contenga más de siete heteroátomos en total.

25 Todos los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclico, arilo, heteroarilo y alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alcoxi, oxo, aciloxi inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilitio, alquilsulfonilo, heterociclico, arilo, heteroarilo, con la condición de que ningún sustituyente enlazado a carbono pueda iterarse más de dos veces en total, y que los sustituyentes produzcan moléculas químicamente estables.

30 Se reivindican todos los estereoisómeros de los compuestos, excepto cuando se delinea una estereoquímica específica en un centro quiral.

También se reivindican todos los análogos en los que el hidrógeno se sustituye por deuterio.

35 Además, también se incluyen en la presente las sales de los compuestos de fórmula estructural (I) invención y pueden usarse en los métodos divulgados en la presente. La presente invención incluye además todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula estructural (I). La presente invención incluye tanto compuestos racémicos como isómeros ópticamente activos. Cuando se desea un compuesto de fórmula estructural (I) como enantiómero individual, puede obtenerse por resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica a partir de material de partida isoméricamente puro o mediante el uso de un reactivo auxiliar quirial, por ejemplo, ver Z Ma et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), páginas 883-888 (1997). La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede lograrse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Además, en situaciones en las que son posibles los tautómeros de los compuestos de fórmula estructural (I), se pretende que la presente invención incluya todas las formas tautoméricas de los compuestos.

50 Varios compuestos de la presente invención pueden existir como sales. En los métodos de la invención a menudo se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula estructural (I). Como se usa en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de fórmula estructural (I). Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto con un ácido o una base que tenga un contríon adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula estructural (I) pueden ser sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como nítrico, bórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y ácidos fosfóricos y orgánicos como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Los ejemplos no limitativos de sales de compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, 2-hidroxietanosulfonato, fosfato, hidrógeno fosfato, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bisulfato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, digluconato, glicerolfosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, succinato, fumarato, maleato, ascorbato, isetonato, salicilato, metanosulfonato, mesitlenosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato, undecanoato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, etanodisulfonato, sulfonato de benceno y p-toluenosulfonato. Además, los grupos amino disponibles presentes en los compuestos de la invención pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo,

laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. A la luz de lo anterior, cualquier referencia a compuestos de la presente invención que aparezca en la presente se pretende que incluya compuestos de fórmula estructural (I), así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los compuestos específicos de la presente invención y la afinidad de unión representativa a la proteína DCN1 incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen una estructura que se expone a continuación en la Tabla 1.

Ejemplo	Estructura	Afinidad de unión a DCN1 (IC ₅₀ , nM)
10 1		205
15 2		153
20 3		156
25 4		41.6
30 5		80.7
35 6		135
40 7		37.4
45 8		99.8

55

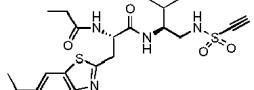
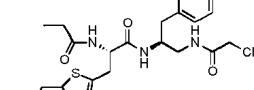
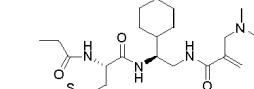
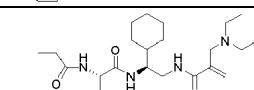
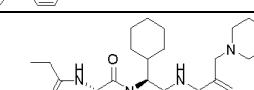
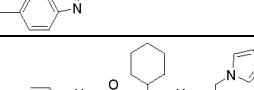
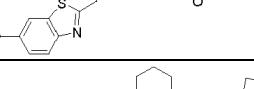
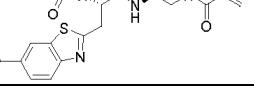
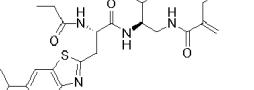
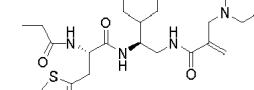
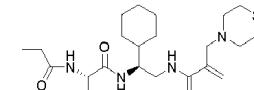
60

65

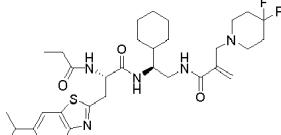
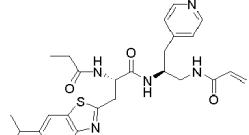
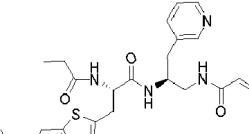
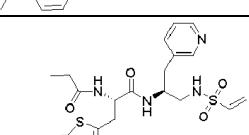
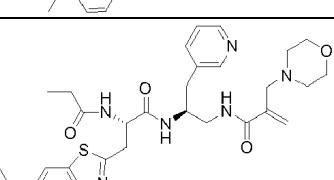
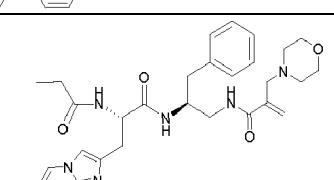
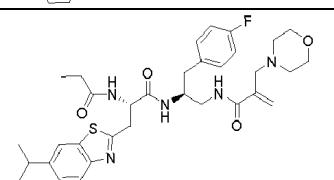
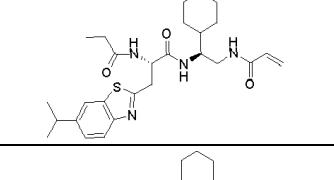
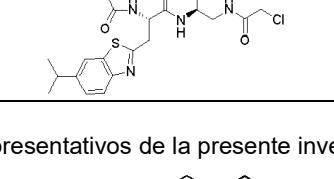
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Afinidad de unión a DCN1 (IC ₅₀ , nM)
5 9		66.5
10		ND
15 11		ND
20 12		292
25 13		ND
30 14		ND
35 15		ND
40 16		ND
45 17		ND
50 18		ND
55		
60		

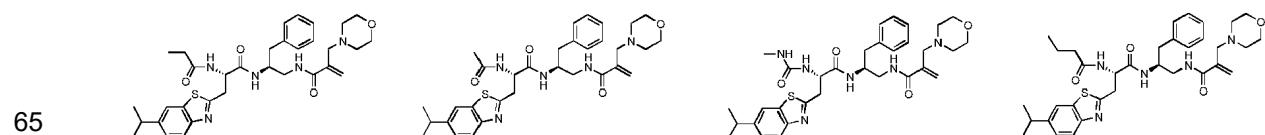
(continuación)

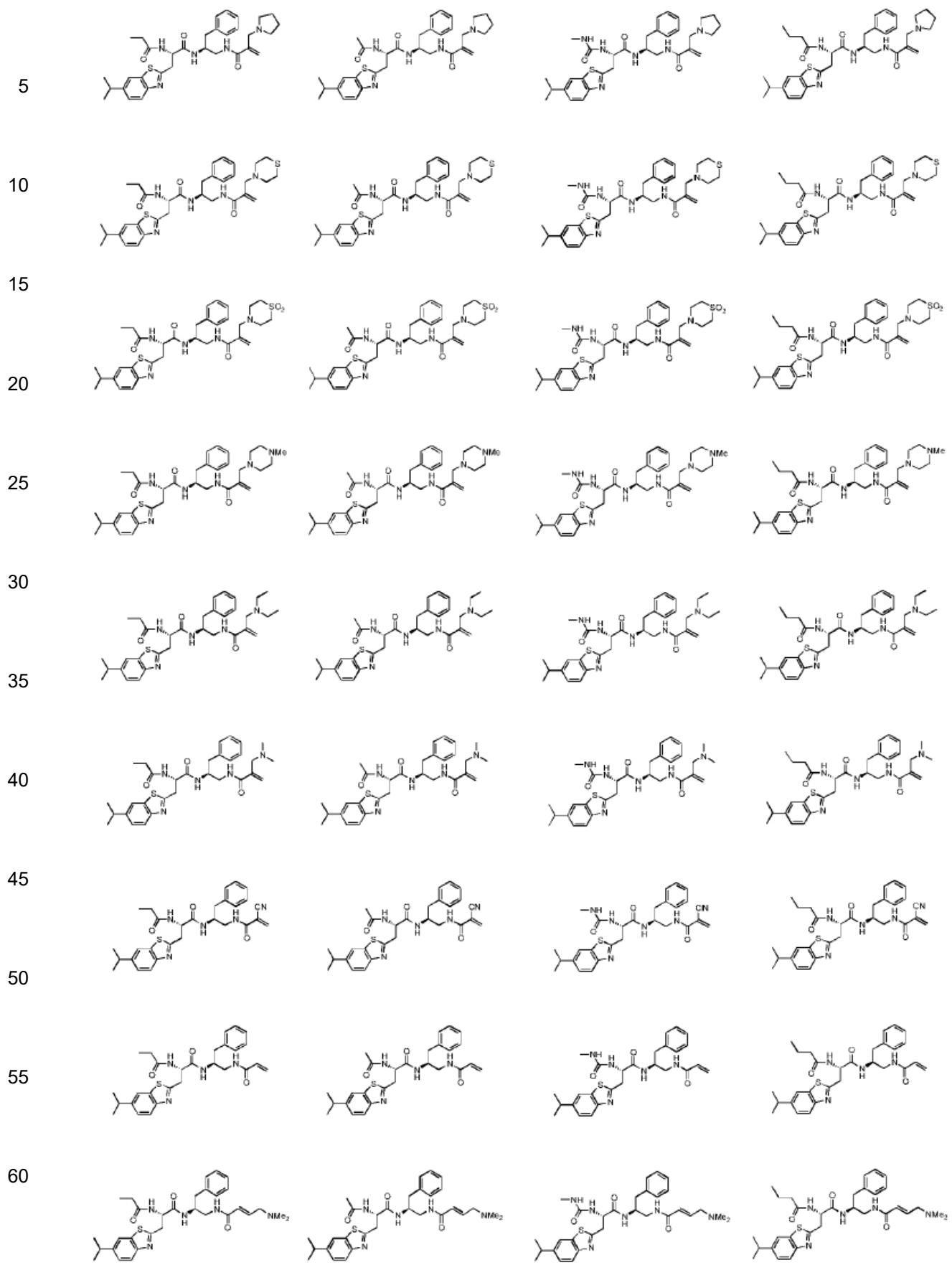
Ejemplo	Estructura	Afinidad de unión a DCN1 (IC ₅₀ , nM)	
5	19		ND
10	20		360
15	21		< 150
20	22		< 150
25	23		< 150
30	24		< 150
35	25		< 150
40	26		< 150
45	27		< 150
50	28		< 150
55	29		< 150
60			
65			

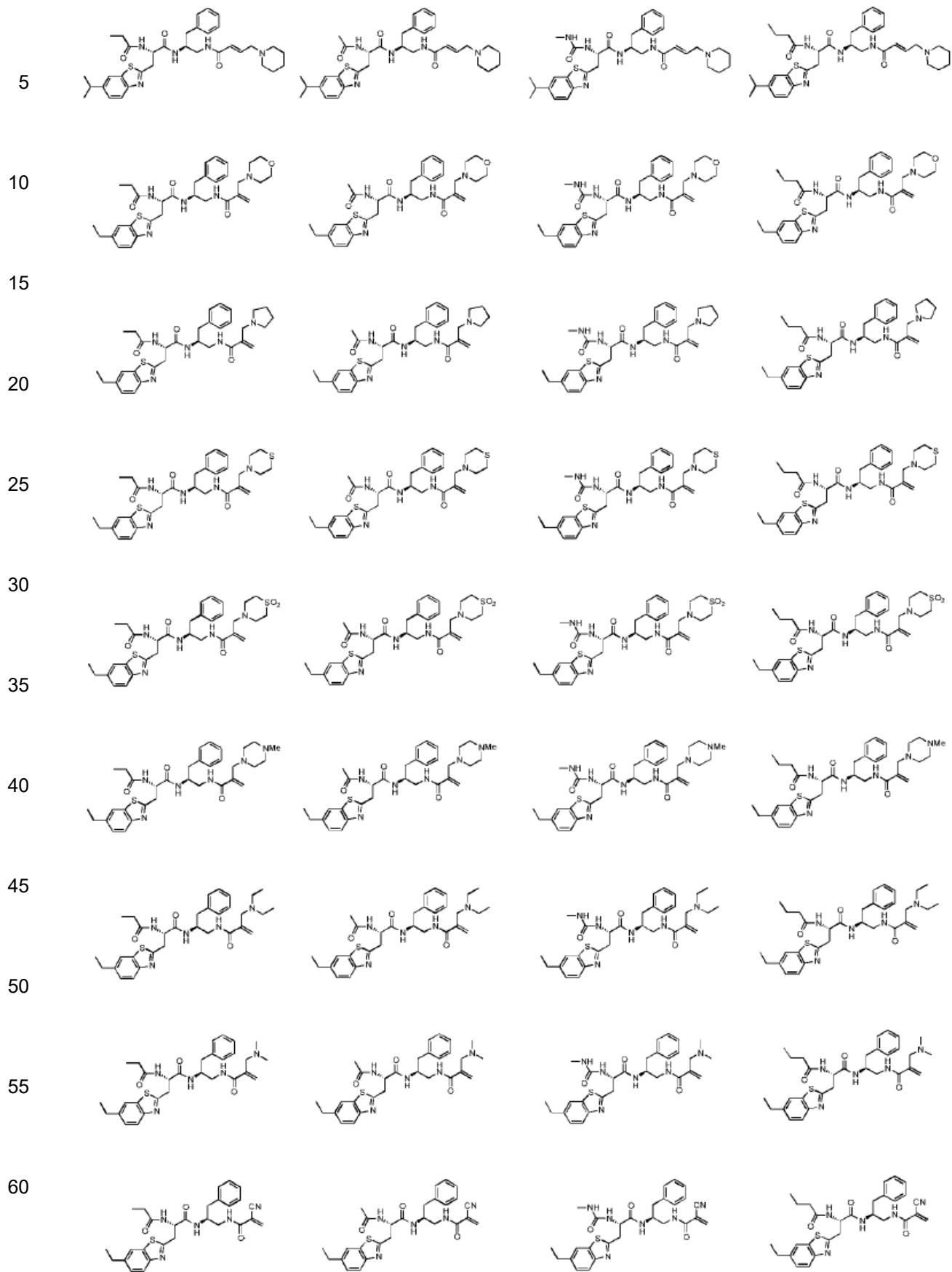
(continuación)

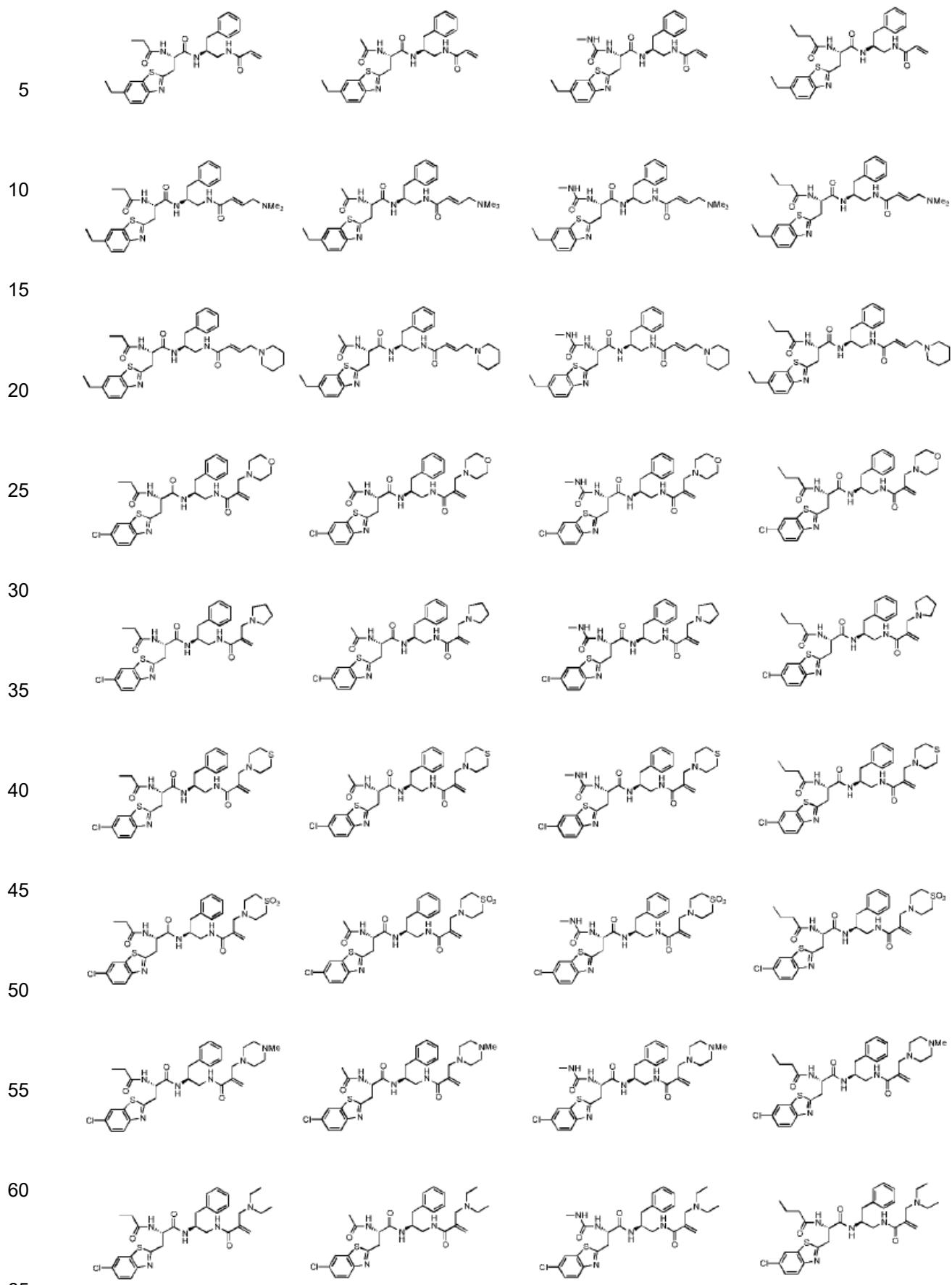
Ejemplo	Estructura	Afinidad de unión a DCN1 (IC ₅₀ , nM)	
5	30		< 150
10	31		< 150
15	32		< 150
20	33		< 150
25	34		< 150
30	35		< 300
35	36		< 150
40	37		< 200
45	38		< 150

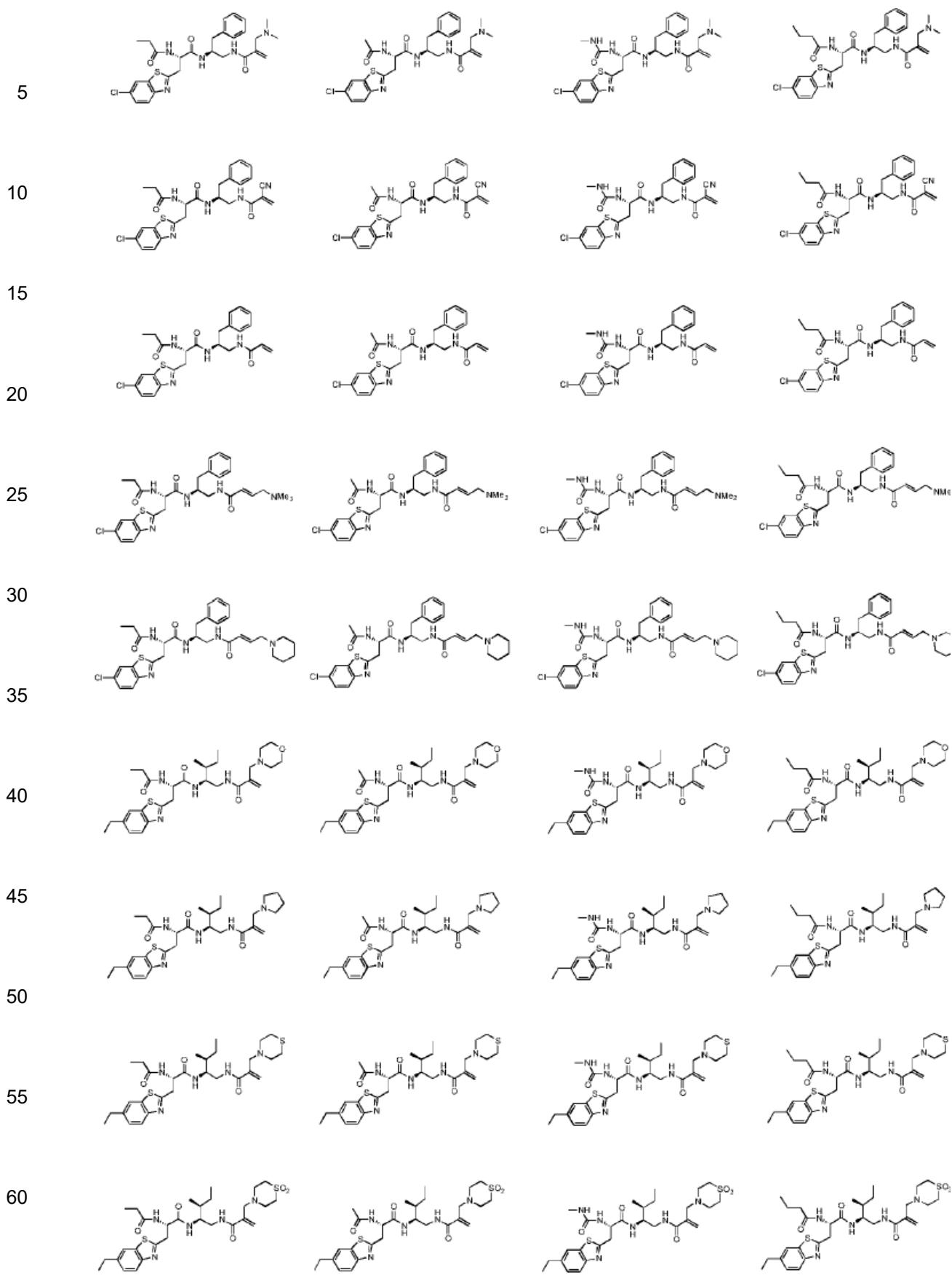
60 Los compuestos representativos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes.

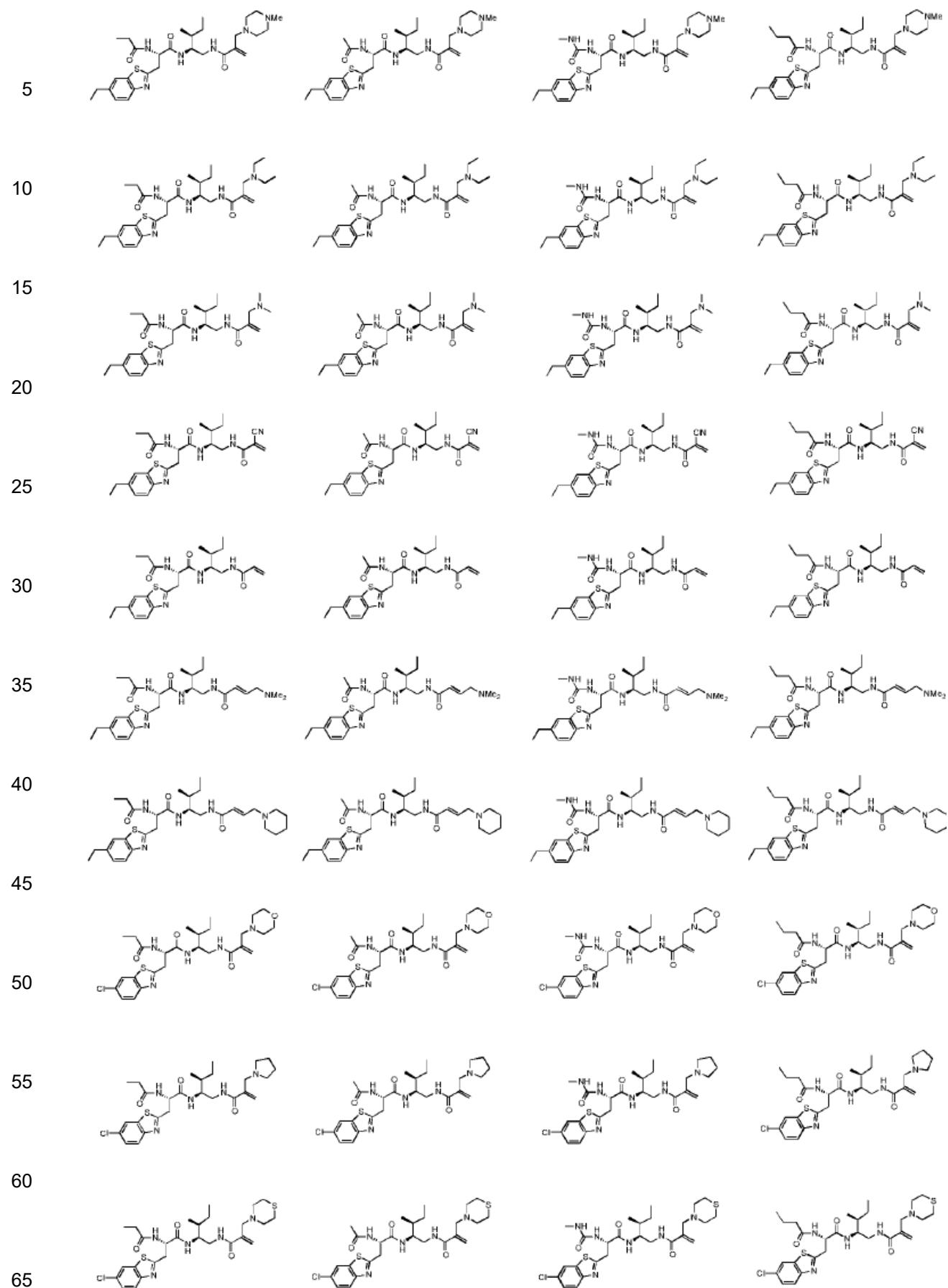


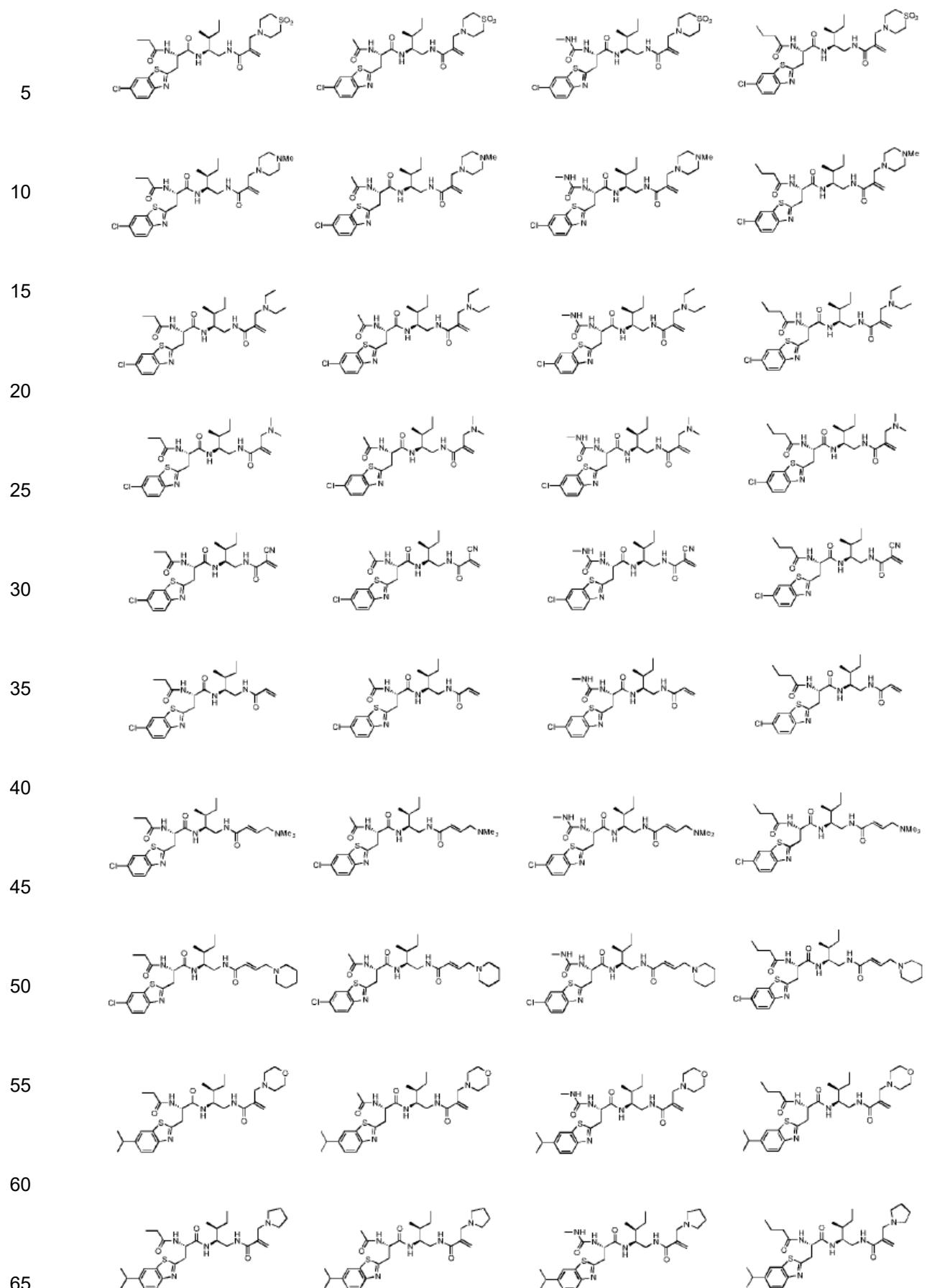


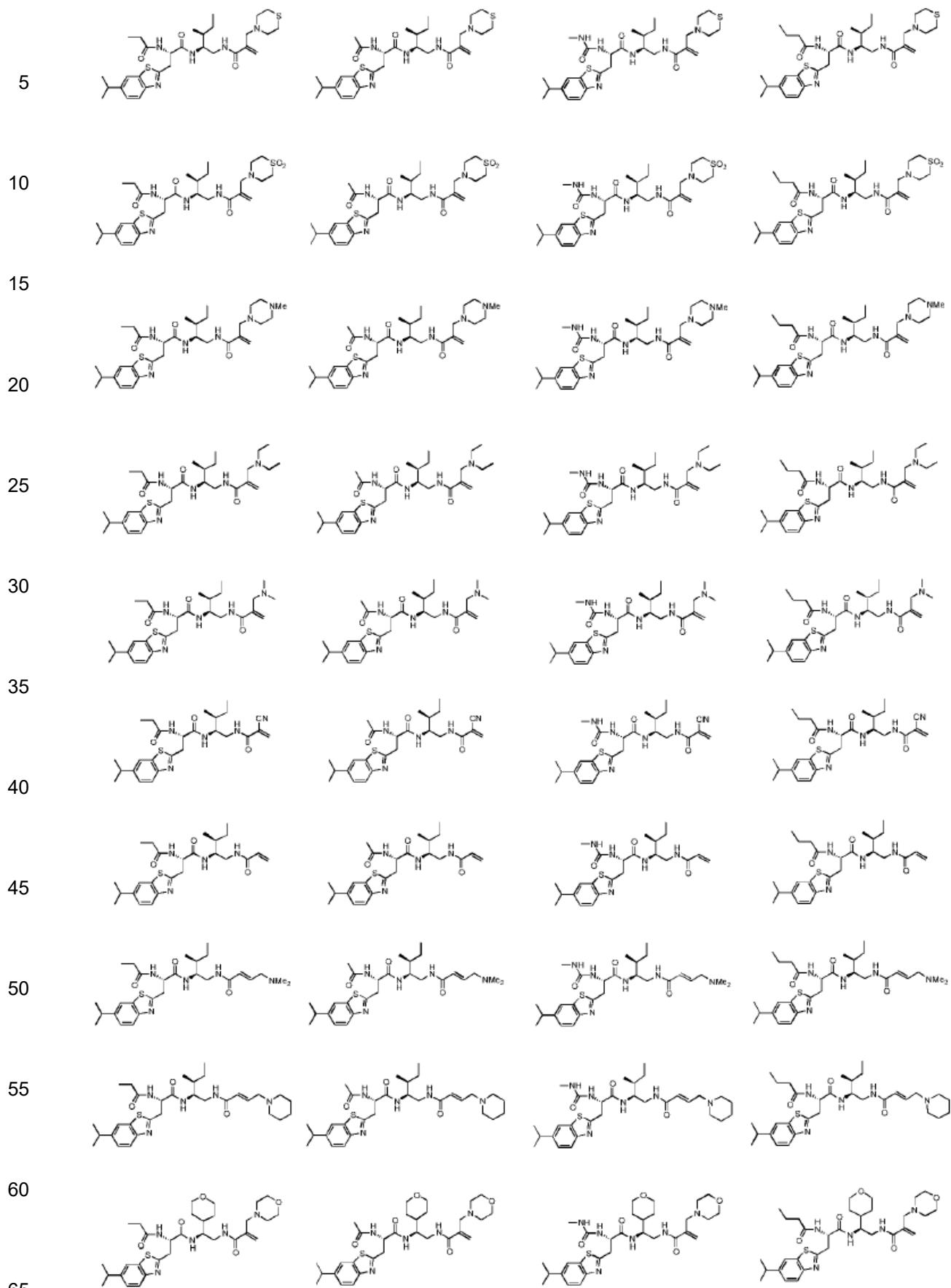


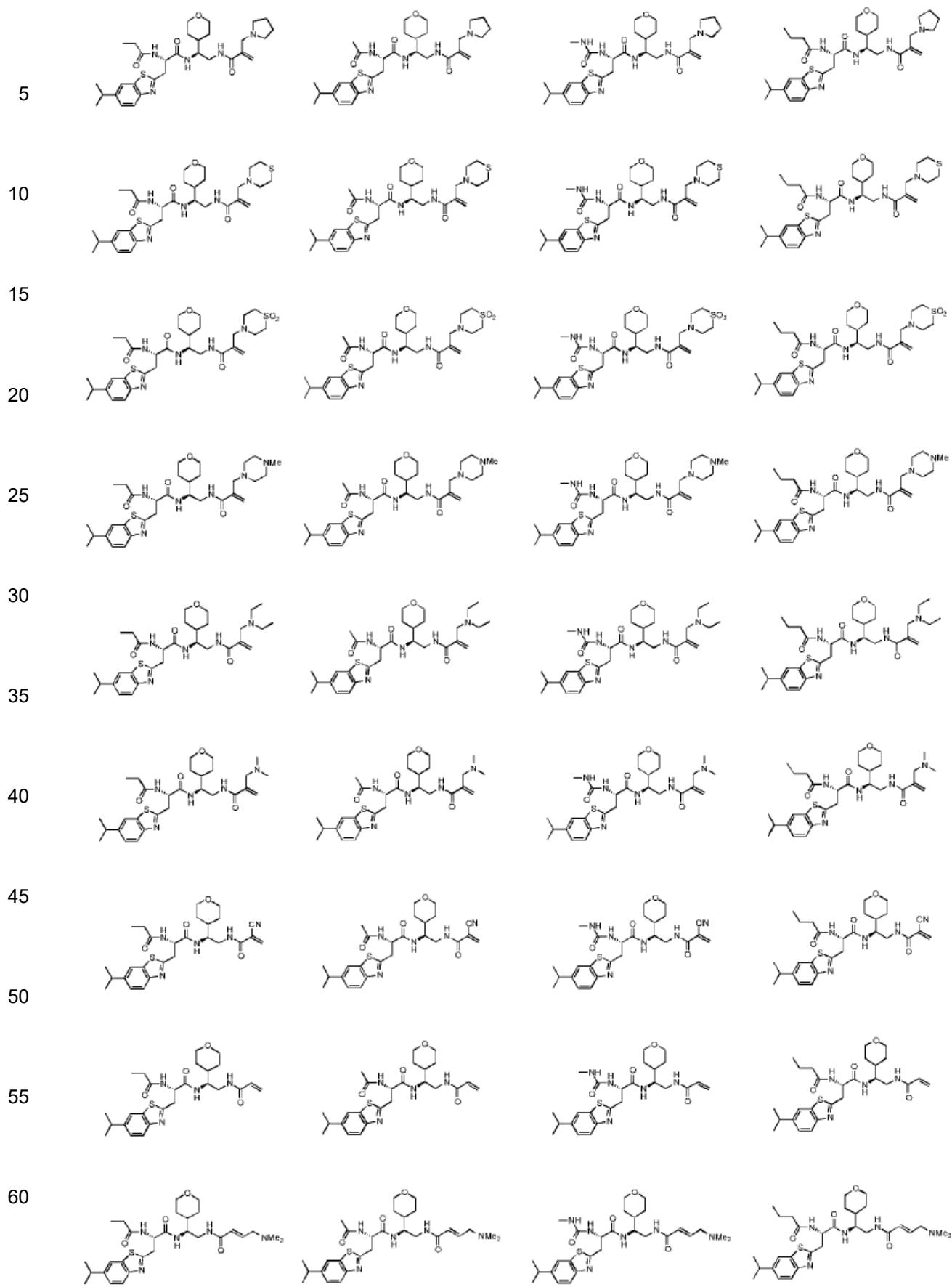


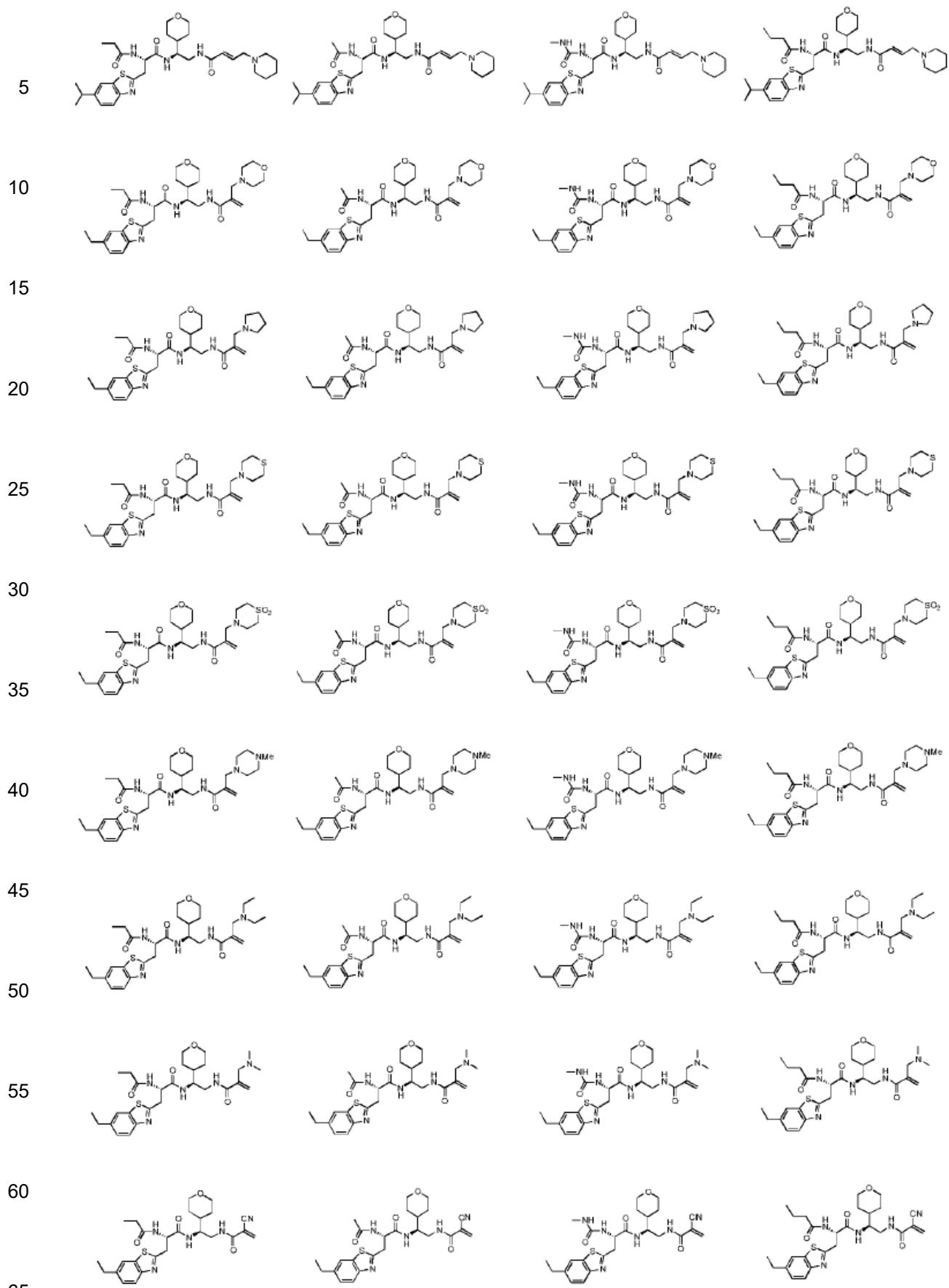


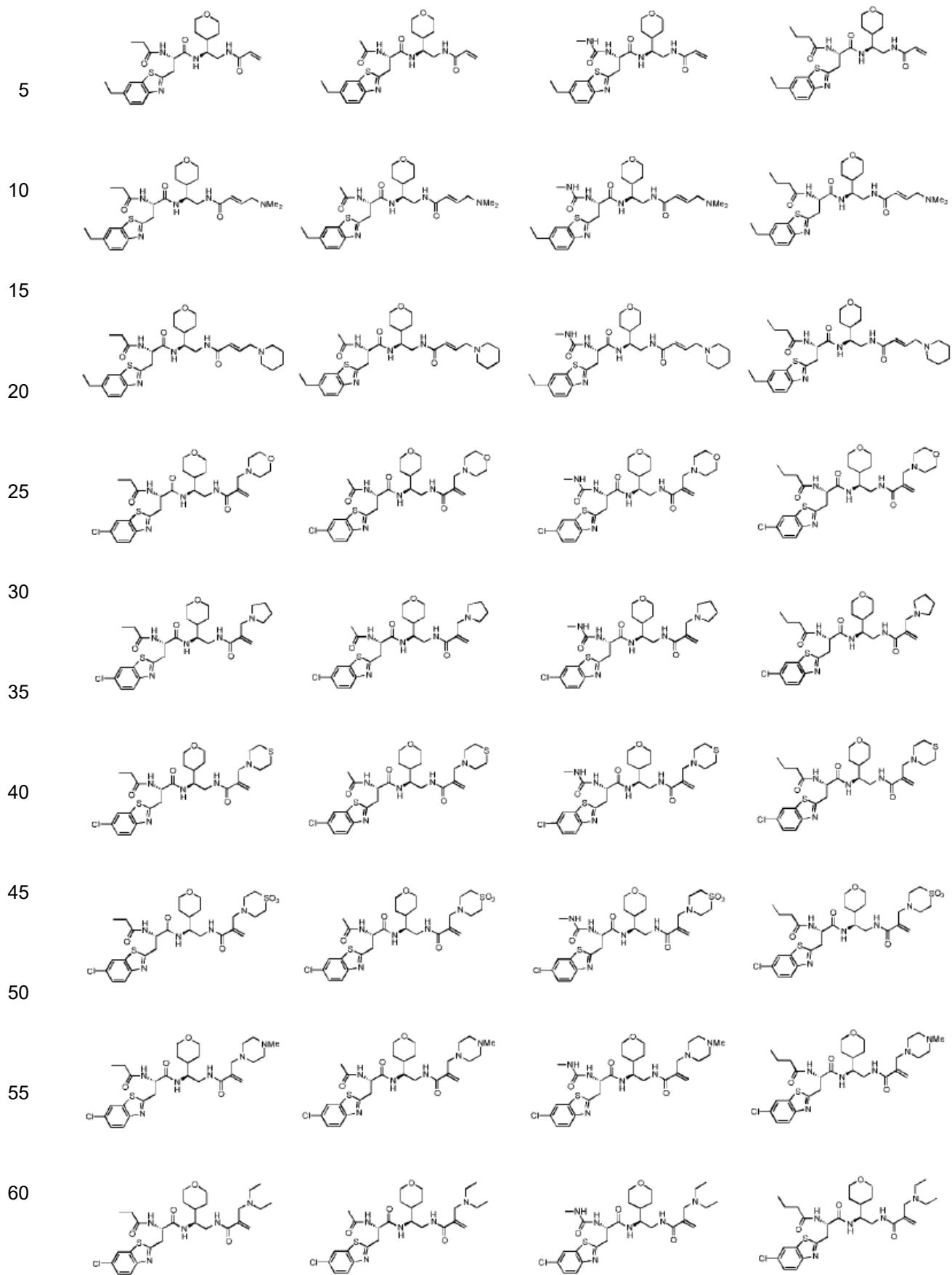


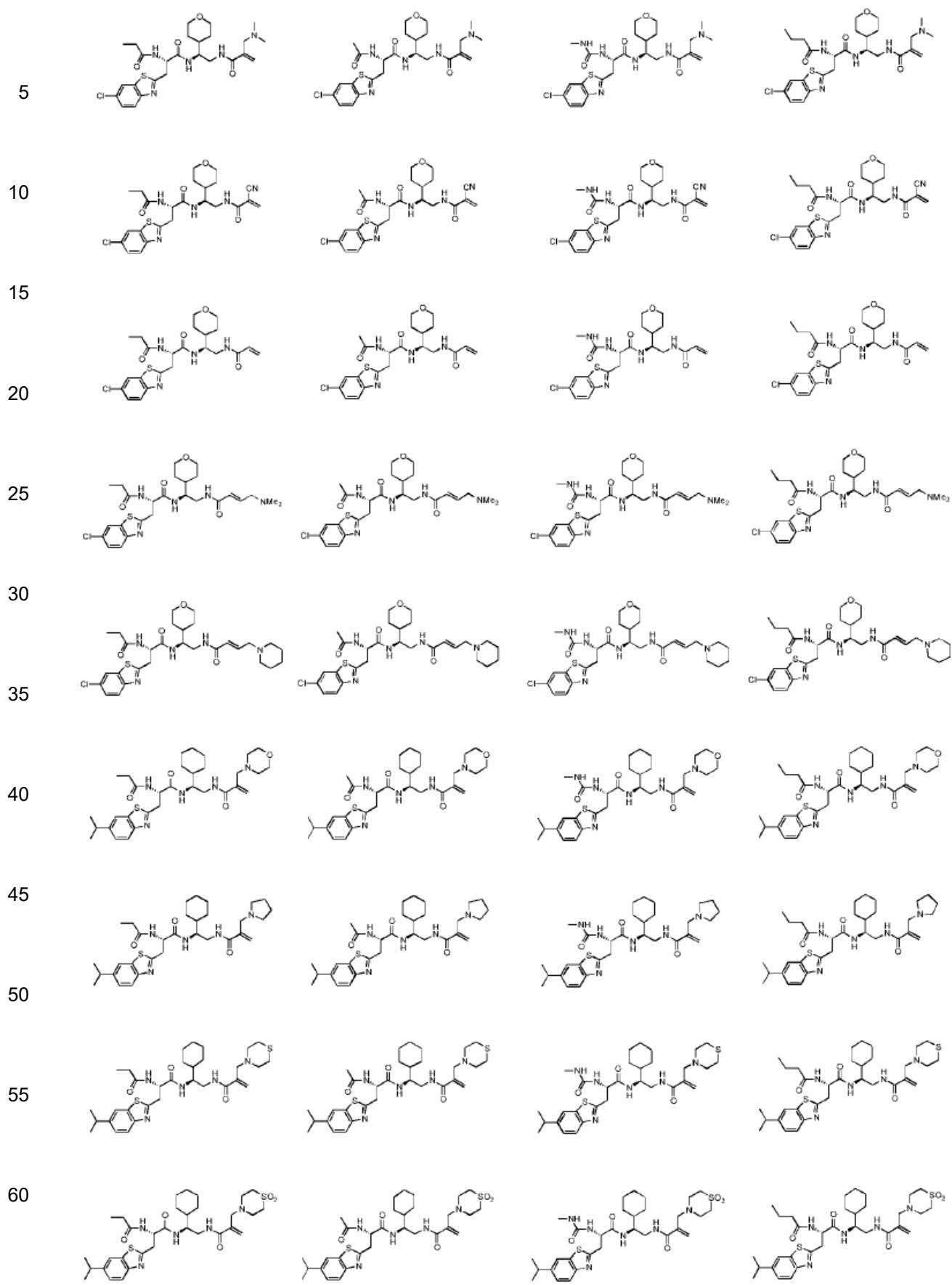


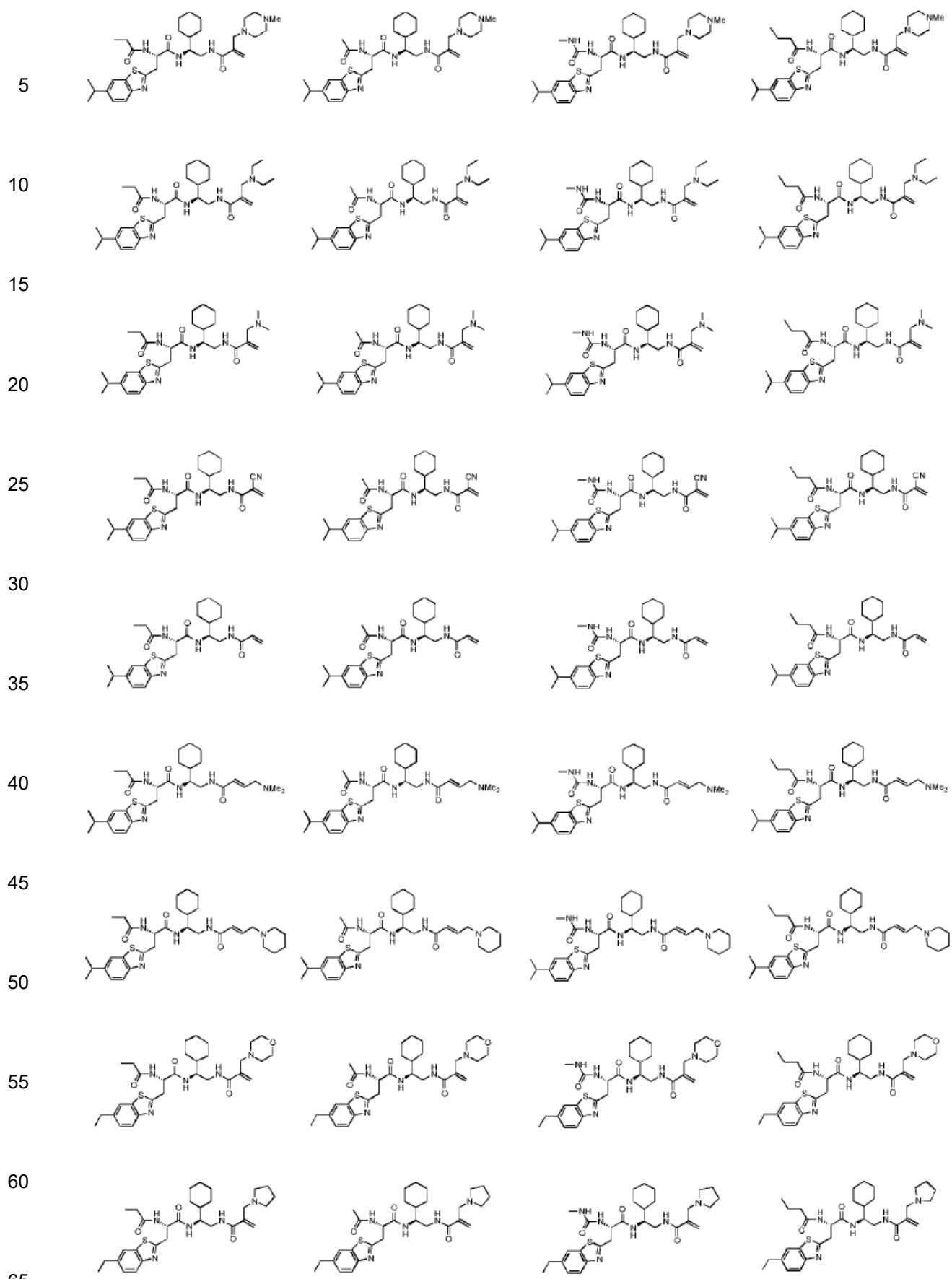


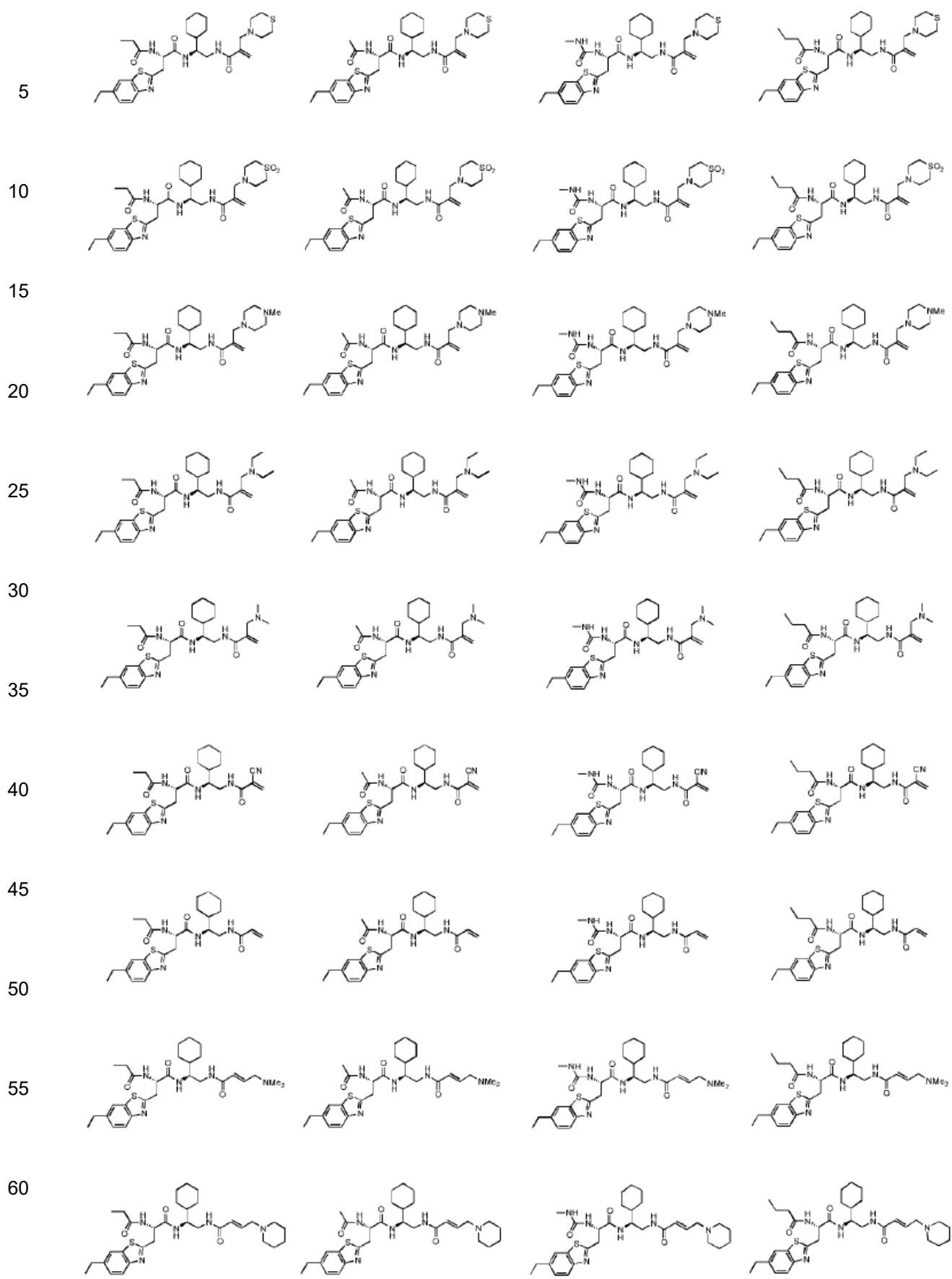


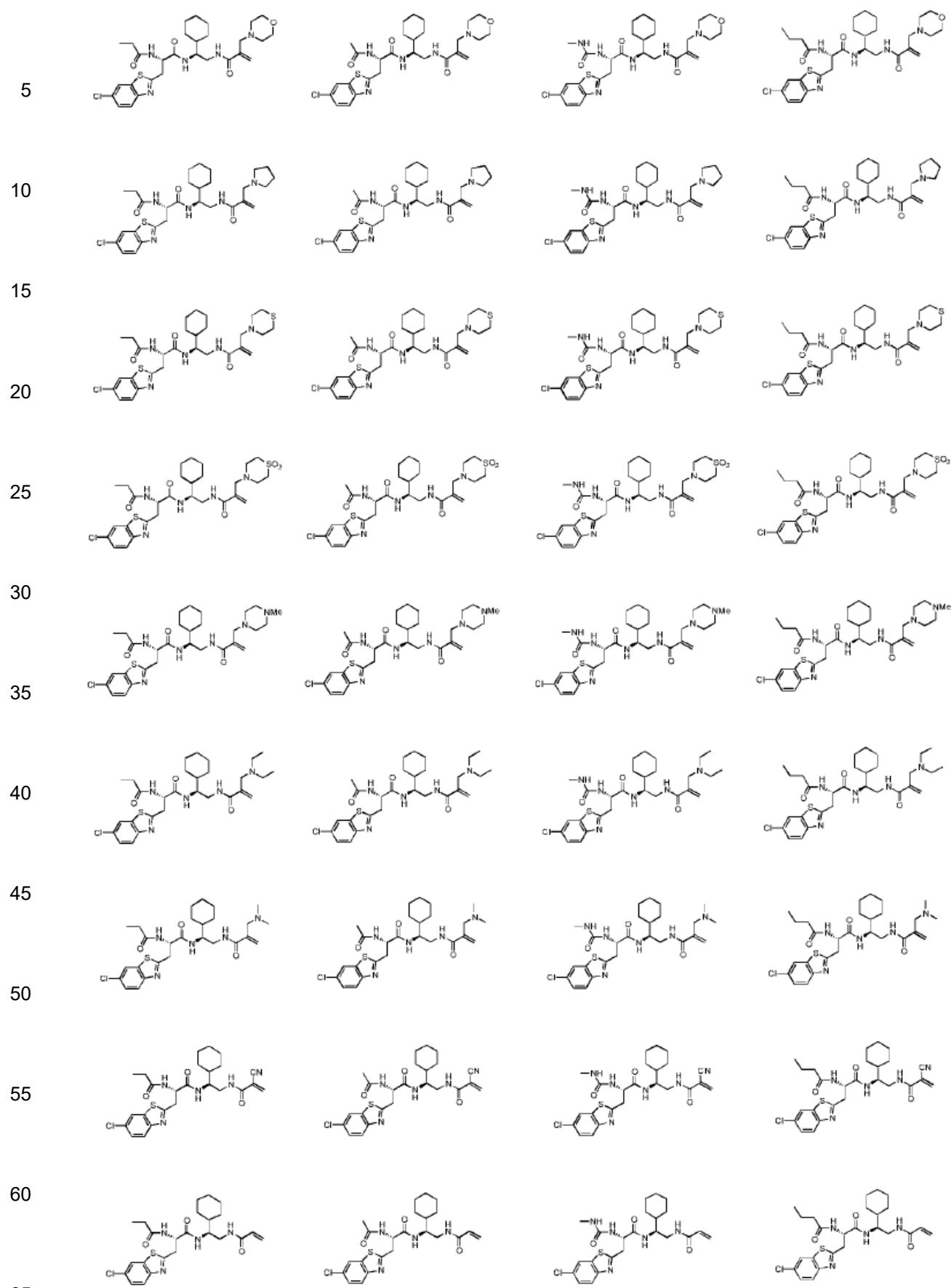


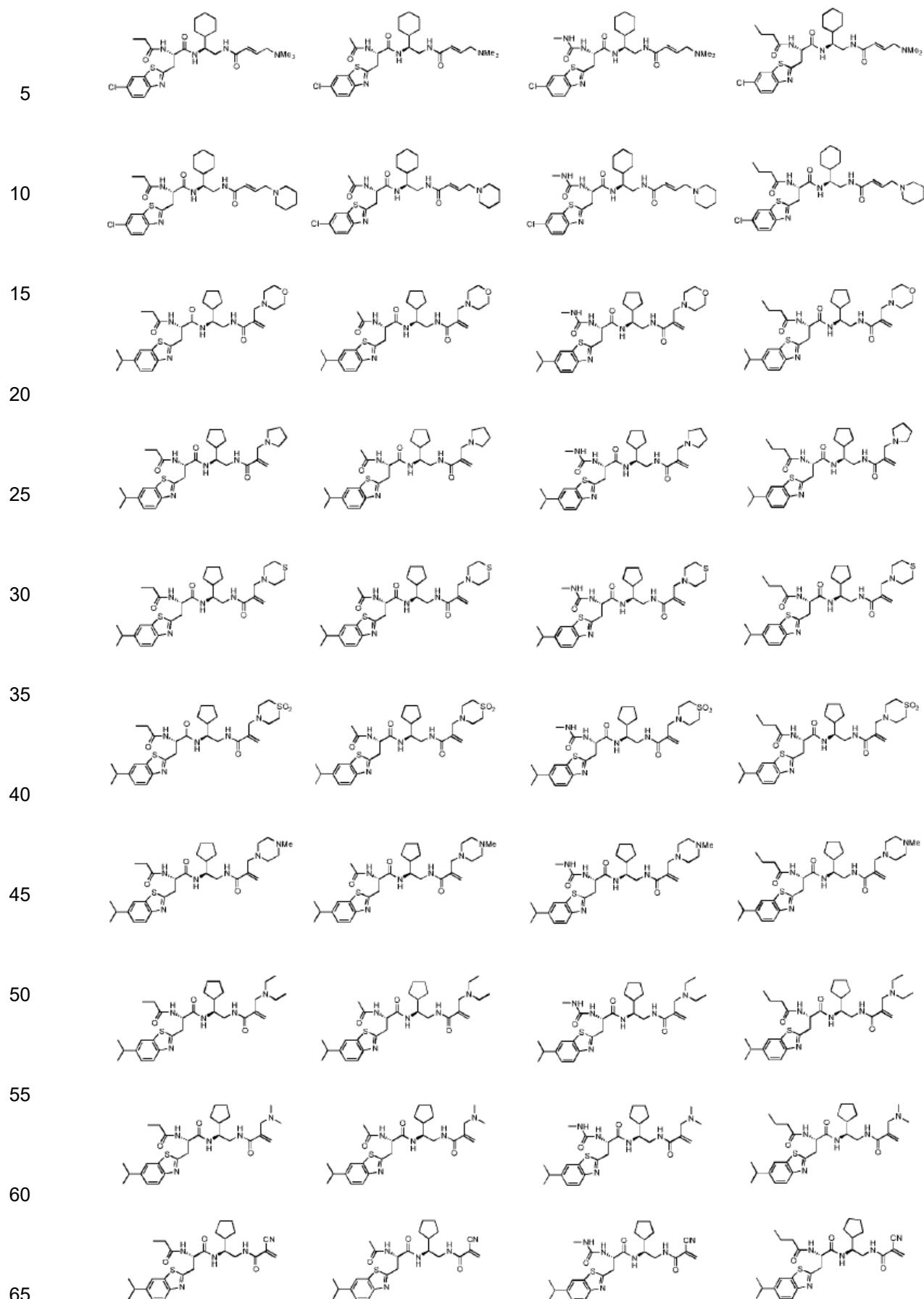


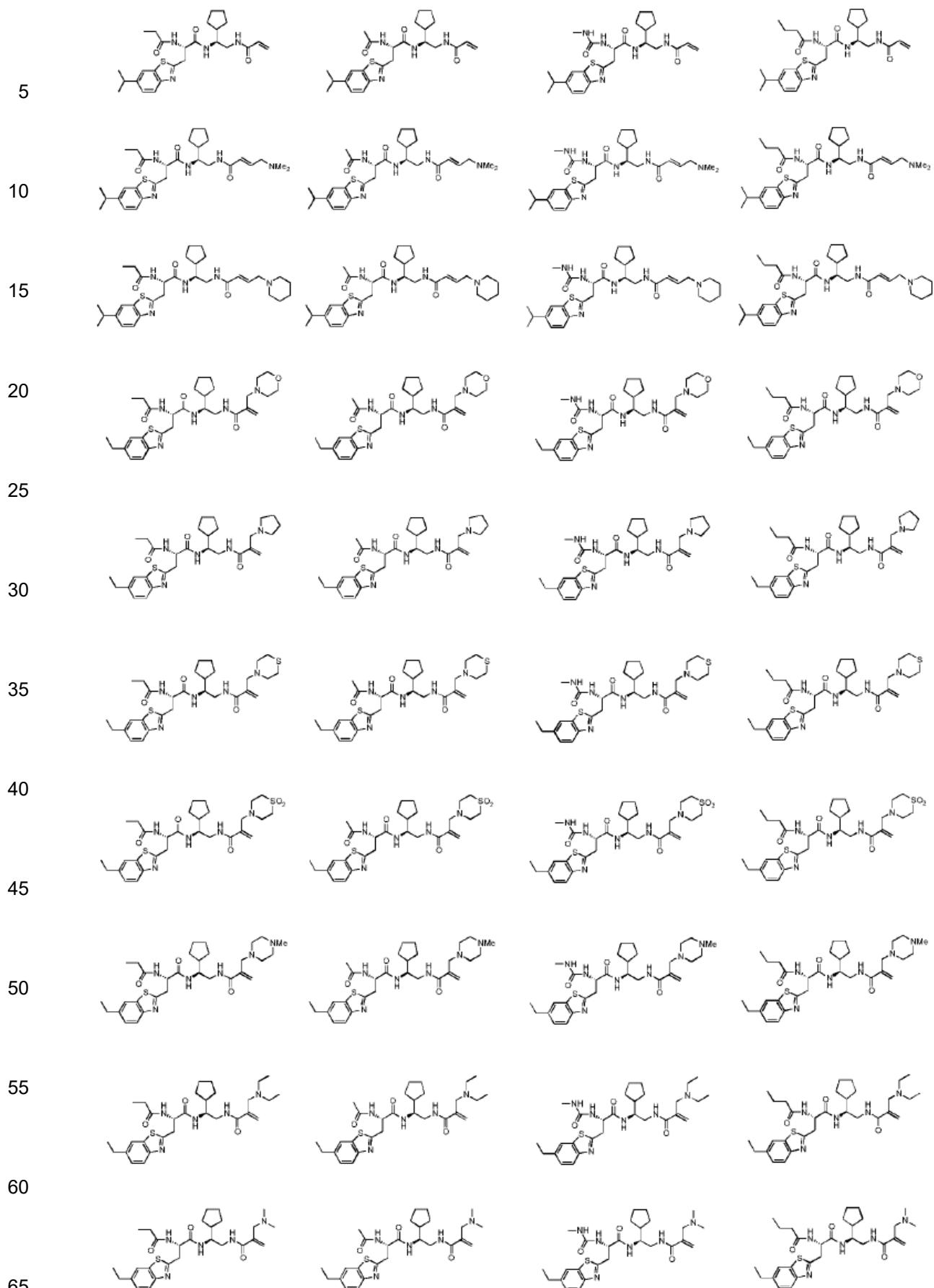


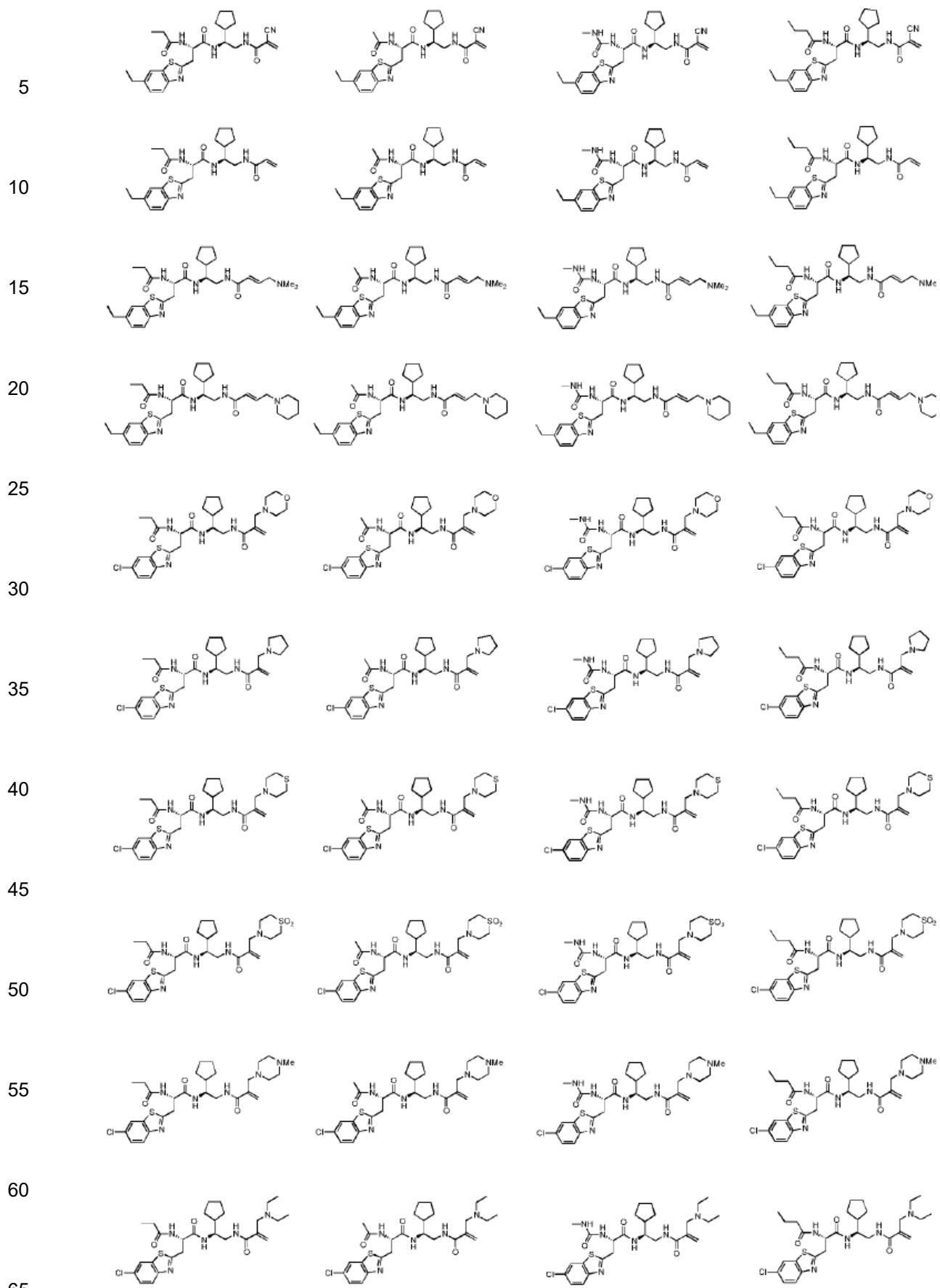


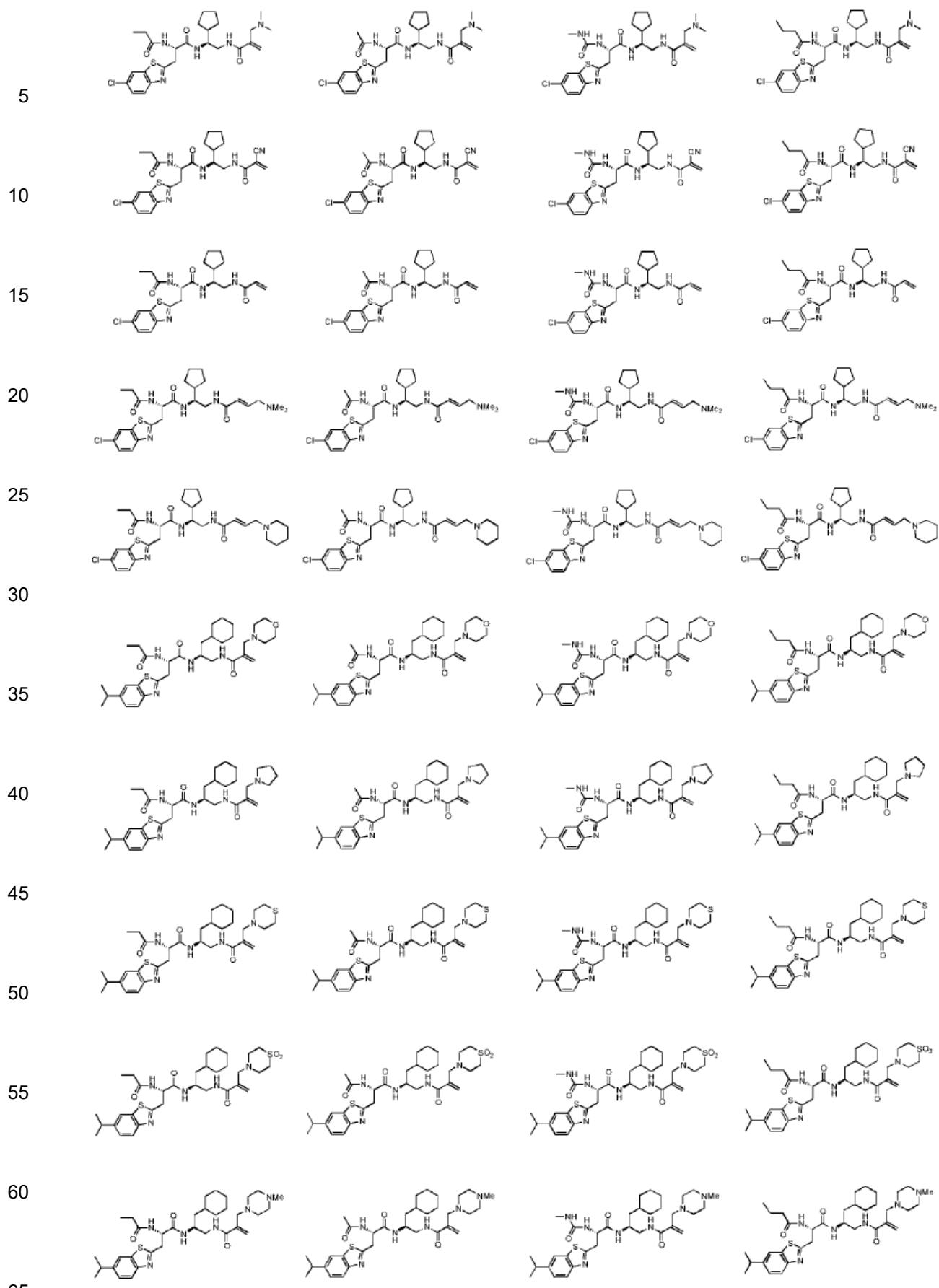


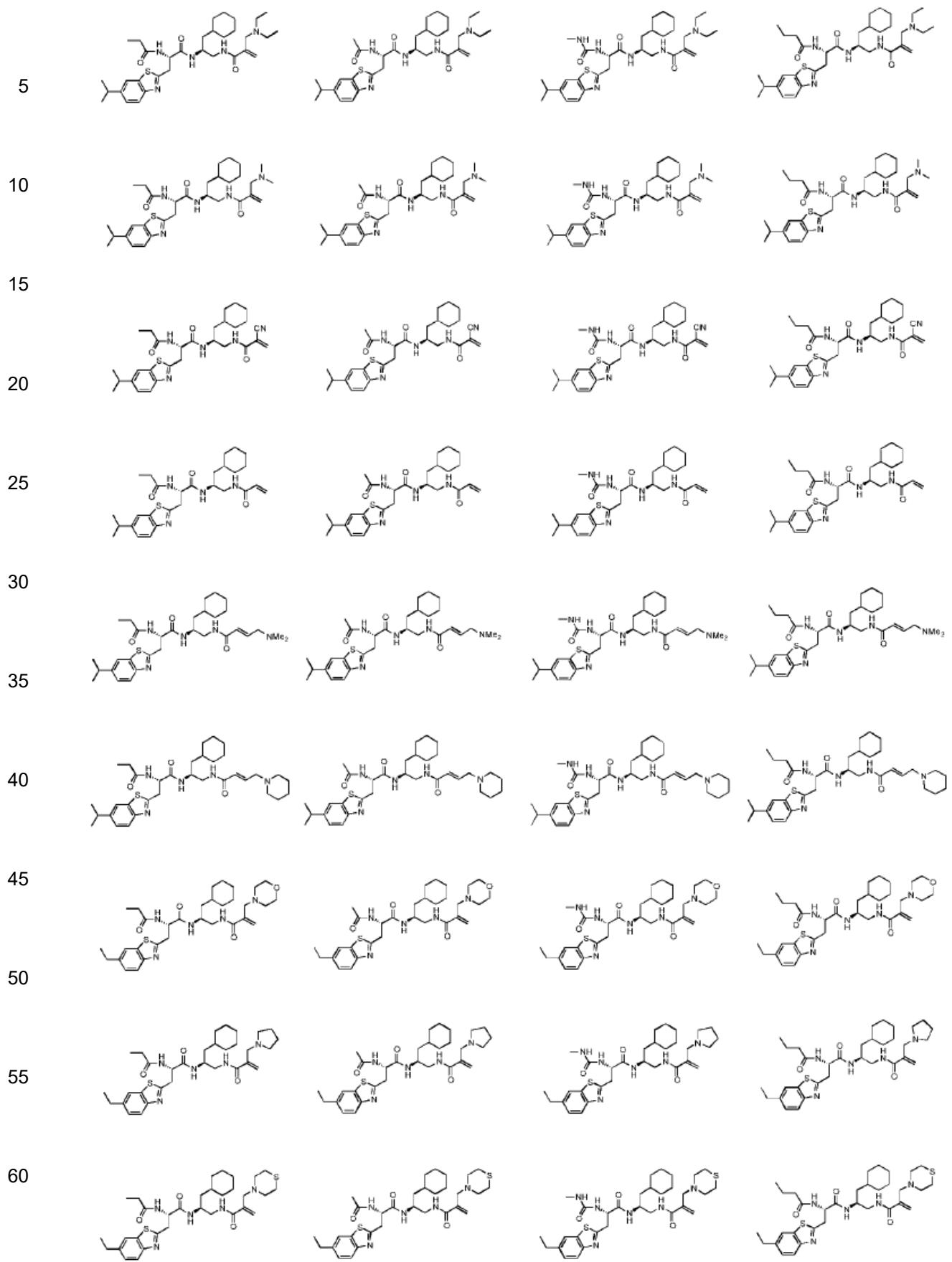


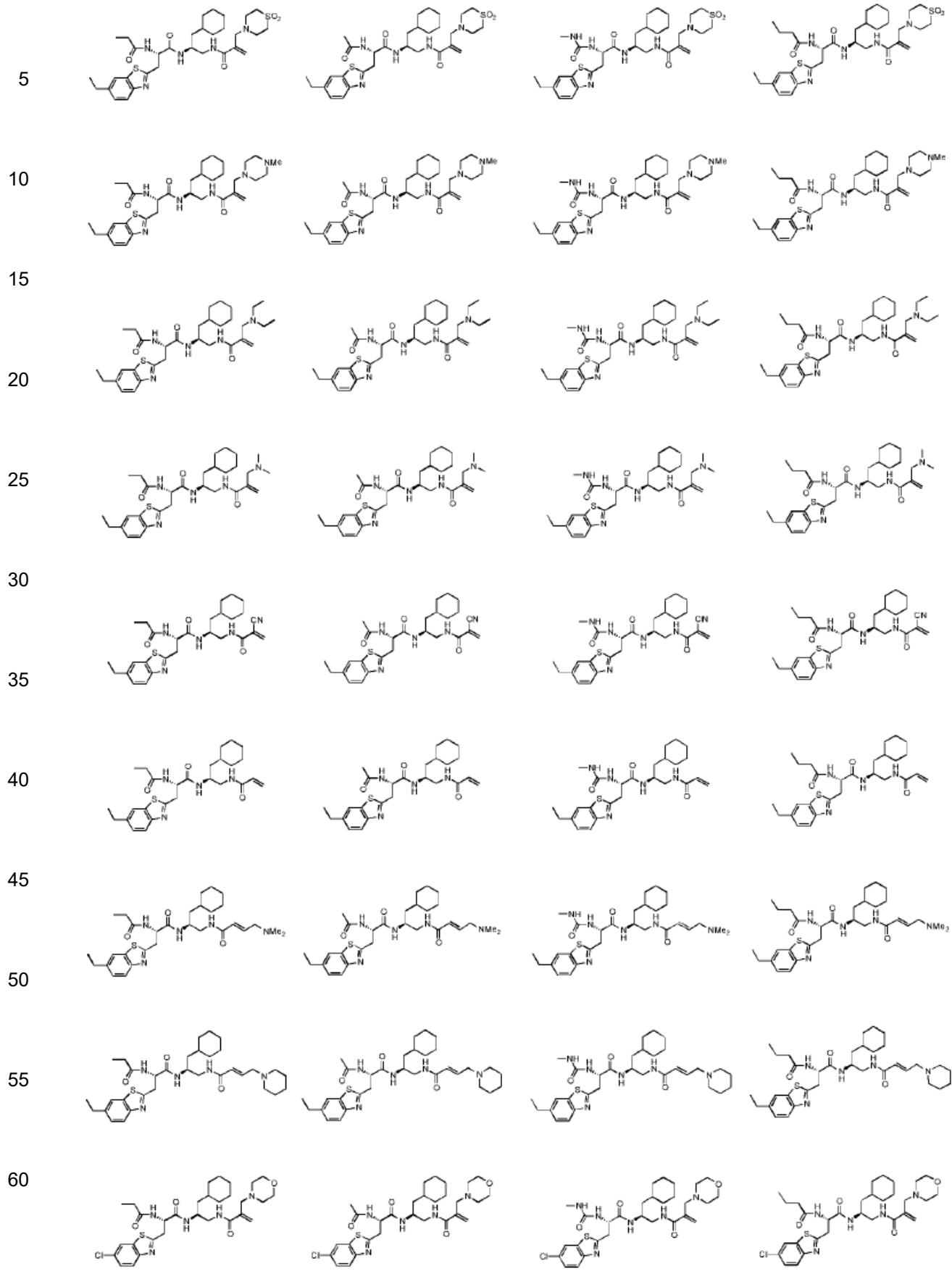


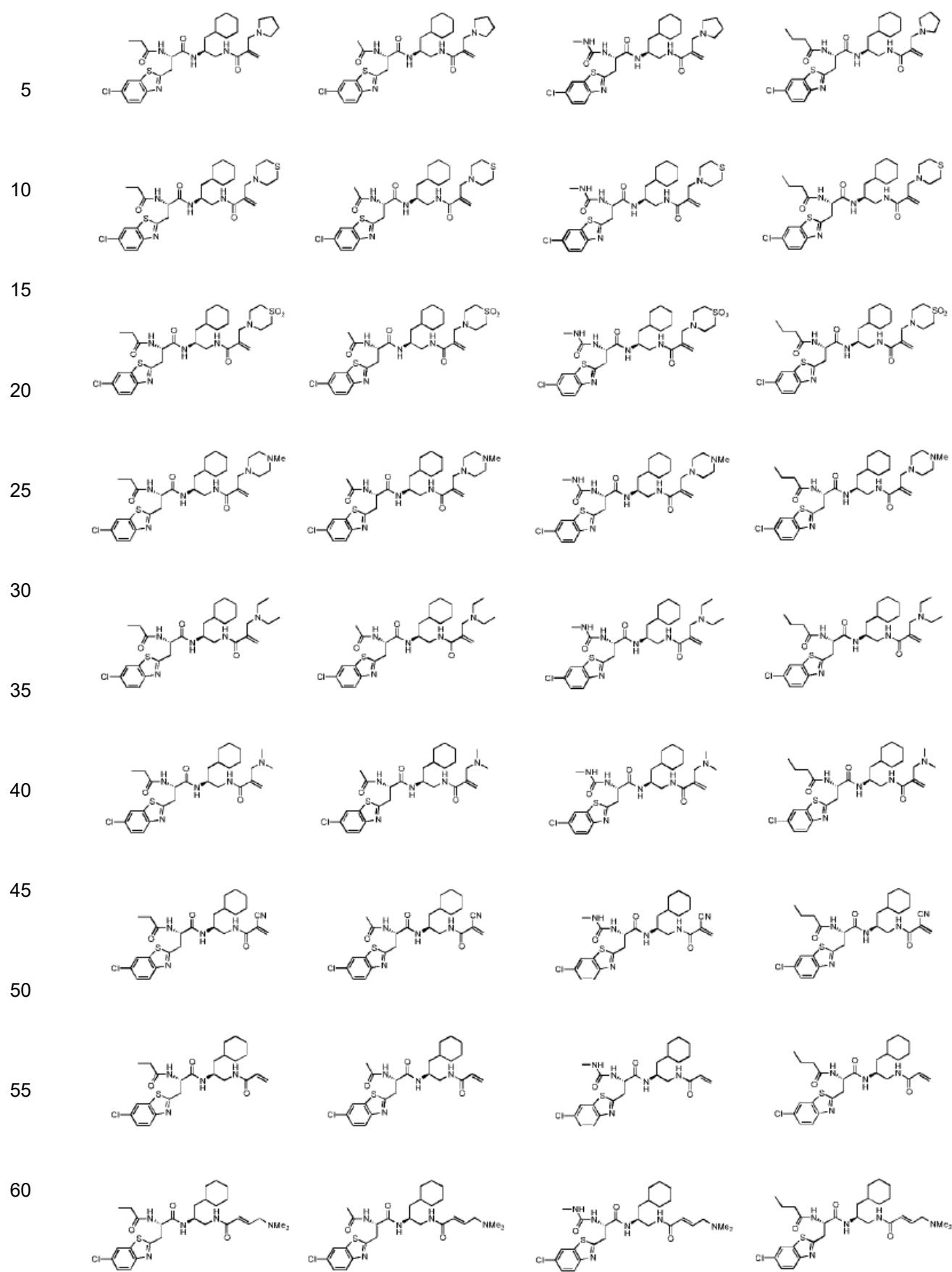


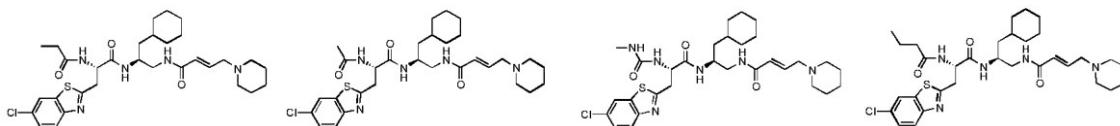












5

La presente invención proporciona inhibidores de DCN1 de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) para el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones en donde la inhibición de DCN1 proporciona un efecto beneficioso. En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar a un individuo que padece una enfermedad o afección en donde la inhibición de DCN1 proporciona un beneficio que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) a un individuo con necesidad de ello.

10 El método de la presente invención puede lograrse administrando un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) como compuesto puro o como composición farmacéutica. La administración de una composición farmacéutica, o compuesto puro de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I), puede realizarse durante o después del inicio de la enfermedad o afección de interés. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son estériles y no contienen compuestos tóxicos, cancerígenos o mutagénicos que puedan provocar una reacción adversa cuando se administren. Además se proporcionan kits que comprenden un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de DCN1 proporciona un beneficio, envasados por separado o juntos, y un prospecto que tiene instrucciones para usar estos agentes activos.

15 En muchas realizaciones, un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) se administran junto con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la inhibición de DCN1 proporciona un beneficio. El segundo agente terapéutico es diferente del compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I). Un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse simultánea o secuencialmente para lograr el efecto deseado. Además, el compuesto de fórmula estructural (III) y los compuestos específicos de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse a partir de una única composición o de dos composiciones separadas.

20 25 30 35 El segundo agente terapéutico se administra en una cantidad que proporciona el efecto terapéutico deseado. El intervalo de dosificación eficaz para cada segundo agente terapéutico se conoce en la técnica, y el segundo agente terapéutico se administra a un individuo con necesidad de ello dentro de dichos intervalos establecidos.

40 45 Un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse juntos como una única dosis unitaria o por separado como dosis de múltiples unidades, en donde el compuesto de fórmula estructural (III) y los compuestos específicos de fórmula estructural (I) se administran antes que el segundo agente terapéutico o viceversa. Pueden administrarse una o más dosis del compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) y/o una o más dosis del segundo agente terapéutico. Por lo tanto, los compuestos de fórmula estructural (III) y los compuestos específicos de fórmula estructural (I) pueden usarse junto con uno o más segundos agentes terapéuticos, por ejemplo, pero no limitados a, agentes anticancerígenos. Se prevé que puedan administrarse una o más dosis de un inhibidor de DCN1 de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) y/o una o más dosis de un segundo agente terapéutico.

50 55 Un inhibidor de DCN1 presente puede usarse en el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones que incluyen, por ejemplo, trastornos metabólicos, enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones virales, inflamación, lesión pulmonar aguda, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastornos metabólicos, esclerosis múltiple, inflamación, mieloma múltiple y enfermedad autoinmune.

60 65 Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, cánceres. Pueden tratarse una variedad de cánceres que incluyen, pero no se limitan a: carcinomas, incluyendo de vejiga (incluyendo cáncer de vejiga acelerado y metastásico), de mama, de colon (incluyendo cáncer colorrectal), de riñón, de hígado, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas y adenocarcinoma de pulmón), ovario, próstata, testículos, tracto genitourinario, sistema linfático, recto, laringe, páncreas (incluyendo carcinoma pancreático exocrino), esófago, estómago, vesícula biliar, cuello uterino, tiroides, riñones y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células pilosas, linfoma histiocítico y linfoma de Burkett, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome

5 mielodisplásico, leucemia mieloide y leucemia promielocítica; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma, rhabdomiosarcoma y osteosarcoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, xenoderma pigmentoso, queratoactantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides, teratocarcinoma, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de páncreas, mieloma, leucemia mieloide y linfoblástica, neuroblastoma y glioblastoma.

10 Las formas adicionales de cáncer que pueden tratarse con los inhibidores de DCN1 de la presente invención incluyen, por ejemplo, oncología pediátrica y de adultos, crecimiento de tumores sólidos/enfermedades malignas, carcinoma mixoide y de células redondas, tumores localmente avanzados, cáncer metastásico, sarcomas de tejidos blandos humanos, incluyendo el sarcoma de Ewing, metástasis de cáncer, incluyendo metástasis linfáticas, carcinoma de células escamosas, particularmente de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas de esófago, carcinoma oral, enfermedades malignas de células sanguíneas incluyendo mieloma múltiple, leucemias, incluyendo leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica y leucemia de células pilosas, linfomas de efusión (linfomas con base en cavidades corporales), linfoma tímico, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma de células pequeñas, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de la corteza suprarrenal, tumores productores de ACTH, cánceres de células no pequeñas, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de células pequeñas y carcinoma ductal), cánceres gastrointestinales (incluyendo el cáncer de estómago, el cáncer de colon, el cáncer colorrectal y los pólipos asociados con neoplasia colorrectal), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cánceres urológicos (incluyendo el cáncer de vejiga, como tumores primarios superficiales de vejiga, carcinoma invasivo de células de transición de la vejiga y cáncer de vejiga con invasión muscular), cáncer de próstata, enfermedades malignas del tracto genital femenino (incluyendo carcinoma de ovario, neoplasias primarias del epitelio peritoneal, carcinoma de cuello uterino, cáncer de endometrio uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer de útero y tumores sólidos en el folículo ovárico), neoplasias malignas del tracto genital masculino (incluyendo cáncer testicular y cáncer de pene), cáncer de riñón (incluyendo carcinoma de células renales, cáncer cerebral (incluyendo tumores cerebrales intrínsecos, neuroblastoma, tumores cerebrales astrocíticos, gliomas e invasión de células tumorales metastásicas en el sistema nervioso central), cánceres de huesos (incluyendo osteomas y osteosarcomas), cánceres de piel (incluyendo melanoma maligno, progresión tumoral de queratinocitos de piel humana y cáncer de células escamosas), cáncer de tiroides, retinoblastoma, neuroblastoma, derrame peritoneal, derrame pleural maligno, mesotelioma, tumores de Wilms, cáncer de vesícula biliar, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitoma y sarcoma de Kaposi.

35 En el presente método, se administra a un humano con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I), típicamente formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica. La indicación de dicho tratamiento depende del caso individual y está sujeta a una evaluación médica (diagnóstico) que tiene en cuenta los signos, síntomas y/o disfunciones que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares, y otros factores.

40 Un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral, bucal, por inhalación, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal a través de punción lumbar, transuretral, nasal, percutánea, es decir, transdérmica o parenteral (incluyendo inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracoronaria, intradérmica, intramamaria, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar y/o implantación quirúrgica en un sitio particular). La administración parenteral puede lograrse usando una aguja y una jeringuilla o usando una técnica de alta presión.

45 Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en las que un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) se administran en una cantidad eficaz para lograr el propósito pretendido. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación las determina un médico individual en vista de la afección o enfermedad diagnosticada. La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles de un compuesto de fórmula estructural (I) que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

55 La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) de un compuesto, que se define como la dosis más alta que no causa toxicidad en los animales. La relación de dosis entre la dosis máxima tolerada y los efectos terapéuticos (por ejemplo, inhibición del crecimiento tumoral) es el índice terapéutico. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada que se proporciona en la presente.

65 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) requerida para uso en terapia varía con la naturaleza de la afección que se está tratando, el período de tiempo que se desea la actividad y la edad y la condición del paciente y, en última instancia,

es determinada por el médico tratante. Las cantidades de dosificación y los intervalos pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del inhibidor de DCN1 que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos deseados. La dosis deseada puede administrarse convenientemente en una dosis única o en dosis múltiples administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como una, dos, tres, cuatro o más subdosis al día. A menudo se desean o se requieren dosis múltiples. Por ejemplo, un inhibidor de DCN1 de la presente puede administrarse a una frecuencia de: una dosis por día durante 2 días con descanso durante 5 días durante 2 semanas; una dosis por día durante 3 días con descanso durante 4 días durante 3 semanas; dosificación semanal durante 2 semanas; dosificación semanal durante 4 semanas; o, cualquier régimen de dosis que se determine que sea apropiado para la circunstancia.

Un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) usados en un método de la presente invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 miligramos por dosis, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 miligramos por dosis, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 miligramos por dosis. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto de fórmula estructural (I), por dosis, en una cantidad de aproximadamente 0,005, 0,05, 0,5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 miligramos, incluyendo todas las dosis entre 0,005 y 500 miligramos.

La dosificación de una composición que contiene un inhibidor de DCN1 de fórmula estructural (I) o una composición que contiene el mismo, puede ser de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. La dosificación de una composición puede ser cualquier dosificación incluyendo, pero no limitado a, aproximadamente 1 µg/kg. La dosificación de una composición puede ser cualquier dosificación incluyendo, pero no limitado a, aproximadamente 1 µg/kg, 10 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg, 75 µg/kg, 100 µg/kg, 125 µg/kg, 150 µg/kg, 175 µg/kg, 200 µg/kg, 225 µg/kg, 250 µg/kg, 275 µg/kg, 300 µg/kg, 325 µg/kg, 350 µg/kg, 375 µg/kg, 400 µg/kg, 425 µg/kg, 450 µg/kg, 475 µg/kg, 500 µg/kg, 525 µg/kg, 550 µg/kg, 575 µg/kg, 600 µg/kg, 625 µg/kg, 650 µg/kg, 675 µg/kg, 700 µg/kg, 725 µg/kg, 750 µg/kg, 775 µg/kg, 800 µg/kg, 825 µg/kg, 850 µg/kg, 875 µg/kg, 900 µg/kg, 925 µg/kg, 950 µg/kg, 975 µg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, o 200 mg/kg. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso medio, pero puede haber casos individuales en los que se requieran dosis más altas o más bajas, y tales están dentro del alcance de esta invención. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real que es más adecuado para un paciente individual, que puede variar con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular.

En el tratamiento de un cáncer, un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) pueden administrarse con un agente quimioterapéutico y/o radiación.

Las realizaciones de la presente invención emplean radiación electromagnética de: radiación gamma (10-20 a 10-13 m), radiación de rayos X (10-12 a 10-9 m), luz ultravioleta (10 nm a 400 nm), luz visible (400 nm a 700 nm), radiación infrarroja (700 nm a 1 mm) y radiación de microondas (1 mm a 30 cm).

Muchos protocolos de tratamiento contra el cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores activados por radiación electromagnética, por ejemplo, rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUDR), 5-yododesoxiuridina (IUDR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FUDR), hidroxiurea, cis-platino y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (TFD) de los cánceres emplea luz visible como el activador de radiación del agente sensibilizante. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, PHOTOFRIN®, derivados de benzoporfirina, NPe6, etioporfirina de estaño (SnET2), feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos además de un inhibidor de DCN1 de la presente, tales compuestos incluyendo, pero no limitados a, compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células objetivo, compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células objetivo, agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional, u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de glóbulos rojos, perfluorocarbonos (por ejemplo, FLUOSOLW®-DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueadores de los canales de calcio, pentoxifilina, compuestos antiangiogénicos, hidralazina y L-BSO.

El agente quimioterapéutico puede ser cualquier agente o compuesto farmacológico que induzca la

apoptosis. El agente o compuesto farmacológico puede ser, por ejemplo, una molécula orgánica pequeña, péptido, polipéptido, ácido nucleico o anticuerpo. Los agentes quimioterapéuticos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, antimetabolitos, hormonas y antagonistas de los mismos, productos naturales y sus derivados, radioisótopos, anticuerpos, así como productos naturales y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, un inhibidor de DCN1 de la presente invención puede administrarse con antibióticos, como doxorrubicina y otros análogos de antraciclina, mostazas nitrogenadas, como ciclofosfamida, análogos de pirimidina como 5-fluorouracilo, cisplatino, hidroxiurea, taxol y sus derivados naturales y sintéticos, y similares. Como otro ejemplo, en el caso de tumores mixtos, como adenocarcinoma de mama, donde los tumores incluyen células dependientes de gonadotropina e independientes de gonadotropina, el compuesto puede administrarse junto con leuprolida o goserelina (péptidos análogos sintéticos de LH-RH). Otros protocolos antineoplásicos incluyen el uso de un compuesto inhibidor con otra modalidad de tratamiento, por ejemplo, cirugía o radiación, también denominadas en la presente "modalidades antineoplásicas adjuntas". Los agentes quimioterapéuticos adicionales útiles en la invención incluyen hormonas y antagonistas de las mismas, radioisótopos, anticuerpos, productos naturales y combinaciones de los mismos.

En la siguiente tabla se enumeran ejemplos de agentes quimioterapéuticos útiles en un método de la presente invención.

Tabla 1
Productos naturales

	<u>Agentes alquilantes</u>	<u>Fármacos antimitóticos</u>
	<u>Mostazas nitrogenadas</u>	
	mecloretamina	taxanos
	ciclofosfamida	paclitaxel
	ifosfamida	alcaloides de la vinca
	melfalán	vinblastina (VLB)
	clorambucilo	vincristina
	mostaza de uracilo	vinorelbina
	temozolomida	vindesina Taxotere® (docetaxel)
	Nitrosoureas	estramustina
	carmustina (BCNU)	fosfato de estramustina
	lomustina (CCNU)	
	semustina (metil-CCNU)	Epipodoflotoxinas
	clormetina	etopósido
	estreptozocina	tenipósido
	Etilenimina/Metil-melamina	<u>Antibióticos</u>
	trietilenmelamina (TEM)	actinomicina D
	trietilenlofosforamida	daunomicina (rubidomicina)
	(tiotepa)	doxorrubicina (adriamicina)
	hexametilmelamina	mitoxantronidarrubicina
	(HMM, altretamina)	bleomicina esplicamicina (mitramicina)
	<u>Sulfonatos de alquilo</u>	mitromicina-C
	busulfán	dactinomicina
	pipobroman	afidicolina epirrubicina
	<u>Triazinas</u>	idarrubicina
	dacarbazina (DTIC)	daunorubicina
	<u>Antimetabolitos</u>	mitramicina
	<u>Análogos de ácido fólico</u>	desoxi coformicina
	metotrexato	<u>Enzimas</u>
	trimetrexato	L-asparaginasa
	pemetrexed	L-arginasa
	(antifolato multidirigido)	<u>Radiosensibilizadores</u>
	<u>análogos de pirimidina</u>	
	5-fluorouracilo	metronidazol
	fluorodesoxiuridina	misonidazol
	gemcitabina	desmetilmisonidazol
	arabinósido de citosina	pimonidazol
	(AraC, citarabina)	etanidazol
	5-azacitidina	nimorazol

		(continuación)
		Productos naturales
5	2,2'-difluorodesoxicitidina floxuridina pentostatina Análogos de purina 6-mercaptopurina 6-tioguanina azatioprina 2'-desoxicofomicina (pentostatina) eritrohidroxinoniladenina (EHNA)	RSU 1069 EO9 RB 6145 Antiandrógenos no esteroideos SR4233 flutamida nicotinamida 5-bromodeziuridina 5-yododesoxiuridina bromodesoxicitidina
10	fosfato de fludarabina 2-clorodesoxiadenosina (cladribina, 2-CdA)	
15	Inhibidores de la topoisomerasa Tipo I camptotecina topotecán irinotecán Modificadores de respuesta biológica G-CSF GM-CSF	Agentes misceláneos Complejos de coordinación de platino cisplatino carboplatino oxaliplatino antracenodiona mitoxantrona urea sustituida hidroxiurea derivados de metilhidrazina N-metilhidrazina (MIH) procarbazina supresor adrenocortical mitotano (<i>o,p'</i> -DDD) ainoglutetimida
20		
25	Agentes de diferenciación derivados del ácido retinoico Hormonas y antagonistas Adrenocorticosteroides/antagonistas prednisona y equivalentes dexametasona ainoglutetimida progestágenos caproato de hidroxiprogesterona acetato de medroxiprogesterona acetato de megestrol	
30		Citoquinas interferón (α , β , γ)
35		interleucina-2
40	Estrógenos dietilestilbestrol etinilestradiol/ equivalentes	Fotosensibilizadores derivados de la hematoporfirina PHOTOFRIN® - derivados de la benzoporfirina Npe6 etioporfirina de estaño (SnET2)
45	Antiestrógeno tamoxifeno Andrógenos propionato de testosterona fluoximesterona/ equivalentes	feoburoro-a bacterioclorofila-a naftalocianinas ftalocianinas ftalocianinas de zinc
50	Antiandrógenos flutamida liberador de gonadotropina análogos de hormonas leuprolida	Radiación radiografía luz ultravioleta radiación gamma luz visible radiación infrarroja radiación de microondas
55		
60	Los agentes que afectan a los microtúbulos interfieren con la mitosis celular y son bien conocidos en la técnica por su actividad citotóxica. Los agentes que afectan a los microtúbulos útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, alocolchicina (NSC 406042), halicondrina B (NSC 609395), colchicinas (NSC 757), derivados de colchicinas (por ejemplo, NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (NSC 125973), derivados de TAXOL® (por ejemplo, NSC 608832), tiocolchicina NSC 361792), tritilcisteína (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilonas naturales y sintéticas, incluyendo pero no limitadas a, epotilona A, epotilona B y discodermolida (ver Service, (1996)	

Science, 274:2009) estramustina, nocodazol, MAP4 y similares. También se describen ejemplos de tales agentes en Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564; Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 397:268-272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985; y Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

5 Los agentes citostáticos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, hormonas y esteroides (incluyendo los análogos sintéticos): 17- α -etinilestadiol, dietilestibestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotriานiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutimida, estramustina, medroxiprogesteronaacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno y zoladex.

10 15 Otros agentes citostáticos son antiangiogénicos, como los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, y otros inhibidores de VEGF, como anticuerpos anti-VEGF y moléculas pequeñas como ZD6474 y SU668. También pueden utilizarse anticuerpos anti-Her2. Un inhibidor de EGFR es EKB-569 (un inhibidor irreversible). También se incluyen anticuerpos C225 inmunoespecíficos para los inhibidores de EGFR y Src.

20 25 El CASODEX® (bicalutamida, Astra Zeneca) también es adecuado para su uso como agente citostático que hace que los carcinomas dependientes de andrógenos no sean proliferativos. Otro ejemplo más de un agente citostático es el antiestrógeno TAMOXIFEN® que inhibe la proliferación o el crecimiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos. Los inhibidores de la transducción de señales de proliferación celular son agentes citostáticos. Los ejemplos representativos incluyen inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de Her-2, inhibidores de quinasa MEK-1, inhibidores de quinasa MAPK, inhibidores de PI3, inhibidores de quinasa Src e inhibidores de PDGF.

30 35 40 Los compuestos de la presente invención se administran típicamente mezclados con un portador farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se formulan de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de compuestos de fórmula estructural (I).

45 50 Estas composiciones farmacéuticas pueden fabricarse, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, emulsionado, encapsulado, atrapamiento o liofilización. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cuando se administra por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula estructural (I), la composición típicamente está en forma de comprimido, cápsula, polvo, solución o elixir. Cuando se administra en forma de comprimido, la composición puede contener adicionalmente un portador sólido, como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, la cápsula y el polvo contienen de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 95%, y preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 50%, de un compuesto de fórmula estructural (I). Cuando se administra en forma líquida, puede añadirse un portador líquido, como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener además solución salina fisiológica, soluciones de dextrosa u otros sacáridos, o glicoles. Cuando se administra en forma líquida, la composición contiene de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 90%, y preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 50%, en peso, de un compuesto de fórmula estructural (I).

55 60 65 Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) por inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición está en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable libre de pirógenos. La preparación de tales soluciones parenteralmente aceptables, teniendo debidamente en cuenta el pH, la isotonicidad, la estabilidad y similares, está dentro de los conocimientos de la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea contiene típicamente un vehículo isotónico.

70 Los compuestos de fórmula estructural (III) y los compuestos específicos de fórmula estructural (I) pueden combinarse fácilmente con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los agentes activos se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse añadiendo el compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) a un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir los agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, rellenos y preparaciones de celulosa. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes.

75 80 85 Un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas como suspensiones,

soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas del principio activo en forma soluble en agua. Además, pueden prepararse suspensiones de un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos y permitan la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, una composición presente puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

También pueden formularse un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) en composiciones rectales, como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales. Además de las formulaciones descritas anteriormente, el compuesto de fórmula estructural (I) también puede formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula estructural (III) y los compuestos específicos de fórmula estructural (I) pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico.

En particular, los compuestos de fórmula estructural (III) y los compuestos específicos de fórmula estructural (I) pueden administrarse por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contengan agentes aromatizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes de suspensión. Los compuestos de fórmula estructural (III) y los compuestos específicos de fórmula estructural (I) también pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, los inhibidores de DCN1 se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o monosacáridos, como manitol o glucosa, para elaborar la solución isotónica con sangre.

Como realización adicional, la presente invención incluye kits que comprenden uno o más compuestos o composiciones envasadas de manera que faciliten su uso para poner en práctica los métodos de la invención. En una realización simple, el kit incluye un compuesto o composición descritos en la presente como útil para la puesta en práctica de un método (por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico opcional), envasado en un recipiente, como una botella o recipiente sellado, con una etiqueta adherida al recipiente o incluida en el kit que describe el uso del compuesto o composición para poner en práctica el método de la invención. Preferiblemente, el compuesto o composición se envasa en una forma de dosificación unitaria. El kit puede incluir además un dispositivo adecuado para administrar la composición de acuerdo con la vía de administración pretendida.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de pruebas in vitro e in vivo para la evaluación de los efectos de los inhibidores de DCN1 en animales de laboratorio, como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

De acuerdo con una característica importante de la presente invención, se sintetizaron y evaluaron compuestos de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) como inhibidores de DCN1. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención típicamente tienen una afinidad de unión (IC50) a DCN1 de menos de 500 nM.

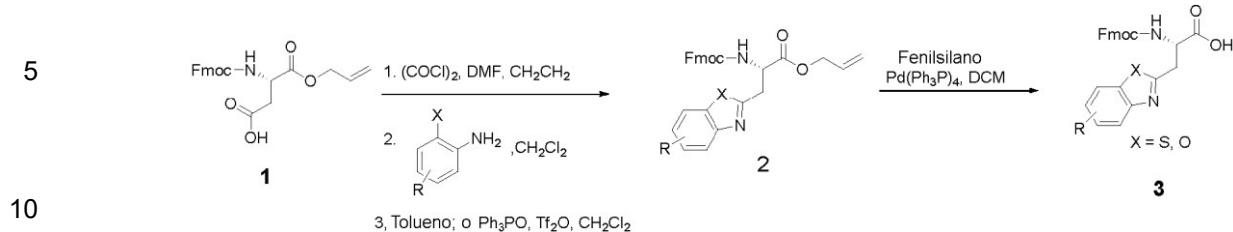
Se prepararon compuestos de fórmula estructural (III) y compuestos específicos de fórmula estructural (I) usando los siguientes procedimientos sintéticos.

A. Síntesis de aminoácidos intermedios:

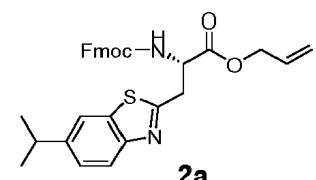
60

65

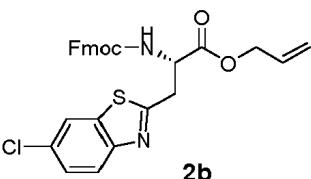
Esquema 1. Síntesis de aminoácidos intermedios 3.



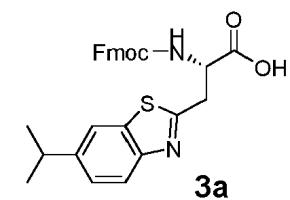
(**S**)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanoato de alilo (**2a**): A una solución de ácido (**S**)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(aliloxi)-4-oxobutanoico (**1**, 5 g, 12,6 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (3,3 ml, 38,0 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a 0° C. La mezcla de la reacción se concentró después de agitarla durante 0,5 h. El residuo se suspendió en tolueno (250 ml) y se trató con 2-amino-5-isopropilbencenotiol (2,1 g, 12,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, HCl 1,0 M, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto intermedio **2a** (3,5 g, 53%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.98-5.88 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 10.4, 0.8 Hz, 1H), 5.02 (dt, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.75 (qd, *J* = 15.7, 5.3 Hz, 2H), 3.08 (dt, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.46, 165.13, 156.11, 151.53, 146.40, 143.98, 143.89, 141.35, 135.55, 131.60, 127.75, 127.14, 125.38, 125.30, 122.69, 120.04, 118.86, 118.74, 67.36, 66.42, 53.35, 47.19, 35.76, 34.30, 24.30. UPLC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para C₃₁H₃₁N₂O₄S⁺ 527.20, encontrado 527.26 [M+H]⁺.



(**S**)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-chlorobenzo[d]tiazol-2-il)propanoato de alilo (**2b**): Se preparó el producto intermedio **2b** con un rendimiento del 46% mediante un procedimiento similar al de **2a**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.95-5.82 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.03 - 4.85 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.71 (qd, *J* = 15.8, 4.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.16, 166.49, 155.90, 151.56, 143.72, 141.31, 136.40, 131.32, 131.20, 127.74, 127.07, 126.97, 125.15, 123.70, 121.17, 120.02, 119.05, 67.30, 66.52, 52.98, 47.11, 35.79.

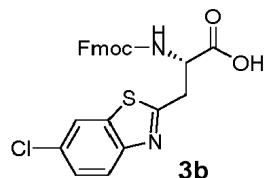


(**S**)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanoico (**3a**): Se añadió fenilsilano (1,9 g, 17,1 mmol) a una solución de **2a** (3,0 g, 5,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (658 mg, 0,57 mmol) en DCM. La solución resultante se agitó 1 hora antes de concentrarse. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar **3a** (2,24 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 - 7.82 (m, 5H), 7.64 (dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 3H),



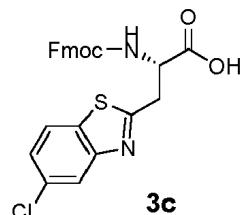
Ácido (**S**)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanoico (**3a**): Se añadió fenilsilano (1,9 g, 17,1 mmol) a una solución de **2a** (3,0 g, 5,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (658 mg, 0,57 mmol) en DCM. La solución resultante se agitó 1 hora antes de concentrarse. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar **3a** (2,24 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 - 7.82 (m, 5H), 7.64 (dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 3H),

7.29-7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 3H), 3.60 (dd, $J = 15.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 15.0, 9.9$ Hz, 1H), 3.03 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.71, 167.25, 156.39, 151.46, 146.13, 144.23, 144.14, 141.15, 135.65, 128.06, 127.49, 125.71, 125.65, 125.51, 122.45, 120.55, 119.48, 66.18, 54.10, 47.04, 35.53, 33.97, 24.55, 24.54. UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 487.17, encontrado 487.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

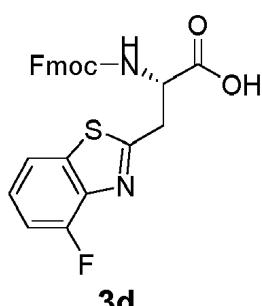


15 **Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(6-chlorobenzo[d]thiazol-2-il)propanoico (3b):**
Se preparó el producto intermedio **3b** a partir de **2b** con un rendimiento del 79% mediante un procedimiento similar al de **3a**. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CCl}_3\text{D}=1:10$) δ 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.95 - 4.66 (m, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 4.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.67-3.64 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CCl}_3\text{D}=1:10$) δ 172.19, 167.48, 156.13, 151.13, 143.66, 141.24, 136.32, 131.19, 127.68, 127.02, 126.96, 125.06, 123.37, 121.15, 119.93, 67.15, 52.92, 47.03, 35.67.

20 UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 479.08, encontrado 479.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



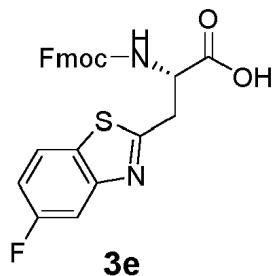
30 **Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(5-chlorobenzo[d]thiazol-2-il)propanoico (3c):**
Se preparó el producto intermedio **3c** a partir de **1** con un rendimiento del 41% en dos pasos usando un procedimiento similar al de **3a**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.04 (br, 1H), 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.67-7.94 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.54 (td, $J = 9.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.29 - 4.27 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 15.2, 4.5$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 15.1, 9.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.59, 170.94, 156.41, 153.89, 144.21, 144.15, 141.17, 134.25, 131.33, 128.07, 127.48, 125.64, 125.57, 124.05, 122.28, 120.57, 66.15, 53.92, 47.05, 35.62. UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 479.08, encontrado 479.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



50 **Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(4-fluorobenzo[d]thiazol-2-il)propanoico (3d):**
Se preparó el producto intermedio **3d** a partir de **1** con un rendimiento del 36% en dos pasos usando un procedimiento similar al de **3a**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ 13.0 (br. 1H), 7.97-7.87 (m, 4H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.87 (d, $J=7.5$, 2H), 7.48-7.22 (m, 6H), 4.54 (dt, $J=4.0, 8.8$, 1H), 4.28 (d, $J=6.3$, 2H), 4.20 (t, $J=6.8$, 1H), 3.65 (dd, $J=4.6, 15.1$, 1H), 3.49 (dd, $J=9.9, 15.1$, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD).

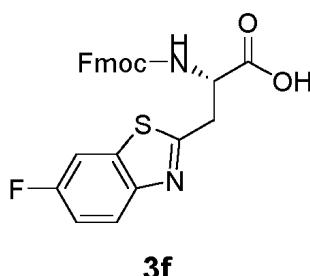
60

65



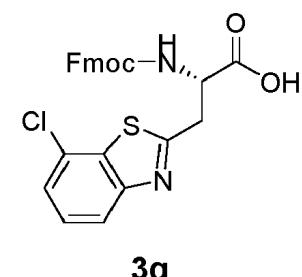
Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)propanoico (3e):

Se preparó el producto intermedio 3e a partir de 1 con un rendimiento del 39% en dos pasos usando un procedimiento similar al de 3a. ^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ 13.0 (br. 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.94 (d, J =8.6, 1H), 7.87 (d, J =7.5, 2H), 7.79 (dd, J =2.5, 9.9, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.41-7.23 (m, 5H), 4.55 (dt, J =4.0, 9.4, 1H), 4.29 (d, J =6.7, 2H), 4.20 (t, J =6.8, 1H), 3.63 (dd, J =4.5, 15.1, 1H), 3.47 (dd, J =9.8, 15.1, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD3OD).



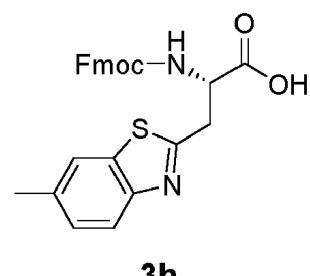
Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)propanoico (3f):

Se preparó el producto intermedio 3f a partir de 1 con un rendimiento del 32% en dos pasos usando un procedimiento similar al de 3a.: ^1H NMR (400 MHz, DMSO), δ 13.0 (br. 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.88 (d, J =7.5, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 2H), 4.54 (dt, J =4.4, 8.6, 1H), 4.28 (d, J =7.0, 2H), 4.20 (t, J =6.8, 1H), 3.60 (dd, J =4.3, 15.1, 1H), 3.45 (dd, J =9.8, 15.1, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD3OD).



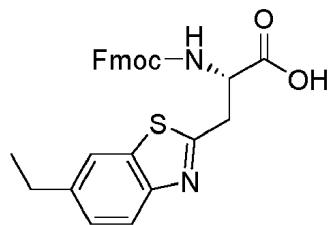
Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(7-clorobenzo[d]tiazol-2-il)propanoico (3g):

Se preparó el producto intermedio 3g a partir de 1 con un rendimiento del 35% en dos pasos usando un procedimiento similar al de 3a. ESI-MS m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 479.1, encontrado 479.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



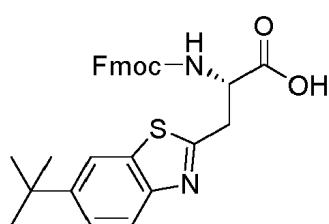
Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)propanoico (3h):

Se preparó el producto intermedio 3h a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 3a. ESI-MS m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 459.1, encontrado 459.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



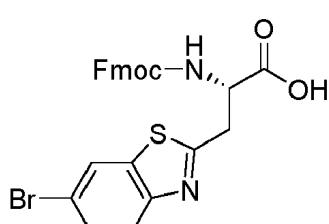
15

Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(6-ethylbenzo[d]tiazol-2-il)propanoico (3i): Se preparó el producto intermedio 3i a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 3a. ESI-MS m/z: calculado para $C_{27}H_{25}N_2O_4S$ 473.2, encontrado 473.5 [M+H]⁺.



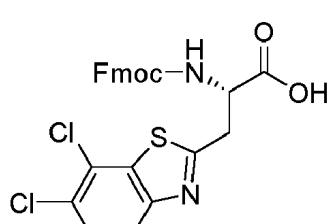
30

Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(6-(1,1-dimetiletil)benzo[d]tiazol-2-il)propanoico (3j): el producto intermedio 3j se preparó a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 3a. ESI-MS m/z: calculado para $C_{29}H_{29}N_2O_4S$ 501.2, encontrado 501.9 [M+H]⁺.



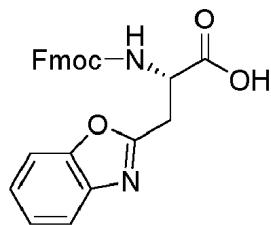
45

Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)propanoico (3k): Se preparó el producto intermedio 3k a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 3a. ESI-MS m/z: calculado para $C_{25}H_{20}BrN_2O_4S$ 523.0, encontrado 523.6 [M+H]⁺.



60

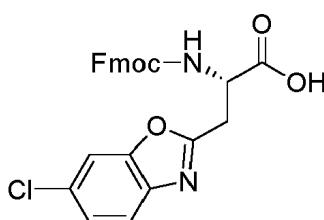
Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)propanoico (3s): Se preparó el producto intermedio 3s a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 3a. ESI-MS m/z: calculado para $C_{25}H_{18}C_2N_2O_4S$ 512.0, encontrado 512.5 [M+H]⁺.

**3l**

15 **Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(benzo[d]oxazol-2-il)propanoico (3l):** 3l: A una solución de ácido (S)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-4-(aliloxi)-4-oxobutanoico (1, 5 g, 12,6 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (3,3 ml, 38,0 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a 0° C. La mezcla de la reacción se concentró después de agitarla durante 0,5 h. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (250 ml) y se trató con 2-amino-5-isopropilbencenotiol (2,1 g, 12,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 h y se trató con agua. La fase orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener 3l-1. Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (3,2 ml, 18,9 mmol) a una solución de óxido de trifenilfosfano (10,5 g, 37,8 mmol) en CH_2Cl_2 seco (250 ml) a 0° C. Después de agitar la mezcla a 0° C durante 10 min, se añadió 3l-1 a la misma temperatura. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa al 10% de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 3l. ESI-MS m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ + 429.1, encontrado 429.6.

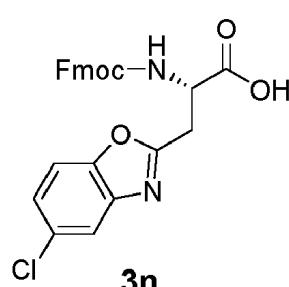
20

25

**3m**

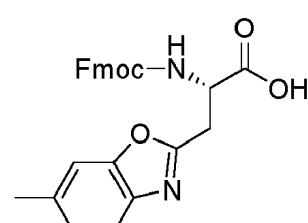
40 **Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)propanoico (3m):** Se preparó el producto intermedio 3m a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 31. ESI-MS m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_5$ + 463.1, encontrado 463.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

**3n**

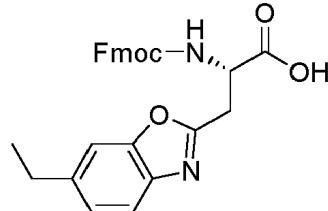
60 **Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)propanoico (3n):** Se preparó el producto intermedio 3n a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 31. ESI-MS m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_5$ + 463.1, encontrado 463.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

**3o**

Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-metilbenzo[d]oxazol-2-il)propanoico (3o): Se preparó el producto intermedio 3o a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 31. ESI-MS m/z: calculado para $C_{26}H_{23}N_2O_5^+$ 443.1, encontrado 443.2 $[M+H]^+$.

5

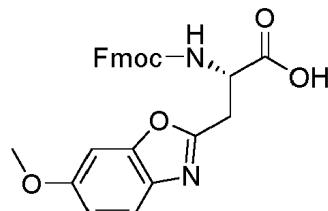


10

3p

Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-etilbenzo[d]oxazol-2-il)propanoico (3p): Se preparó el producto intermedio 3p a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 31. ESI-MS m/z: calculado para $C_{27}H_{25}N_2O_5^+$ 457.2, encontrado 457.4 $[M+H]^+$.

20

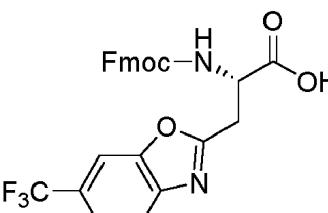


30

3q

Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)propanoico (3q): Se preparó el producto intermedio 3q a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 31. ESI-MS m/z: calculado para $C_{26}H_{23}N_2O_6^+$ 459.2, encontrado 459.2 $[M+H]^+$.

35

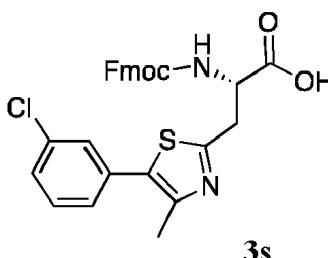


45

3r

Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-trifluorometilbenzo[d]oxazol-2-il)propanoico (3r): Se preparó el producto intermedio 3r a partir de 1 en dos pasos usando un procedimiento similar al de 31. ESI-MS m/z: calculado para $C_{26}H_{20}F_3N_2O_5^+$ 497.2, encontrado 497.8 $[M+H]^+$.

50



60

3s

Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-(3-clorofenil)-4-metiltiazol-2-il)propanoico (3s)

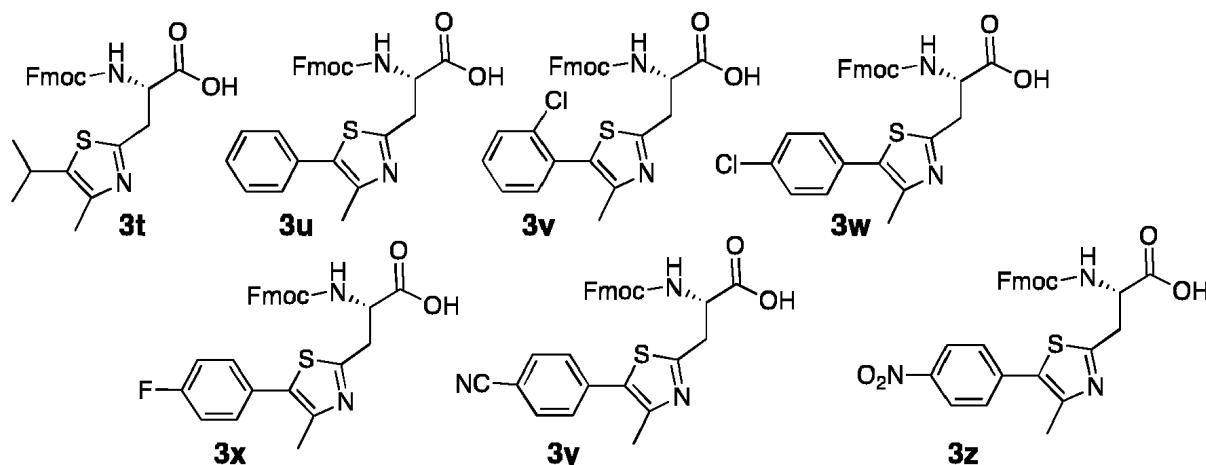
Se disolvió ácido (S)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(aliloxi)-4-oxobutanoico (10,6 g, 27,3 mmol) en diclorometano y luego se añadió carbonato de amonio (4,3 g, 54,6 mmol), HBTU (16,6 g, 43,68 mmol),

HOBr (6,7 g, 43,68 mmol) y DIEA (14 ml, 81,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se evaporó para la siguiente reacción.

5 Se agitó una solución de ((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-asparaginato de alilo (10 g, 28,6 mmol) y 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (11,56 g, 28,6 mmol) en THF (500 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Luego, la mezcla de la reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida. ESI-MS m/z: 411.7.

10 Se disolvieron (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-amino-4-tioxobutanoato de alilo (700 mg, 1,7 mmol) y Na₂CO₃ (550 mg, 5,1 mmol) en DME bajo un baño de hielo y atmósfera de N₂. A la mezcla se le añadió lentamente 1-bromo-1-(3-clorofenil)propan-2-ona (500 mg, 3,4 mmol) y se dejó agitar en un baño de hielo durante 10 minutos, luego se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió TFAA (0,7 ml, 5,11 mmol) y 2,4,6-colidina (1,02 ml, 8,16 mmol) a la mezcla de suspensión blanca y se agitó durante otra hora en un baño de hielo. A la solución se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida. ESI-MS m/z: 559.4.

20 Se disolvió (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-(3-clorofenil)-4-metiltiazol-2-il)propanoato de alilo (100 mg, 0,178 mmol) en diclorometano en atmósfera de N₂. Posteriormente se añadió a la solución tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (31,6 mg, 0,026 mmol) y fenilsaleno (0,09 ml, 0,715 mmol). La solución se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente orgánico se evaporó y se concentró para dar ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(5-(3-clorofenil)-4-metiltiazol-2-il)propanoico (3s) bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación. ESI-MS m/z: 519.3.



45 Usando las bromocetonas apropiadas, fácilmente obtenidas por bromación termodinámica de las metilcetonas correspondientes, también se prepararon los aminoácidos de tiazol 5-sustituidos anteriores (3t-3z) usando el procedimiento anterior.

50 A2. Síntesis de Azidoaminas 10.



10CH

60 **(R)-(2-azido-1-ciclohexailetil)carbamato de terc-butilo, 10CH:** se preparó 10CH con referencia a un método informado. Se añadió gota a gota ³MsCl (710 mg, 6,2 mmol, 1,5 equiv.) a una solución de N-Boc-L-ciclohexilglicinol (1,00 g, 4,1 mmol, 1 equiv.) y Et₃N (1,7 ml, 12,3 mmol, 3 equiv.) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 20 ml), HCl 1 M y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en

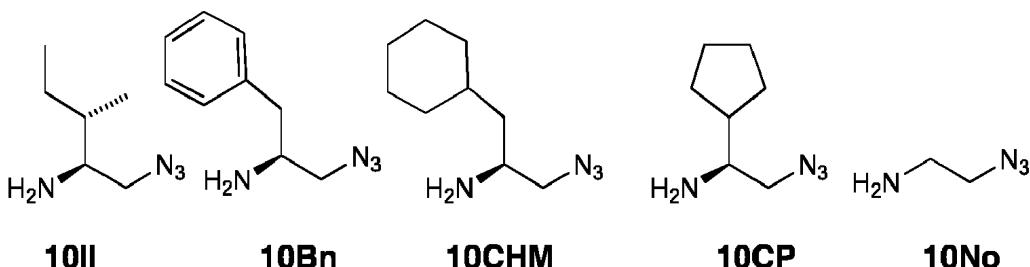
DMF y NaN_3 (802 mg, 12,3 mmol, 3 equiv.). Esta mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y H_2O a esta mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y el solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, lo que dio 10CH (617 mg, 56 % en dos pasos). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.29 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 5H), 1.54 - 1.36 (m, 11H), 1.33 - 0.86 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.57, 79.48, 54.82, 52.72, 39.31, 29.77, 28.86, 28.36, 28.29, 26.16, 25.97, 25.96. UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2^+$ 269.20, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Otras 2-azidoetilaminas, 10 II, 10CP, 10CHM 10Bn y 10No se elaboraron mediante métodos análogos.

10

15

20



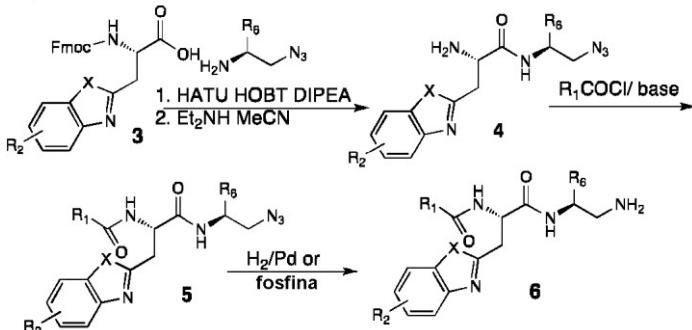
B. Síntesis de productos intermedios dipeptídicos.

Esquema 2. Síntesis de diamido aminas intermedias 6.

25

30

35



(S)-2-amino-N-((2S,3S)-1-azido-3-metilpentan-2-il)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanamida, (4all)

A una solución de 3a (2,0 g, 4,1 mmol, 1 equiv.), HBTU (2,3 g, 6,2 mmol, 1,5 equiv.) y DIEA (2,1 ml, 12,3 mmol, 3 equiv.) en DMF (20 ml) se le añadió clorhidrato de (2S,3S)-1-azido-3-metilpentan-2-amino 1011 (0,8 g, 4,5 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O , bicarbonato de sodio saturado, HCl 1,0 M, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Despues de eliminar el solvente al vacío, el residuo se trató con 3 ml de dietilamina en actonitrilo (27 ml) durante 1 hora. La mezcla de la reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 4all (1,2 g, 77%). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 3.87 (td, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 16.6, 5.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 16.6, 7.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.06 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.24 - 1.12 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 167.35, 164.24, 151.02, 146.98, 135.29, 125.36, 122.10, 118.60, 53.74, 52.01, 36.06, 34.11, 34.05, 24.98, 23.15, 14.16, 10.11. UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{OS}^+$ 389.21, encontrado 389.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-acetamido-N-((2S,3S)-1-azido-3-metilpentan-2-il)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanamida, (5allAc):

Se añadió anhídrido acético (46 mg, 0,45 mmol, 2 equiv.) a una solución de 4all (87 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.) y DIEA (156 μl , 0,89 mmol, 4 equiv.) en DCM (10 ml). La mezcla de la reacción resultante se agitó durante media hora y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar los compuestos (5allAc): (89 mg, 92 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 5.06 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.82 (m, 1H), 3.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.37 (qd, J = 12.6, 5.3 Hz, 2H), 3.08 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.21 - 1.03 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.12, 169.86, 168.43, 148.60, 147.43, 134.34, 126.28, 121.25, 118.98, 53.54, 52.41, 52.37, 36.15, 35.62, 34.29, 25.06, 24.10, 22.97, 15.39, 11.19. UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}^+$ 431.22, encontrado 431.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-acetamido-N-((2S,3S)-1-amino-3-metilpentan-2-il)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanamida

65

(6allAc): A una solución del compuesto 5allAc (45 mg, 0,11 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd-C al 10% (20 mg). La solución se agitó bajo 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 3 horas antes de filtrarla a través de celite y concentrarla. La amina resultante se purificó por HPLC para proporcionar 6allAc (38 mg, 91%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 - 7.77 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.69 (dd, J= 15.2, 5.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J= 15.2, 6.9 Hz, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.08 (dt, J= 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J= 12.6, 11.3 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.33 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 1.21 - 1.06 (m, 1H), 0.94 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, J= 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 172.45, 171.81, 167.06, 150.90, 146.80, 135.18, 125.31, 121.29, 118.67, 53.09, 52.09, 41.76, 36.51, 34.60, 34.08, 24.77, 23.14, 21.18, 14.22, 9.75. UPLC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para C₂₁H₃₃N₄O₂S⁺ 405.23, encontrado 405.25[M+H]⁺.

5 **(S)-N-((2S,3S)-1-azido-3-metilpentan-2-il)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida, 5allPr:** se añadió anhídrido propiónico (58 mg, 0,45 mmol, 2 equiv.) a una solución de 4all (87 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.) y DIEA (156 µl, 0,89 mmol, 4 equiv.) en DCM (10 ml). La mezcla de la reacción resultante se agitó durante media hora y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 5allPr (86 mg, 89% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J= 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J= 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J= 12.7, 6.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.75 (dd, J= 15.3, 5.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, J= 15.3, 7.2 Hz, 1H), 3.39 (qd, J= 12.6, 5.4 Hz, 2H), 3.08 (dt, J= 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.31 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.33 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 1.20 - 1.05 (m, 4H), 0.92 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, J= 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.27, 169.85, 169.08, 147.86, 147.47, 133.89, 126.67, 120.89, 119.04, 53.65, 52.49, 52.36, 36.20, 35.35, 34.30, 29.42, 25.07, 24.05, 24.04, 15.32, 11.17, 9.61. UPLC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para C₂₂H₃₃N₆O₂S⁺ 445.24, encontrado 445.37[M+H]⁺.

(S)-N-((2S,3S)-1-amino-3-metilpentan-2-il)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-

25 **propionamidopropanamida (6allPr):** A una solución del compuesto 5allPr (52 mg, 0,12 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd-C al 10 % (20 mg). La solución se agitó bajo 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 3 horas antes de filtrarla a través de celite y concentrarla. La amina resultante se purificó por HPLC para proporcionar 6allPr (36 mg, 86%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.43 (dd, J= 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 1H), 3.69 (dd, J= 15.2, 5.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J= 15.2, 7.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.08 (dt, J= 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.30 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.33 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 1.20 - 1.07 (m, 4H), 0.95 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, J= 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.05, 171.86, 167.09, 150.90, 146.78, 135.16, 125.30, 121.28, 118.66, 52.92, 52.07, 41.77, 36.54, 34.55, 34.07, 28.54, 24.74, 23.14, 14.24, 9.76, 8.71. UPLC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para C₂₂H₃₅N₆O₂S⁺ 419.25, encontrado 419.29 [M+H]⁺.

(S)-N-((2S,3S)-1-amino-3-metilpentan-2-il)-2-formamido-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanamida

35 **(5allFo):** Se disolvió 4all (100 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de DIEA (1 ml) y formiato de etilo (5 ml) y la mezcla de la reacción resultante se dejó en agitación durante 3 días. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml). Luego se añadió Pd-C al 10% (20 mg) y la mezcla de la reacción resultante se agitó bajo 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 3 horas antes de filtrarla a través de celite y concentrarse. La amina resultante se purificó por HPLC para proporcionar 5allFo (58 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (d, J= 0.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.43 (dd, J= 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.99 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.69 (dd, J= 15.3, 5.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J= 15.3, 6.1 Hz, 1H), 3.27 (dd, J= 12.9, 2.4 Hz, 1H), 3.08 (dt, J= 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.98 (dd, J= 12.9, 11.1 Hz, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.33 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 1.21 - 1.08 (m, 1H), 0.94 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, J= 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 171.17, 166.62, 162.68, 150.95, 146.81, 135.20, 125.30, 121.29, 118.67, 52.15, 52.06, 51.53, 41.84, 36.56, 34.73, 34.07, 24.76, 23.13, 14.20, 9.73. UPLC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para C₂₀H₃₁N₄O₂S⁺ 391.22, encontrado 391.22 [M+H]⁺.

(S)-N-((2S,3S)-1-amino-3-metilpentan-2-il)-2-isobutiramido-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanamida

50 **6allIB: Se preparó 6allB a partir de 4all con un rendimiento del 72% en dos pasos mediante un procedimiento similar al del compuesto 6allAc.** ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.43 (dd, J= 8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 3.69 (dd, J= 15.2, 5.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J= 15.2, 7.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, J= 13.4, 3.1 Hz, 1H), 3.08 (dt, J= 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.53 (dt, J= 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.33 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 1.23 - 1.04 (m, 7H), 0.95 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, J= 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 179.04, 171.85, 167.11, 150.91, 146.78, 135.14, 125.30, 121.24, 118.67, 52.71, 52.02, 41.85, 36.59, 34.59, 34.45, 34.07, 24.69, 23.13, 18.48, 18.17, 14.25, 9.78. UPLC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para C₂₃H₃₇NaO₂S⁺ 433.26, encontrado 433.29 [M+H]⁺.

N-((S)-1-(((2S,3S)-1-amino-3-metilpentan-2-il)amino)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-oxopropan-2-

60 **il)butiramida 6allBu: Se preparó 6allBu a partir de 4all con un rendimiento del 70% en dos pasos mediante un procedimiento similar al del compuesto 6allAc.** ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.43 (dd, J= 8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.69 (dd, J= 15.2, 5.9 Hz, 1H), 3.54 (dd, J= 15.2, 7.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, J= 13.1, 3.1 Hz, 1H), 3.08 (dt, J= 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.98 (dd, J= 12.8, 11.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 3H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.33 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 175.14, 171.86, 167.08, 150.93, 146.77, 135.17, 125.29, 121.28, 118.66, 52.90, 52.06, 41.78, 37.32, 36.56, 34.61, 34.07, 24.74, 23.14, 18.76, 14.23, 12.56, 9.78. UPLC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para

$C_{23}H_37N_4O_2S^+$ 433.26, encontrado 433.29 $[M+H]^+$.

(S)-N-((2S,3S)-1-amino-3-metilpentan-2-il)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-(3-metilureido)propanamida 6allIC:

se añadió isocianato de metilo (18 mg, 0,31 mmol, 2 equiv.) a una solución de 4all (60 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y DIEA (54 μ l, 0,31 mmol, 2 equiv.) en CH_2Cl_2 (5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml). Luego se añadió Pd-C al 10% (20 mg) y la mezcla de la reacción resultante se agitó bajo 1 atm de H_2 a temperatura ambiente durante 3 horas antes de filtrarla a través de celite y concentrarse. La amina resultante se purificó por HPLC para proporcionar 6allIC (58 mg, 74%). 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (dd, J = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 3.07 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 12.8, 11.3 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.58 (dtd, J = 8.8, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 172.94, 167.09, 159.77, 150.97, 146.68, 135.23, 125.18, 121.40, 118.59, 53.78, 52.00, 41.73, 36.52, 35.24, 34.07, 25.54, 24.79, 23.15, 14.24, 9.70. UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $C_{21}H_{34}N_5O_2S^+$ 420.24, encontrado 419.29 $[M+H]^+$.

(S)-N-((S)-2-azido-1-ciclohexiletil)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida,

5aCHPr: el compuesto 5aCHPr se preparó a partir de 3a y 10CH con un rendimiento del 65% en tres pasos mediante un procedimiento similar al del compuesto 5allPr. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (td, J = 7.0, 4.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 15.9, 4.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 15.9, 7.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 2H), 3.04 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.32 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.60 (dd, J = 28.1, 15.3 Hz, 6H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.32 - 0.87 (m, 14H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.11, 170.30, 167.09, 150.97, 146.46, 135.25, 125.39, 121.98, 118.79, 53.54, 52.31, 51.92, 38.95, 35.50, 34.24, 29.69, 29.65, 28.51, 26.09, 25.91, 25.85, 24.18, 9.68. UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $C_{24}H_{35}N_6O_2S^+$ 471.25, encontrado 471.27 $[M+H]^+$.

(S)-N-((S)-2-amino-1-ciclohexiletil)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida: el

compuesto 6aCHPr se preparó a partir de 6aCHPr con un rendimiento del 88% mediante un procedimiento similar al de 6allPr. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 15.3, 5.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.12-2.91 (m, 2H), 2.31 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.63 (m, 5H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.36 - 0.90 (m, 14H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.08, 171.86, 167.03, 150.94, 146.76, 135.15, 125.30, 121.33, 118.65, 52.99, 52.48, 41.73, 39.59, 34.51, 34.08, 29.39, 28.57, 28.25, 25.70, 25.50, 25.43, 23.14, 8.70. UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $C_{24}H_{37}N_4O_2S^+$ 445.26, encontrado 445.27 $[M+H]^+$.

(S)-N-((S)-2-amino-1-ciclopentiletil)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida 6bCPPr: el compuesto 6bCPPr se preparó a partir de 3b y 10CP mediante un procedimiento similar al de 6allPr. MS encontrado: 423.3

(S)-N-((S)-2-amino-1-ciclohexiletil)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida

6bCHPr: El compuesto 6bCHPr se preparó a partir de 3b y 10CH mediante un procedimiento similar al de 6allPr. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 15.4, 7.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.30 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 5H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.37 - 0.84 (m, 8H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.15, 171.83, 168.87, 151.32, 136.44, 130.95, 126.73, 122.77, 121.21, 52.90, 52.51, 41.57, 39.61, 34.53, 29.40, 28.56, 28.24, 25.73, 25.51, 25.46, 8.71.

(S)-N-((S)-3-amino-1-ciclohexilprop-2-il)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida

6bCHMPr: El compuesto 6bCHMPr se preparó a partir de 3b y 10CHM por un procedimiento similar al de 6allPr. MS encontrado: 451.5

(S)-N-((S)-3-amino-1-fenilprop-2-il)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida 6bBnPr: Se

preparó el compuesto 6bBnPr a partir de 3b y 10Bn mediante un procedimiento similar al de 6allPr. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.14 (m, 5H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 15.4, 5.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 15.4, 8.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 12.9, 10.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.24 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.05 (s), 171.66 (s), 168.80 (s), 151.27 (s), 136.79 (s), 136.46 (s), 130.93 (s), 128.79 (s), 128.31 (s), 126.65 (d, J = 13.1 Hz), 122.76 (s), 121.21 (s), 52.76 (s), 49.42 (s), 42.95 (s), 37.43 (s), 34.72 (s), 28.50 (s), 8.59 (s).

(S)-N-(1-aminoet-2-il)-2-isobutiramido-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanamida 6aNolB: el compuesto 6aNolB se preparó a partir de 3a y 10No mediante un procedimiento similar al de 6allPr.

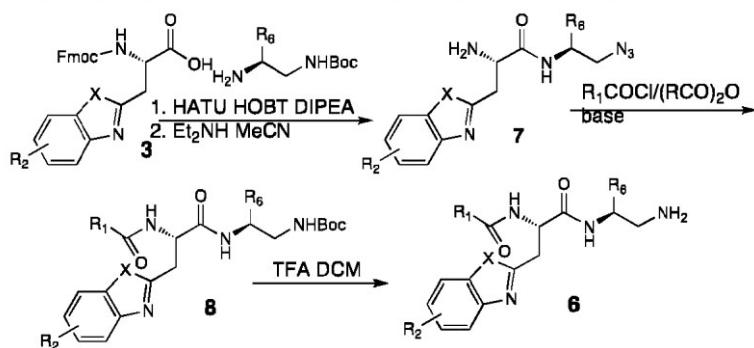
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 15.0, 5.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 3H), 3.17 - 2.99 (m, 3H), 2.52 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz,

1H), 1.40 - 1.27 (m, 6H), 1.16 - 0.99 (m, 6H).

(S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida, 6aBnPr. El compuesto 6aBnPr se preparó a partir de 3a y 10Bn con un rendimiento del 53% en cuatro pasos mediante un procedimiento similar al del compuesto 6allAc. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 5H), 4.81 (dd, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.24 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 175.96, 171.68, 167.04, 150.86, 146.74, 136.78, 135.18, 128.77, 128.31, 126.58, 125.27, 121.31, 118.64, 52.86, 49.38, 43.08, 37.43, 34.73, 34.07, 28.49, 23.14, 8.60. UPLC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para C₂₅H₃₃N₄O₂S⁺ 453.23, encontrado 453.24 [M+H]⁺.

(S)-N-(1-aminoet-2-il)-2-isobutiramido-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)propanamida 6aNoCPR: el compuesto 6aNoCPR se preparó a partir de 3a y 10No mediante un procedimiento similar como el de 6allPr. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H), 3.55-3.47 (m, 3H), 3.17 - 2.97 (m, 3H), 1.80 - 1.59 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.95 - 0.73 (m, 4H).

Esquema 3. Síntesis alternativa 1 de diamido aminas intermedias 6.



(S)-N-(2-aminoetil)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida (6aNoPr): a una solución de 3a (120 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.), HBTU (140 mg, 0,37 mmol, 1,5 equiv.) y DIEA (129 μ l, 0,74 mmol, 3 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadió (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (43 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, bicarbonato de sodio saturado, HCl 1,0 M, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Despues de eliminar el solvente al vacío, el residuo se trató con 1 ml de dietilamina en acetonitrilo (9 ml) durante 1 h. La mezcla de la reacción se evaporó y se disolvió en DCM (5 ml). Esta solución se trató con anhídrido propiónico (64 mg, 0,49 mmol, 2 equiv.) y DIEA (171 μ l, 0,99 mmol, 4 equiv.). La mezcla de la reacción resultante se agitó durante media hora y luego se evaporó. El residuo se trató con TFA (1 ml) en DCM (5 ml) y se agitó durante 5 h. Esta mezcla de la reacción se concentró y purificó por HPLC para proporcionar 6aNoPr (54 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 15.1, 5.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 3H), 3.10-3.03 (m, 3H), 2.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.04, 172.38, 166.94, 150.80, 146.73, 135.22, 125.26, 121.46, 118.60, 53.15, 39.46, 36.83, 34.93, 34.07, 28.50, 23.14, 8.56. UPLC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para C₁₈H₂₇N₄O₂S⁺ 363.18, encontrado 363.18 [M+H]⁺.

(S)-N-((S)-1-aminopropan-2-il)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida 6aMePr: 6aMePr se preparó a partir de 3a con un rendimiento del 57% en cuatro pasos mediante un procedimiento similar al del compuesto 6aNoPr. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86-7.83 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 15.0, 5.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 3.17 - 2.91 (m, 3H), 2.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 175.90, 171.51, 166.97, 150.86, 146.75, 135.21, 125.29, 121.29, 118.65, 52.91, 44.65, 43.71, 35.02, 34.07, 28.52, 23.14, 16.39, 8.65. UPLC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para C₁₉H₂₉N₄O₂S⁺ 377.20, encontrado 377.23 [M+H]⁺.

(S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida 6aBnPr: 6aBnPr se preparó a partir de 3a con un rendimiento del 53% en cuatro pasos mediante un procedimiento similar al de 6aNoPr. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 5H), 4.81 (dd, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.24 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 175.96, 171.68, 167.04, 150.86, 146.74, 136.78, 135.18, 128.77, 128.31, 126.58, 125.27, 121.31, 118.64, 52.86, 49.38, 43.08, 37.43, 34.73, 34.07, 28.49, 23.14,

8.60. UPLC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para C₂₅H₃₃N₄O₂S⁺ 453.23, encontrado 453.24 [M+H]⁺.

Usando los métodos descritos anteriormente, y los aminoácidos intermedios protegidos con Fmoc y las 2-azidoetilaminas descritos anteriormente, también se sintetizaron los siguientes compuestos.

- 5 (S)-N-((S)-1-amino-2-ciclopentiletil)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida 6bCPPr: MS encontrado: 423.3
- 10 (S)-N-((S)-1-amino-2-ciclohexiletil)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida 6bCHPr: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 15.4, 7.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 5H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.37 - 0.84 (m, 8H).
- 15 ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.15, 171.83, 168.87, 151.32, 136.44, 130.95, 126.73, 122.77, 121.21, 52.90, 52.51, 41.57, 39.61, 34.53, 29.40, 28.56, 28.24, 25.73, 25.51, 25.46, 8.71.
- 20 (S)-N-((S)-1-amino-3-ciclohexilpropan-1-il)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida 6bCHMPr: MS encontrado: 451.5
- 25 (S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-1-il)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida 6bBnPr: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.14 (m, 5H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 15.4, 5.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 15.4, 8.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 12.9, 10.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.24 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.05 (s), 171.66 (s), 168.80 (s), 151.27 (s), 136.79 (s), 136.46 (s), 130.93 (s), 128.79 (s), 128.31 (s), 126.65 (d, *J* = 13.1 Hz), 122.76 (s), 121.21 (s), 52.76 (s), 49.42 (s), 42.95 (s), 37.43 (s), 34.72 (s), 28.50 (s), 8.59 (s).
- 30 (S)-N-((S)-1-amino-2-ciclohexiletil)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-isobutanamidopropanamida 6bNoIB: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 15.0, 5.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 13.8, 8.0 Hz, 3H), 3.17 - 2.99 (m, 3H), 2.52 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 6H), 1.16 - 0.99 (m, 6H).
- 35 (S)-N-((S)-1-amino-2-ciclohexiletil)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-ciclopropilcarboxamidopropanamida 6bNoCPr: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H), 3.55-3.47 (m, 3H), 3.17 - 2.97 (m, 3H), 1.80 - 1.59 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.95 - 0.73 (m, 4H).
- 40 (S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(5-isopropil-4-metiltiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida. 6tBnPr: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 4.64 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 15.1, 5.1 Hz, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 12.9, 10.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 2H), 2.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.23 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 6H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).
- 45 (S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(5-(4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida. 6xBnPr: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 5H), 4.69 (dd, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 15.1, 5.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 7.4, 3.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).
- 50 (S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(5-fenil-4-metiltiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida. 6uBnPr: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 - 7.37 (m, 5H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 4.70 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 15.1, 5.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 12.9, 10.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 7.4, 3.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (dt, *J* = 15.0, 7.4 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).
- 55 (S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(5-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida. 6wBnPr: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 4.69 (dd, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 15.1, 5.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 12.9, 10.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).
- 60 (S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(5-(3-clorofenil)-4-metiltiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida. 6sBnPr: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 4.70 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 15.1, 5.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.0, 3.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

(S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(5-(2-clorofenil)-4-metiltiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida.

6vBnPr: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.19 (m, 5H), 4.59 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 3H), 3.00 (dd, J = 12.9, 10.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.9, 8.7 Hz, 1H), 2.34 - 2.16 (m, 5H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

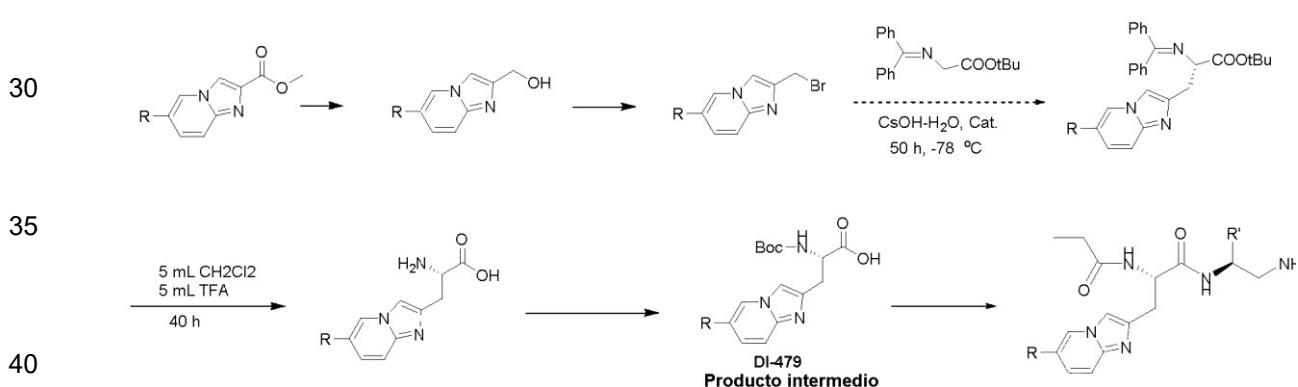
5 (S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(5-(4-cianofenil)-4-metiltiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida.

6yBnPr: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 4.71 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 15.2, 5.1 Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

(S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(5-(4-nitrofenil)-4-metiltiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida.

6zBnPr: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 - 8.26 (m, 2H), 7.79 - 7.56 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 15.2, 5.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 7.4, 3.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

(S)-N-((S)-1-amino-2-ciclohexiletil)-3-(5-(3-clorofenil)-4-metiltiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida.

6sCHPr: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 - 7.33 (m, 4H), 4.82-4.81 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.51 (dd, J = 15.0, 5.6 Hz, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.81 - 1.55 (m, 6H), 1.31 - 0.98 (m, 8H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 175.58, 170.92, 164.54, 147.55, 134.34, 133.56, 130.71, 130.08, 128.54, 127.77, 127.24, 61.30, 56.07, 53.03, 38.27, 34.52, 29.68, 28.64, 28.51, 26.04, 25.85, 14.43, 8.88.20 **Síntesis de derivados de imidazolo[1,2-a]piridin-2-ilo.**

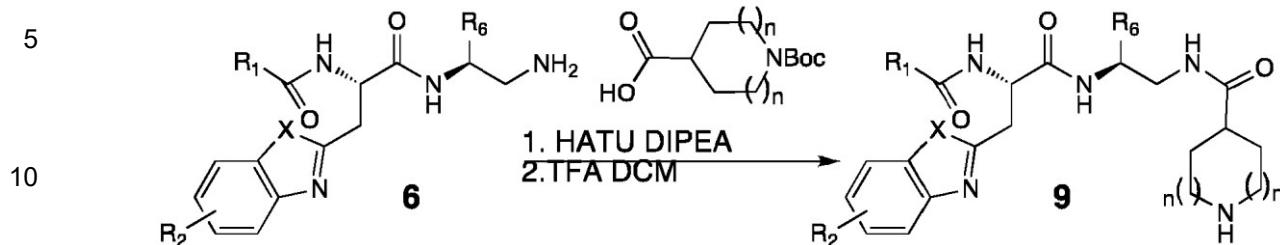
45 Estos compuestos se sintetizaron usando la ruta de síntesis mostrada anteriormente, y a continuación se describe un ejemplo representativo.

55 (S)-N-((S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-(5-cloroimidazolo[1,2-a]pirid-2-il)-2-propionamidopropanamida: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 3H), 7.35 - 7.16 (m, 5H), 4.70 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 3.24 - 2.99 (m, 4H), 2.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.05 (td, J = 7.5, 0.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.06, 171.65, 139.36, 136.91, 136.30, 132.72, 128.84, 128.27, 126.54, 126.31, 124.21, 113.31, 112.91, 52.51, 49.47, 42.73, 37.41, 28.35, 27.52, 8.50.

60

65

Esquema 4. Esquema sintético para aminas tripeptídicas de conector cíclico



15 N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil) piperidin-4-carboxamida 9aCHPr46: Se añadió el compuesto 6aCHPr (150 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) a una solución del ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (93 mg, 0,40 mmol, 1,2 equiv.), HBTU (192 mg, 0,51 mmol, 1,5 equiv.) y DIEA (176 μ L, 1,01 mmol, 3 equiv.) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con H_2O , bicarbonato de sodio saturado, HCl 1,0 M, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se trató con TFA (2 ml) en DCM (10 ml) y se agitó durante 5 h. Esta mezcla de la reacción se concentró y purificó por HPLC para proporcionar 9aCHPr46 (139 mg, 74%). 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 10.2, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.32 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 4H), 1.72-1.62 (m, 5H), 1.39 - 0.92 (m, 15H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 175.87, 174.55, 171.35, 167.22, 150.93, 146.73, 135.21, 125.25, 121.57, 118.63, 54.31, 53.02, 42.89, 40.66, 39.79, 39.39, 34.95, 34.08, 29.54, 28.66, 28.32, 25.89, 25.72, 25.66, 25.14, 25.08, 23.16, 8.70. UPLC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $C_{30}H_{46}N_5O_3S^+$ 556.33, encontrado 556.22 [M+H] $^+$.

30 N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)azetidina-3-carboxamida 9aCHPr34: El compuesto 9aCHPr34 se elaboró a partir del compuesto 6aCHPr y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-4-carboxílico como se ha descrito anteriormente para el compuesto 9aCHPr46. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 4H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 13.7, 10.0 Hz, 1H), 3.06 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.34 (dt, J = 15.0, 4.2 Hz, 2H), 1.71-1.60 (m, 5H), 1.38 - 0.88 (m, 15H).

35 N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil) piperidin-4-sulfonamida 9aCHPrS46: El compuesto 9aCHPrS46 se elaboró a partir del compuesto 6aCHPr y cloruro de 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-sulfonilo en presencia de DIPEA, seguido de desprotección con TFA/DCM y purificación por HPLC. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 4H), 2.37 - 2.23 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.69 (dd, J = 25.9, 10.8 Hz, 6H), 1.35 - 0.94 (m, 15H). No en DB pero lo añadí al final.

45 N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)-N'-piperidin-4-il urea 9aCHPrU46. El compuesto 9aCHPrU46 se preparó a partir del compuesto 6aCHPr e isocianato de 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, seguido de desprotección con TFA/DCM y purificación por HPLC. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 15.3, 4.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 15.3, 8.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 3H), 3.18 - 2.99 (m, 4H), 2.30 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.78 - 1.54 (m, 7H), 1.41 - 0.93 (m, 15H).

50 N1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)-1,2,3-triazol-4-ilmetilamina 9aCHPrTZ. El compuesto 9aCHPrTZ se preparó a partir del compuesto 5aCHPr y N-(terc-butoxicarbonil)propargilamina en presencia de catalizador de Cu^I, seguido de desprotección con TFA/DCM y purificación por HPLC. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 14.0, 10.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 15.5, 4.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.07 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 5H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.37 - 0.94 (m, 15H).

60 **C. Síntesis de Compuestos Finales.**

65 **Ejemplo 1.** N-((S)-2-((S)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)-3-fenilpropil)acrilamida: Se añadió el compuesto 6bBnPr (40 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) a una solución de ácido acrílico (8 mg, 0,11 mmol, 1,2 equiv.), HBTU (51 mg, 0,13 mmol, 1,5 equiv.) y DIEA (47 μ L, 0,27 mmol, 3 equiv.) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para

proporcionar el Ejemplo 1 (37 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, MeOD:CCl₃D=1:1) δ 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.11 (m, 5H), 6.21-6.08 (m, 2H), 5.59 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 3.44-3.34 (m, 3H), 2.80 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 2.** (*E*)-*N*-((*S*)-2-((*S*)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamido propanamido)-3-fenilpropil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida: el Ejemplo 2 se preparó a partir del compuesto 6bBnPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.11 (m, 5H), 6.69 (dt, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.17 (m, 1H), 3.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 13.7, 4.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.25 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 3.** *N*-((*S*)-2-((*S*)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamido propanamido)-3-fenilpropil)-2-(morfolinometil)acrilamida: el Ejemplo 3 se preparó a partir del compuesto 6bBnPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.08 (m, 5H), 6.18 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.12 - 3.73 (m, 6H), 3.62 - 3.34 (m, 5H), 3.32 - 3.03 (m, 3H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.29 (tt, J = 7.7, 4.0 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 175.95, 171.33, 171.25, 168.78, 167.42, 151.30, 137.72, 136.48, 132.70, 130.89, 128.94, 128.82, 128.11, 126.70, 126.22, 122.91, 121.19, 63.47, 58.50, 52.95, 51.80, 51.18, 43.00, 37.76, 34.91, 28.63, 8.66.

15 **Ejemplo 4.** *N*-((*S*)-2-((*S*)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamido propanamido)-2-ciclohexiletil)-2-(morfolinometil)acrilamida: El Ejemplo 4 se preparó a partir del Compuesto 6bCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.24 - 3.74 (m, 6H), 3.64 (dd, J = 15.5, 5.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.34 (m, 6H), 3.30 - 3.00 (m, 3H), 2.34 (qd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 5H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 0.80 (m, 8H).

20 **Ejemplo 5.** *N*-((*S*)-2-((*S*)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamido propanamido)-3-ciclohexilpropil)-2-(morfolinometil)acrilamida: el Ejemplo 5 se preparó a partir del Compuesto 6bCHMPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.06-3.87 (m, 5H), 3.65-3.35 (m, 7H), 3.17-3.11 (m, 3H), 2.33 (qd, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 1.79-1.60 (m, 5H), 1.50 - 0.62 (m, 11H).

25 **Ejemplo 6.** *N*-((*S*)-2-((*S*)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamido propanamido)-2-ciclopentiletil)-2-(morfolinometil)acrilamida: el Ejemplo 6 se preparó a partir del Compuesto 6bCPPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.25 - 3.74 (m, 6H), 3.64 (dd, J = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.36 (m, 6H), 3.24-3.15 (m, 3H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.44 (m, 4H), 1.43 - 1.03 (m, 6H).

30 **Ejemplo 7.** *N*-((*S*)-2-((*S*)-3-(6-prop-2-ilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamido propanamido)-3-fenilpropil)-2-(morfolinometil)acrilamida: el Ejemplo 7 se preparó a partir del Compuesto 6aBnPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.03 (m, 5H), 6.19 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.78 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 4.18 - 3.67 (m, 6H), 3.56 - 3.38 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 2.98 (m, 3H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.28 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 175.91, 171.34, 167.40, 167.05, 150.91, 146.70, 137.72, 135.22, 132.71, 128.97, 128.82, 128.10, 126.21, 125.22, 121.53, 118.61, 63.44, 58.47, 53.16, 51.80, 51.14, 43.04, 37.76, 34.91, 34.08, 28.63, 23.16, 8.65.

35 **Ejemplo 8.** *N*-((*S*)-2-((*S*)-3-(6-ethylbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamido propanamido)-3-fenilpropil)-2-(morfolinometil)acrilamida: el Ejemplo 8 se preparó a partir del compuesto 6iBnPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 4H), 6.18 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.78 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.18 - 3.65 (m, 6H), 3.56 - 3.39 (m, 3H), 3.31 - 2.99 (m, 6H), 2.91 - 2.75 (m, 3H), 2.28 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

40 **Ejemplo 9.** (DI-1548). *N*-((*S*)-2-((*S*)-3-(6-prop-2-ilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamido propanamido)-2-ciclohexiletil)-2-(morfolinometil)acrilamida: el Ejemplo 9 se preparó a partir del compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 4.16 - 3.73 (m, 7H), 3.62 (dd, J = 15.3, 5.5 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.29 - 2.95 (m, 4H), 2.34 (qd, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 2.34 (qd, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 1.72 (t, J = 12.5 Hz, 2H), ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 4.16 - 3.73 (m,

7H), 3.62 (dd, $J = 15.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.29 - 2.95 (m, 4H), 2.34 (qd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 2H), 1.80 - 1.56 (m, 5H), 1.53 - 1.36 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.26 - 0.80 (m, 8H).

Ejemplo 10. *N-((S)-2-((S)-3-(6-prop-2-ypbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)-2-ciclohexiletil)-2-(2-morfolinoetil)acrilamida:* el Ejemplo 10 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.86 (dd, $J = 7.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.09-4.05(m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.68 - 3.49 (m, 4H), 3.43 (dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 1H), 3.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.19 - 2.99 (m, 4H), 2.76-2.69 (dt, $J = 13.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.30 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.82 - 1.58 (m, 5H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.27 - 0.87 (m, 8H).

Ejemplo 11. *(E)-N-((S)-2-((S)-3-(6-prop-2-ilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)-3-fenilpropil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida:* El Ejemplo 11 se preparó a partir del compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.75 - 6.63 (m, 1H), 6.35 (dt, $J = 15.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 15.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 13.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 15.3, 8.2$ Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.79 - 1.57 (m, 5H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.28 - 0.88 (m, 8H).

Ejemplo 12. *N-((S)-2-((S)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)-3-fenilpropil)-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida:* el Ejemplo 12 se preparó a partir del Compuesto 6bBnPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 4.82 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.83 - 3.33 (m, 7H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.25 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

Ejemplo 13. *N-((S)-2-((S)-3-(6-prop-2-ilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)-3-fenilpropil)-1-metilo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida:* el Ejemplo 13 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.39 (m, 6H), 3.30 - 3.03 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.32 (qd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 5H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.26 - 0.83 (m, 8H).

Ejemplo 14. *N-((S)-2-((S)-3-(6-prop-2-ipbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)-2-ciclohexiletil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)acrilamida:* el Ejemplo 14 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.85 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 13.7, 10.4$ Hz, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 3H), 2.34 (qd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 2.20 - 1.99 (m, 4H), 1.78 - 1.56 (m, 5H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.24 - 0.89 (m, 8H).

Ejemplo 15. *N-((S)-2-((S)-3-(6-prop-2-ipbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)-2-ciclohexiletil)-2-(2-(dimetilamino)etil)acrilamida:* el Ejemplo 15 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.44 (dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.77 - 2.55 (m, 2H), 2.31 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.79 - 1.58 (m, 5H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.27 - 0.87 (m, 8H).

Ejemplo 16. *(E)-N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)ethyl)-2-metil-4-(4-metilpiperidin-1-il)but-2-enamida:* el Ejemplo 16 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86-7.83 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.23 (td, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.86 - 4.83 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 3H), 3.53-3.41 (m, 6H), 3.28-3.22 (m, 5H), 3.07 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.80 - 1.58 (m, 5H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.25 - 0.91 (m, 8H).

Ejemplo 17. *N-((S)-2-((S)-3-(6-prop-2-ilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)-3-fenilpropil)-4-(dimetilamino)but-2-inamida:* el Ejemplo 17 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para C₃₀H₄₄N₅O₃S+ 554.3, encontrado 554.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 18. *(S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-(vinilsulfonamido)ethyl)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida:* A una mezcla de 6aCHPr (45 mg, 0.1 mmol) y DIEA(47 μ l) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de etenosulfonilo (15 mg, 0,12 mmol) a 0 oC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el Ejemplo 18. ESI-MS m/z: calculado para C₂₆H₃₉N₄O₄S₂+535.2, encontrado 535.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 19. (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-(etinilsulfonamido)etil)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida: Se preparó el ejemplo 19 a partir de 6aCHPr mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 18. ESI-MS m/z: calculado para C₂₆H₃₇N₄O₄S₂⁺ 533.2, encontrado 533.7 [M+H]⁺.

Ejemplo 20. (S)-N-((S)-1-(2-cloroacetamido)-3-fenilpropan-2-il)-3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamida: el Ejemplo 20 se preparó a partir del compuesto 6bBnPr mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD:CCl₃D = 1:1) δ 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 5H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 15.3, 5.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.78 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

Ejemplo 21. (DI-1859): N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)-2-((dimetilamino)methyl)acrilamida. El Ejemplo 21 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.86 (dd, J = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.62 (dd, J = 15.3, 5.5 Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 13.7, 10.3 Hz, 1H), 3.07 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.34 (qd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.57 (m, 5H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.24 - 0.88 (m, 8H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175.17, 170.62, 166.49, 166.30, 150.15, 145.89, 134.37, 132.78, 127.28, 124.44, 120.76, 117.80, 58.60, 53.62, 52.26, 41.33, 40.31, 38.94, 34.00, 33.28, 28.79, 27.89, 27.61, 25.07, 24.86, 24.78, 22.36, 7.89. HRMS (ESI-MS) m/z: calculado para C₃₀H₄₆N₅O₃S⁺ 556.3316, encontrado 556.3321 [M+H]⁺.

Ejemplo 22. (DI-1860): N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)-2-((diethylamino)methyl)acrilamida. El Ejemplo 22 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para C₃₂H₅₀N₅O₃S⁺ 584.4, encontrado 584.7 [M+H]⁺.

Ejemplo 23. N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)-2-(piperidin-1-il)acrilamida. El Ejemplo 23 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para C₃₃H₅₀N₅O₃S⁺ 596.4, encontrado 596.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 24. 2-((1H-imidazol-1-il)methyl)-N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)acrilamida. El Ejemplo 24 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.94 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.06 (q, J = 14.7 Hz, 2H), 4.85-4.83 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 13.7, 3.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.30 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.54 (m, 5H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.26 - 0.84 (m, 8H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 175.77, 171.34, 167.08, 166.67, 150.97, 146.69, 137.93, 135.70, 135.23, 125.21, 124.17, 122.01, 121.55, 119.66, 118.61, 54.22, 52.98, 50.10, 41.11, 39.69, 34.91, 34.09, 29.56, 28.63, 28.31, 25.89, 25.71, 25.65, 23.17, 23.15, 8.73. HRMS (ESI-MS) m/z: calculado para C₃₁H₄₃N₆O₃S⁺ 579.3112, encontrado 579.3112 [M+H]⁺.

Ejemplo 25. 2-(azetidin-1-ilmethyl)-N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)acrilamida. El Ejemplo 25 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para C₃₁H₄₆N₅O₃S⁺ 568.3, encontrado 568.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 26. N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)-2-((3, 3-difluoroazetidin-1-il)methyl)acrilamida. El Ejemplo 26 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para C₃₁H₄₄F₂N₅O₃S⁺ 604.3, encontrado 604.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 27. N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)methyl)acrilamida. El Ejemplo 27 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para C₃₁H₅₁N₆O₃S⁺ 611.4, encontrado 611.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 28. N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)-2-((1, 1-dioxidotiomorfolino)methyl)acrilamida. El Ejemplo 28 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para C₃₂H₄₈N₅O₅S₂⁺ 646.3, encontrado 646.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 29. N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidopropanamido)etil)-2-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)methyl)acrilamida. El Ejemplo 29 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante

un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para $C_{34}H_{53}N_6O_4S^+$ 641.4, encontrado 641.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30. **5** **N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidoopropanamido)etil)-2-((4, 4-difluoropiperidin-1-il)metil)acrilamida.** El Ejemplo 30 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para $C_{33}H_{48}F_2N_5O_3S^+$ 632.3, encontrado 632.6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31. **10** **N-((S)-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidoopropanamido)-3-(piridin-4-il)propil)acrilamida.** El Ejemplo 31 se preparó a partir de un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para $C_{27}H_{34}N_5O_3S^+$ 508.2, encontrado 508.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32. **15** **N-((S)-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidoopropanamido)-3-(piridin-3-il)propil)acrilamida.** El Ejemplo 32 se preparó a partir de un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para $C_{27}H_{34}N_5O_3S^+$ 508.2, encontrado 508.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33. **20** **(S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamido-N-((S)-1-(piridin-3-il)-3-(vinilsulfonamido)propano-2-il)propanamida.** El ejemplo 33 se preparó a partir de un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para $C_{26}H_{34}N_5O_4S_2^+$ 544.2, encontrado 544.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34. **25** **N-((S)-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidoopropanamido)-3-(piridin-3-il)propil)-2-(morpholinometil)acrilamida.** El Ejemplo 34 se preparó a partir de un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para $C_{32}H_{43}N_6O_4S^+$ 607.3, encontrado 607.7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35. **30** **N-((S)-2-((S)-3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-propionamidoopropanamido)-3-fenilpropil)-2-(morpholinometil)acrilamida.** El Ejemplo 35 se preparó a partir de un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para $C_{30}H_{38}ClN_6O_4^+$ 581.3, encontrado 581.5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36. **35** **N-((S)-3-(4-fluorofenil)-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidoopropanamido)propil)-2-(morpholinometil)acrilamida.** El Ejemplo 36 se preparó a partir de un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. ESI-MS m/z: calculado para $C_{33}H_{43}FN_5O_4S^+$ 624.3.3, encontrado 624.7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37. **40** **N-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidoopropanamido)etil)acrilamida.** El Ejemplo 37 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 2H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.24 (dd, J = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 15.3, 4.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.39 - 3.22 (m, 1H), 3.06 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.36 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.61 (m, 5H), 1.45 - 1.27 (m, 2H), 1.25 - 0.83 (m, 8H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.43, 170.68, 166.83, 166.52, 150.40, 146.95, 134.95, 130.71, 126.46, 125.82, 121.80, 118.87, 54.66, 52.63, 41.77, 40.08, 35.45, 34.27, 29.62, 29.52, 28.58, 26.07, 25.95, 25.89, 24.16, 9.61. HRMS (ESI-MS) m/z: calculado para $C_{27}H_{39}N_4O_3S^+$ 499.2737, encontrado 499.2741 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38. **45** **(S)-N-((S)-2-(2-cloroacetamido)-1-ciclohexiletil)-3-(6-isopropilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-propionamidoopropanamida.** El Ejemplo 38 se preparó a partir del Compuesto 6aCHPr mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 15.6, 4.5 Hz, 1H), 3.48-3.28 (m, 3H), 3.06 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69 - 1.47 (m, 5H), 1.39 - 1.28 (m, 7H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15 - 0.77 (m, 5H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.27, 170.85, 167.29, 166.83, 150.82, 146.74, 135.05, 125.62, 121.92, 118.83, 54.44, 52.24, 42.52, 41.72, 40.21, 35.32, 34.26, 29.66, 29.44, 28.39, 26.02, 25.95, 25.87, 24.17, 9.53. HRMS (ESI-MS) m/z: calculado para $C_{26}H_{38}ClN_4O_3S^+$ 521.2348, encontrado 521.2350 $[M+H]^+$.

55 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Ensayo de unión de FP competitivo

Los ensayos de unión competitiva de polarización de fluorescencia (FP) se realizaron para determinar con precisión las afinidades de unión de nuestros inhibidores de DCN1. Se diseñó y sintetizó un nuevo compuesto de sonda fluorescente marcado con FAM (46) basado en uno de nuestros potentes inhibidores de DCN1 de molécula pequeña. Los valores de las constantes de disociación de equilibrio (K_d) de 46 se determinaron para las proteínas DCN1 y DCN2 a partir de experimentos de saturación de proteínas monitorizando los valores de FP totales de mezclas compuestas con la sonda fluorescente a una concentración fija y proteínas con concentraciones crecientes hasta la saturación total. Se mezclaron diluciones en serie de proteínas con 46 hasta un volumen final de 200 μ l en

el tampón de ensayo (tampón de fosfato 100 mM, pH = 6,5, con Tween-20 al 0,02% y DMSO al 2%). La concentración final de la sonda fue de 5 nM para ambos ensayos. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación suave para asegurar el equilibrio. Los valores de FP en unidades de milipolarización (mP) se midieron usando el lector de placas Infinite M-1000 (Tecan U.S., Research Triangle Park, NC) en placas negras de fondo redondo Microfluor 1 de 96 pocillos (Thermo Scientific, Waltham, MA) a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Los valores de K_d de 46 se calcularon ajustando los aumentos de FP dependientes de la dosis sigmoidal en función de las concentraciones de proteína usando el software Graphpad Prism 6.0 (Graphpad Software, San Diego, CA).

10 **Clonación y purificación de proteínas DCN**

Se clonó DCN1 humano (residuos 58-259) en un plásmido pDEST17 que contenía una etiqueta His₆ N-terminal. DCN2 (residuos 62-259), DCN3 (residuos 86-304), DCN4 (residuos 102-292) y DCN5 (residuos 47-237) se clonaron en un vector de expresión His₆-TEV N-terminal. Las proteínas puras se derivaron de los mismos protocolos de expresión y purificación. Los plásmidos se transformaron en células Rosetta2, las células se cultivaron en Terrific Broth a 37° C hasta una O.D.₆₀₀ > 1,0 e inducida con isopropil β-D-1-tiogalactopiranósido 0,4 mM durante la noche a 20° C. Las células sedimentadas se resuspendieron en tampón de lisis que contenía Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, NaCl 200 mM e inhibidores de proteasa, se sonicaron y se centrifugaron a 34.000 xg durante 45 minutos para eliminar los desechos. El lisado aclarado se incubó con resina Ni-NTA (Qiagen) prelavada con tampón de lisis, durante 1 hora a 4° C. La matriz se cargó en una columna y luego se lavó con Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, NaCl 200 mM e imidazol 10 mM. La proteína se eluyó con Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, NaCl 200 mM e imidazol 300 mM, se concentró y se aplicó a una columna Superdex 75 (GE Healthcare) preequilibrada con Tris 25 mM pH 7,5, NaCl 200 mM y DTT 1 mM. Para DCN2-5, la etiqueta His₆ N-terminal se eliminó antes de la filtración en gel. La eliminación de la etiqueta se logró mediante la incubación con proteasa TEV durante la diátesis durante la noche frente a Tris 25 mM pH 7,5, NaCl 200 mM y DTT 1 mM y una segunda columna de Ni-NTA. Las proteínas DCN2-5 se almacenaron a -80° C en fracciones de 1 mg/ml que contenían 5% de glicerol. La proteína DCN1 no escindida se almacenó a -80° C sin glicerol.

Líneas celulares y condiciones de cultivo.

30 Las líneas de células THLE2 de hígado inmortalizadas (ATCC® CRL-2706™) se adquirieron de la ATCC (Rockville, MD). La línea celular se mantuvo en medio de crecimiento de células epiteliales bronquiales BEGM de Lonza/Clonetics Corporation (CC3170, Walkersville, MD) suplementado con FBS al 10% y pen-strep a 37° C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5%. La línea celular de cáncer de esófago KYSE140 (ACC 348) se adquirió de DSMZ (Braunschweig, Alemania). La línea celular se mantuvo RPMI1640 suplementada con FBS al 10% y pen-strep a 37° C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5%.

Análisis de transferencia Western y anticuerpos

40 Las células tratadas se lisaron con tampón RIPA suplementado con inhibidor de proteasa. El nivel de expresión de las proteínas indicadas se examinó mediante análisis de transferencia Western. Se usó GAPDH como control de carga. Se adquirieron anticuerpos: Cullin 1 (sc-11384), Cullin2 (sc-10781), Cullin5 (sc-13014) y Cullin7 (sc-134565) de Santa Cruz Biotech. (Santa Cruz, CA); Cullin 4A (PA5-14542), Cullin 4B (PA5-35239), Cullin9 (PA5-20277), DCN2 (DCUN1D2, PA5-31607) y DCN3 (DCUN1D3, PA5-44000) de ThermoFisher Scientific (Wayne, MI); Cullin 3 (2759), NRF2 (12721), HO-1 (70081), NQO1 (3187), Ciclina E (4129), Blm (2819), Keap1 (8047) y UBC12 (4913) de Cell Signaling Technology (Boston, MA); DCN1 (GWB-E3D700) de GenWay Biotech (San Diego, CA). Los resultados son representativos de tres experimentos independientes.

Espectroscopía de masas de incubaciones de proteína DCN1

50 Se incubó la proteína DCN1 recombinante (380 μM) en tampón Tris 7,5 25 mM, NaCl 200 mM, DTT 1 mM con un exceso de 1,2 veces de inhibidores de DCN1 seleccionados a 4° C durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó diez veces con agua y la proteína se analizó mediante espectroscopía de masas Q-TOF. Las DCN1 no tratadas o tratadas con inhibidores no covalentes descritos previamente produjeron un pico isotópico desconvolucionaado a 26.085,75 amus. La incubación en las condiciones descritas con los Ejemplos 4, 7 y 9 llevó a una ablación del 95-99% del pico principal en el espectro de masas, con un nuevo pico principal (>90%) que apareció a 26588,96 amu (Dalton) para el Ejemplo 4, 26604,34 amu para el Ejemplo 7 y 26596,18 amu para el Ejemplo 9. En cada caso esto corresponde a la adición del inhibidor a la proteína, junto con la pérdida del grupo morfolinilo, del aducto de Michael inicial entre la proteína y la molécula pequeña. Los datos se muestran adicionalmente en la Figura 2.

60 La Figura 2A muestra que la masa de la proteína Apo DCN1 es 26085,75 Da. La masa calculada a partir de la secuencia proteica es de 26,2 kDa.

65 La Figura 2B muestra que la masa de Apo-DCN1 más Ejemplo 4 es de 26588,96 Da. La diferencia con la proteína Apo DCN1 es de 503,21 Da. La masa molecular calculada para el Ejemplo 4 es de 589,25 Da. La diferencia

en la masa del compuesto es de 86,04 Da. La masa molecular calculada para el grupo Morfolino es de 87,07 Da.

5 La Figura 2C muestra que la masa de DCN1 más el Ejemplo 7 es de 26604,34 Da. La diferencia con la proteína Apo DCN1 es de 518,59 Da. La masa molecular calculada para el ejemplo es de 7605,3 Da. La diferencia en la masa del compuesto es de 86,71 Da. La masa molecular calculada para el grupo Morfolino es 87,07 Da.

10 La Figura 2D muestra que la masa de DCN1 más el Ejemplo 9 es de 26596,56 Da. La diferencia con la apoproteína DCN1 es de 510,81 Da. La masa molecular calculada para el Ejemplo 9 es de 597,33 Da. La diferencia en la masa del compuesto es de 86,52 Da. La masa molecular calculada para el grupo Morfolino es de 87,07 Da.

10 Análisis del efecto de los inhibidores covalentes de DCN1 en ratones

15 Se examinó el efecto de varios inhibidores de DCN1 covalentes representativos (Ejemplos 9, 21 y 22) sobre el nivel de proteína Nrf2 en hígado de ratón. A los ratones se les administró una dosis única del Ejemplo 9 (DI-1548), el Ejemplo 21 (DI-1859) o el Ejemplo 22 (DI-1860) a 25 mg/kg, o solución salina tamponada con fosfato (PBS), todas por inyección intraperitoneal (IP). Los ratones se sacrificaron en diferentes puntos temporales y los tejidos del hígado se recogieron para el análisis de transferencia Western para el nivel de proteína Nrf2. Los datos se muestran en las Figuras 5, 6 y 7, respectivamente. Los datos demuestran que una sola dosis del Ejemplo 9 (DI-1548), el Ejemplo 21 (DI-1859) o el Ejemplo 22 (DI-1860) aumenta eficazmente el nivel de proteína Nrf2 en tejido hepático de ratón.

20 Análisis del efecto del inhibidor covalente de DCN1 Ejemplo 21 (DI-1859) en la protección de ratones frente a la lesión hepática inducida por paracetamol

25 La lesión hepática inducida por fármacos sigue siendo un problema clínico importante a nivel mundial. En los Estados Unidos, la sobredosis de acetaminofeno (APAP o Tylenol) es responsable de más del 50% de la insuficiencia hepática aguda relacionada con sobredosis y de aproximadamente el 20% de los casos de trasplante de hígado (Yoon, et al. 2016). El ejemplo 21 (DI-1859) induce de manera eficaz la regulación por incremento de la proteína NRF2 en hígado de ratón. Una de las potenciales aplicaciones terapéuticas a través de la regulación por incremento de NRF2 es la protección del daño tisular inducido por acetaminofeno (APAP). Por consiguiente, se evaluó la capacidad del Ejemplo 21 (DI-1859) para proteger o reducir la lesión hepática inducida por APAP en ratones, con los datos resumidos en la Figura 8.

35 Para inducir una lesión hepática aguda, a los ratones se les administró una dosis grande (400 mg/kg) de APAP mediante inyección intraperitoneal (I.P.) y se sacrificaron 48 horas más tarde. Para examinar el efecto protector de DI-1859 (pretratamiento), los animales recibieron inyección IP de DI-1859 durante tres días consecutivos (un día antes de la inyección de APAP, tres horas antes de la inyección de APAP y una tercera dosis al día siguiente después de la inyección de APAP). Para examinar el efecto restaurador de DI-1859 (post-tratamiento), los ratones fueron tratados con DI-1859 tres horas después de la administración de APAP seguido de dos dosis adicionales en los siguientes dos días. Dos grupos de control de ratones fueron tratados con solución salina tamponada con fosfato (PBS) o DI-1859, respectivamente. La recogida de muestras de sangre se realizó cada día.

40 La actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) en la sangre es una medida comúnmente usada clínicamente como parte de una evaluación diagnóstica de daño hepático, para determinar la salud del hígado. Por lo tanto, la actividad de ALT en sangre se midió usando un conjunto de reactivos ALT (Pointe Scientific Inc., Canton, MI). Los datos mostraron que el pretratamiento con DI-1859 reduce de manera eficaz los niveles dramáticamente elevados de la actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) inducida por APAP de una manera dependiente de la dosis (Figura 8). DI-1859 a 50 mg/kg previene completamente la elevación de la actividad de ALT por APAP. Además, el tratamiento posterior de APAP con DI-1859 a 50 mg/kg reduce el nivel elevado de ALT inducido por APAP en aproximadamente un 50%. Estos datos (Figura 8) demuestran que DI-1859 es muy eficaz para reducir el daño tisular hepático inducido por APAP en el entorno de la prevención o el tratamiento.

REFERENCIAS

- 55 1 Ciechanover, A. & Schwartz, A. L. The ubiquitin-proteasome pathway: the complexity and myriad functions of proteins death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 2727-2730 (1998).
- 60 2 Hershko, A. The ubiquitin system for protein degradation and some of its roles in the control of the cell division cycle. *Cell Death and Differentiation* 12, 1191-1197, doi:10.1038/sj.cdd.4401702 (2005).
- 65 3 Bedford, L., Lowe, J., Dick, L. R., Mayer, R. J. & Brownell, J. E. Ubiquitin-like protein conjugation and the ubiquitin-proteasome system as drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, 29-46, doi:10.1038/nrd3321 (2011).
- 4 Nalepa, G., Rolfe, M. & Harper, J. W. Drug discovery in the ubiquitin-proteasome system. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 596-613, doi:10.1038/nrd2056 (2006).

- 5 Kane, R. C., Bross, P. F., Farrell, A. T. & Pazdur, R. Velcade((R)): USFDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist* 8, 508-513, doi:DOI 10.1634/theoncologist.8-6-508 (2003).
- 10 6 Kane, R. C. et al. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Clinical Cancer Research* 13, 5291-5294, doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0871 (2007).
- 15 7 McCormack, P. L. Carfilzomib: in relapsed, or relapsed and refractory, multiple myeloma. *Drugs* 72, 2023-2032, doi:10.2165/11209010-000000000-00000 (2012).
- 20 8 Petroski, M. D. & Deshaies, R. J. Function and regulation of cullin-RING ubiquitin ligases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6, 9-20, doi:10.1038/nrm1547 (2005).
- 25 9 Gong, L. M. & Yeh, E. T. H. Identification of the activating and conjugating enzymes of the NEDD8 conjugation pathway. *J. Biol. Chem.* 274, 12036-12042, doi:DOI 10.1074/jbc.274.17.12036 (1999).
- 30 10 Deshaies, R. J., Emberley, E. D. & Saha, A. Control of Cullin-Ring Ubiquitin Ligase Activity by Nedd8. *Conjugation and Deconjugation of Ubiquitin Family Modifiers* 54, 41-56, doi:Book_Doi 10.1007/978-1-4419-6676-6 (2010).
- 35 11 Bulatov, E. & Ciulli, A. Targeting Cullin-RING E3 ubiquitin ligases for drug discovery: structure, assembly and small-molecule modulation. *Biochem J* 467, 365-386, doi:10.1042/BJ20141450 (2015).
- 40 12 Duda, D. M. et al. Structural insights into NEDD8 activation of Cullin-RING ligases: Conformational control of conjugation. *Cell* 134, 995-1006, doi:10.1016/j.cell.2008.07.022 (2008).
- 45 13 Scott, D. C. et al. A Dual E3 Mechanism for Rub1 Ligation to Cdc53. *Molecular Cell* 39, 784-796, doi:10.1016/j.molcel.2010.08.030 (2010).
- 50 14 Soucy, T. A., Dick, L. R., Smith, P. G., Milhollen, M. A. & Brownell, J. E. The NEDD8 Conjugation Pathway and Its Relevance in Cancer Biology and Therapy. *Genes Cancer* 1, 708-716, doi:10.1177/1947601910382898 (2010).
- 55 15 Watson, I. R., Irwin, M. S. & Ohh, M. NEDD8 Pathways in Cancer, Sine Quibus Non. *Cancer Cell* 19, 168-176, doi:10.1016/j.ccr.2011.01.002 (2011).
- 60 16 Zhao, Y. C. & Sun, Y. Cullin-RING Ligases as Attractive Anti-cancer Targets. *Curr Pharm Design* 19, 3215-3225 (2013).
- 65 17 Zhao, Y. C., Morgan, M. A. & Sun, Y. Targeting Neddylation Pathways to Inactivate Cullin-RING Ligases for Anticancer Therapy. *Antioxid Redox Sign* 21, 2383-2400, doi:10.1089/ars.2013.5795 (2014).
- 70 18 Soucy, T. A. et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature* 458, 732-U767, doi:10.1038/nature07884 (2009).
- 75 19 Brownell, J. E. et al. Substrate-Assisted Inhibition of Ubiquitin-like Protein-Activating Enzymes: The NEDD8 E1 Inhibitor MLN4924 Forms a NEDD8-AMP Mimetic In Situ. *Molecular Cell* 37, 102-111, doi:10.1016/j.molcel.2009.12.024 (2010).
- 80 20 Soucy, T. A., Smith, P. G. & Rolfe, M. Targeting NEDD8-Activated Cullin-RING Ligases for the Treatment of Cancer. *Clinical Cancer Research* 15, 3912-3916, doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0343 (2009).
- 85 21 Huang, D. T. et al. A unique E1-E2 interaction required for optimal conjugation of the ubiquitin-like protein NEDD8. *Nature Structural & Molecular Biology* 11, 927-935, doi:10.1038/nsmb826 (2004).
- 90 22 Scott, D. C., Monda, J. K., Bennett, E. J., Harper, J. W. & Schulman, B. A. N-Terminal Acetylation Acts as an Avidity Enhancer Within an Interconnected Multiprotein Complex. *Science* 334, 674-678, doi:10.1126/science.1209307 (2011).
- 95 23 Scott, D. C. et al. Structure of a RING E3 Trapped in Action Reveals Ligation Mechanism for the Ubiquitin-like Protein NEDD8. *Cell* 157, 1671-1684, doi:10.1016/j.cell.2014.04.037 (2014).
- 100 24 Yang, C. Y. & Wang, S. M. Computational Analysis of Protein Hotspots. *ACS Med. Chem. Lett.* 1, 125-129, doi:10.1021/ml100026a (2010).
- 105 25 Yang, C. Y. & Wang, S. M. Hydrophobic Binding Hot Spots of Bcl-xL Protein-Protein Interfaces by Cosolvent

- Molecular Dynamics Simulation. *ACS Med. Chem. Lett.* 2, 280-284, doi:10.1021/ml100276b (2011).
- 26 Yang, C. Y. & Wang, S. M. Analysis of Flexibility and Hotspots in Bcl-xL and Mcl-1 Proteins for the Design of Selective Small-Molecule Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* 3, 308-312, doi:10.1021/ml200301w (2012).
- 27 Monda, J. K. et al. Structural Conservation of Distinctive N-terminal Acetylation-Dependent Interactions across a Family of Mammalian NEDD8 Ligation Enzymes. *Structure* 21, 42-53, doi:10.1016/j.str.2012.10.013 (2013).
- 28 Keuss, M. J. et al. Characterization of the mammalian family of DCN-type NEDD8 E3 ligases. *J Cell Sci* 129, 1441-1454, doi:10.1242/jcs.181784 (2016).
- 29 Molina, D. M. et al. Monitoring Drug Target Engagement in Cells and Tissues Using the Cellular Thermal Shift Assay. *Science* 341, 84-87, doi:10.1126/science.1233606 (2013).
- 30 Kim, A. Y. et al. SCCRO (DCUN1D1) Is an Essential Component of the E3 Complex for Neddylation. *J. Biol. Chem.* 283, 33211-33220, doi:10.1074/jbc.M804440200 (2008).
- 31 Kurz, T. et al. Dcn1 functions as a scaffold-type E3 ligase for cullin neddylation. *Molecular Cell* 29, 23-35, doi:10.1016/j.molcel.2007.12.012 (2008).
- 32 Kobayashi, A. et al. Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate for proteasomal degradation of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology* 24, 7130-7139, doi:10.1128/Mcb.24.16.7130-7139.2004 (2004).
- 33 Cullinan, S. B., Gordan, J. D., Jin, J. O., Harper, J. W. & Diehl, J. A. The Keap1-BTB protein is an adaptor that bridges Nrf2 to a Cul3-based E3 ligase: Oxidative stress sensing by a Cul3-Keap1 ligase. *Molecular and Cellular Biology* 24, 8477-8486, doi:10.1128/Mcb.24.19.8477-8486.2004 (2004).
- 34 Venugopal, R. & Jaiswal, A. K. Nrf2 and Nrf1 in association with Jun proteins regulate antioxidant response element-mediated expression and coordinated induction of genes encoding detoxifying enzymes. *Oncogene* 17, 3145-3156, doi:DOI 10.1038/sj.onc.1202237 (1998).
- 35 Nishitani, H. et al. Two E3 ubiquitin ligases, SCF-Skp2 and DDB1-Cul4, target human Cdt1 for proteolysis. *EMBO J* 25, 1126-1136, doi:10.1038/sj.emboj.7601002 (2006).
- 36 Gorrini, C., Harris, I.S. & Mak, T. W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 931-947, doi:10.1038/nrd4002 (2013).
- 37 Ma, Q. Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annu Rev Pharmacol* 53, 401-+, doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320 (2013).
- 38 Bompuzzi, R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Diso* 8, 20-30, doi:10.1177/1756285614564152 (2015).
- 39 Liby, K. T. & Sporn, M. B. Synthetic Oleanane Triterpenoids: Multifunctional Drugs with a Broad Range of Applications for Prevention and Treatment of Chronic Disease. *Pharmacol Rev* 64, 972-1003, doi:10.1124/pr.111.004846 (2012).
- 40 de Zeeuw, D. et al. Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease. *New Engl J Med* 369, 2492-2503, doi:10.1056/Nejmoa1306033 (2013).
- 41 Buendia, I. et al. Nrf2-ARE pathway: An emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Therapeut* 157, 84-104, doi:10.1016/j.pharmthera.2015.11.003 (2016).
- 42 Genschik, P., Sumara, I. & Lechner, E. The emerging family of CULLIN 3-RING ubiquitin ligases (CRL3s): cellular functions and disease implications. *EMBO J.* 32, 2307-2320, doi:10.1038/emboj.2013.173 (2013).
- 43 Anderica-Romero, A. C., Gonzalez-Herrera, I.G., Santamaria, A. & Pedraza-Chaverri, J. Cullin 3 as a novel target in diverse pathologies. *Redox Biology* 1, 366-372, doi:10.1016/j.redox.2013.07.003 (2013).
- 44 Canning, P. & Bullock, A. N. New strategies to inhibit KEAP1 and the Cul3-based E3 ubiquitin ligases. *Biochem Soc Trans* 42, 103-107, doi:10.1042/BST20130215 (2014).
- 45 Hayes, J. D. & Dinkova-Kostova, A. T. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends Biochem. Sci* 39, 199-218 (2014).

46 Suzuki, T., Motohashi, H. & Yamamoto, M. Toward clinical application of the Keap1-Nrf2 pathway. *Trends in Pharmacological Sciences* 34, 340-346, doi:10.1016/j.tips.2013.04.005 (2013).

5 47 Sporn, M. B. & Liby, K. T. NRF2 and cancer: the good, the bad and the importance of context. *Nat. Rev. Cancer* 12, 564-571, doi:10.1038/nrc3278 (2012).

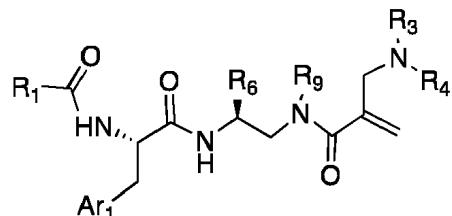
48. Yoon, E.; Babar, A.; Choudhary, M.; Kutner, M.; Pyrsopoulos, N., Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: A Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol* 2016, 4 (2), 131-42.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula estructural (III)

5



(III)

15

en donde:

20

Ar₁ es un anillo aromático o heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo bicíclico aromático o heteroaromático que tiene de 8 a 12 átomos, que incluye hasta cuatro heteroátomos elegidos de N, O y S, en una disposición químicamente estable, opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes R₂;

25

R₁ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilmetileno C₃₋₆, NHMe, N(Me)₂, NHEt, NH-ciclopropilo, OMe, OEt, O-ciclopropilo;

30

R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halo, CN, N₃, CF₃, NO₂, H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₄₋₇, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido, OR₅, NR₃R₄, COOR₅, CONR₃R₄;

35

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₆, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆ cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cuatro a siete miembros, incluyendo opcionalmente cualquier combinación químicamente estable de uno a tres O, C=O, NR₅ y S;

40

R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, CF₃, CHF₂, alquilo C₁₋₆, alilo, propargilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, alcarilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, acilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₄₋₇, aroilo, heteroaroilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, oxo, tio, tiona, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo y heteroarilo;

45

R₆ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquenilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆-heterocicloalquilo C₄₋₇, arilo, alquilarilo C₁₋₆, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-heteroarilo, bicicloalquilo C₅₋₁₀ y alquilo C₁₋₆-bicicloalquilo C₅₋₁₀;

50

R₉ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₆ sustituido, alquinilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, cicloalquenilo C₄₋₆ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo monocíclico, heteroarilo monocíclico sustituido o heterocicloalquilo C₄₋₇;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

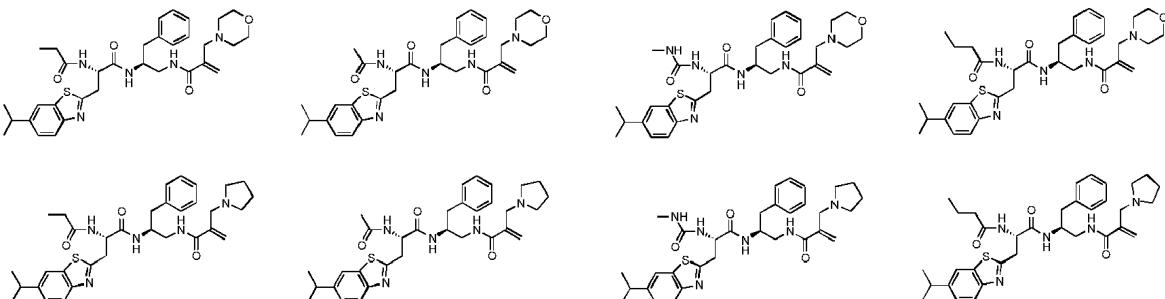
55

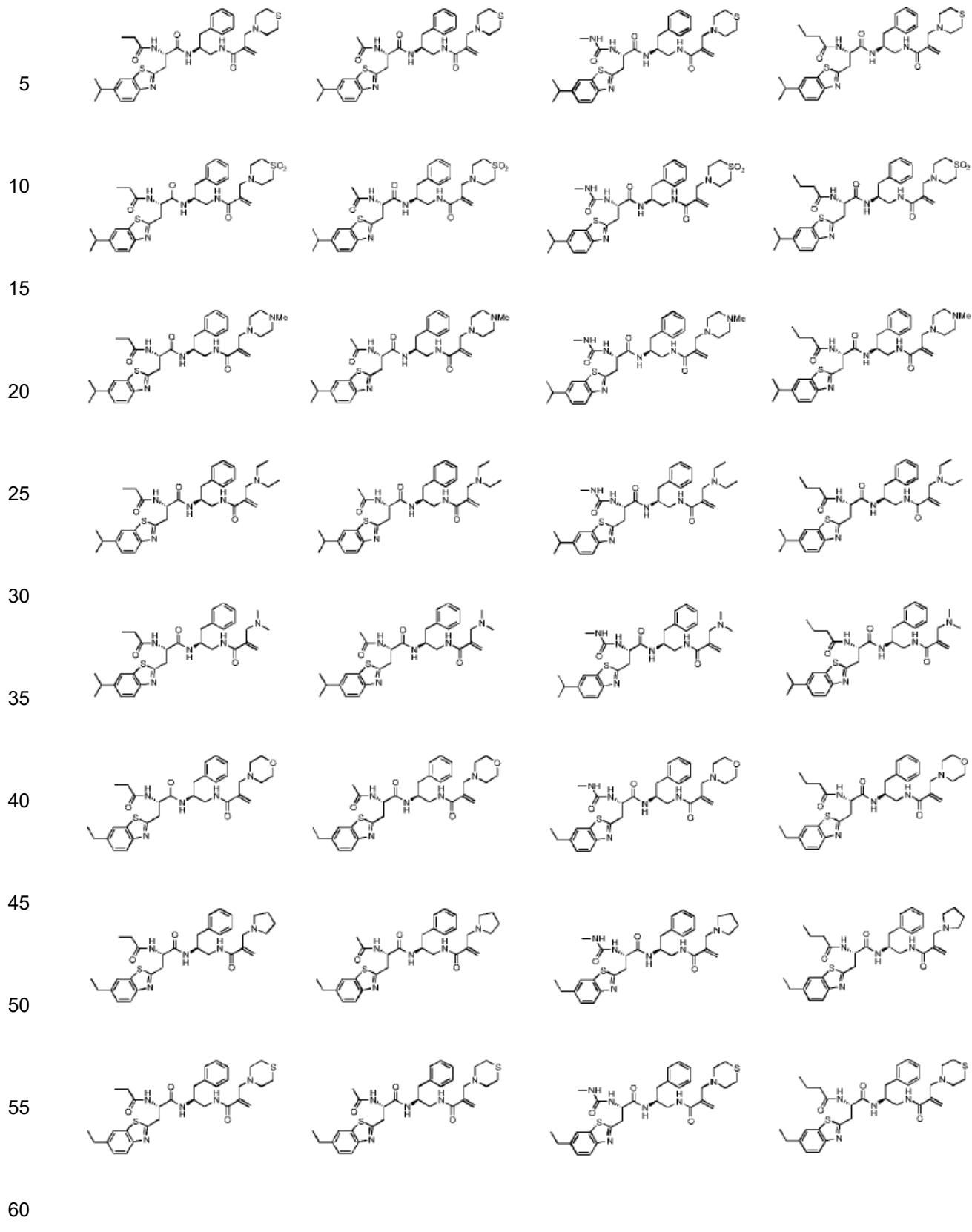
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar₁ se selecciona de benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, nafta-2-ilo, 4-metil-5-feniltiazol, 4-metil-5-feniloxazol, imidazo[1,2-a]pirid-2-ilo, por lo que cada anillo aromático de 6 miembros puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes R₂ seleccionados de alquilo C₁₋₆, CF₃ y halógeno

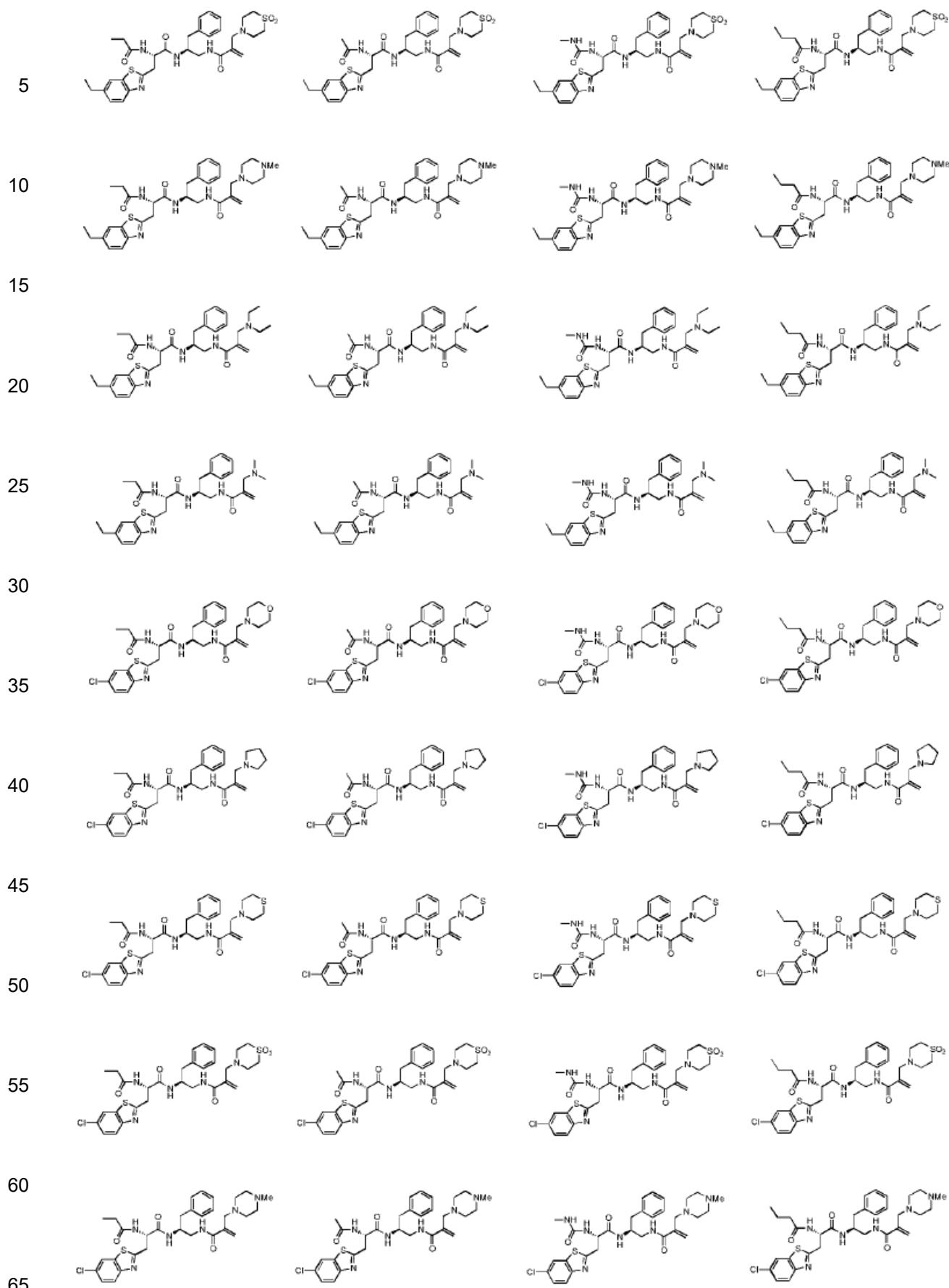
60

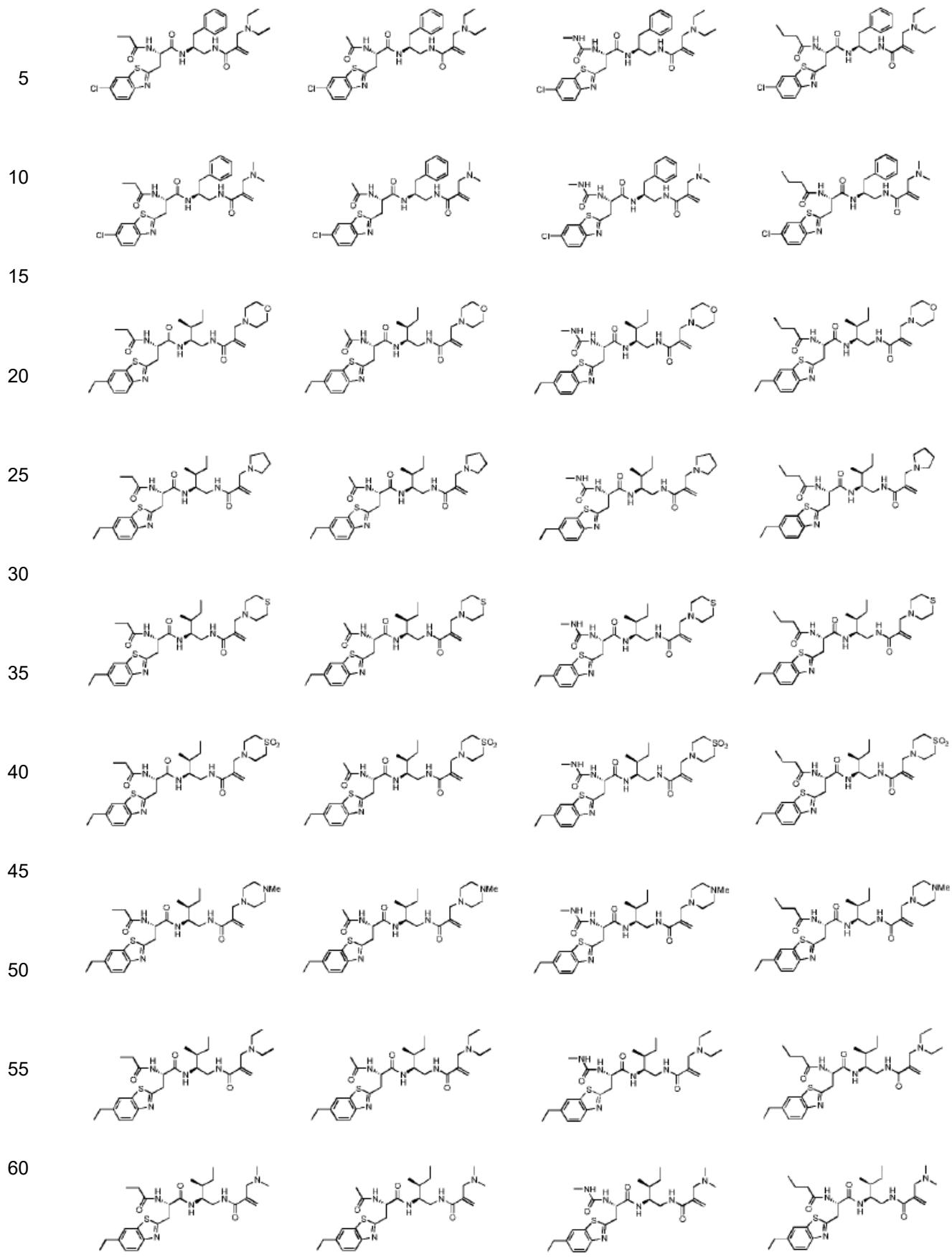
3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de la siguiente estructura:

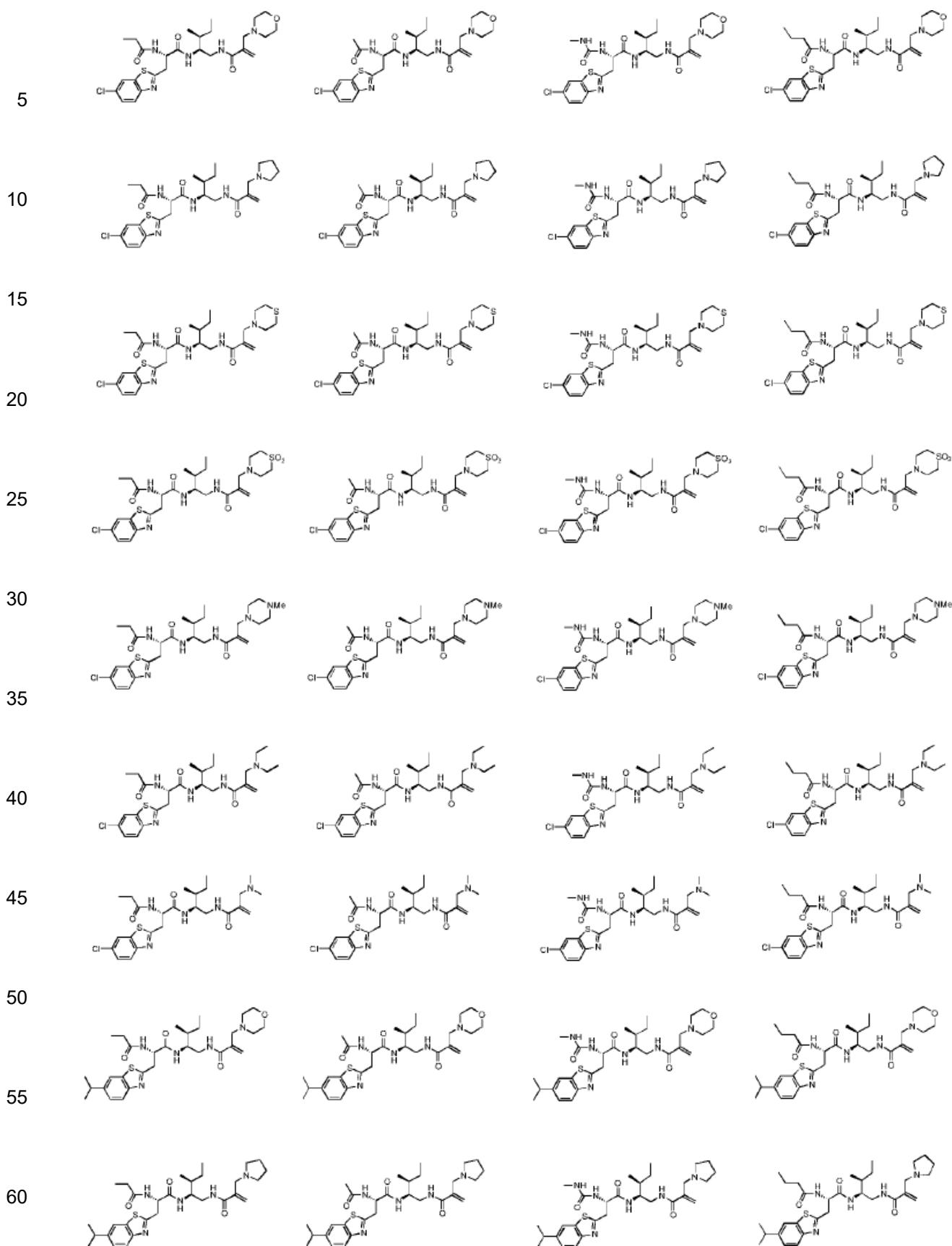
65

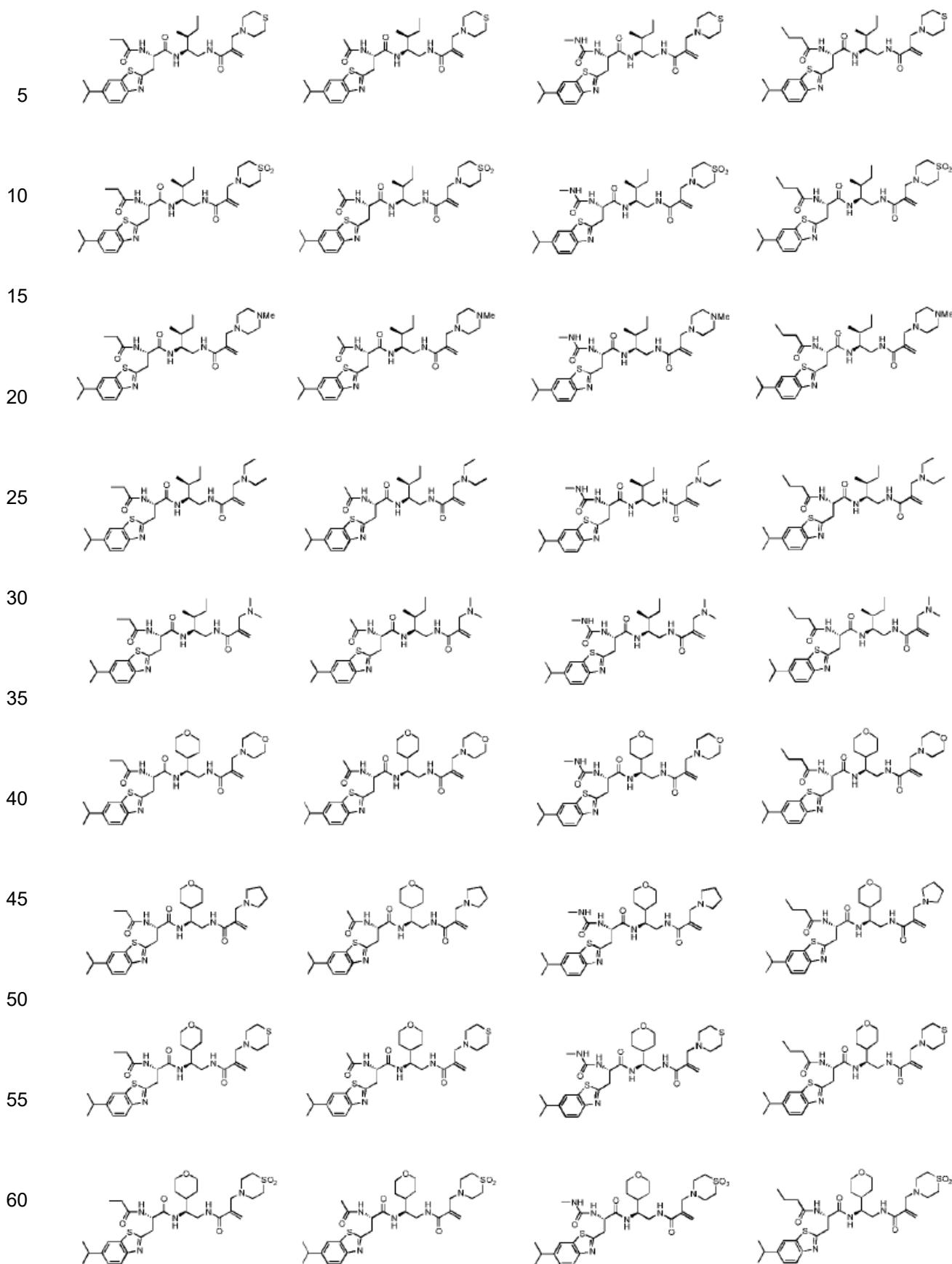


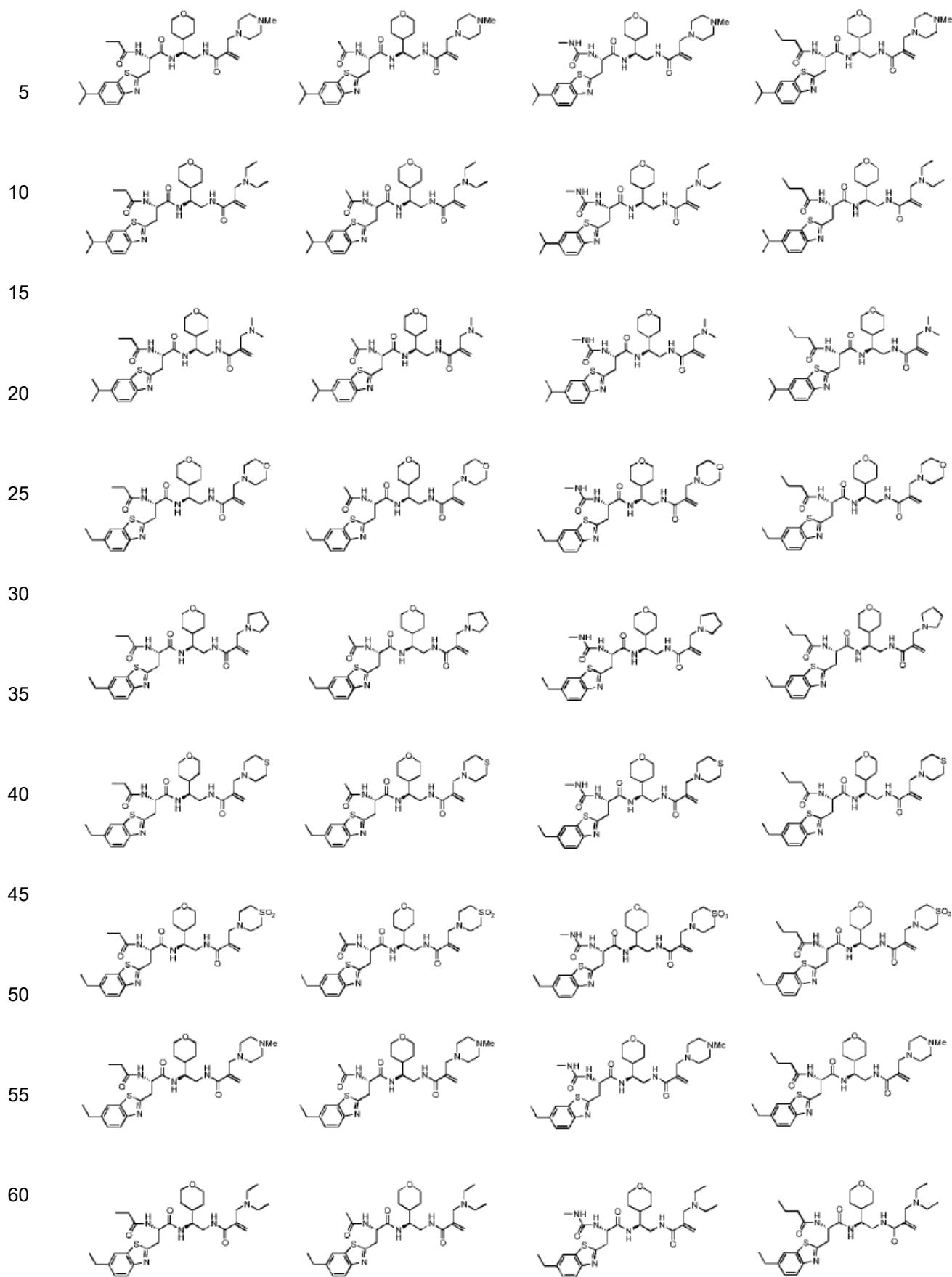


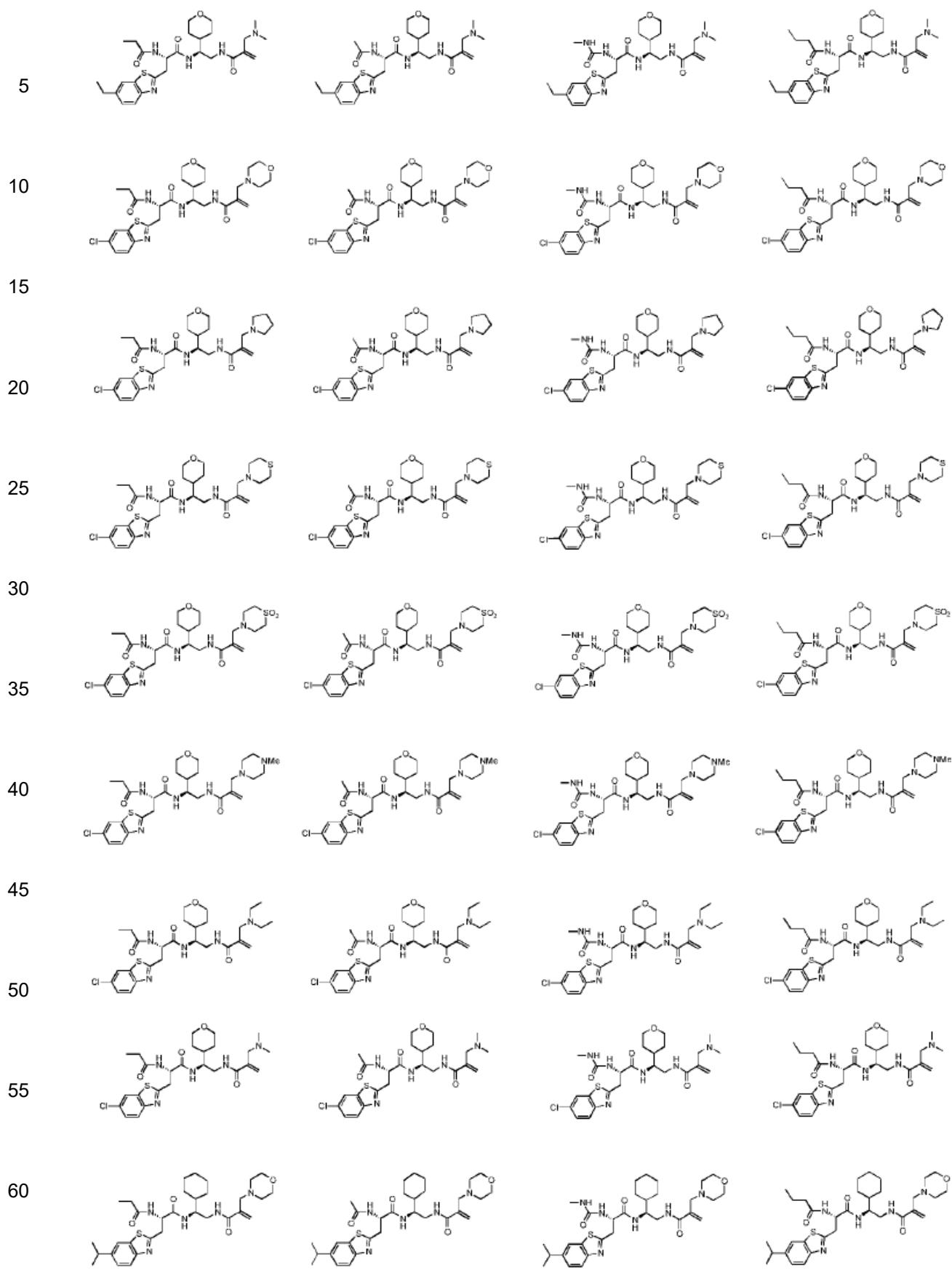


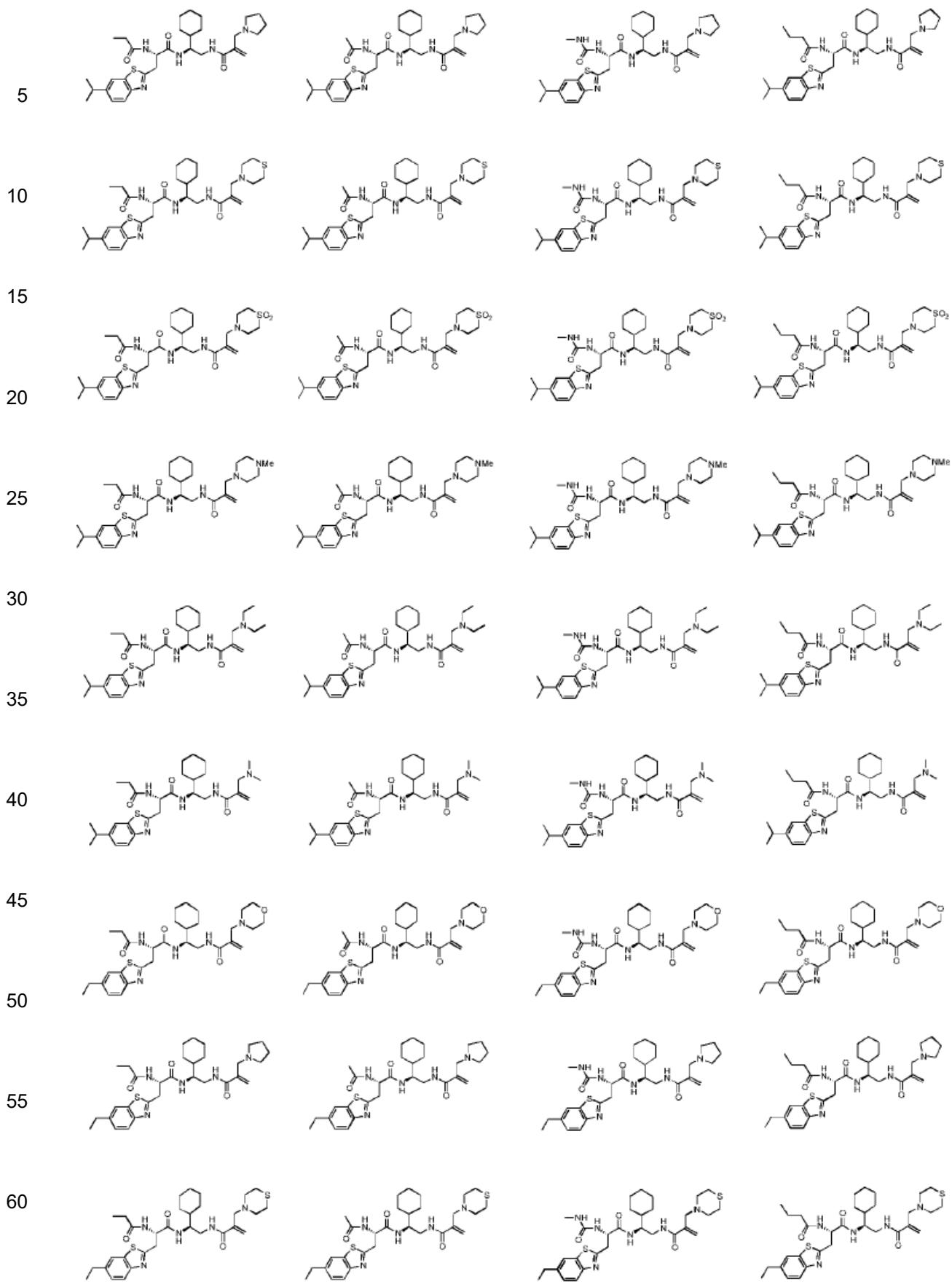


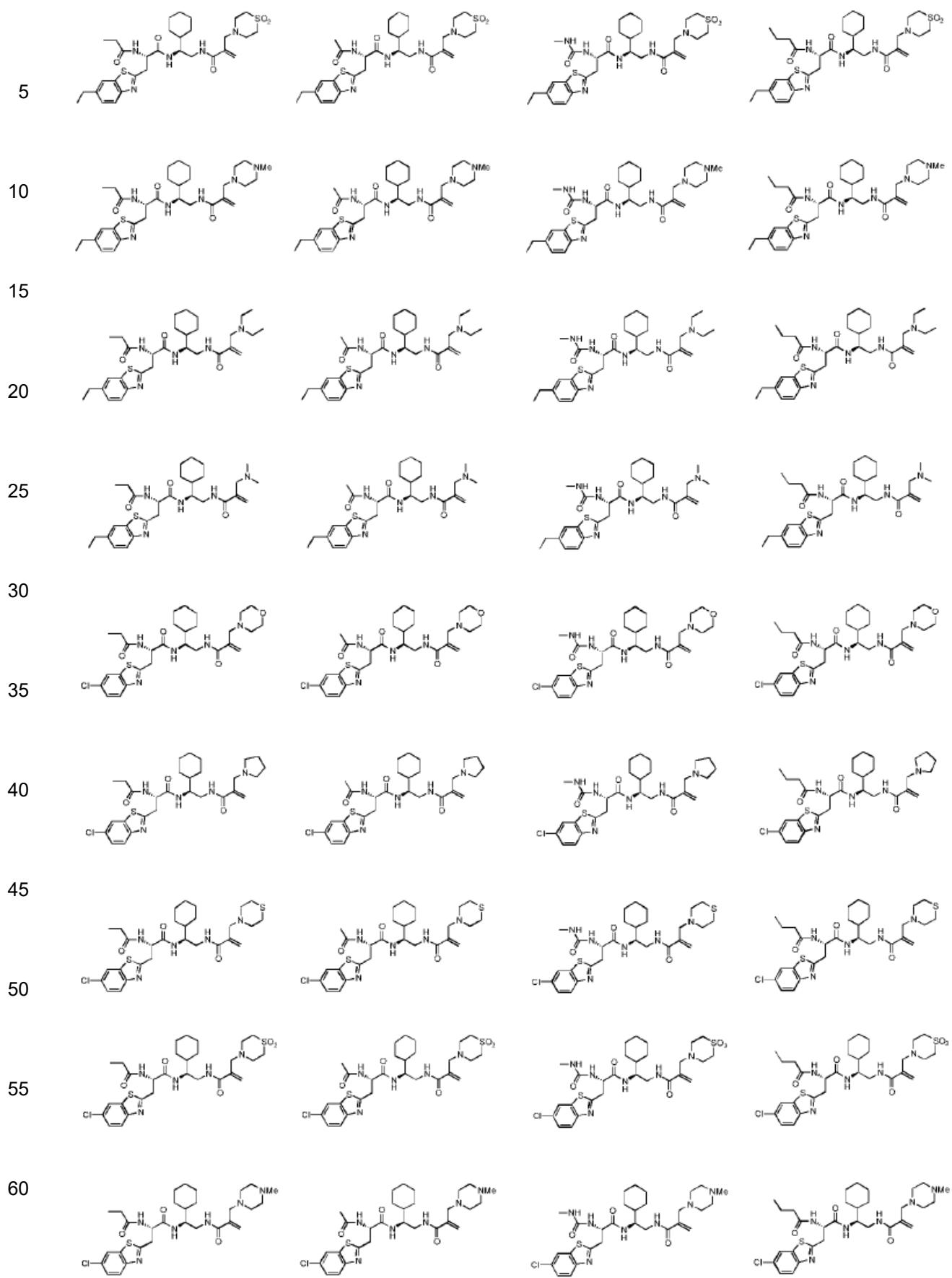


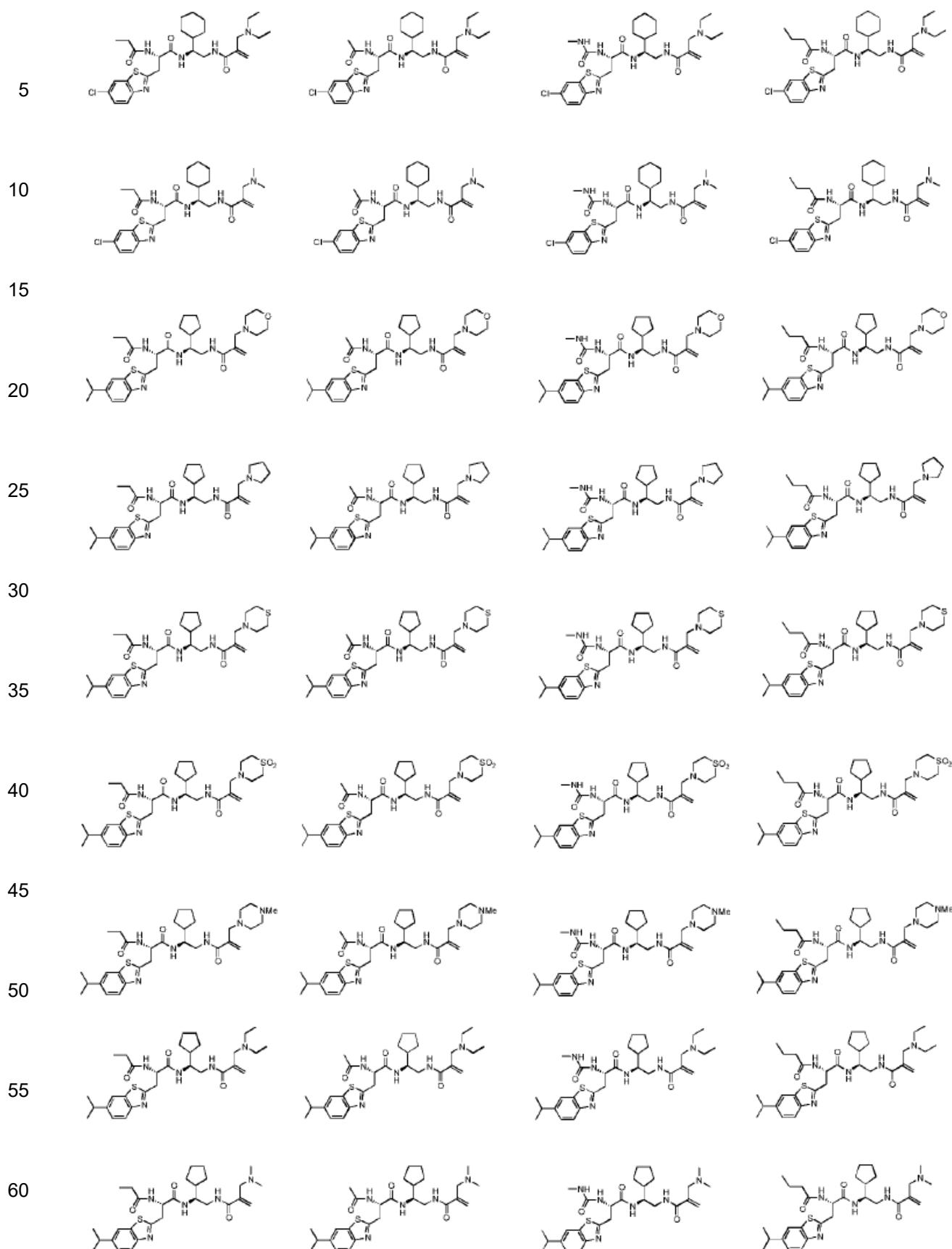


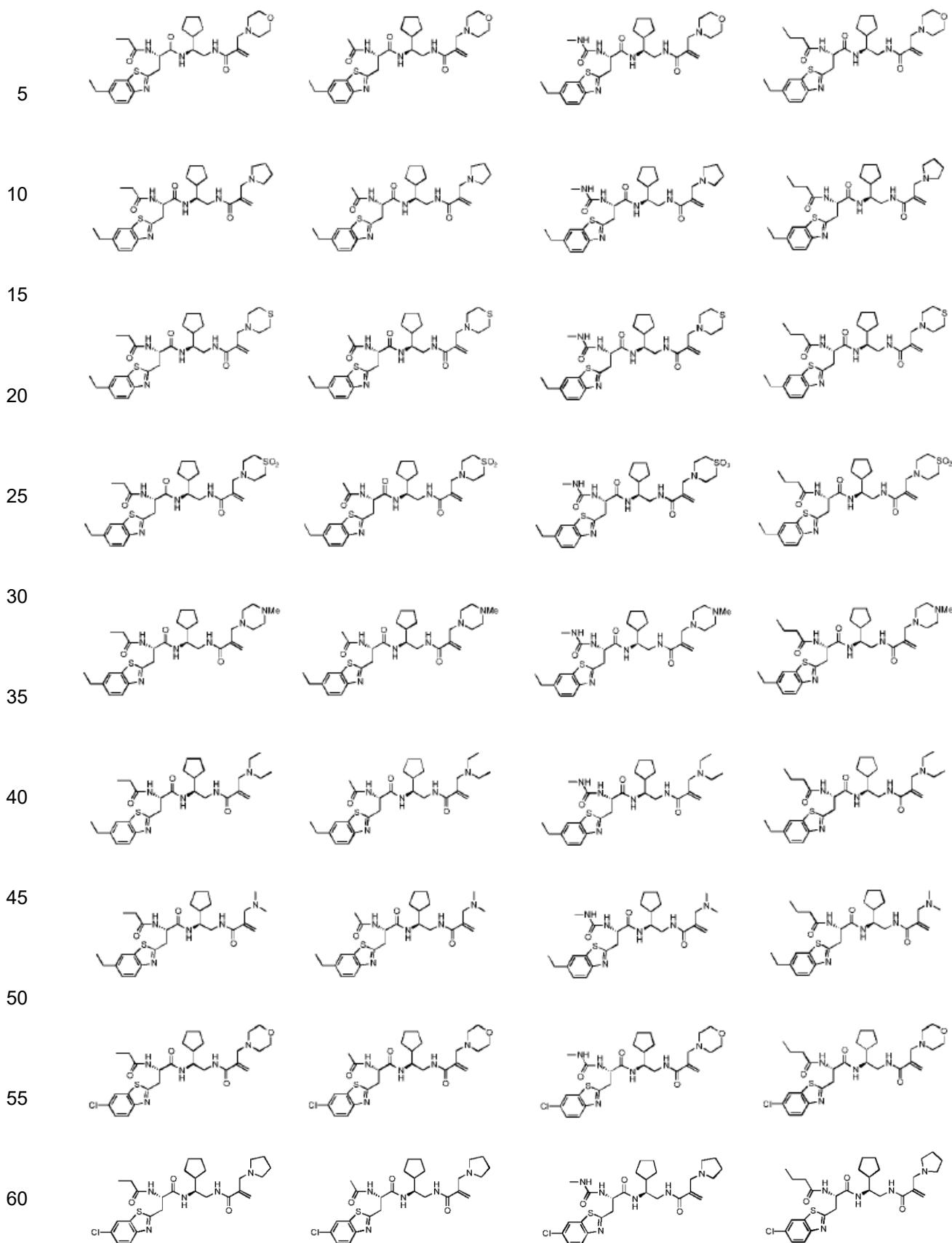


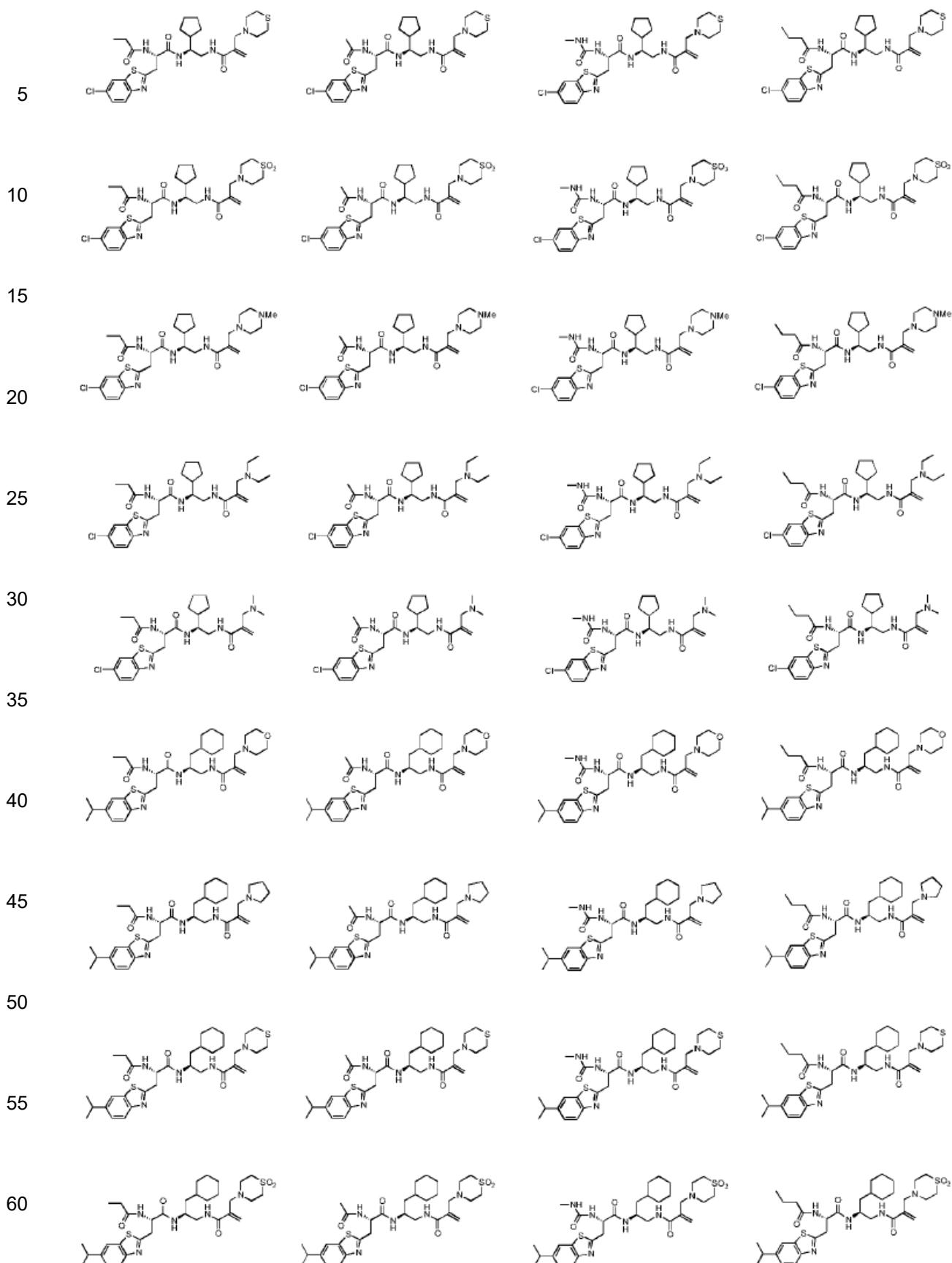


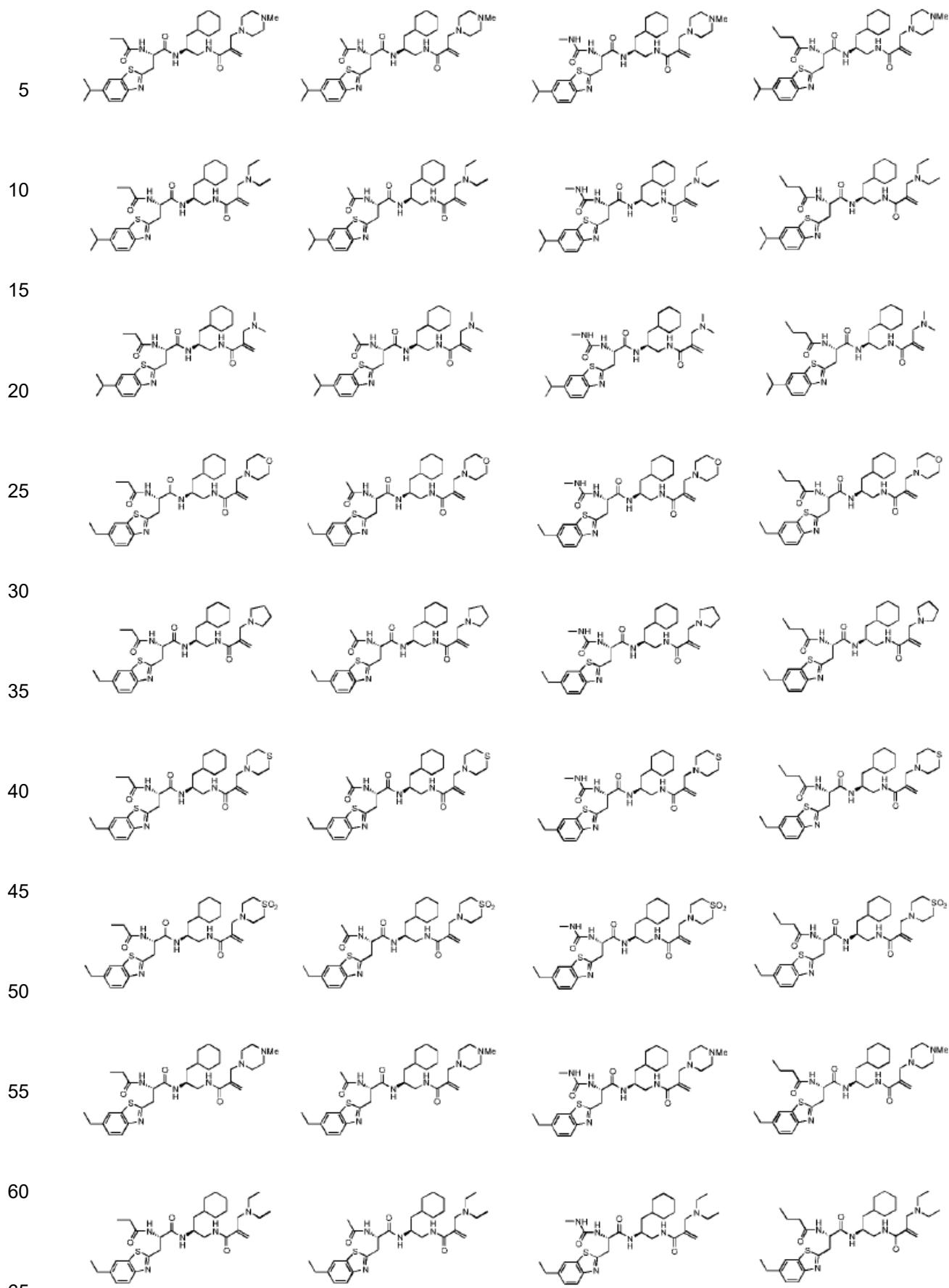


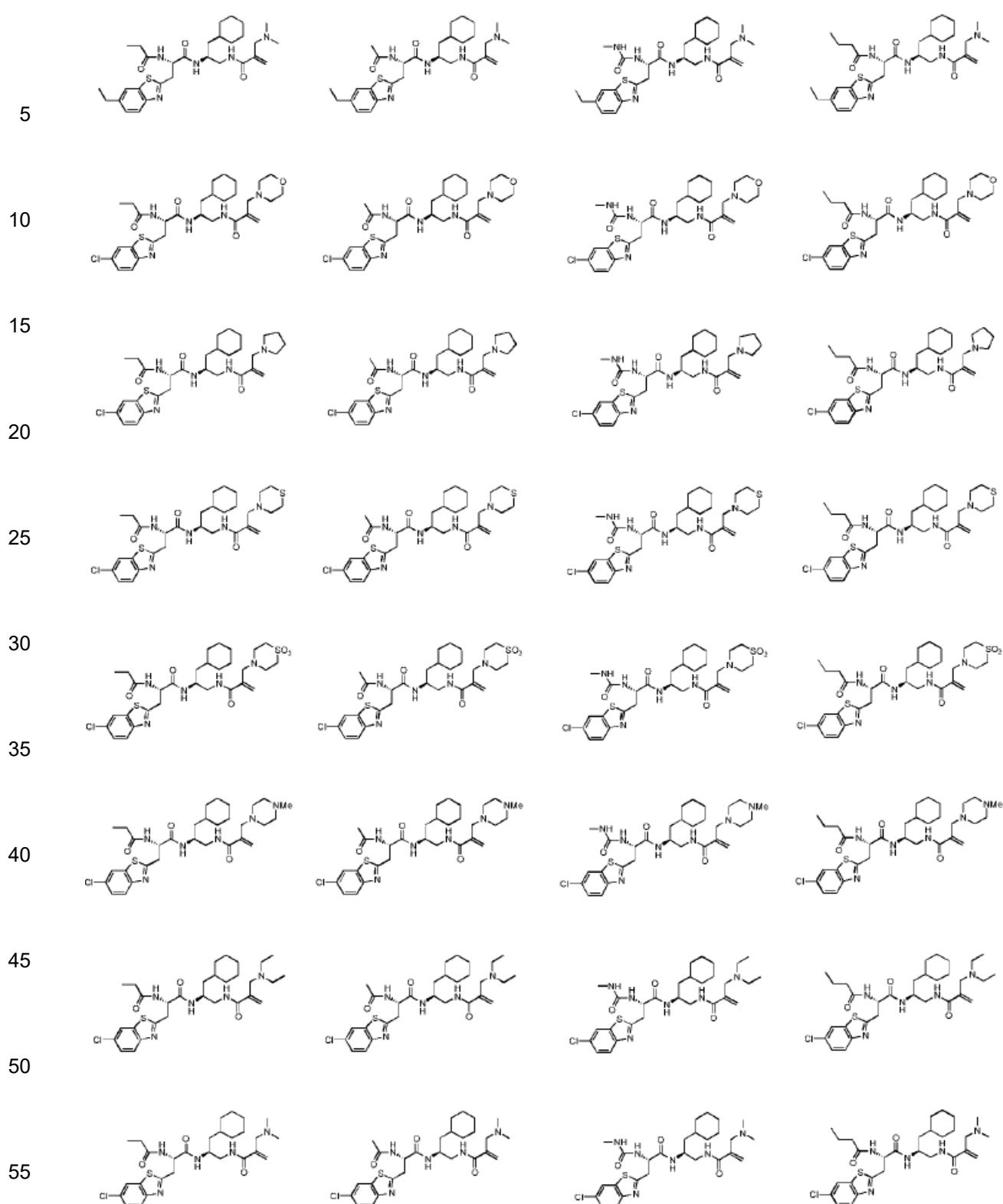






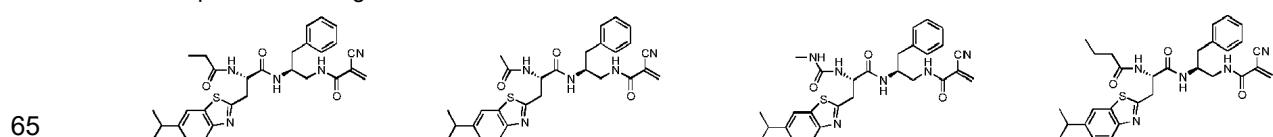


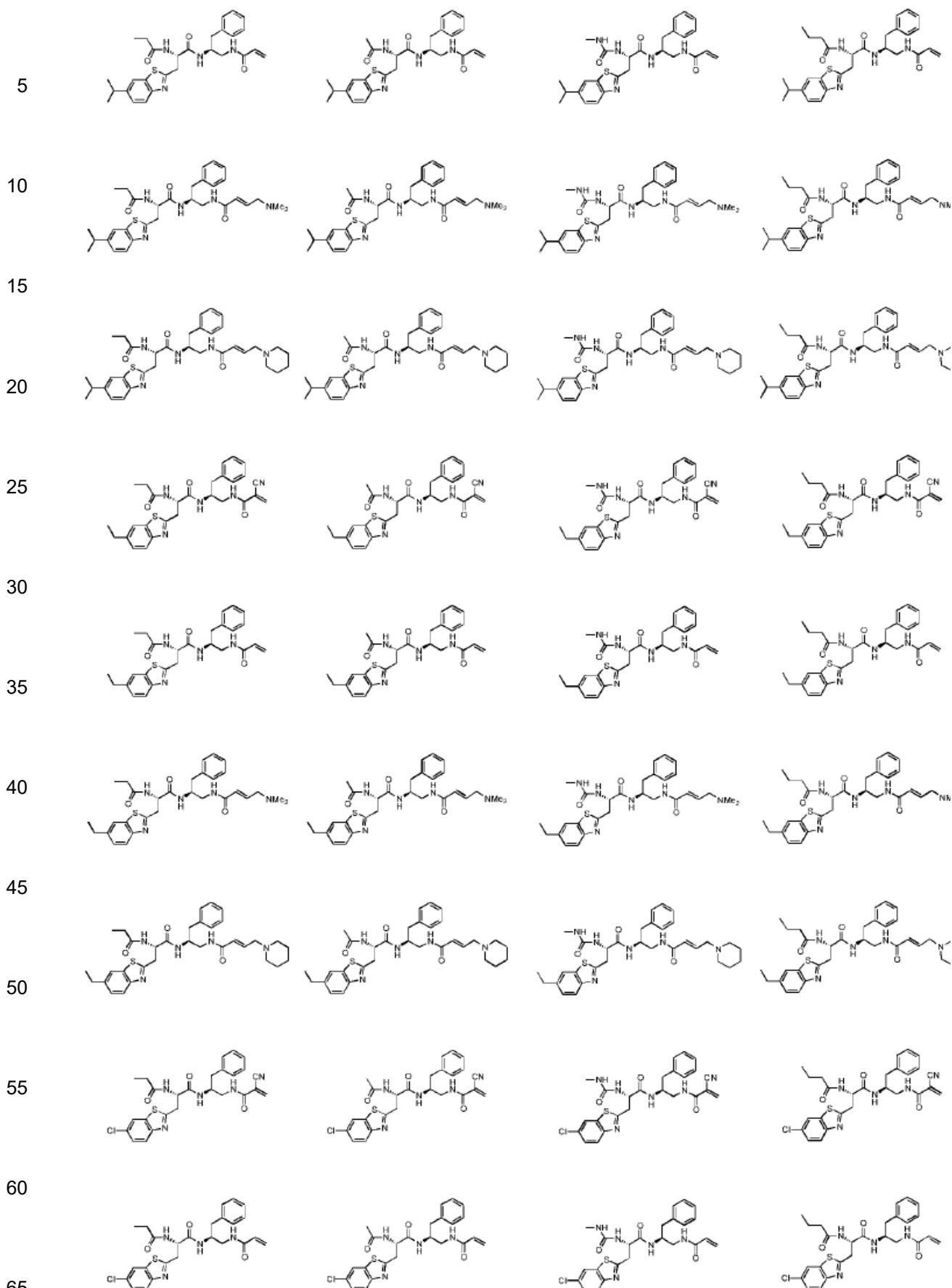


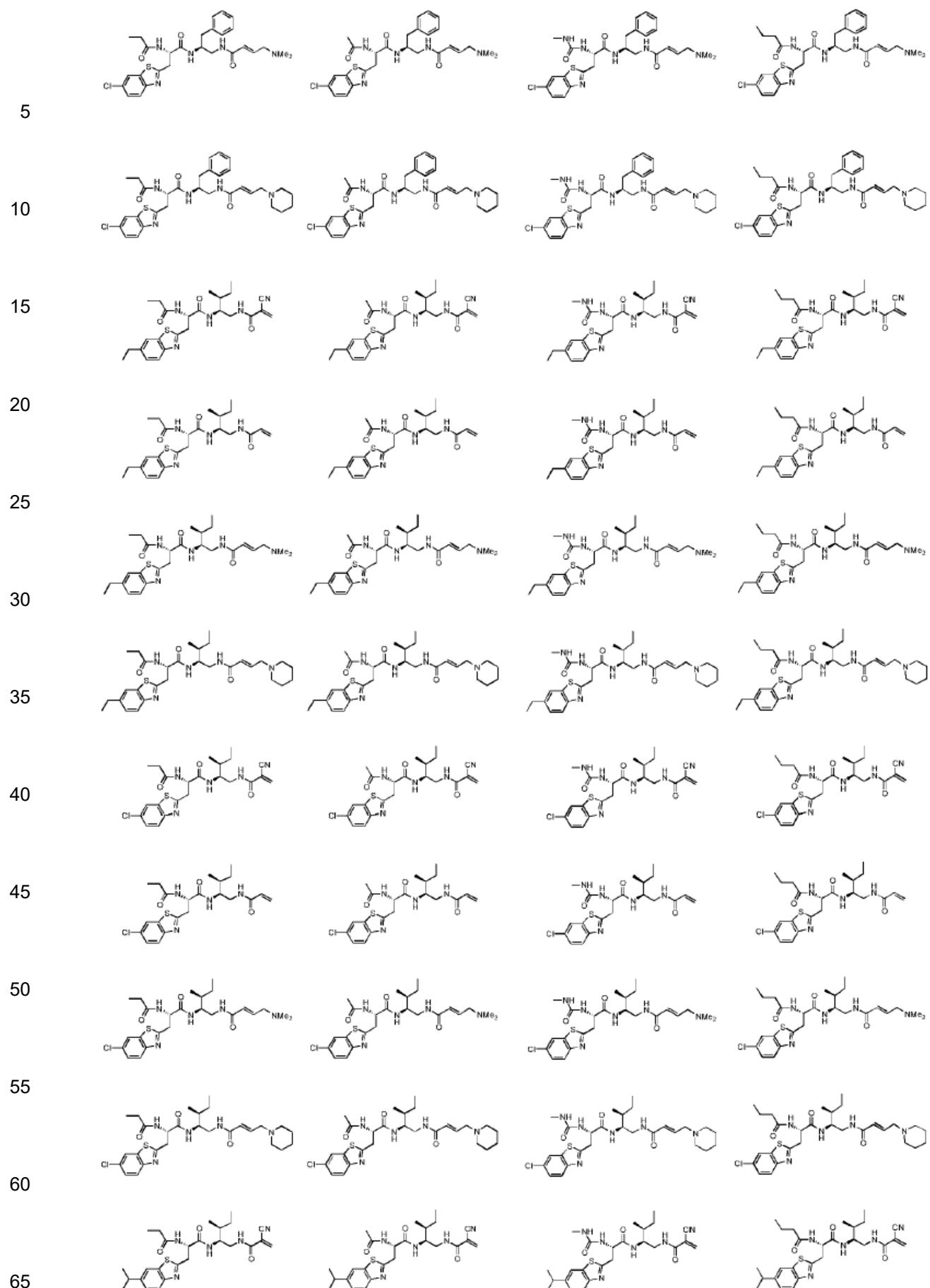


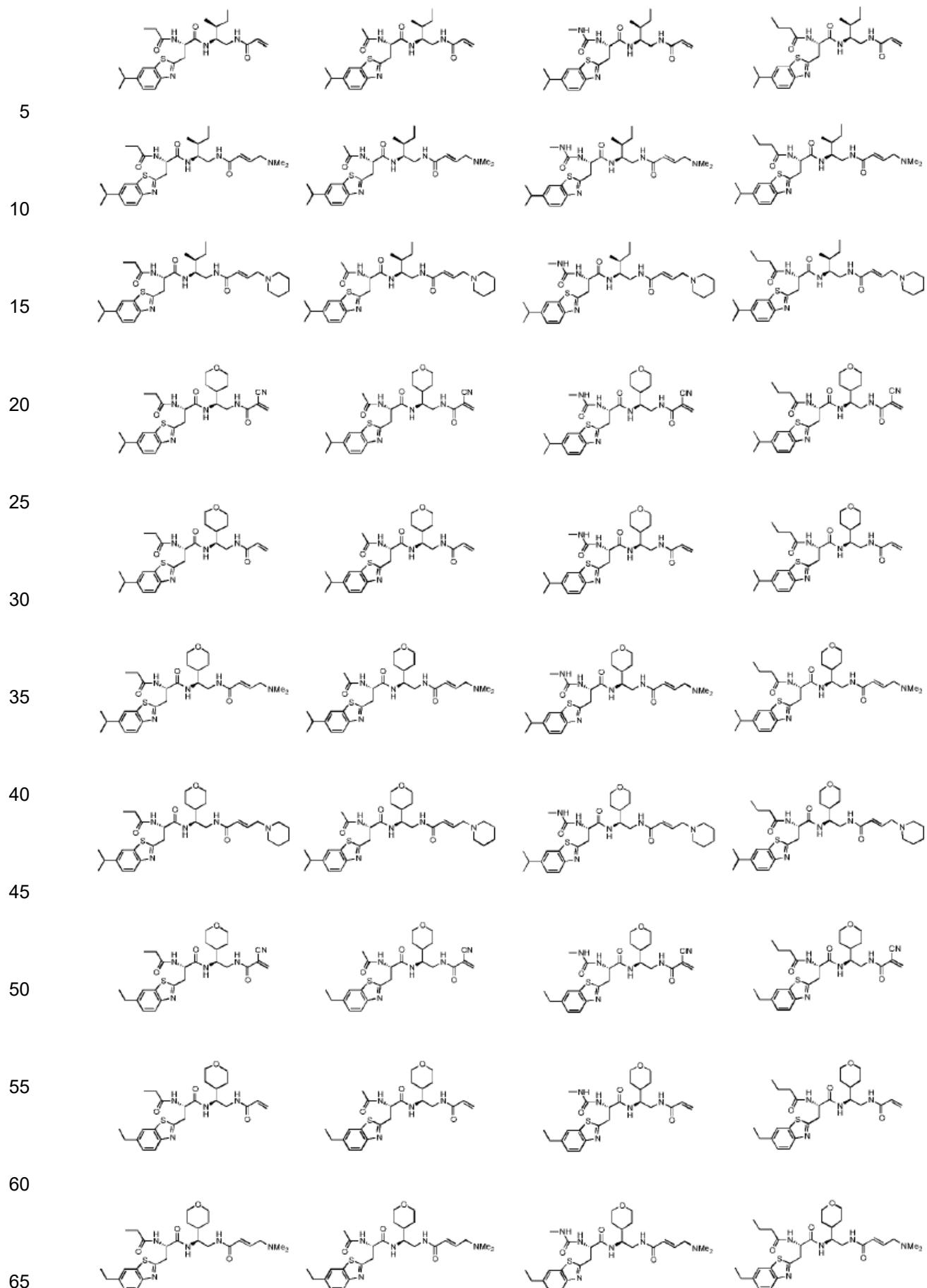
o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

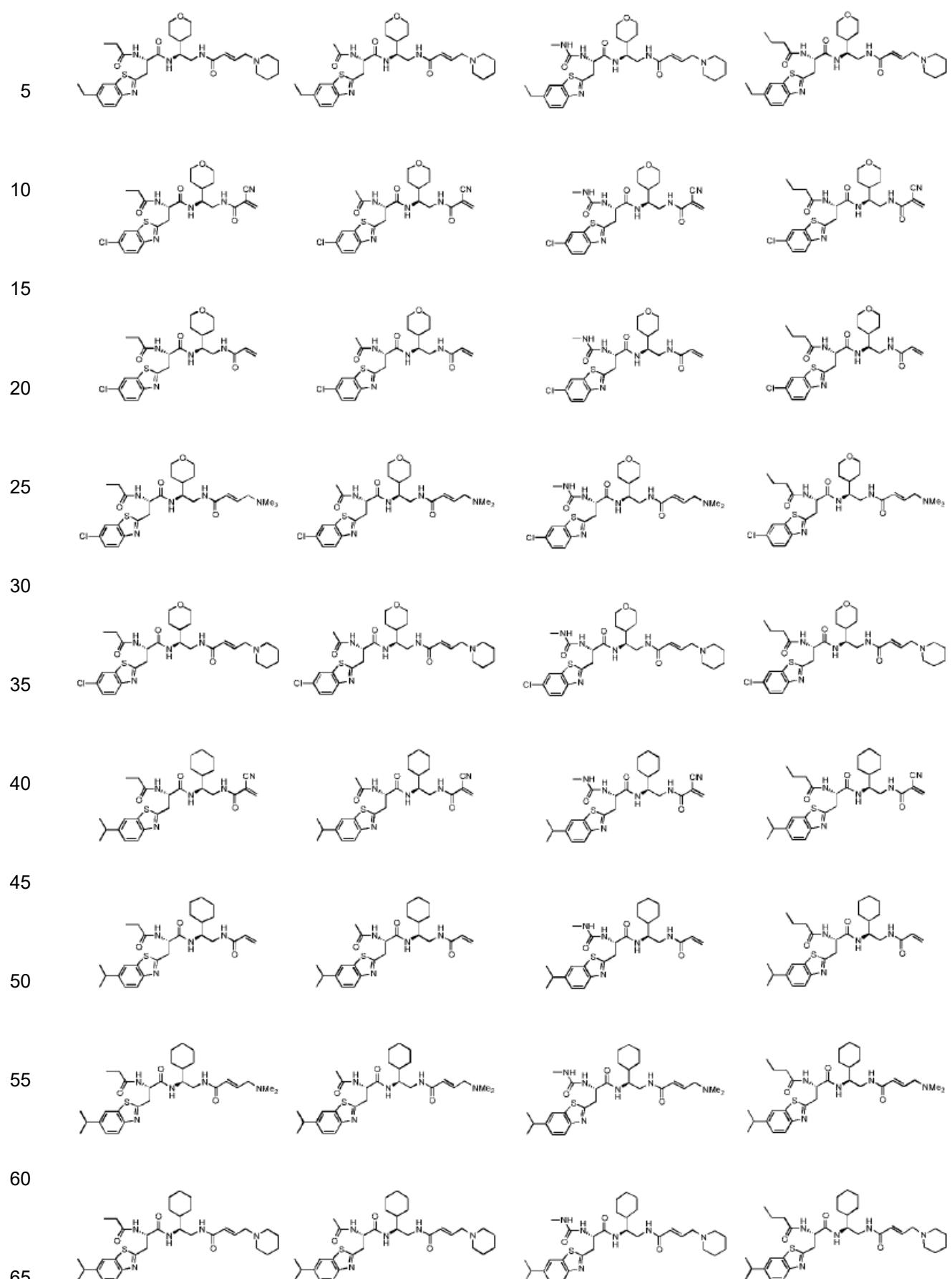
60 4. Un compuesto de la siguiente estructura:

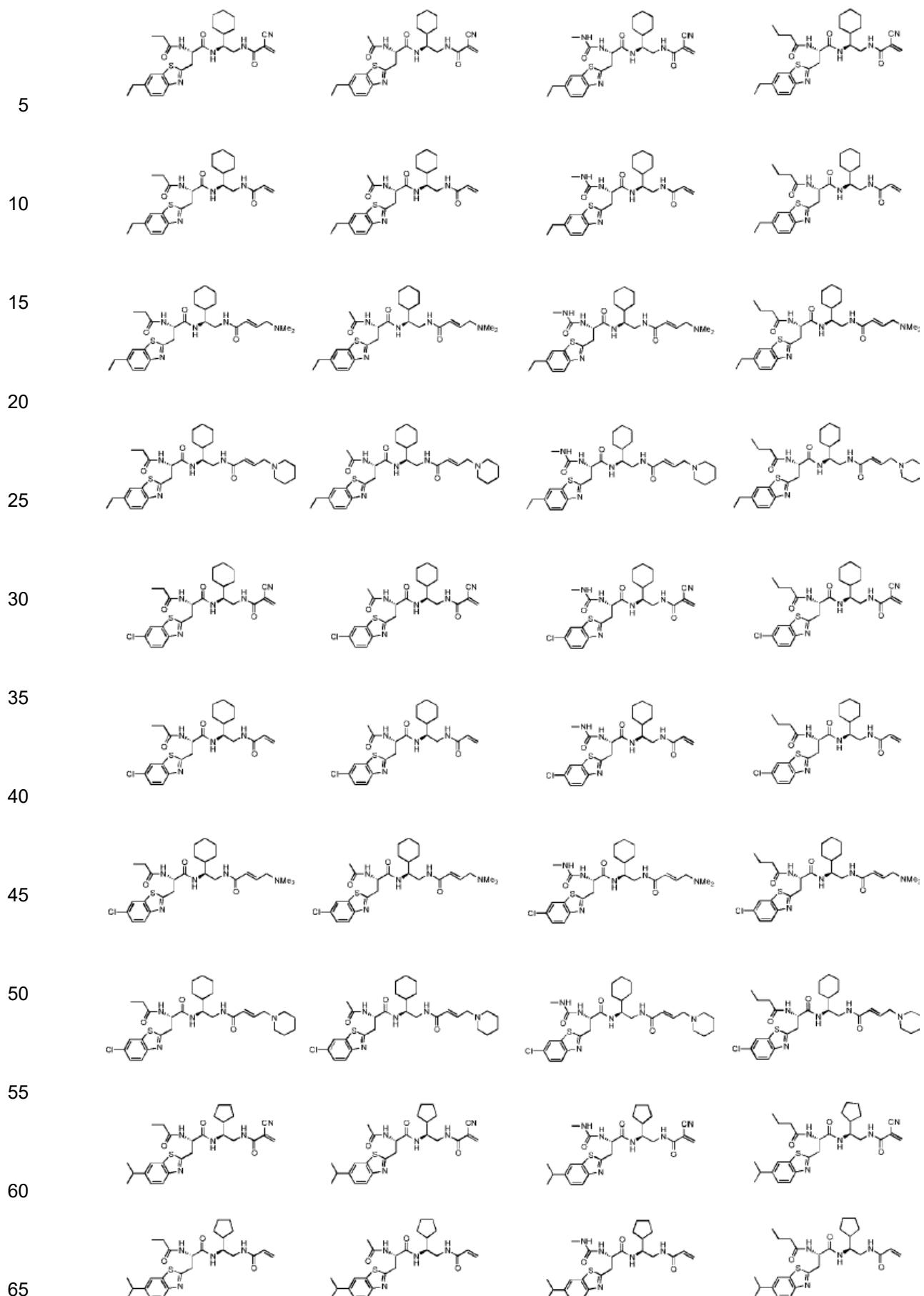


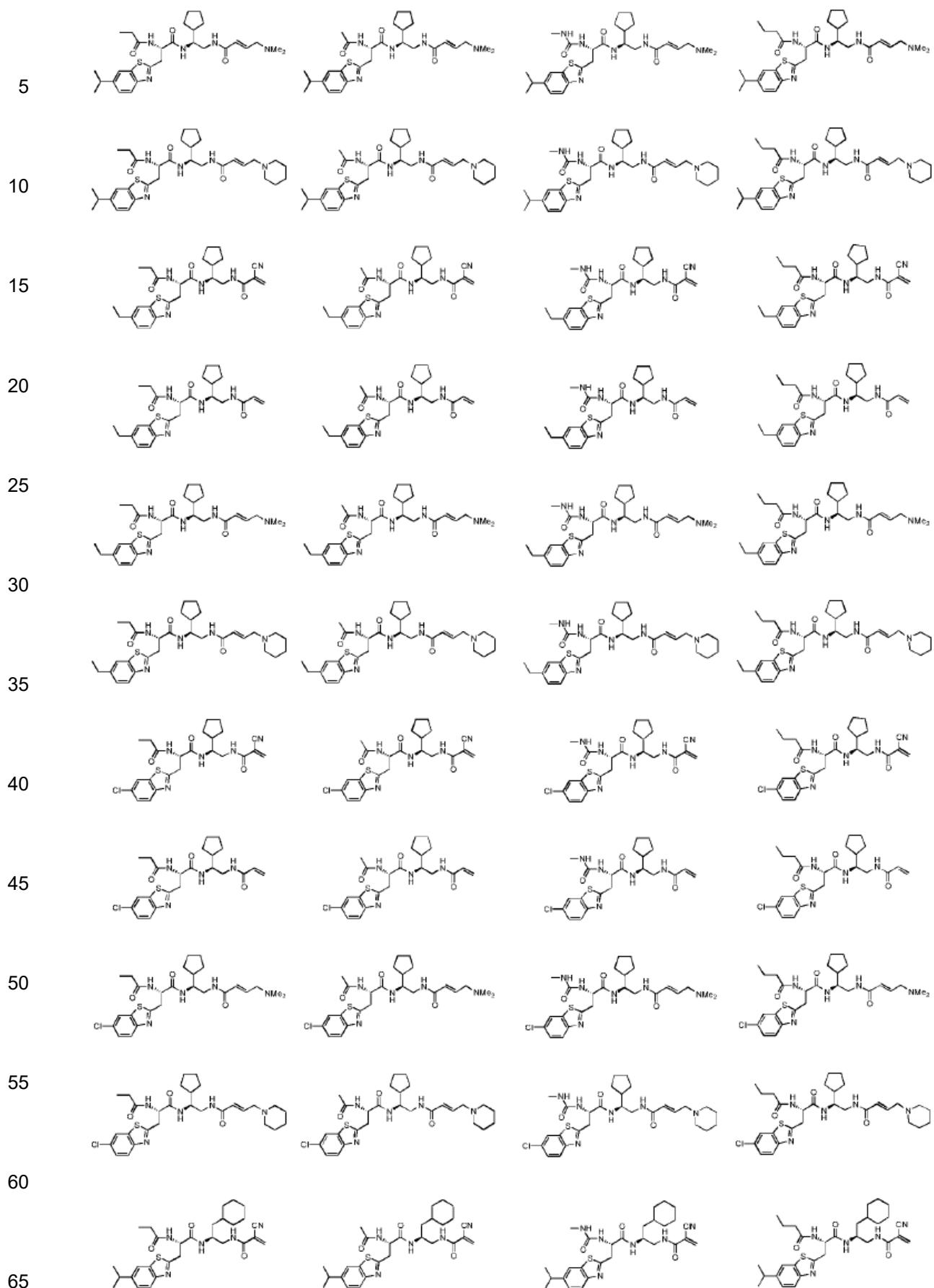


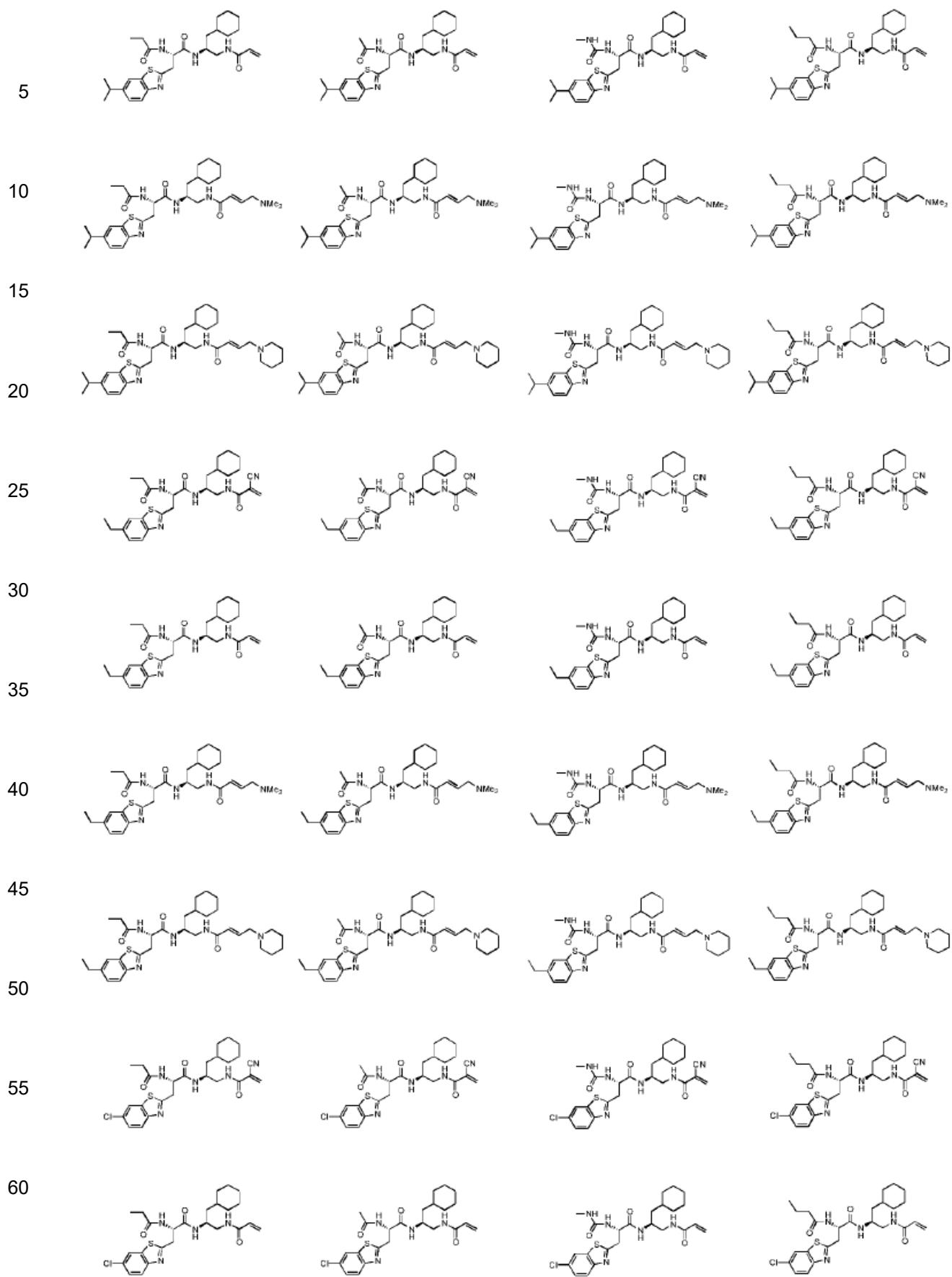




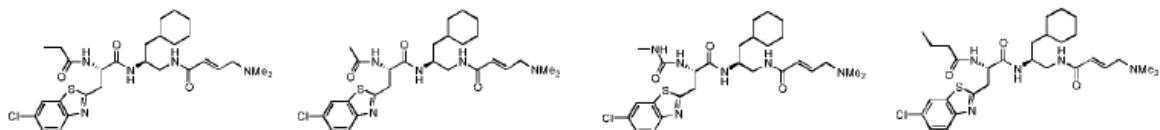




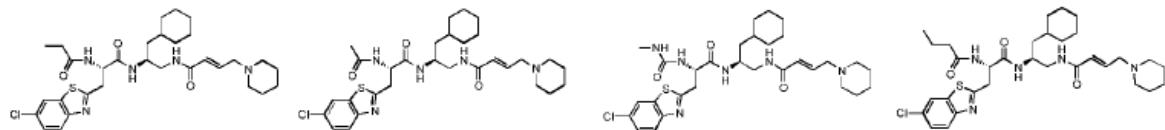




5



10

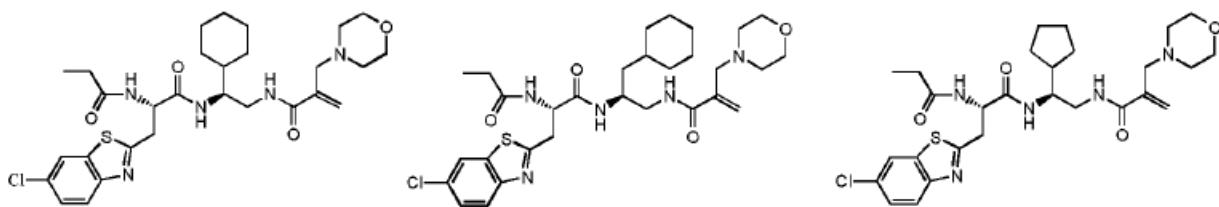


o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

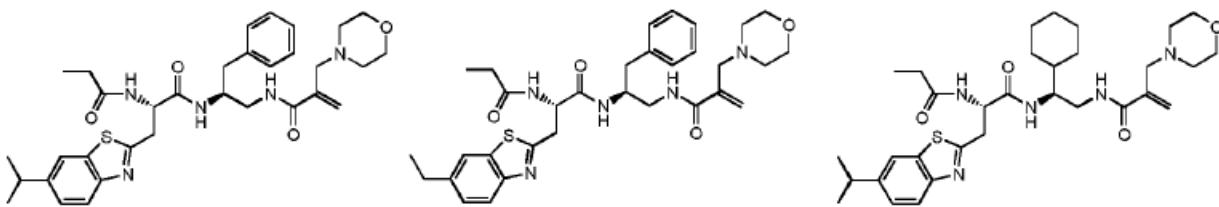
5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de la siguiente estructura:

20



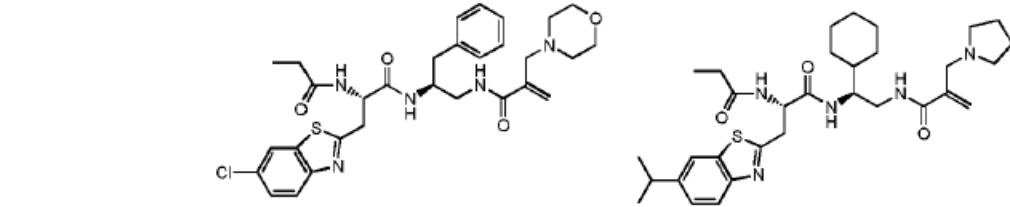
25

30



35

40



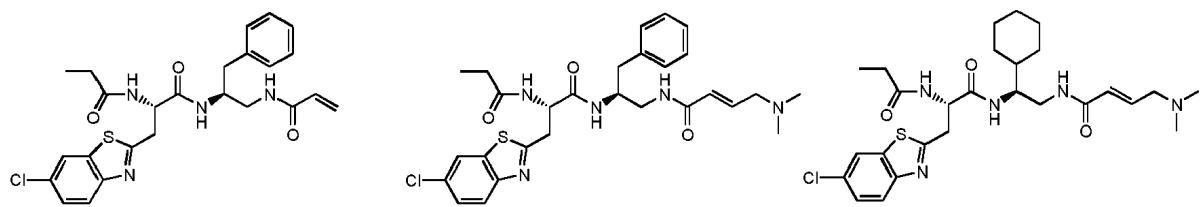
45

o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

50

6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 4 de la siguiente estructura:

55

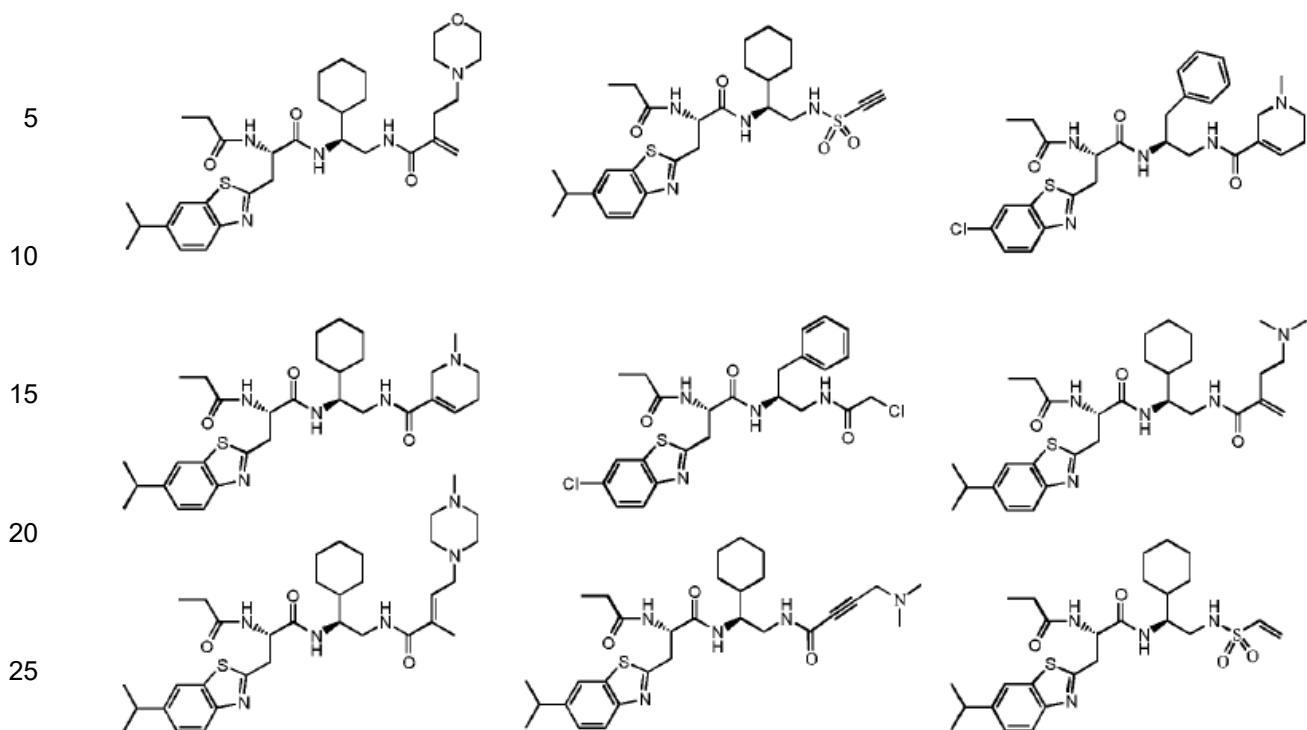


60

o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismos.

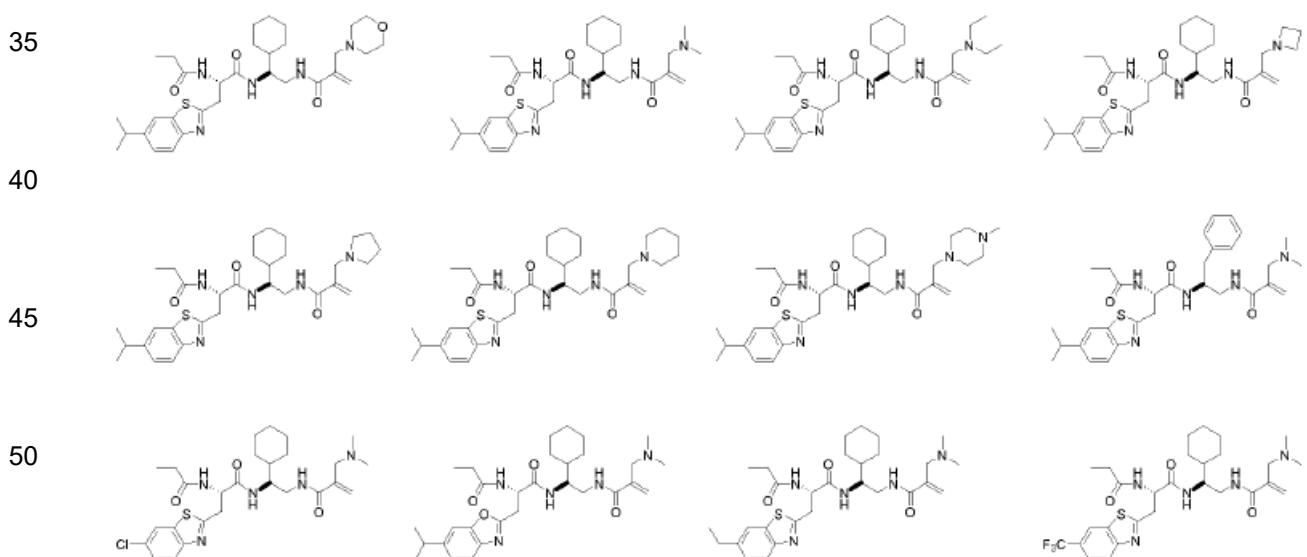
7. Un compuesto de la siguiente estructura:

65



30 o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismos.

8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de la siguiente estructura:



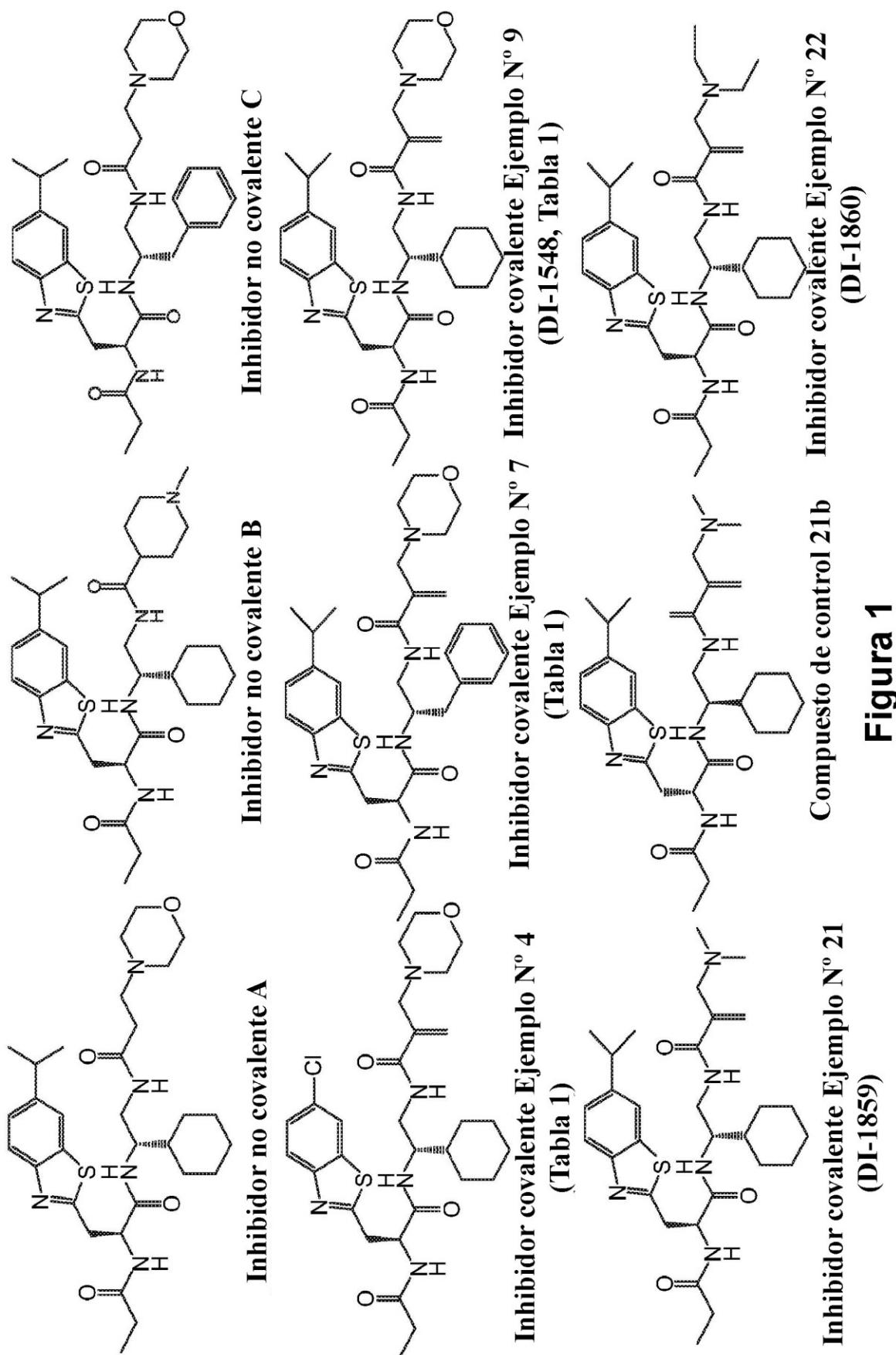
55 o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un portador farmacéuticamente aceptable.

60 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad es un trastorno metabólico, una enfermedad relacionada con el estrés oxidativo, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad neurodegenerativa, una infección viral, inflamación, lesión pulmonar aguda, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un trastorno metabólico, esclerosis múltiple, inflamación, mieloma múltiple y una enfermedad autoinmune.

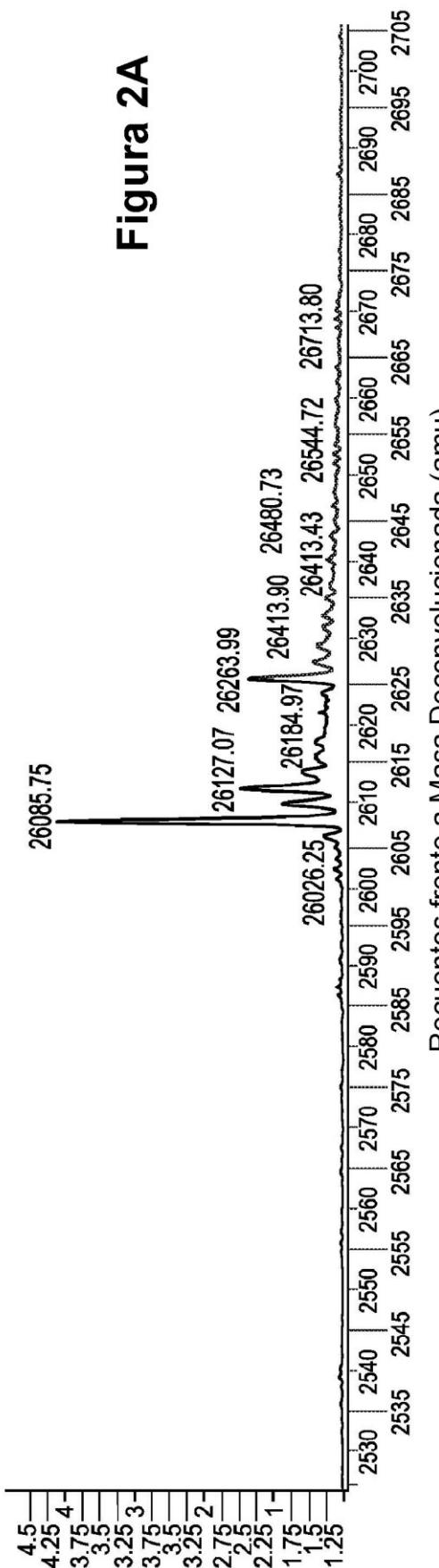
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad o afección es una lesión tisular inducida por fármacos.
- 5 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la lesión tisular inducida por fármacos es lesión hepática inducida por acetaminofeno.
- 10 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad es un trastorno metabólico, una enfermedad relacionada con el estrés oxidativo, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad neurodegenerativa, una infección viral, una inflamación, una lesión pulmonar aguda, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un trastorno metabólico, esclerosis múltiple, inflamación, mieloma múltiple y una enfermedad autoinmune.
- 15 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad o afección es una lesión tisular inducida por fármacos.
15. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la lesión tisular inducida por el fármaco es lesión hepática inducida por acetaminofeno.

20

**Figura 1**

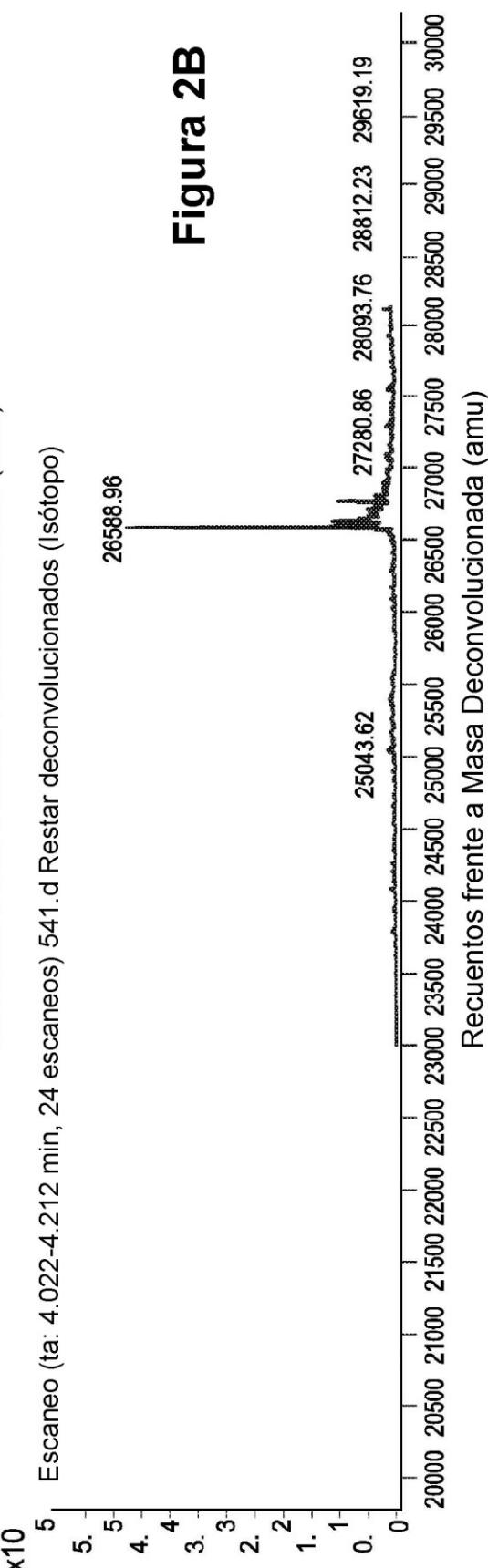
x1 +Escaneo (ta: 4.006-4.155 min, 19 escaneos) APO.d Restar deconvolucionados (Anchura del Isótopo=10.0)

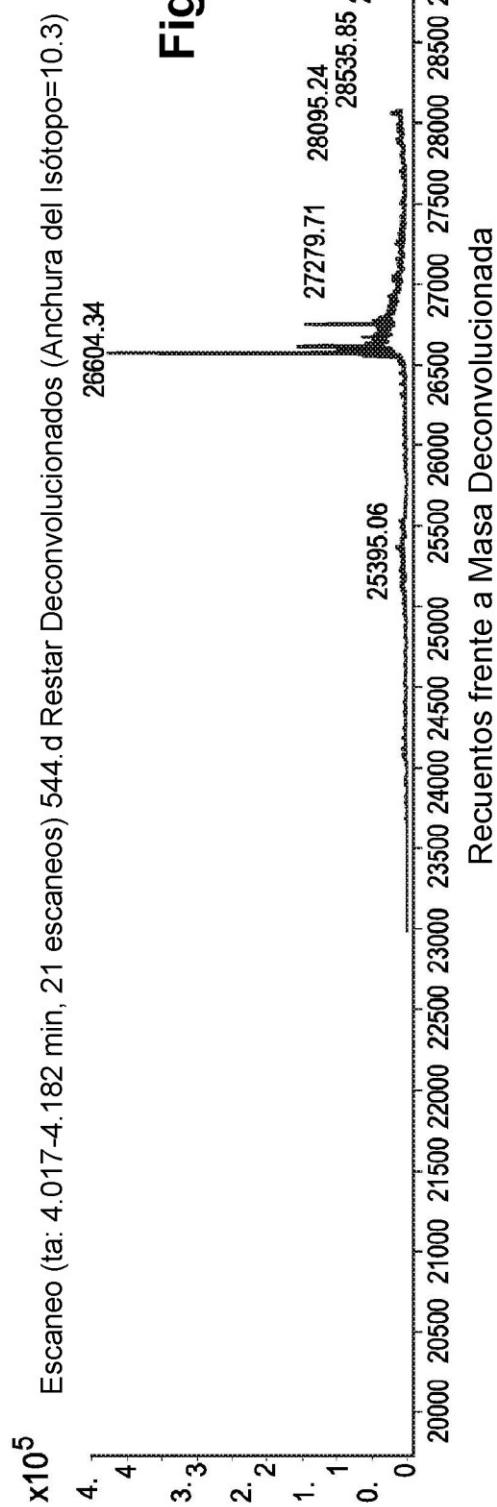
Figura 2A



x10 Escaneo (ta: 4.022-4.212 min, 24 escaneos) 541.d Restar deconvolucionados (Isótopo)

Figura 2B





x15 + Escaneo (ta: 4.029-4.219 min, 24 escaneos) 548.d Restar Deconvolucionados (Isótopo)

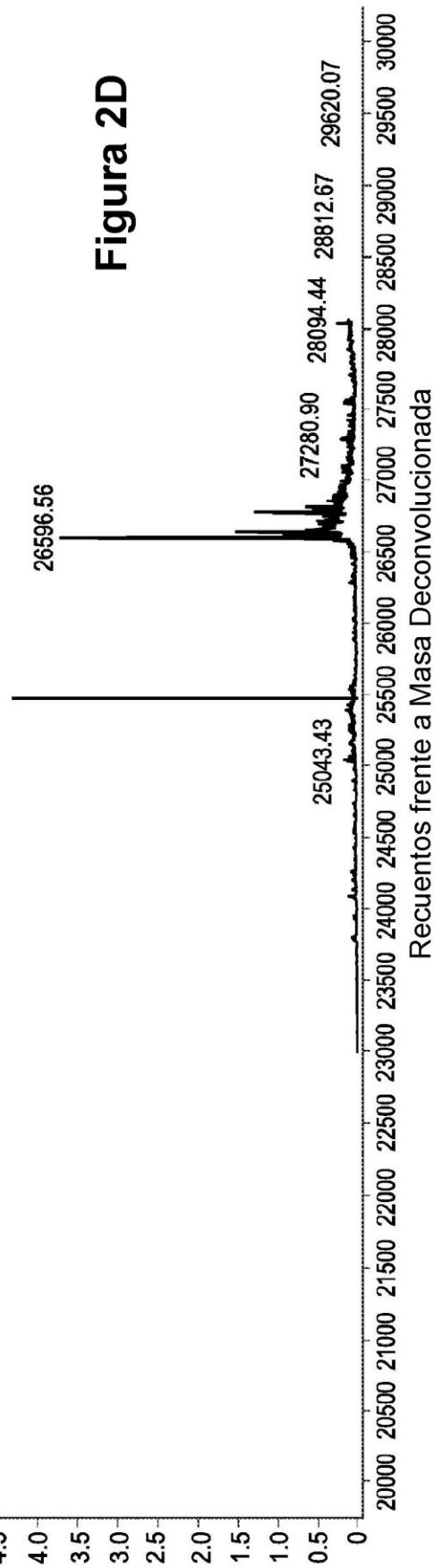


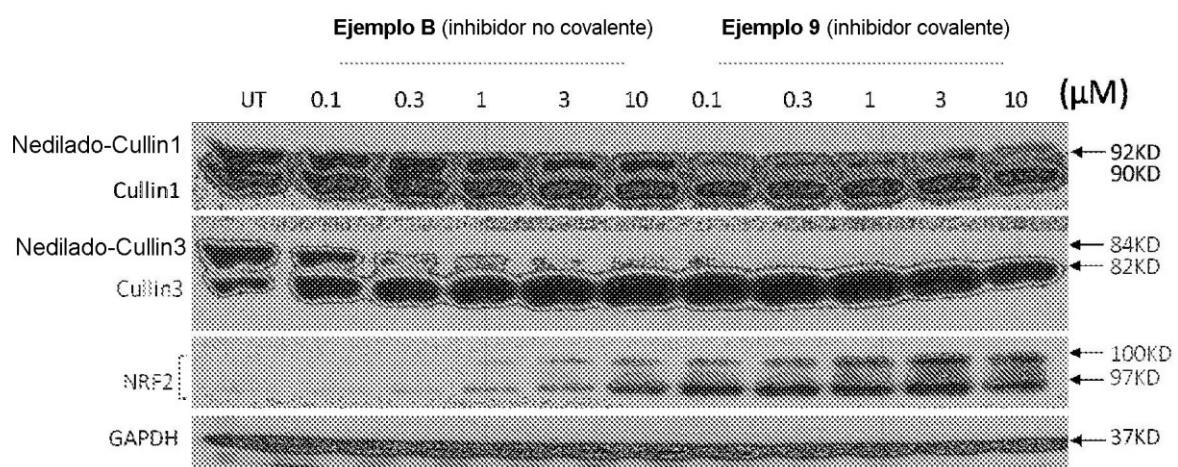
Figura 3

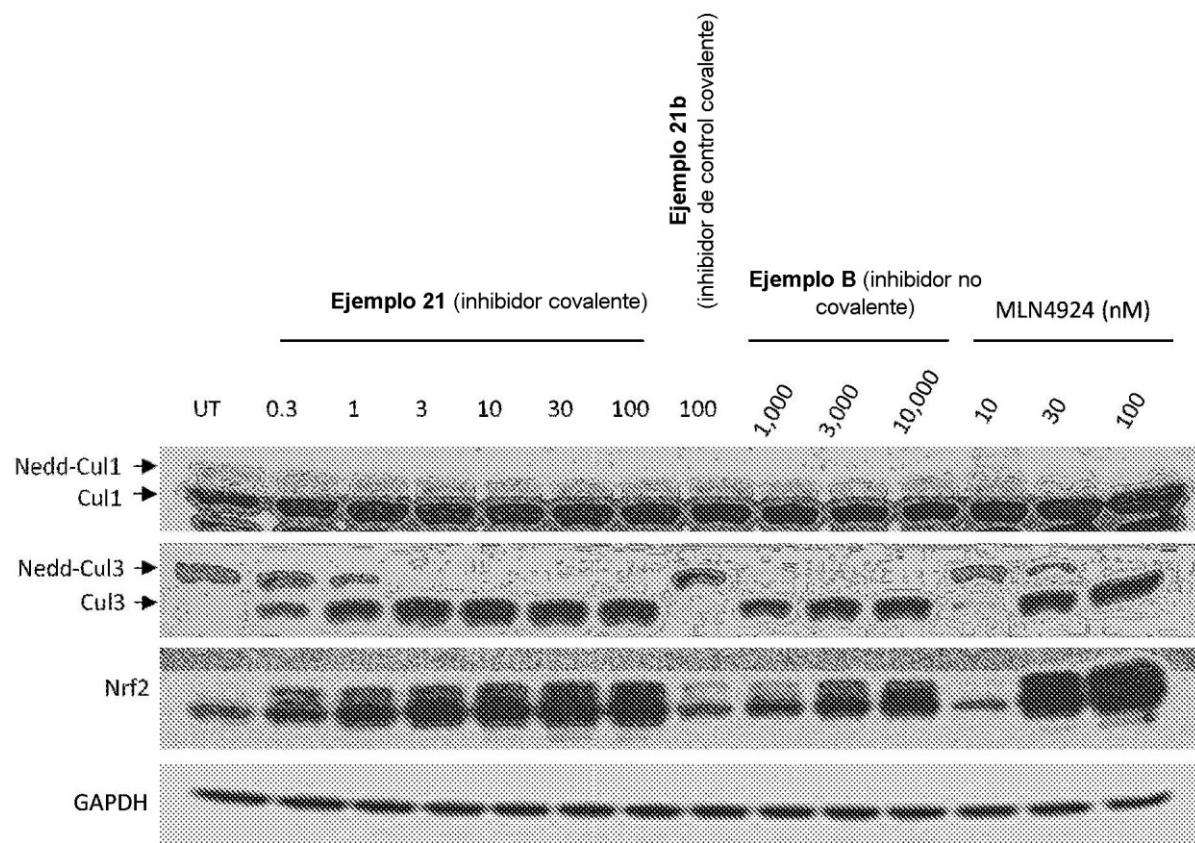
Figura 4

Figura 5

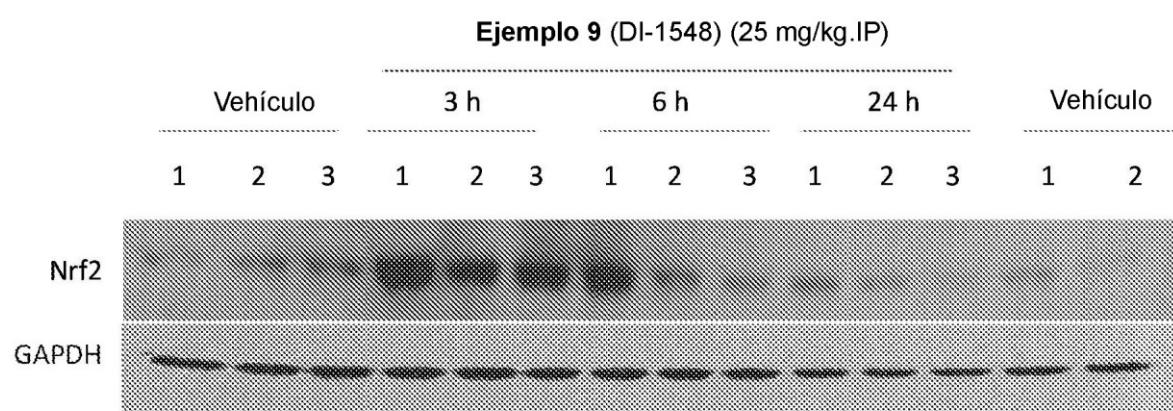


Figura 6

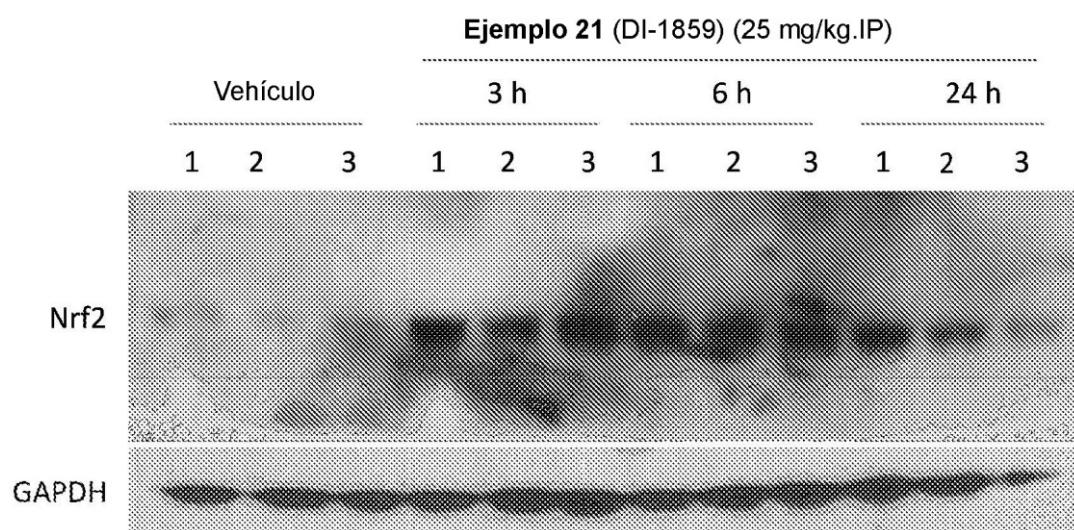


Figura 7

Ejemplo 22 (DI-1860) (25 mg/kg.IP)

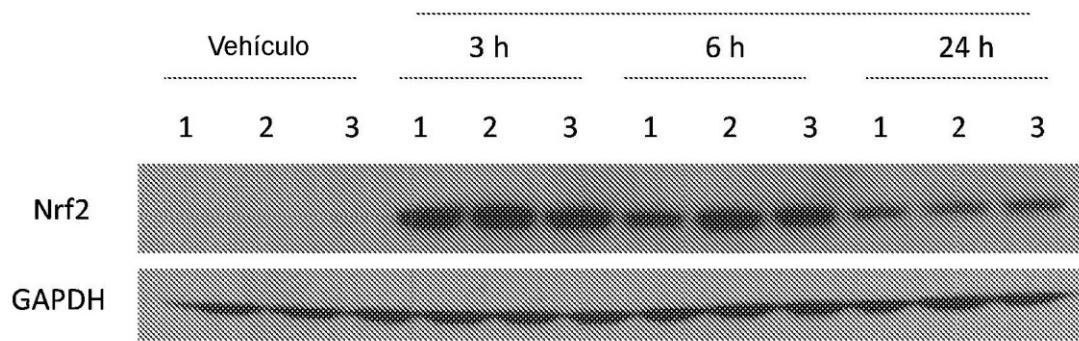


Figura 8