

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 949 273**

51 Int. Cl.:

C07K 5/11	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
C07D 241/04	(2006.01) C07D 401/14	(2006.01)
C07K 5/113	(2006.01) C07D 213/75	(2006.01)
C07K 7/06	(2006.01) C07D 401/12	(2006.01)
C07K 5/103	(2006.01) C07D 405/12	(2006.01)
C07K 5/117	(2006.01) C07D 413/12	(2006.01)
C07K 5/078	(2006.01) C07D 417/12	(2006.01)
C07K 5/02	(2006.01) C07D 513/04	(2006.01)
C07K 5/093	(2006.01) C07D 295/185	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01) A61K 47/54	(2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.01.2018 PCT/EP2018/050085**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2018 WO18122419**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.01.2018 E 18700023 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3405477**

54 Título: **Inhibidores de transglutaminasas**

30 Prioridad:

27.12.2016 EP 16207029

30.01.2017 US 201762499528 P

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

27.09.2023

73 Titular/es:

ZEDIRA GMBH (100.0%)

Rösslerstrasse 83

64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

HILS, MARTIN;

PASTERNAK, RALF y

BÜCHOLD, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 949 273 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de transglutaminasas

[0001] La invención se relaciona con nuevos inhibidores o nuevos inhibidores reversibles de transglutaminasas, métodos para su síntesis y su uso para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con transglutaminasas.

Antecedentes de la invención

[0002] Las transglutaminasas forman parte de la clase de las transferasas y según la nomenclatura CE están correctamente designadas como "proteína-glutamina: amina γ -glutamyl transferasas" (CE 2.3.2.13). Enlazan el grupo ϵ -amino del aminoácido lisina y el grupo γ -glutamyl del aminoácido glutamina forman un enlace isopeptídico mientras se libera amoníaco. En ausencia de aminos adecuados y/o bajo ciertas condiciones, puede ocurrir la desamidación de la glutamina dando como resultado el correspondiente ácido glutámico.

[0003] Además, las transglutaminasas juegan un papel importante en muchas áreas terapéuticas, como las enfermedades cardiovasculares (trombosis y aterosclerosis), enfermedades autoinmunes (enfermedad celíaca, enfermedad de Dühring-Brocq, ataxia por gluten), enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington), enfermedades dermatológicas (ictiosis, psoriasis, acné) así como en la cicatrización de heridas y enfermedades inflamatorias (p. ej., fibrosis tisular) (JM Wodzinska, Mini-Reviews in medical chemistry, 2005, 5, 279 - 292).

[0004] La enfermedad celíaca, una intolerancia al gluten, sin embargo, es una de las indicaciones más importantes. La enfermedad celíaca se caracteriza por la inflamación crónica de la mucosa del intestino fino. En pacientes susceptibles, el epitelio intestinal es sucesivamente destruido después de la ingesta de alimentos que contienen gluten que resultan en absorción reducida de nutrientes que de nuevo tienen impacto masivo en pacientes afectados y es, por ejemplo, asociado con síntomas tales como pérdida de peso, anemia, diarrea, náuseas, pérdida de apetito y fatiga. Debido a estos hallazgos, existe una gran demanda para el desarrollo de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad celíaca, así como de otras enfermedades asociadas con la transglutaminasa tisular (transglutaminasa 2, TG2). El tejido transglutaminasa es a central elemento durante patogénesis. La enzima endógena cataliza la desamidación del gluten/gliadina en la mucosa del intestino delgado y, por lo tanto, desencadena la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, inhibidores de transglutaminasa tisular son adecuados para ser utilizados como agentes activos para medicamentos.

[0005] Otro grupo de indicaciones muy importante para inhibidores de transglutaminasa tisular son trastornos fibróticos. Trastornos fibróticos están caracterizados por la acumulación de proteínas de la matriz reticuladas extracelulares. Nefropatía diabética, fibrosis cística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis de riñón, así como la fibrosis hepática pertenecen a los trastornos fibróticos más importantes a tratar con los compuestos descritos.

[0006] La familia de las transglutaminasas humanas consta de ocho miembros que catalizan la formación única de "entrecruzamientos" o enlaces isopeptídicos entre distintas proteínas de sustrato. Dado que el factor de coagulación sanguínea XIII (FXIII, F13) es el principal factor que influye en la maduración y acumulación de coágulos, la enzima se considera un objetivo adecuado para lograr potencialmente una trombólisis más segura y eficiente con dosis aún más bajas de agentes para disolver coágulos e incluso para la prevención de trombos.

[0007] El factor de coagulación sanguínea XIII (EC 2.3.2.13), también llamado transglutaminasa plasmática o factor estabilizador de fibrina (FSF), tiene una función única estabilizando el coágulo de fibrina. La introducción enzimática de enlaces cruzados covalentes entre las cadenas γ y posteriormente las cadenas α de fibrina proporciona estabilidad mecánica y modula las propiedades viscoelásticas.

[0008] Además, la transglutaminasa plasmática decora el coágulo con factores antifibrinolíticos, especialmente con α_2 antiplasmina. Durante décadas, el factor XIII se consideró un objetivo adecuado para la anticoagulación en ciertos pacientes de riesgo debido a su modo de acción único. Dirigirse al factor XIIIa con un bloqueador de acción directa no afectaría el nivel de trombina ni la actividad de las plaquetas, lo que evitaría episodios hemorrágicos críticos.

[0009] Además, los inhibidores específicos pueden ser beneficiosos para los pacientes para prevenir la aterosclerosis. Hasta el momento se han descrito muy pocos inhibidores del factor XIIIa. Por ejemplo, se informa de un péptido de 66 aminoácidos derivado de la glándula salival de la sanguijuela gigante del Amazonas *Haementeria ghilianii* [Finney et al. Bioquímica J. 1997, 324, págs. 797-805]. Además, la compañía farmacéutica Merck Sharp and Dohme desarrolló un conjunto de bloqueadores de tioimidazol de molécula pequeña dirigidos al factor XIII [Freund et al., Biochemistry (1994), 33, 10109-10119].

[0010] Sin embargo, también las otras transglutaminasas pueden considerarse dianas para el desarrollo de fármacos. Por ejemplo, TG6 se expresa en tejido neuronal. Por lo tanto, los inhibidores de TG6 pueden abordar enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por agregados de proteínas insolubles y reticuladas intracelulares o extracelulares en

el tejido cerebral.

[0011] Dado que TG1, TG3 y TG5 se expresan en la piel, los inhibidores de dichas enzimas se pueden usar para modular la actividad transglutaminasa desregulada para tratar ciertos trastornos de la piel. La inhibición de las transglutaminasas expresadas en la piel puede modular la estructura de la piel ("antienvjecimiento") y mejorar las condiciones de la piel como el acné o las cicatrices.

[0012] Los inhibidores irreversibles de la transglutaminasa son desarrollados por los solicitantes, pero la reactividad intrínseca de estas ojivas (por ejemplo, aceptores de Michael como los vinilésteres) puede conducir a reacciones adversas al fármaco. Se sabe que las ojivas electrófilas pueden reaccionar con nucleófilos biológicos como los tioles. La reacción inespecífica con objetivos fuera de los objetivos puede causar efectos adversos graves y desencadenar ciertas respuestas inmunitarias. Un ejemplo es la toxicidad idiosincrásica relacionada con fármacos que desfavorece a dichos compuestos desde una perspectiva más general. Además, el daño directo del tejido se ha descrito para compuestos o metabolitos irreversibles de acción. También la haptización de proteínas por sustancias reactivas puede provocar una respuesta inmune. Muy a menudo, el hígado se ve afectado por tales efectos adversos.

[0013] Por lo tanto, es ventajoso que la transglutaminasa se inhiba de forma reversible.

[0014] La solicitud de patente internacional anterior del solicitante con el número de publicación WO 2008/055488 A1 trata de inhibidores de transglutaminasa irreversibles. La cabeza nuclear de estos inhibidores irreversibles de la transglutaminasa es un sistema aceptor de Michael al que se une covalentemente un grupo tiol del lado activo de la transglutaminasa.

[0015] La publicación científica Royal Chemical Society Journal Perkin Transactions 1, 2000, 1(13), pp. 2023-2036) se refiere a la síntesis y la actividad enzimática in vitro de derivados peptídicos de inhibidores de la biosíntesis de la pared celular bacteriana.

[0016] Letters in Peptide Science, 1997, 4(2), pp. 85-93 describe el efecto de los extremos flexibles de la conantocina G sobre la interacción de la conantocina G (Con G) con los receptores NMDA. Este artículo divulga algunos fragmentos de Con G con una longitud de 3 a 16 aminoácidos.

[0017] La publicación científica P. M. Doyle et al., Biochemical Society Transact, 1990, 18(6), pp. 1318-1320 trata la cuestión de si la inhibición de los procesos mediados por el factor XIIIa conduciría a un coágulo de sangre que es físicamente y bioquímicamente menos estable a la lisis. En este contexto se discute la inhibición del factor XIIIa.

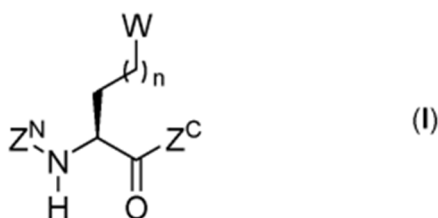
[0018] El objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores de transglutaminasas novedosos, muy probablemente reversibles, y métodos para la síntesis de dichos inhibidores, así como varios usos de estos inhibidores.

[0019] Dicho objetivo se resuelve mediante las enseñanzas técnicas de las reivindicaciones independientes. Otras formas de realización ventajosas, aspectos y detalles de la invención se desprenden de las reivindicaciones dependientes, la descripción y los ejemplos.

[0020] Sorprendentemente, se ha descubierto que los inhibidores reversibles que tienen una cabeza explosiva química como se describe en el presente documento inhiben eficazmente las transglutaminasas, incluida la transglutaminasa tisular denominada transglutaminasa 2 o TG2 y la transglutaminasa plasmática, también denominada factor de coagulación XIII. En este documento, estos términos se utilizan como sinónimos. Sin embargo, dependiendo de la columna vertebral respectiva, las ojivas también se dirigen a otras transglutaminasas humanas como TG1, TG3, TG4, TG5, TG6 y TG7 o transglutaminasas derivadas de otras especies como animales o microorganismos.

[0021] Preferiblemente, dicho resto de ojiva química se selecciona particularmente de aldehídos (incluidos los denominados aldehídos enmascarados), cetonas, α -cetoaldehídos, α -cetocetonas, α -cetoácidos, α -cetoésteres y α -cetoamidas, así como halógenometilcetonas. Los compuestos de la presente invención actúan muy probablemente como inhibidores reversibles de las transglutaminasas.

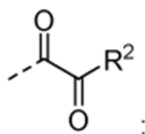
[0022] Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



en la que

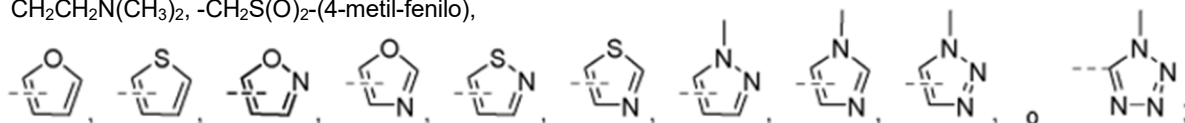
n es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

W representa

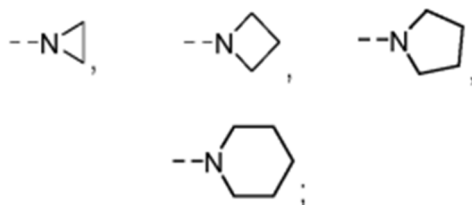


R^2 representa $-R^1$, $-OR^1$, $-NH_2$, $-NH(R^1)$, $-NH(OR^1)$ o $-N(R^1)(R^3)$;

R^1 y R^3 representan independientemente entre sí $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-CH_2CH(C_2H_5)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-ciclo-C_5H_9$, $-ciclo-C_6H_{11}$, $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2-ciclo-C_5H_9$, $-CH_2-ciclo-C_6H_{11}$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2-(4-metil-fenilo)$,

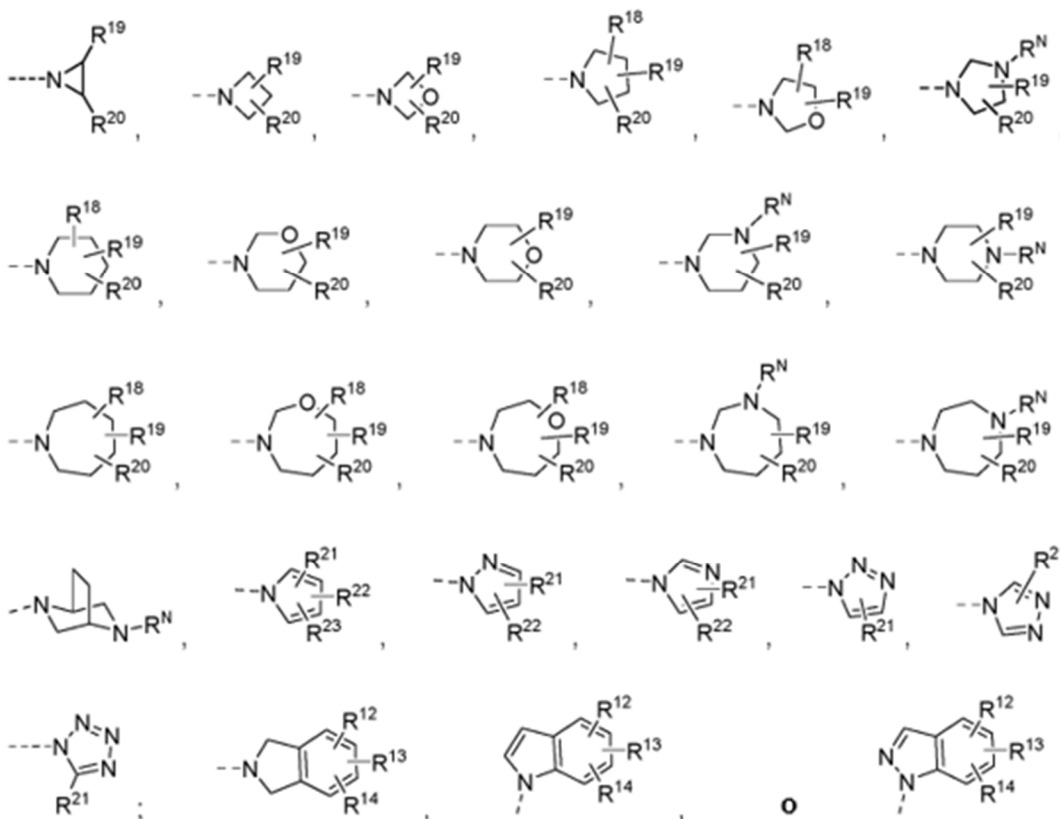


o
 $-N(R^1)(R^3)$ forma

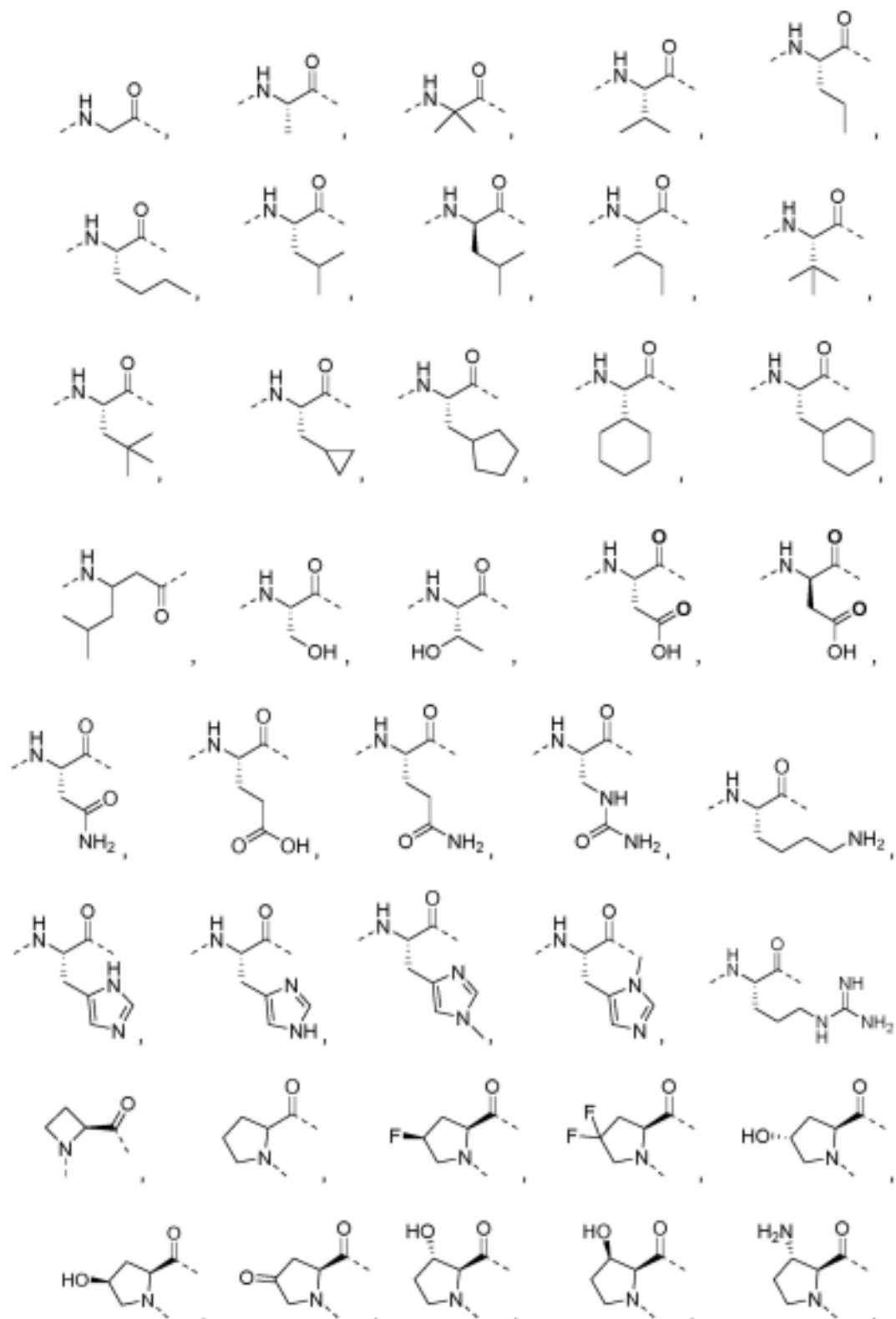


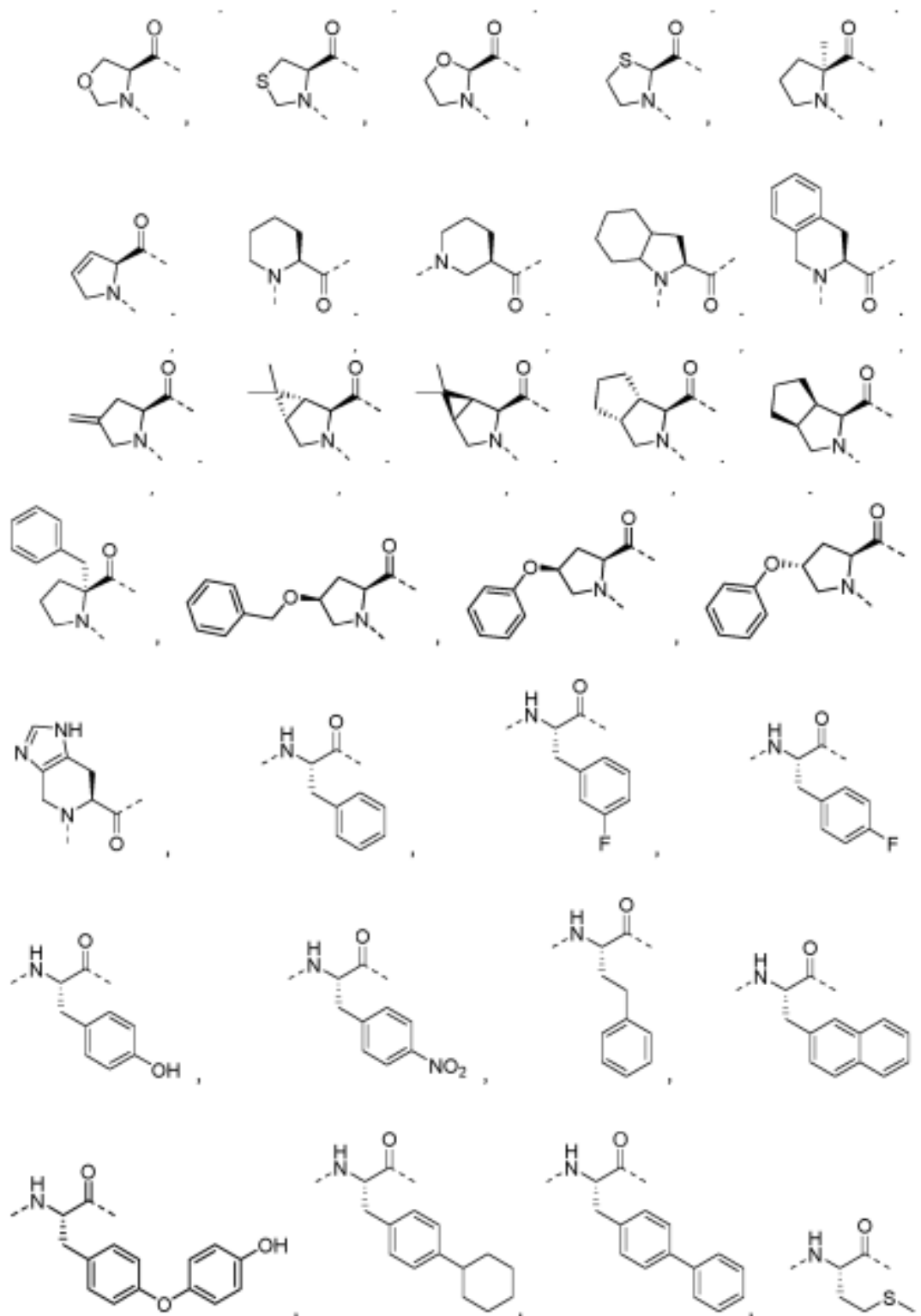
Z^N representa E^N , E^N-AS^{N1} , $E^N-AS^{N2}-AS^{N1}$, $E^N-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$ o $E^N-AS^{N4}-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$;

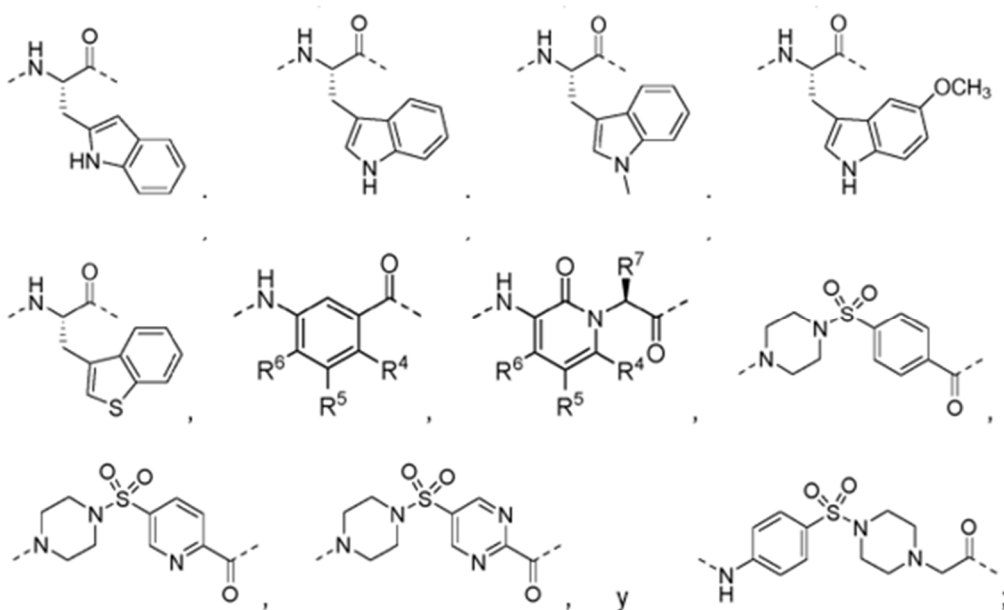
Z^C representa, $-AS^{C1}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$, $-NR^9R^{10}$, $-NHSO_2R^{11}$, $-O-L^1-R^8$, $-O-L^1-O-R^8$, $-NH-L^1-O-R^8$, $-NH-L^1-NR^9R^{10}$, $-NHSO_2-L^1-R^{11}$,



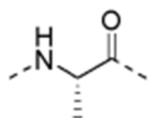
AS^{C1} - AS^{C8} y AS^{N1} - AS^{N4} se seleccionan independientemente entre sí del grupo formado por:



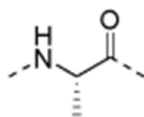




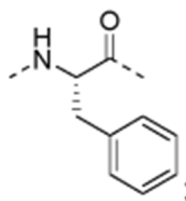
con la condición de que AS^{N1} no lo sea;



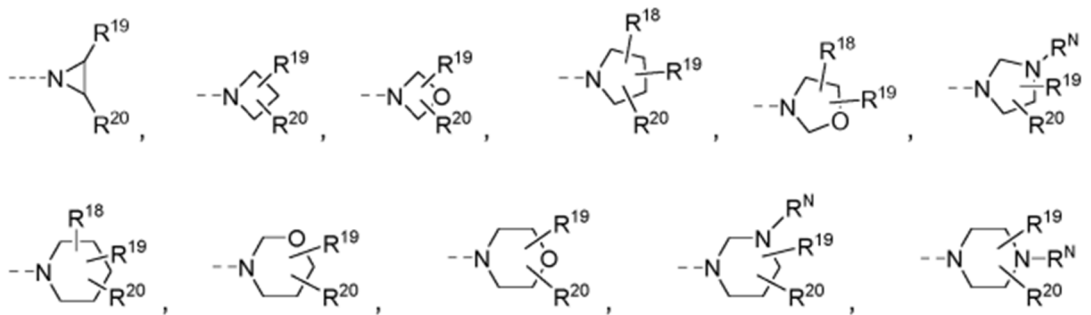
y AS^{N2} no es

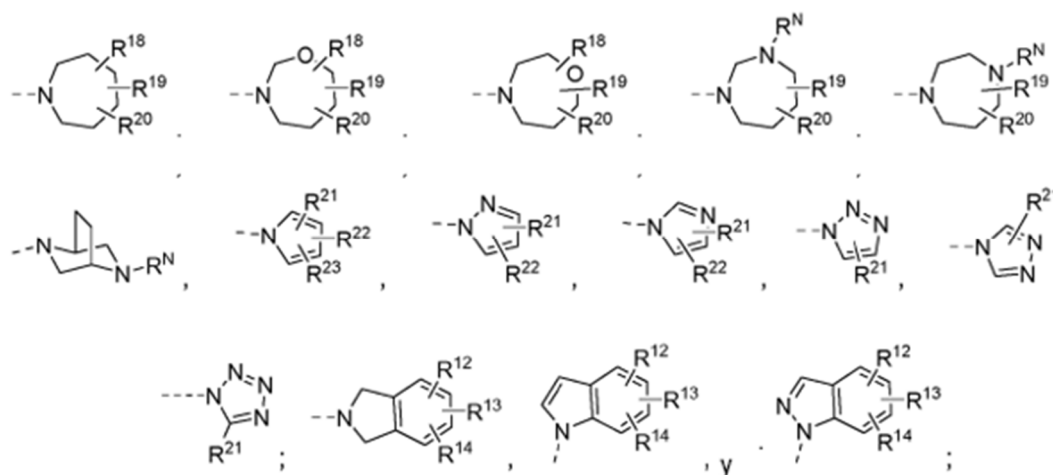


o

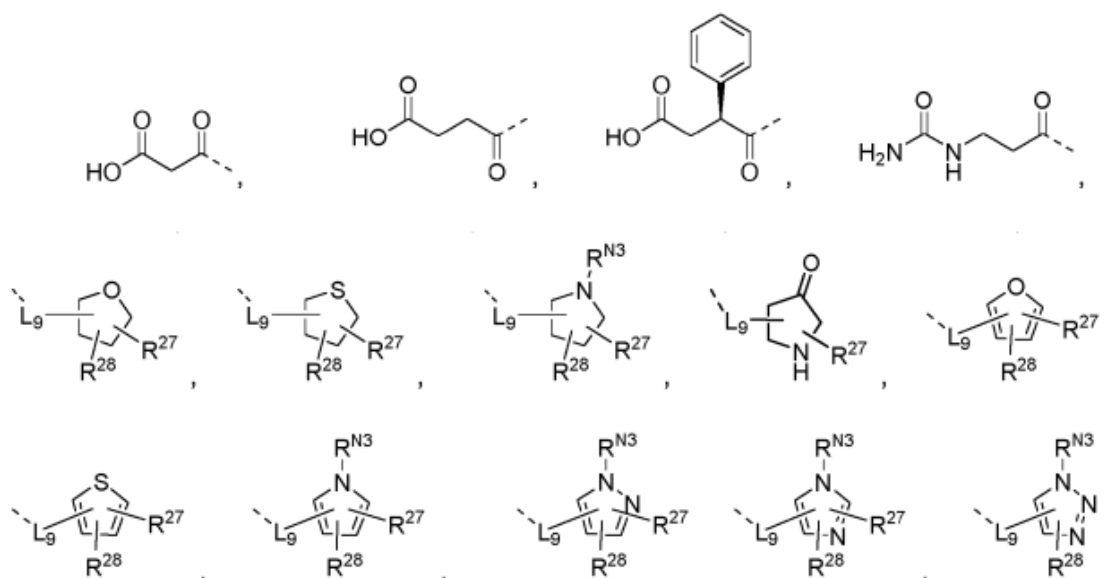


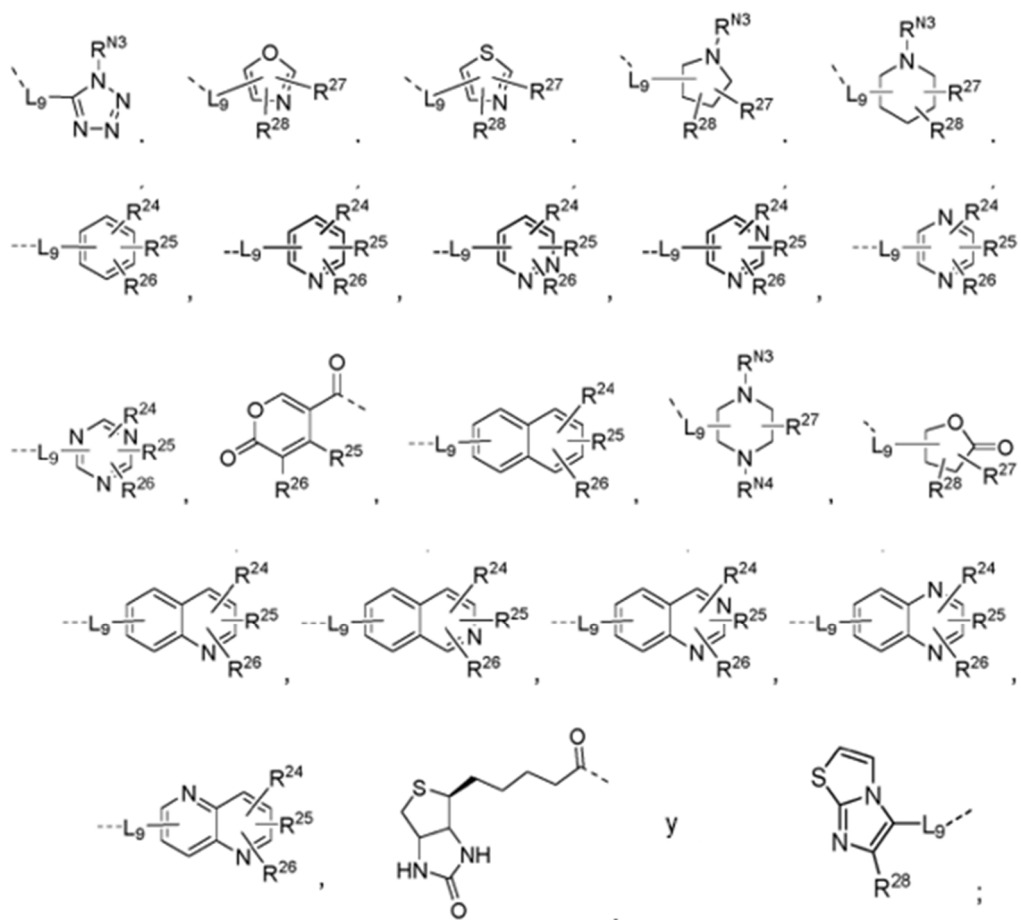
E^C se selecciona de grupos terminales C que consisten en: $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NHSO_2R^{11}$, $-O-L^1-R^8$, $-O-L^1-O-R^8$, $-NH-L^1-OR^8$, $-NH-L^1-NR^9R^{10}$, $-NHSO_2-L^1-R^{11}$,



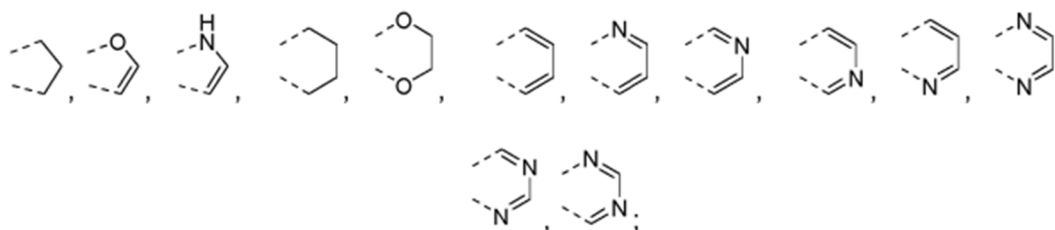


E^N se selecciona de **N** grupos terminales que consisten en: -H, -COCF₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH(C₂H₅)₂, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COCH(C₂H₅)₂, -COC₄H₉, -COC₅H₁₁, -COC₆H₁₃, -COCH₂-CH(CH₃)₂, -COCH₂-CH(C₂H₅)₂, -COCH(CH₃)-C₂H₅, -COC(CH₃)₃, -COCH₂-C(CH₃)₃, -CO-ciclo-C₃H₅, -CO-ciclo-C₄H₇, -CO-ciclo-C₅H₉, -CO-ciclo-C₆H₁₁, -COCH₂-ciclo-C₃H₅, -COCH₂-ciclo-C₄H₇, -COCH₂-ciclo-C₅H₉, -COCH₂-ciclo-C₆H₁₁, -COPh, -COCH₂-Ph, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOCH(C₂H₅)₂, -COOC₄H₉, -COOC₅H₁₁, -COOC₆H₁₃, -COOCH₂-CH(CH₃)₂, -COOCH₂-CH(C₂H₅)₂, -COOCH(CH₃)-C₂H₅, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂-C(CH₃)₃, -COO-ciclo-C₃H₅, -COO-ciclo-C₄H₇, -COO-ciclo-C₅H₉, -COO-ciclo-C₆H₁₁, -COOCH₂-ciclo-C₃H₅, -COOCH₂-ciclo-C₄H₇, -COOCH₂-ciclo-C₅H₉, -COOCH₂-ciclo-C₆H₁₁, -COOPh, -COOCH₂-Ph,

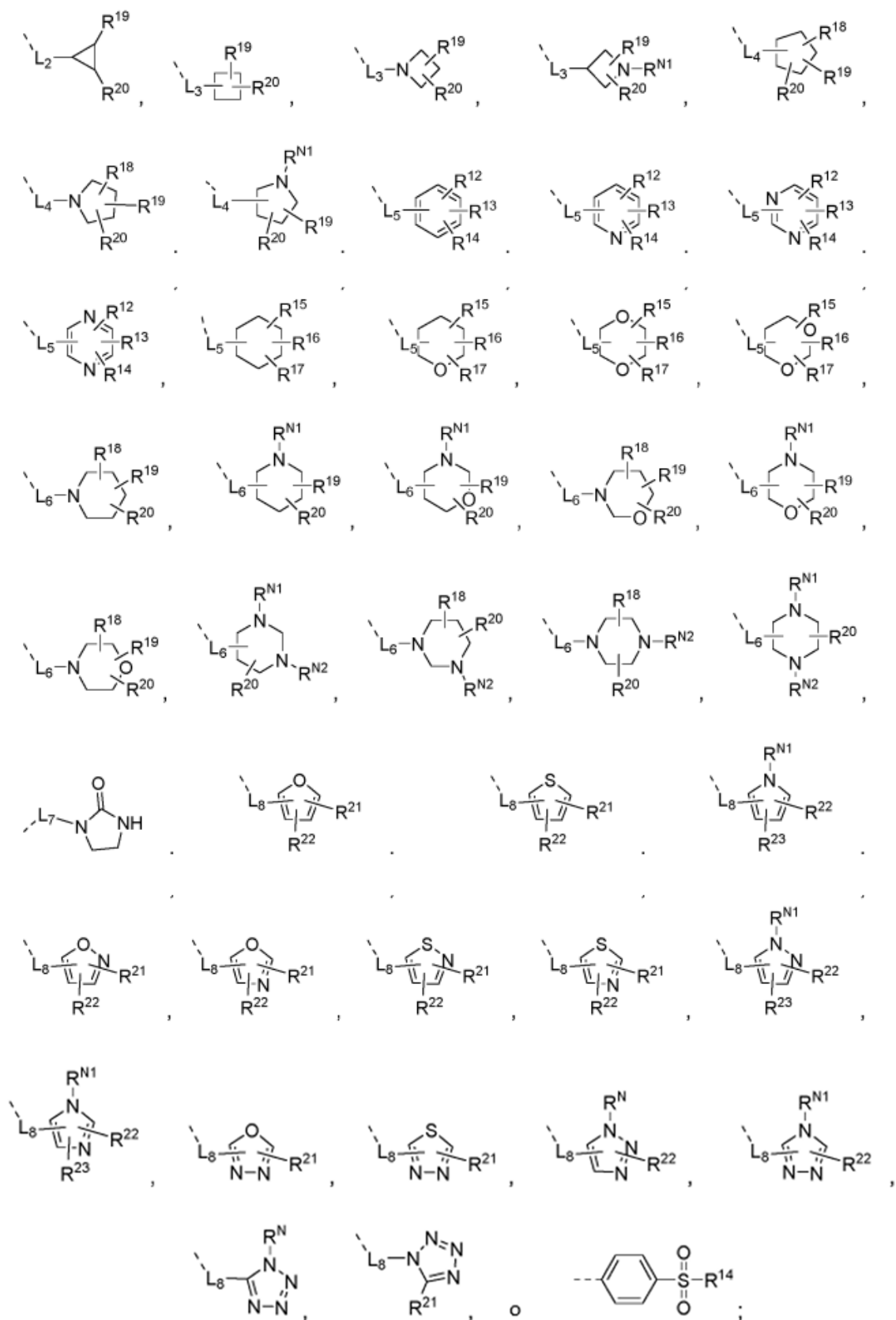




con la salvedad de que cuando Z^N es E^N y Z^C es E^C , entonces E^C no es $-OR^8$ y/o E^N no es $-H$, R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente entre sí: $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-ciclo-C_3H_5$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-O-ciclo-C_3H_5$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OH$, $-CN$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COCH_2F$, $-COCH_2Cl$, $-COCF_3$, $-COCCl_3$, $-CO_2H$, $-CO_2Me$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH(CH_3)_2$, $-OCOCH_3$, $-OCOCH_2CH_3$, $-OCOCH(CH_3)_2$, $-OCOCF_3$, $-OCOCCL_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH-ciclo-C_3H_5$, $-NHCOCCH_3$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2CH_3$, $-NHCO_2CF_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, $-S-ciclo-C_3H_5$, $-SOCH_3$, $-SOCH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NHCH_2CH_3$, $-SO_2NHCH(CH_3)_2$, $-SO_2NH-ciclo-C_3H_5$, $-SO_2N(CH_2CH_3)_2$, o R^4 y R^5 o R^5 y R^6 forman juntos los siguientes cinco o seis anillos:

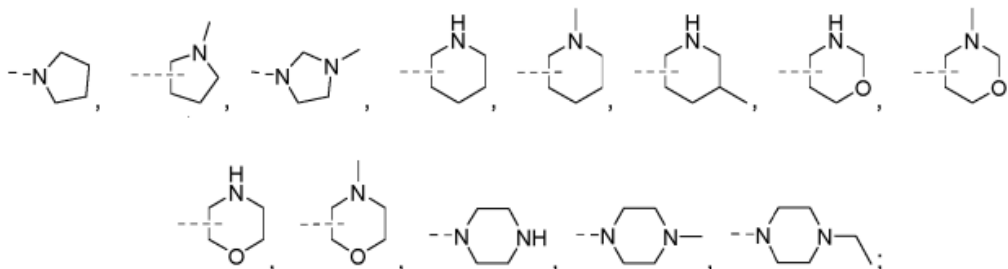


R^7 representa $-H$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, o $-CH_2NHCONH_2$;
 R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} representan independientemente entre sí: $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(C_2H_5)_2$, $-C_4H_9$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-C(CH_3)_3$,

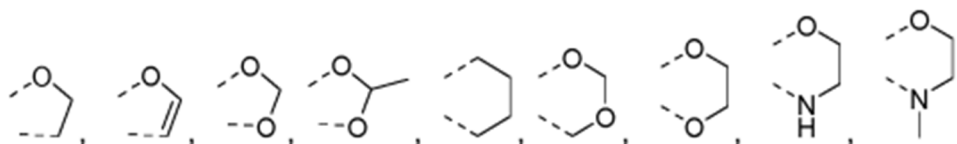


R¹², R²⁹ representan independientemente uno del otro -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -

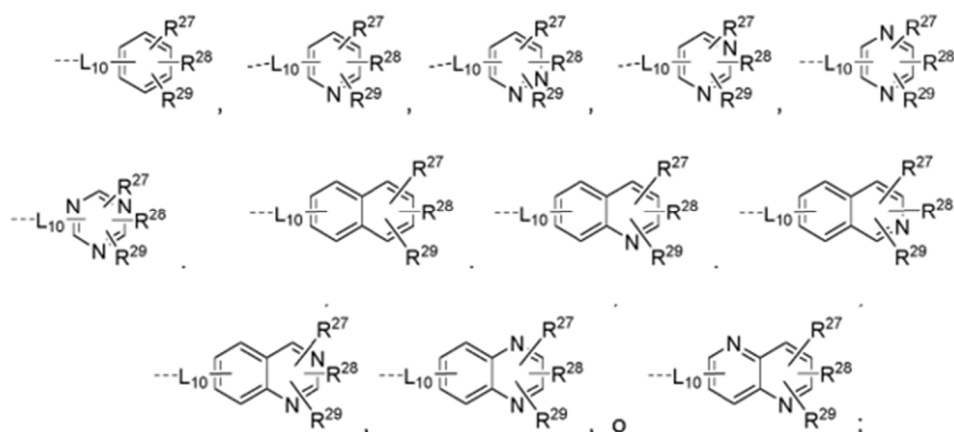
OCH₂-cicloC₃H₅, -O-C₂H₄-ciclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃,
 -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅,
 -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -
 N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇,
 -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-
 cicloC₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -
 SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -
 SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂CF₃, -
 NH₂SO₂C₂H₅, -NH₂SO₂C₃H₇, -NH₂SO₂CH(CH₃)₂, -NH₂SO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -
 CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -Ph, -O-Ph, -O-CH₂-Ph,



o R¹² y R¹³, R¹³ y R¹⁴, R²⁴ y R²⁵, R²⁵ y R²⁶, R²⁷ y R²⁸, R²⁸ y R²⁹ pueden formar juntos los siguientes cinco o seis anillos, cuando R¹²-R¹⁴, R²⁴-R²⁹ están sustituidos en el anillo de seis miembros;

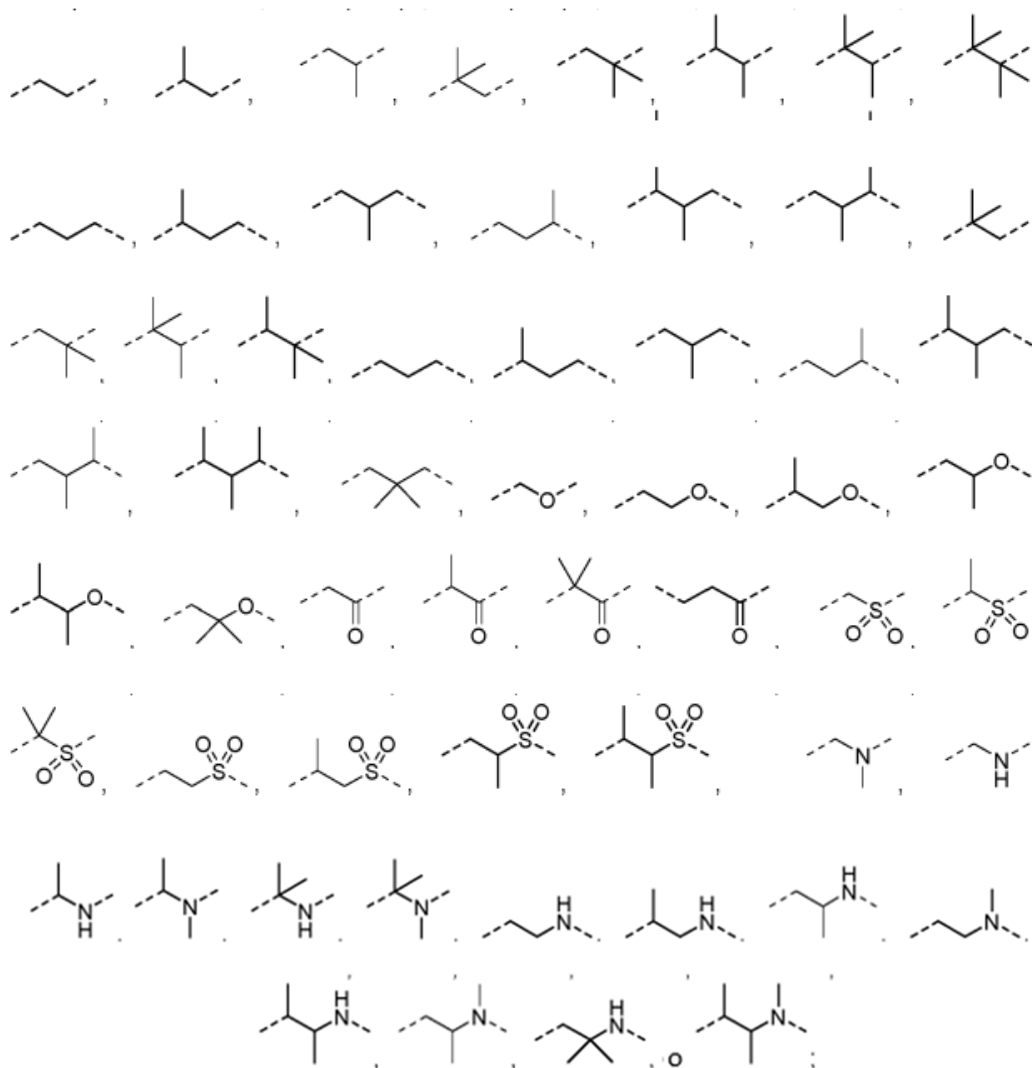


R^N, representa independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-
 C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-
 CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -
 COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃,



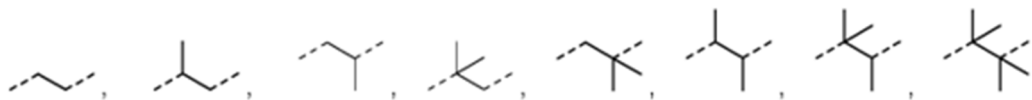
R^{N1} - R^{N4} representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -
 CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -
 CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CH₂Ph, -CHO, -
 COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -
 COOC(CH₃)₃ o -COOCH₂Ph;

L¹ representa -CH₂- -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)₂- -CO-, -SO-, -SO₂-

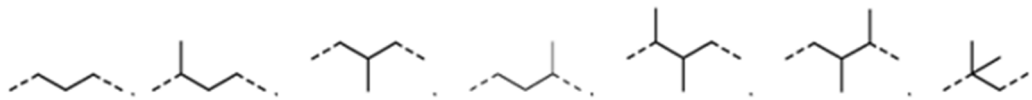


L²-L⁸ representan independientemente entre sí un enlace covalente, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)₂-, -CO-, -SO-, -SO₂-,

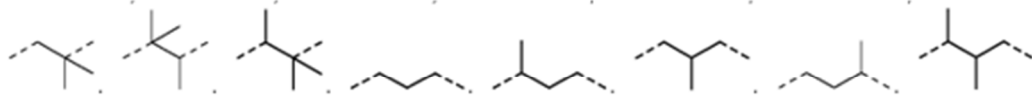
5



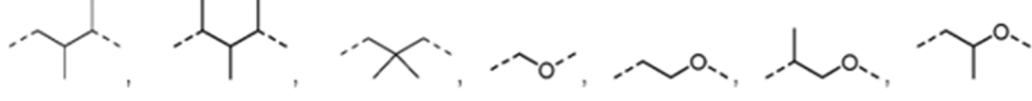
10



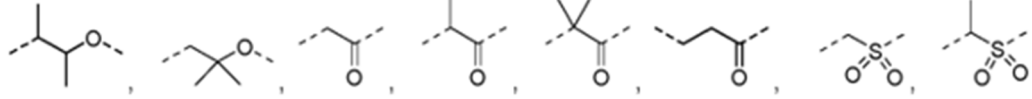
15



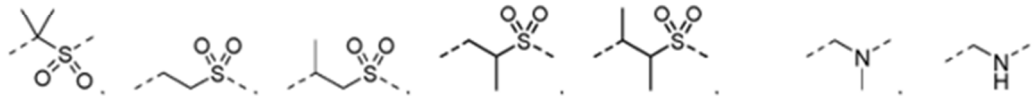
20



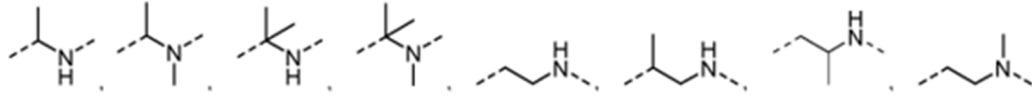
25



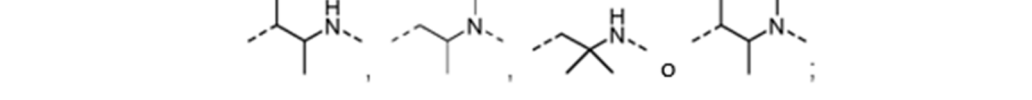
30



35



40

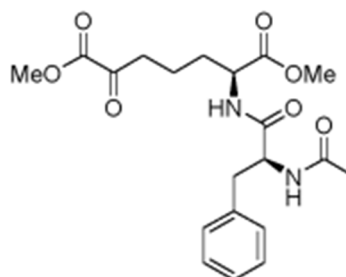


L^9 y L^{10} son independientemente entre sí: un enlace covalente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CO-$, $-CH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-COCH=CH-$, $-COO-$, $-O-CO-$, $-CH_2CO_2-$, $-CO_2CH_2-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CH_2CONH-$, $-CONHCH_2-$, $-CSNH-$, $-NHCS-$, $-SO_2-$, $-SO_2CH_2-$, $-SO_2NH-$ o $-SO_2NHCH_2-$; y diastereómero, enantiómero, mezcla de diastereómeros, mezcla de enantiómeros, racematos, solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que se excluya el siguiente compuesto:

45

50

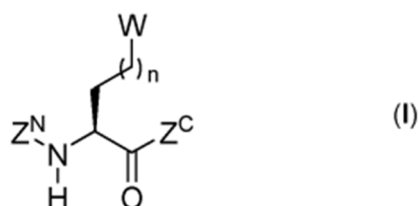
55



60

[0023] Se prefieren los compuestos de fórmula general (I):

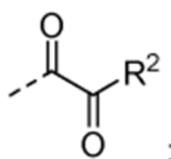
65



en la que

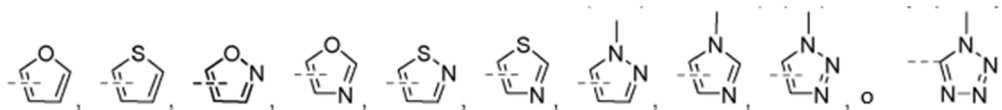
n es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

W representa



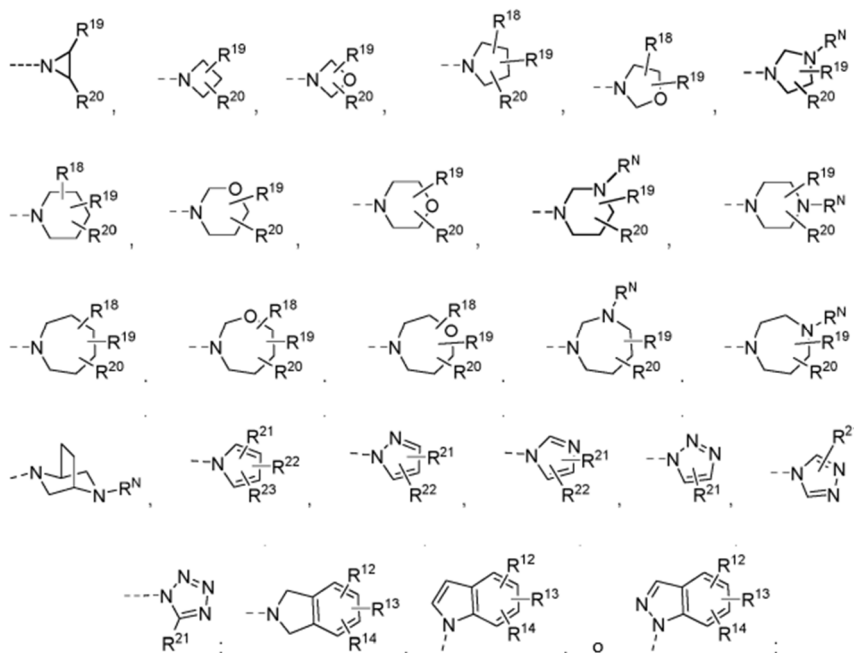
R² representa -R¹, -OR¹, -NH₂, -NH(R¹), -NH(OR¹) o -N(R¹)(R³);

R¹ y **R³** representan independientemente entre sí -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(C₂H₅)₂, -CH₂CH(C₂H₅)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂-(4-metil-fenilo),

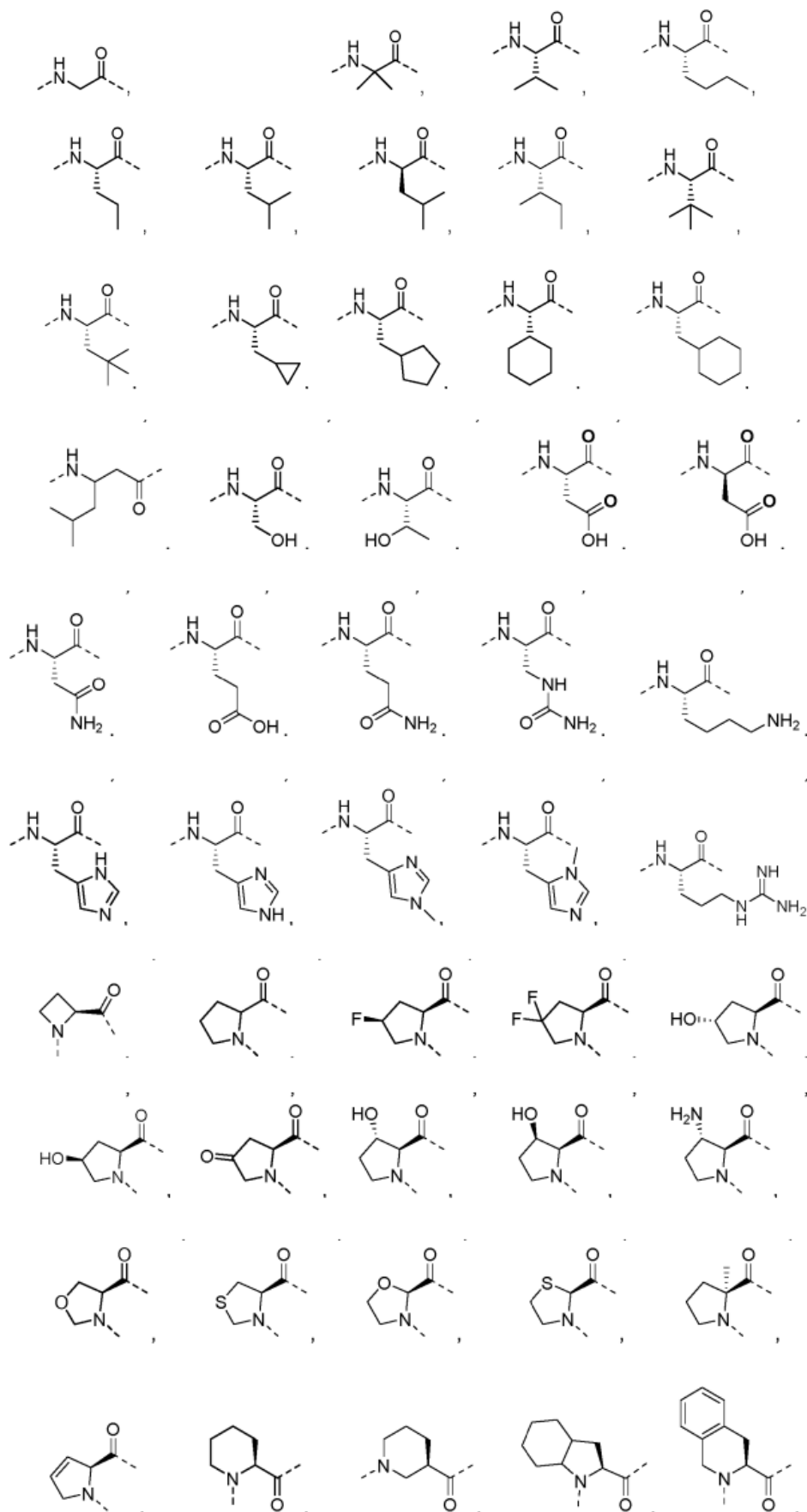


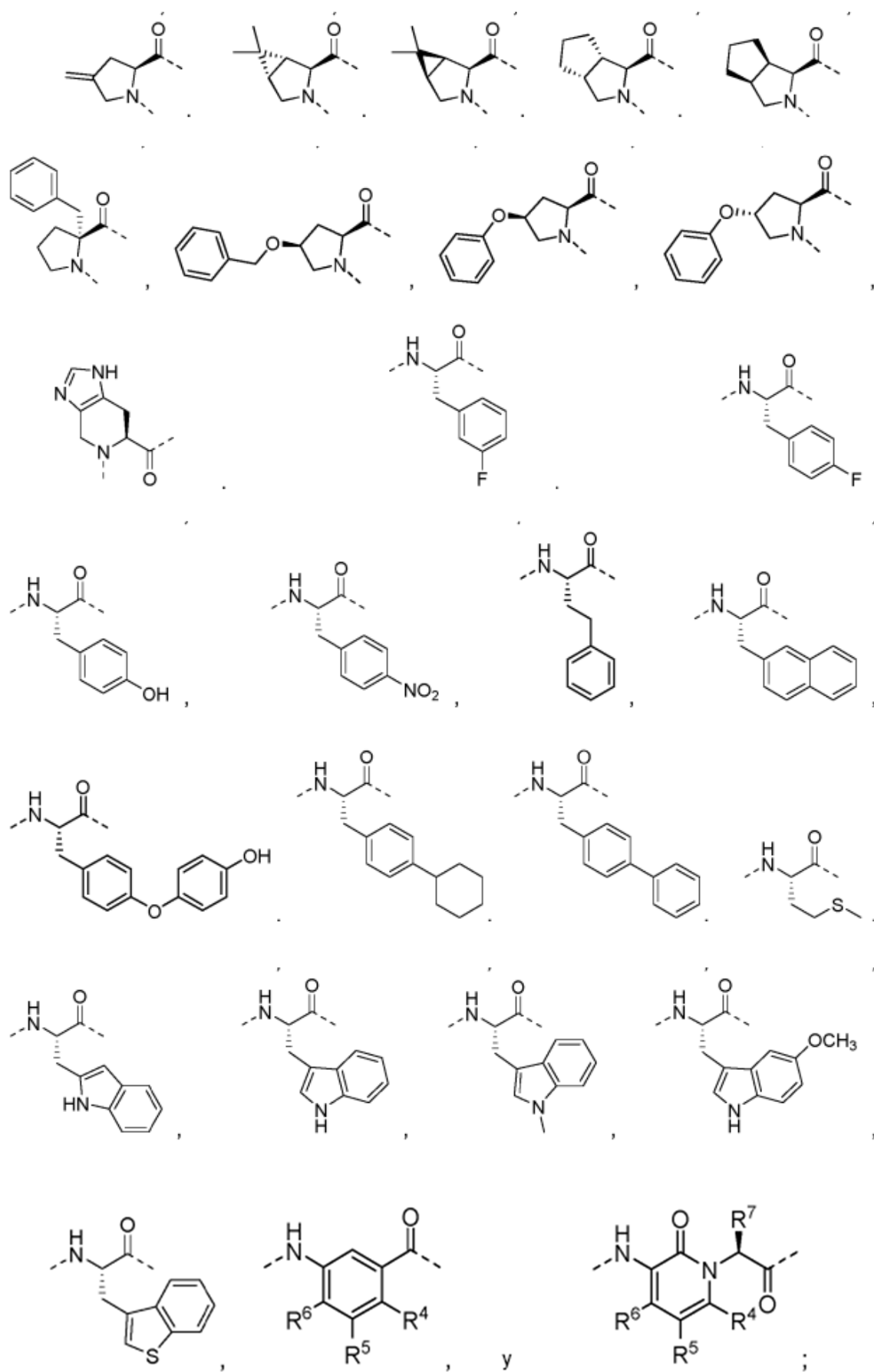
Z^N representa **E^N**, **E^N-AS^{N1}**, **E^N-AS^{N2}-AS^{N1}**, **E^N-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}**, o **E^N-AS^{N4}-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}**;

Z^C representa **-AS^{C1}-E^C**, **-AS^{C1}-AS^{C2}-E^C**, **-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-E^C**, **-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C**, **-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C** o **-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C**, -NR⁹R¹⁰, -NHSO₂R¹¹, -O-L¹-R⁸, -O-L¹-O-R⁸, -NH-L¹-O-R⁸, -NH-L¹-NR⁹R¹⁰, -NHSO₂-L¹-R¹¹,

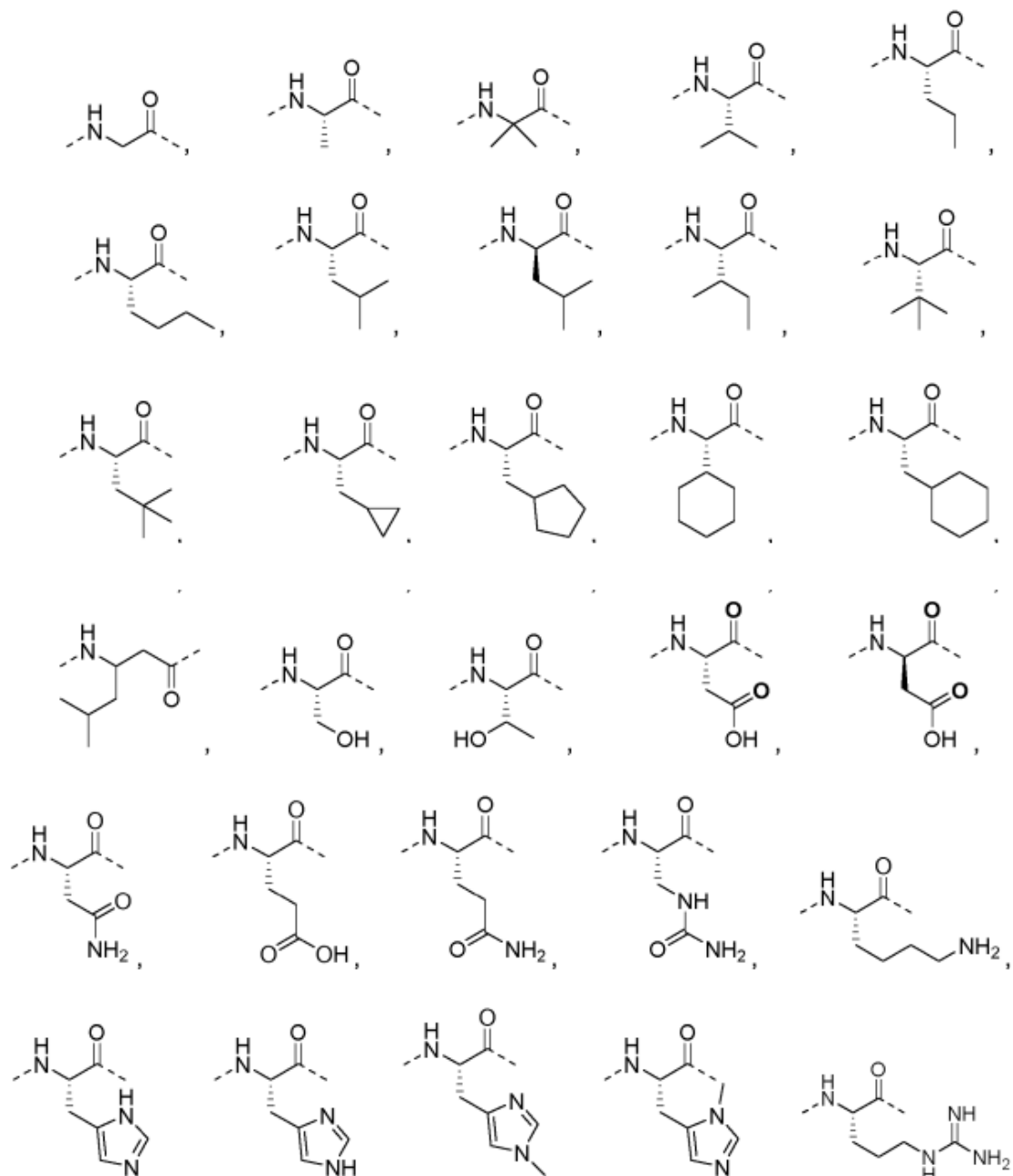


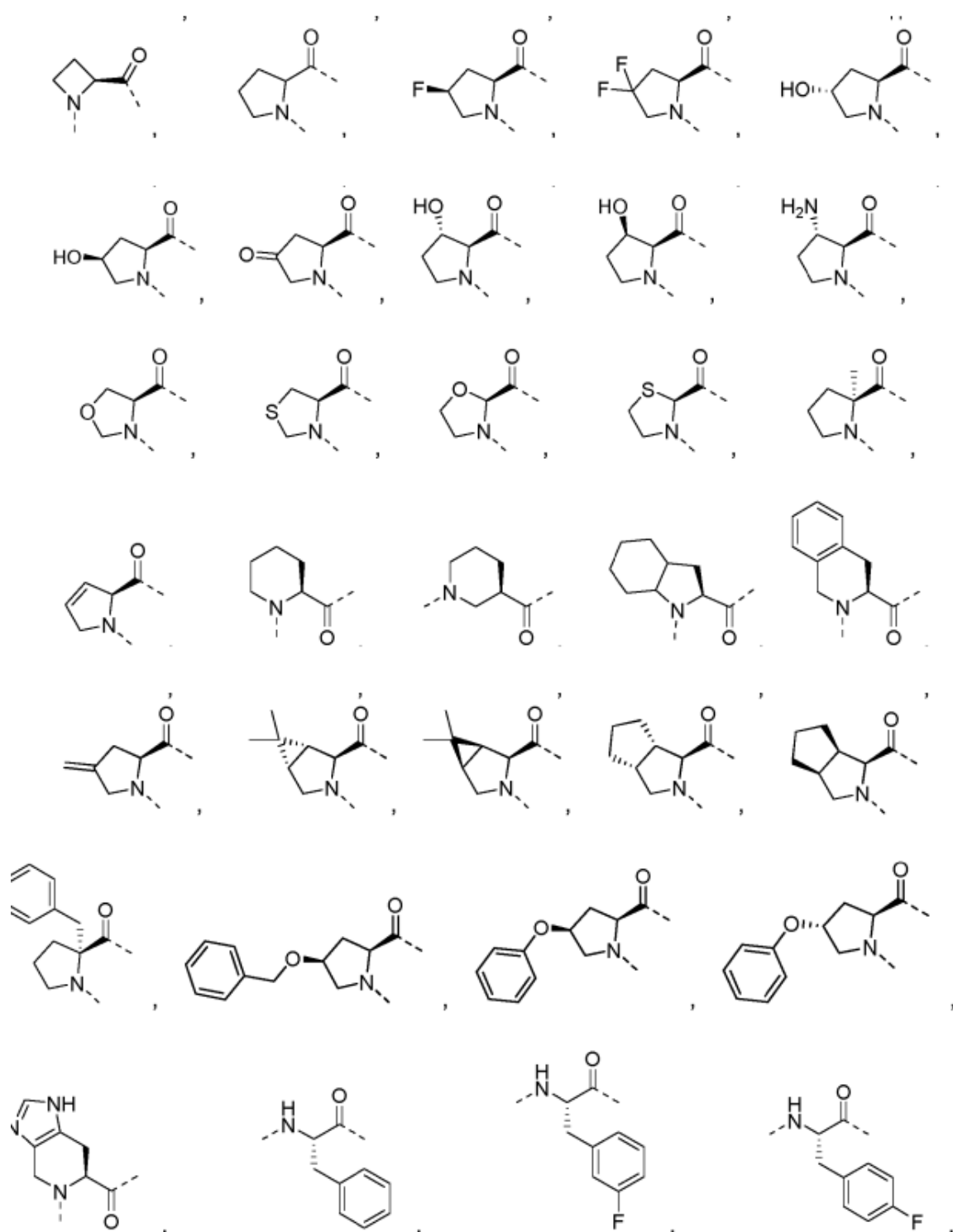
AS^{N1} y **AS^{N2}** se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consta de:



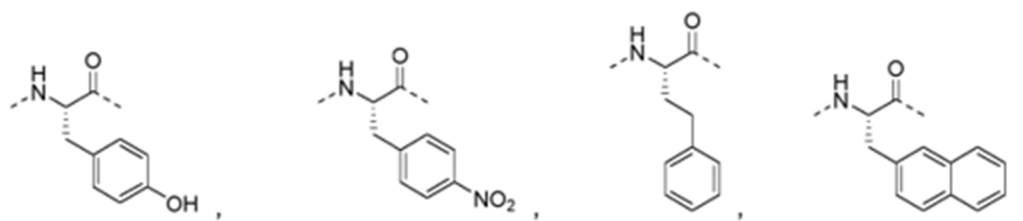


AS^{C1} - AS^{C5} y AS^{N3} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consta de:

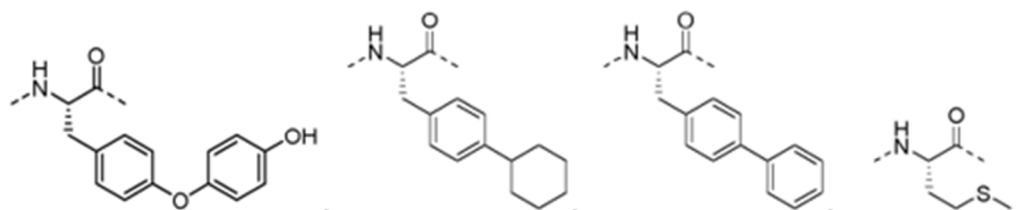




5

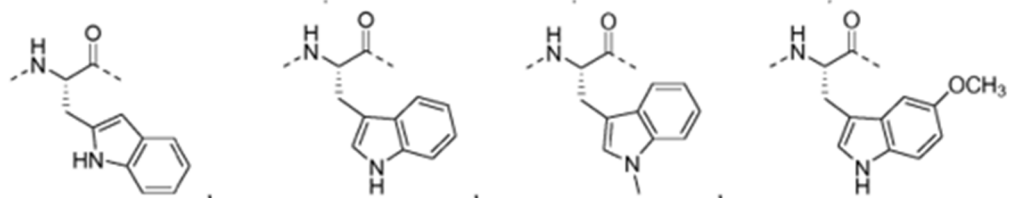


10



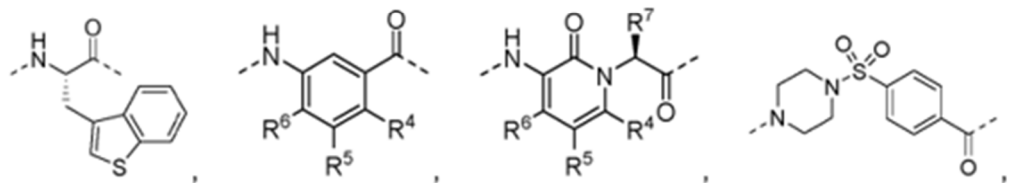
15

20



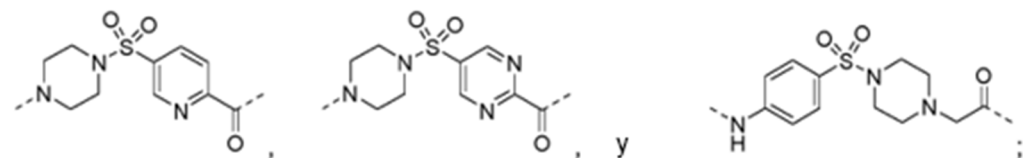
25

30



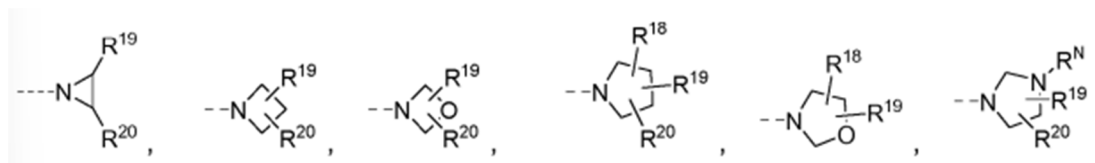
35

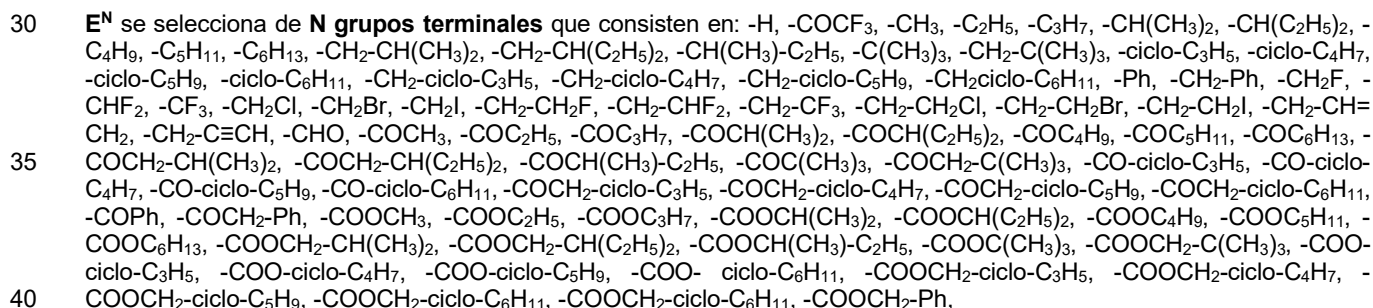
40

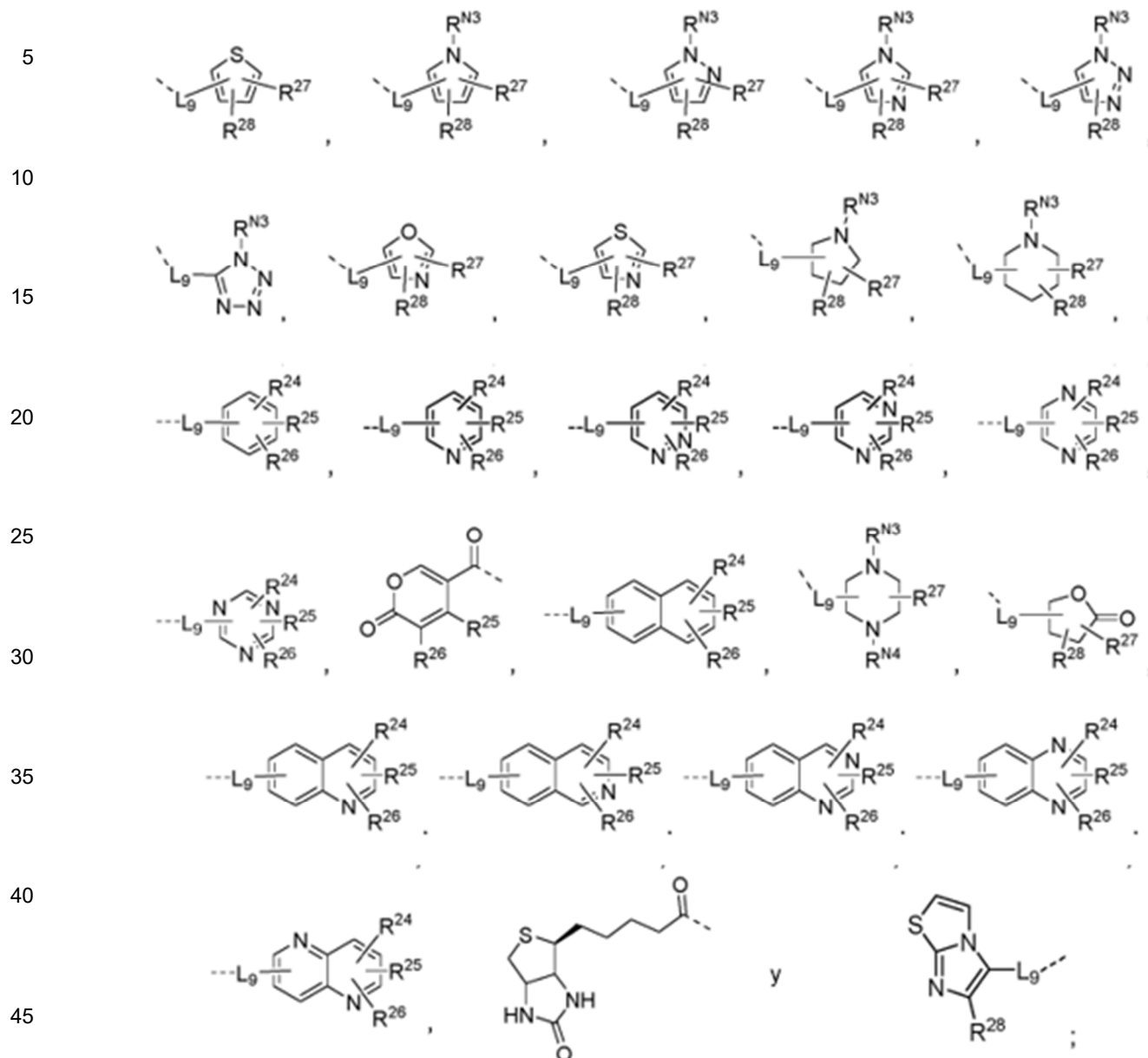


E^c se selecciona de **C** grupos terminales compuestos por: -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -NHSO₂R¹¹, -O-L₁-R⁸, -O-L₁-O-R⁸, -NH-L₁-OR⁸, -NH-L₁-NR⁹R¹⁰, -NHSO₂-L₁-R¹¹,

50







con la condición de que cuando Z^N sea E^N y Z^C es E^C , entonces E^C no es -OR⁸ y/o E^N no es -H,

R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -ciclo-C₃H₅, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O-ciclo-C₃H₅, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCF₂CF₃, -OH, -CN, -CHO, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH(CH₃)₂, -COCH₂F, -COCH₂Cl, -COCF₃, -COCCL₃, -CO₂H, -CO₂Me, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH(CH₃)₂, -OCOCH₃, -OCOCH₂CH₃, -OCOCH(CH₃)₂, -OCOCF₃, -OCOCCL₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂CF₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -S-ciclo-C₃H₅, -SOCH₃, -SOCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NHCH₂CH₃, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, -SO₂N(CH₂CH₃)₂, o

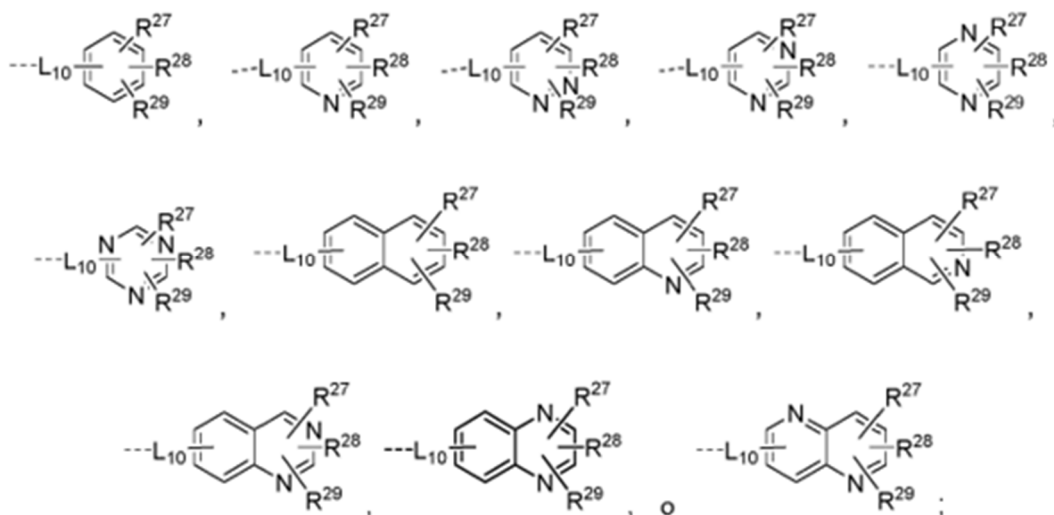
R⁷ representa -H, -CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂ o -CH₂NHCONH₂;

R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente entre sí: -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(C₂H₅)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-CH (C₂H₅)₂, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃,



R¹²-R²⁹ representan independientemente uno del otro -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH₂-ciclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-ciclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CH₂H₅, -OOC-CH₂H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOC(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-ciclo-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂CF₃, -NH₂SO₂C₂H₅, -NH₂SO₂C₃H₇, -NH₂SO₂CH(CH₃)₂, -NH₂SO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -Ph, -O-Ph y -O-CH₂-Ph,

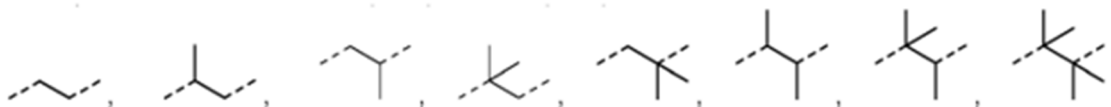
R^N, representa independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃,



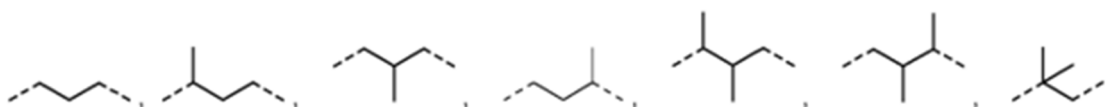
R^{N1} - R^{N4} representan independientemente de cada uno otro -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CH₂Ph, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃ o -COOCH₂Ph;

L₁ representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)₂-, -CO-, -SO-, -SO₂-,

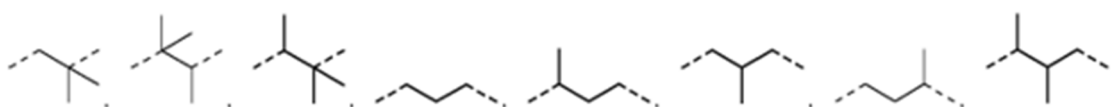
5



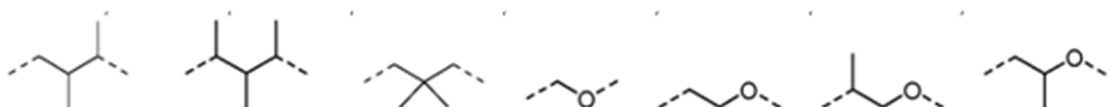
10



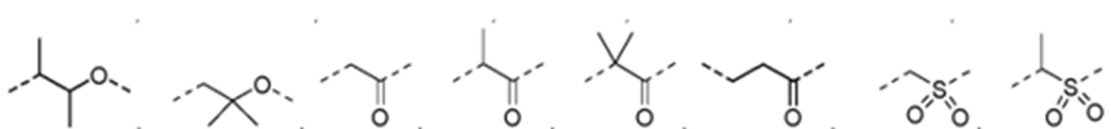
15



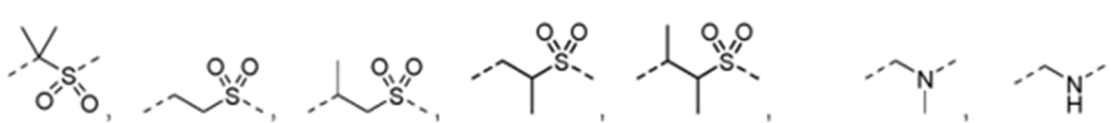
20



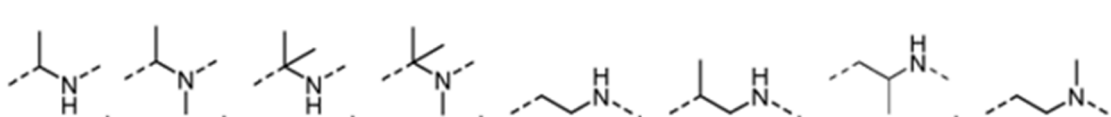
25



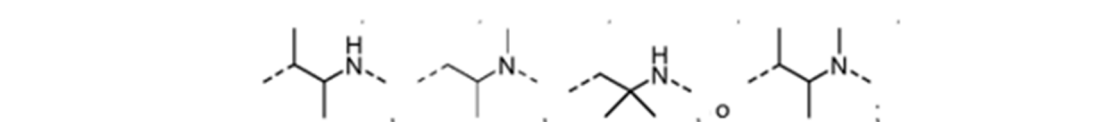
30



35



40

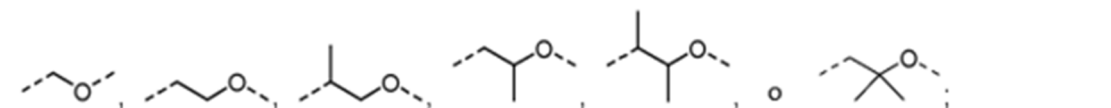


45

L²-L⁸ representan independientemente entre sí un enlace covalente,

-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)₂-, -CO-, -SO-, -SO₂-,

50



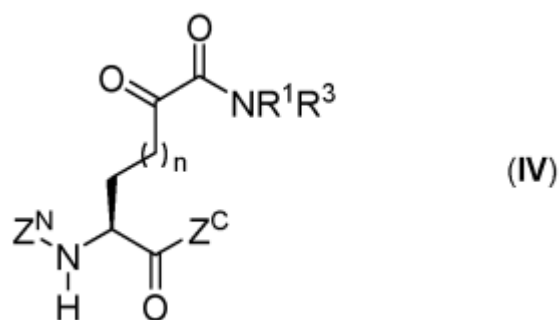
55

L⁹ y **L¹⁰** son independientes entre sí: un enlace covalente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -COCH=CH-, -COO-, -O-CO-, -CH₂CO₂-, -CO₂CH₂-, -CONH-, -NHCO-, -CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CSNH-, -NHCS-, -SO₂-, -SO₂CH₂-, -SO₂NH- o -SO₂NHCH₂-;

y diastereómero, enantiómero, mezcla de diastereómeros, mezcla de enantiómeros, racematos, solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0024] Se prefieren los compuestos de fórmula general (IV)

65



en la que

n , R^1 , R^3 , Z^C y Z^N tienen los significados que se definen aquí. en la fórmula (IV), R^3 es lo más preferiblemente hidrógeno.

[0025] En analogía con el compuesto E18, se prepararon los compuestos E18a a E18k y todos los compuestos muestran valores Cl_{50} para la inhibición de TG2 similares a E18 en el rango de 100 a 500 nM.

N.º de compuesto	R1	R2
E18	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-NH(R ₁)
E18a	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-NH(R ₁)
E18b	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-NH(R ₁)
E18c	-CH ₂ CH(C ₂ H ₅) ₂	-NH(R ₁)
E18d	-ciclo-C ₅ H ₉	-NH(R ₁)
E18e	-ciclo-C ₆ H ₁₁	-NH(R ₁)
E18f	-CH ₂ -ciclo-C ₃ H ₅	-NH(R ₁)
E18g	-CH ₂ -ciclo-C ₆ H ₁₁	-NH(R ₁)
E18h	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	-NH(R ₁)
E18i	-CH(C ₂ H ₅) ₂	-NH(R ₁)
E18j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-NH(R ₁)
E18k	-CH(CH ₃) ₂	-NH(R ₁)

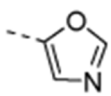
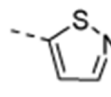
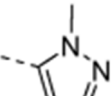
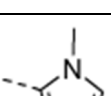
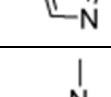
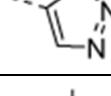
[0026] En analogía con el compuesto E78, se prepararon los compuestos E78a a E78c y todos los compuestos muestran valores Cl_{50} para la inhibición de TG2 similares a E78 en el rango de 250 a 550 nM.

N.º de compuesto	R1	R2
E78	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-OR ₁
E78a	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	-OR ₁
E78b	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	-OR ₁
E78c	-CH ₂ OCH ₃	-OR ₁

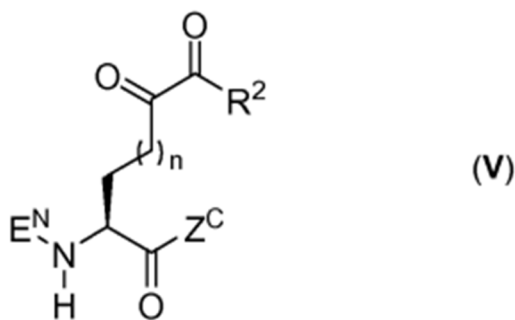
[0027] En analogía con el compuesto E40, se prepararon los compuestos E40a a E40i y todos los compuestos muestran valores Cl_{50} para la inhibición de TG2 similares a E40 en el rango de 300 a 700 nM.

N.º de compuesto	R1	R2
E40		-NH(R ₁)
E40a		-NH(R ₁)
E40b		-NH(R ₁)
E40c		-NH(R ₁)

(Continuación)

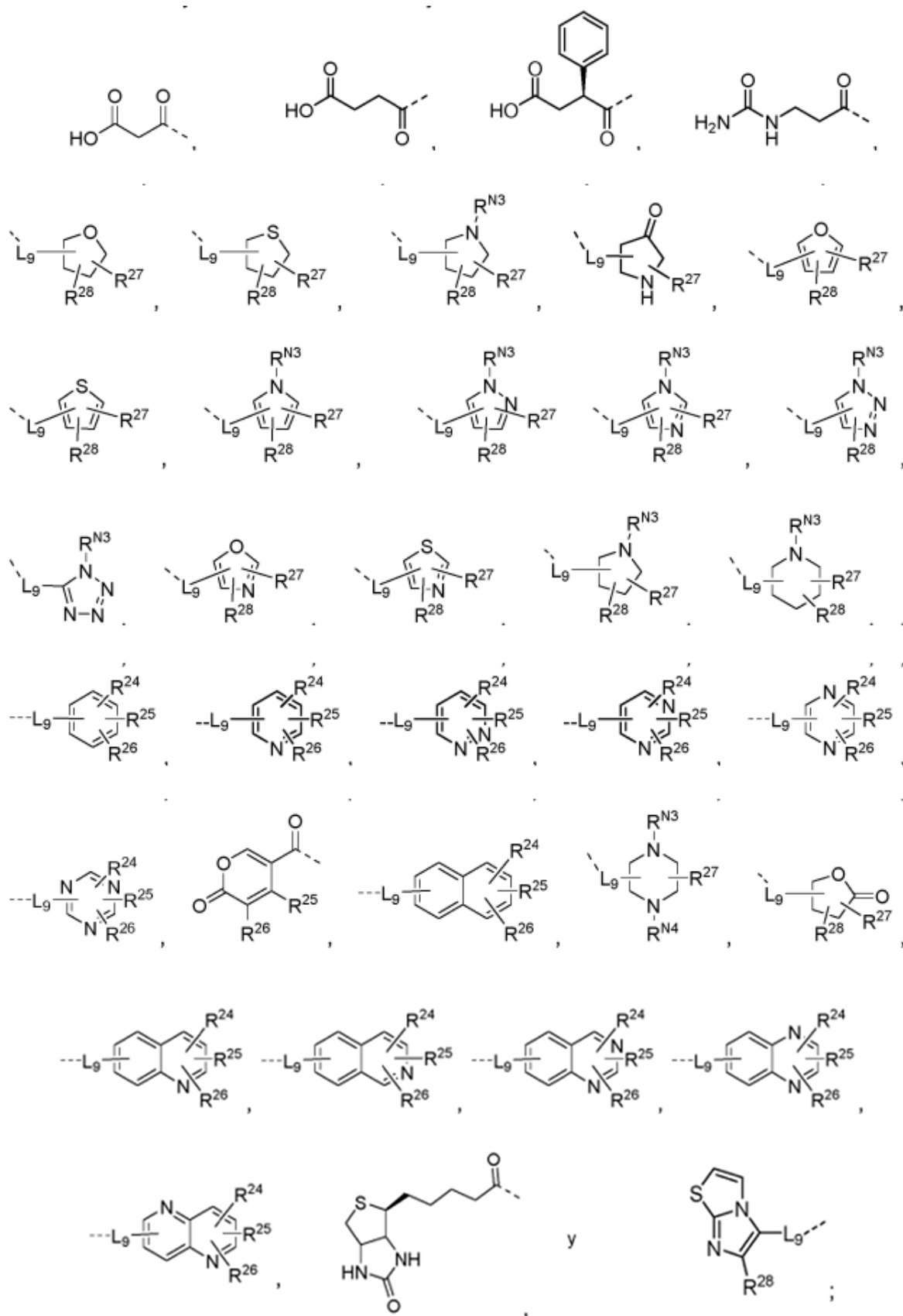
N.º de compuesto	R ₁	R ₂
E40d		-NH(R ₁)
E40e		-NH(R ₁)
E40f		-NH(R ₁)
E40g		-NH(R ₁)
E40h		-NH(R ₁)
E40i		-NH(R ₁)

[0028] Se prefieren compuestos de fórmula general (V)



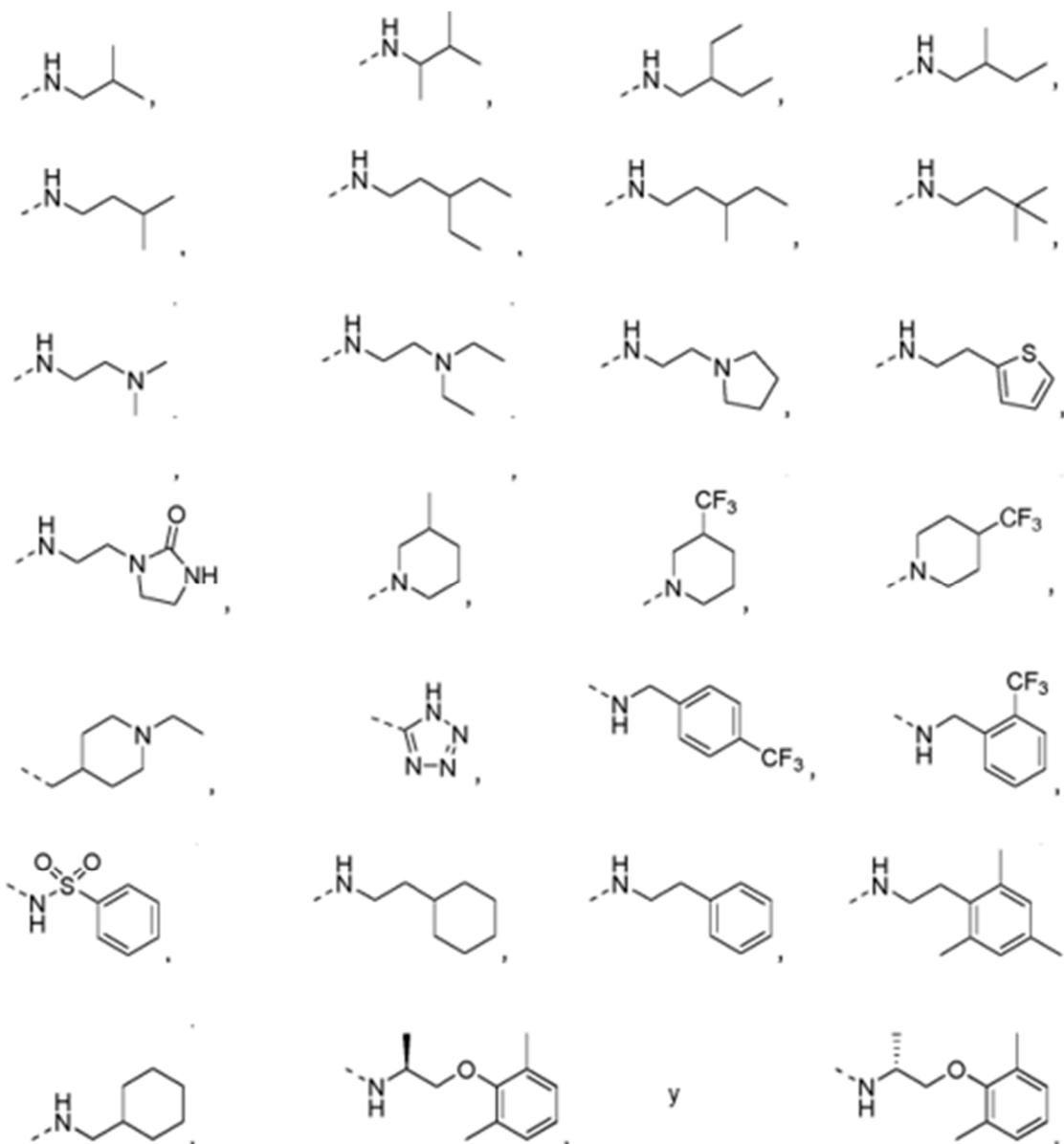
en la que

EN se selecciona de **grupos N terminales** que consisten en: -COCF₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH(C₂H₅)₂, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COCH(C₂H₅)₂, -COC₄H₉, -COC₅H₁₁, -COC₆H₁₃, -COCH₂-CH(CH₃)₂, -COCH₂-CH(C₂H₅)₂, -COCH(CH₃)-C₂H₅, -COC(CH₃)₃, -COCH₂-C(CH₃)₃, -CO-ciclo-C₃H₅, -CO-ciclo-C₄H₇, -CO-ciclo-C₅H₉, -CO-ciclo-C₆H₁₁, -COCH₂-ciclo-C₃H₅, -COCH₂-ciclo-C₄H₇, -COCH₂-ciclo-C₅H₉, -COCH₂-ciclo-C₆H₁₁, -COPh, -COCH₂-Ph, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOCH(C₂H₅)₂, -COOC₄H₉, -COOC₅H₁₁, -COOC₆H₁₃, -COOCH₂-CH(CH₃)₂, -COOCH₂-CH(C₂H₅)₂, -COOCH(CH₃)-C₂H₅, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂-C(CH₃)₃, -COO-ciclo-C₃H₅, -COO-ciclo-C₄H₇, -COO-ciclo-C₅H₉, -COO-ciclo-C₆H₁₁, -COOCH₂-ciclo-C₃H₅, -COOCH₂-ciclo-C₄H₇, -COOCH₂-ciclo-C₅H₉, -COOCH₂-ciclo-C₆H₁₁, -COOCH, -COOCH₂-Ph

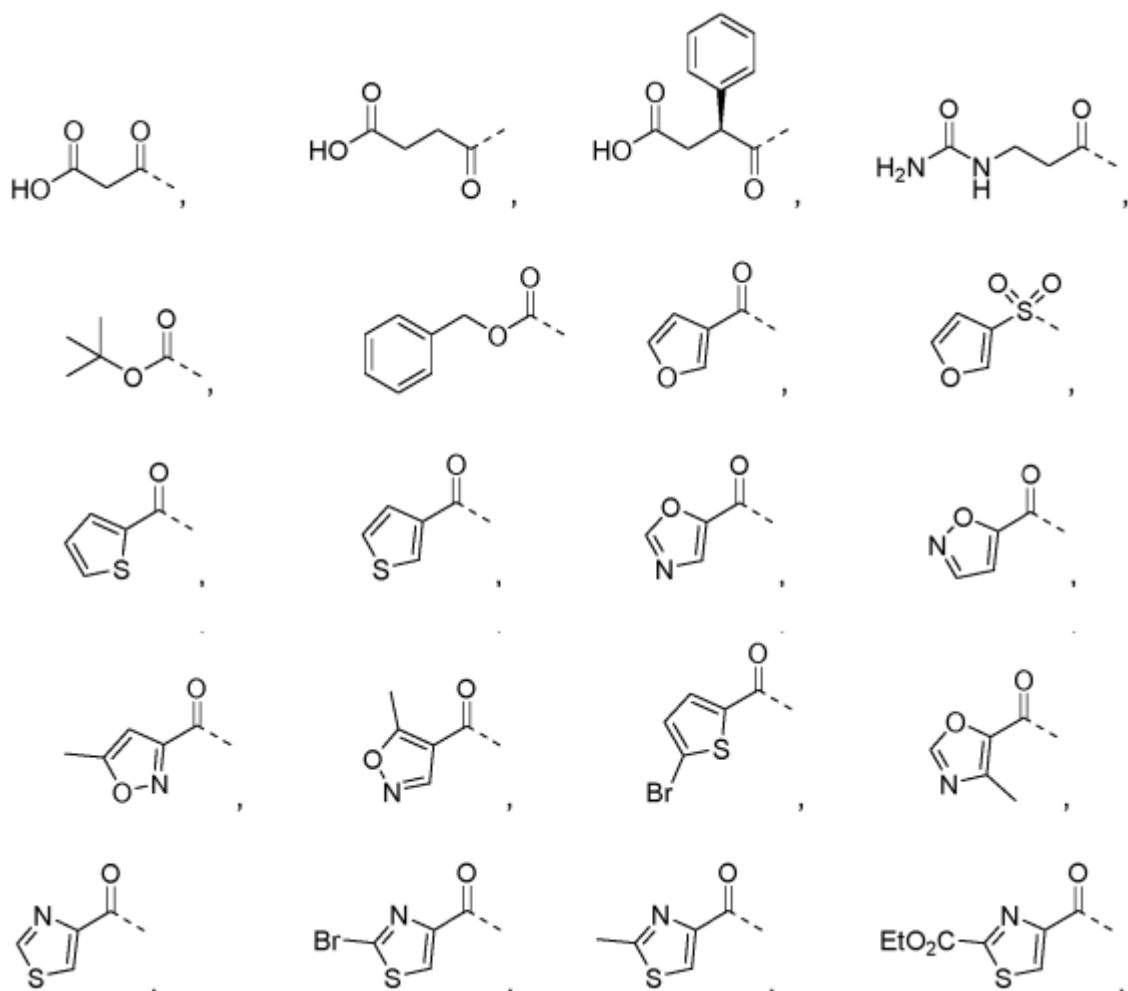


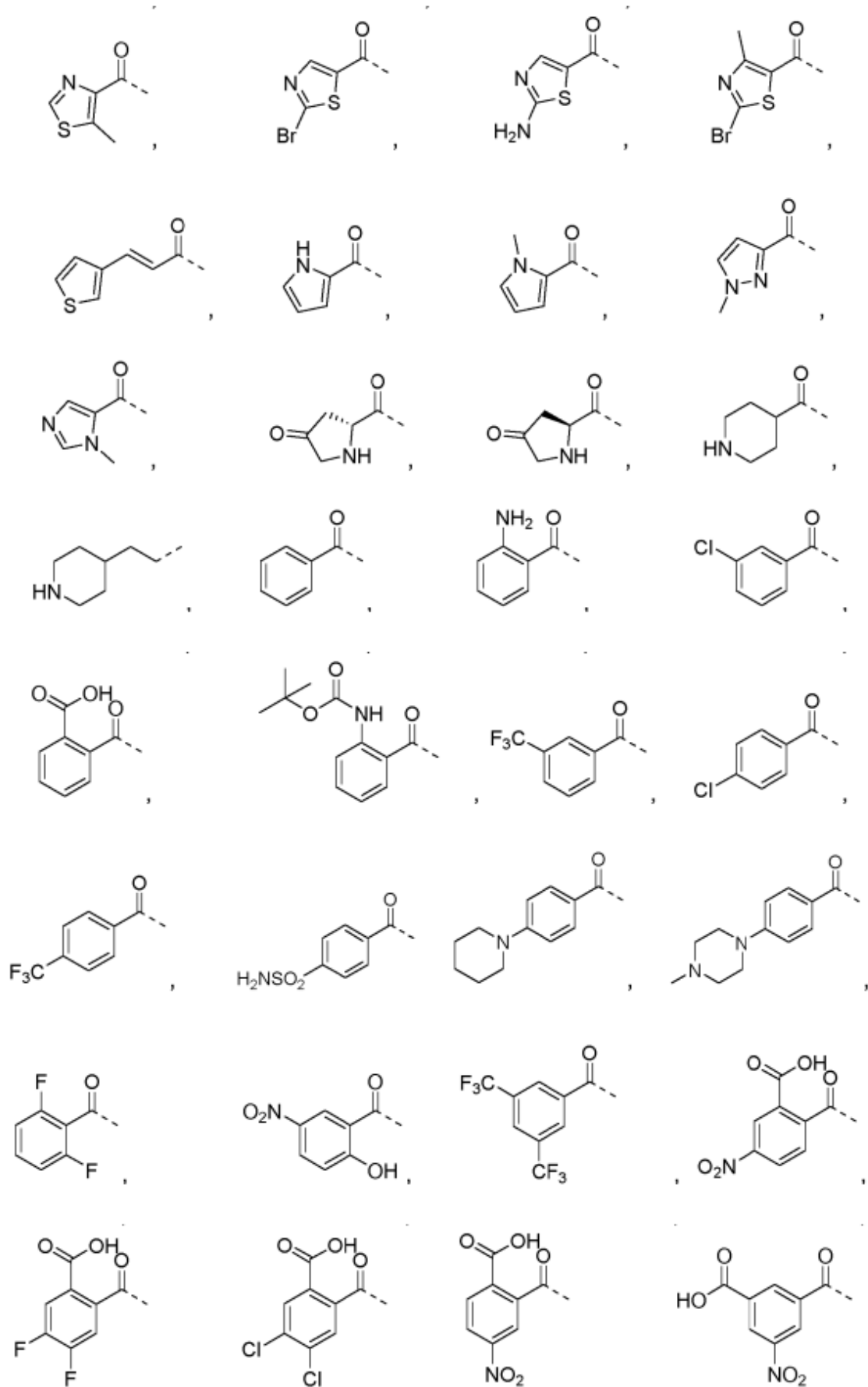
y n, L^9 , R^2 , R^{24} - R^{28} , $\text{R}^{\text{N}3}$, $\text{R}^{\text{N}4}$ y Z^{C} tienen los significados definidos en este documento.

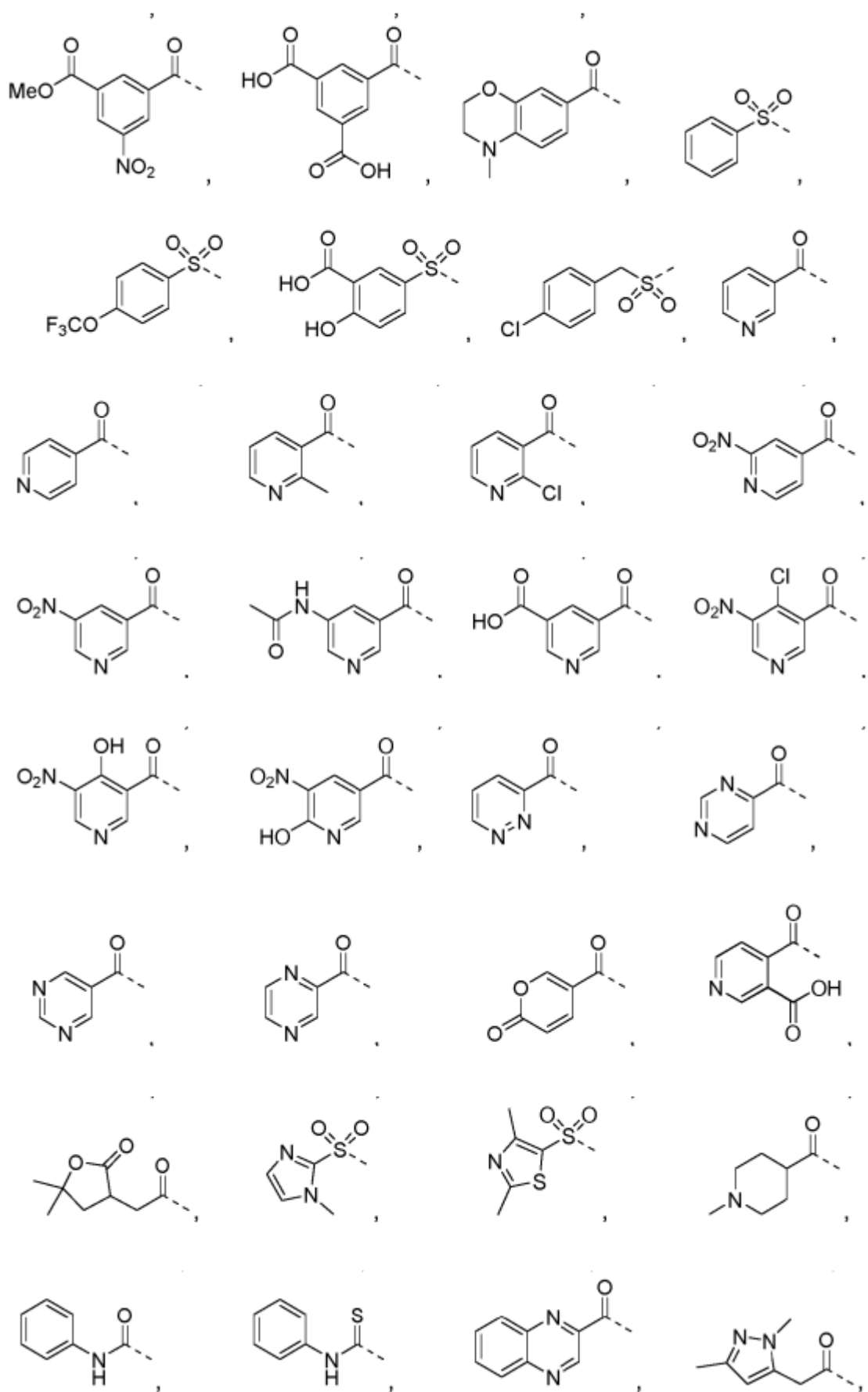
[0029] Preferiblemente, E^c se selecciona de **grupos C terminales** que consisten en: -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₃, -N(CH₂CH₂CH₃)₂,

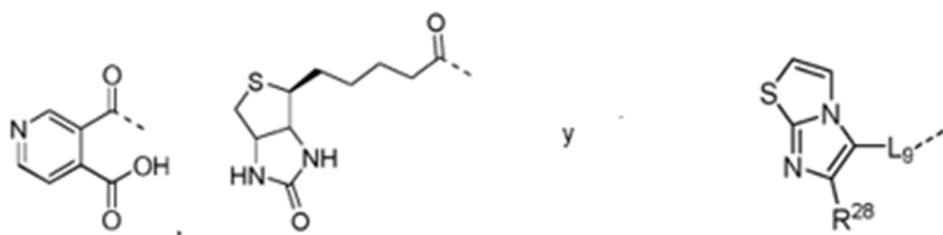


[0030] Preferiblemente, E^N se selecciona de **N grupos terminales** que consisten en: -H, -COCF₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH(C₂H₅)₂, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COCH(C₂H₅)₂, -COC₄H₉, -COC₅H₁₁, -COC₆H₁₃, -COCH₂-CH(CH₃)₂, -COCH₂-CH(C₂H₅)₂, -COCH(CH₃)-C₂H₅, -COC(CH₃)₃, -COCH₂-C(CH₃)₃, -CO-ciclo-C₃H₅, -CO-ciclo-C₄H₇, -CO-ciclo-C₅H₉, -CO-ciclo-C₆H₁₁, -COCH₂-ciclo-C₃H₅, -COCH₂-ciclo-C₄H₇, -COCH₂-ciclo-C₅H₉, -COCH₂-ciclo-C₆H₁₁, -COPh, -COCH₂-Ph, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOCH(C₂H₅)₂, -COOC₄H₉, -COOC₅H₁₁, -COOC₆H₁₃, -COOCH₂-CH(CH₃)₂, -COOCH₂-CH(C₂H₅)₂, -COOCH(CH₃)-C₂H₅, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂-C(CH₃)₃, -COO-ciclo-C₃H₅, -COO-ciclo-C₄H₇, -COO-ciclo-C₅H₉, -COO-ciclo-C₆H₁₁, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH₂-ciclo-C₄H₇, -COOCH₂-ciclo-C₅H₉, -COOCH₂-ciclo-C₆H₁₁, -COOPh, -COOCH₂-Ph,









[0031] Preferiblemente, R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente entre sí: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -ciclo-C₃H₅, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O-ciclo-C₃H₅, -CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OH, -CN, -CHO, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH(CH₃)₂, -COCH₂F, -COCH₂Cl, -COCF₃, -CO₂Me, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH(CH₃)₂, -OCOCH₃, -OCOCF₃, -OCOCCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -SCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NHCH₂CH₃, -SO₂NHCH(CH₃)₂, o -SO₂NH-ciclo-C₃H₅.

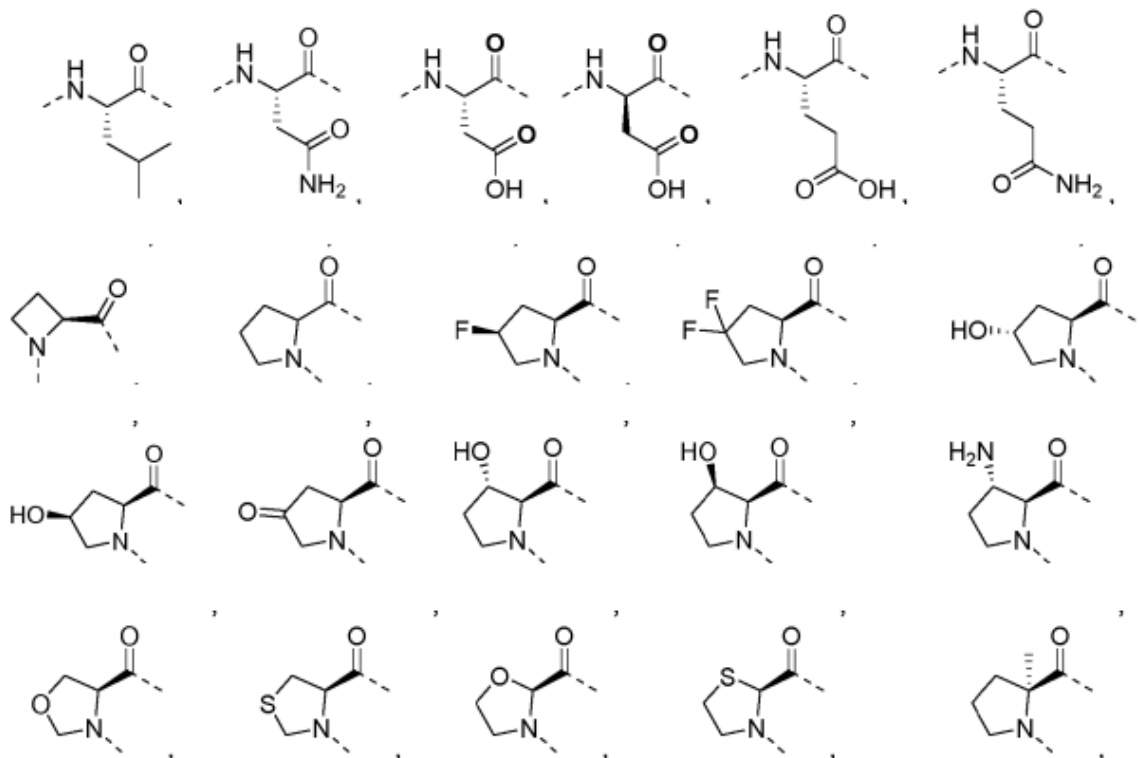
[0032] Preferiblemente, R^7 representa -H o -CH₂CH₂CO₂H.

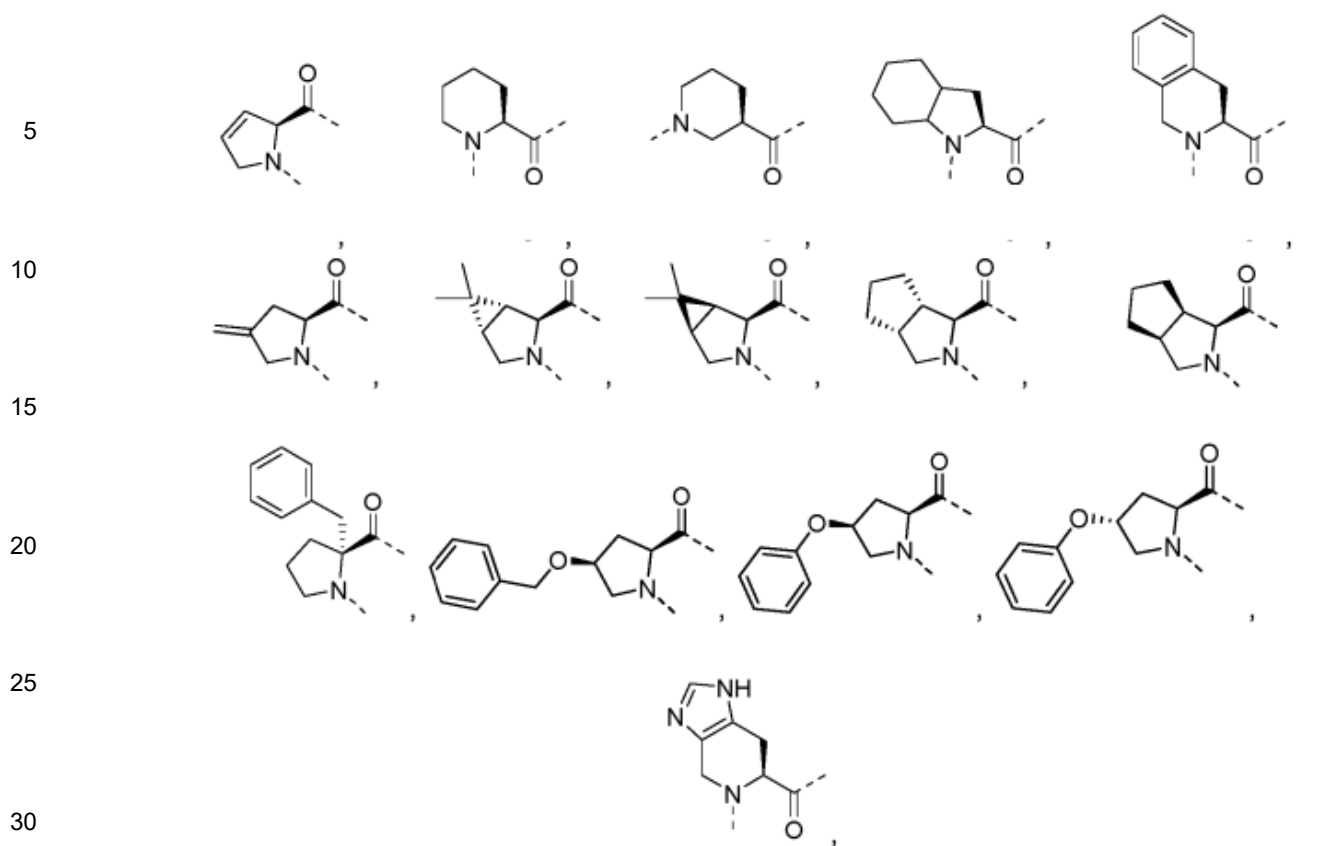
[0033] El término "profármaco" describe compuestos según una de las fórmulas generales (I) a (XIV-2), en donde los compuestos comprenden al menos un grupo carboxilato que está modificado con un resto que es generalmente conocido por un experto en la técnica de forma que el grupo carboxilato del compuesto se libera en condiciones fisiológicas y/o al menos un grupo hidroxilo modificado el cual se modifica con un resto generalmente conocido por el experto en la materia de forma que el grupo hidroxilo del compuesto de la invención se libera en condiciones fisiológicas.

[0034] Debido a los sustituyentes E^c especialmente seleccionados en el lado C-terminal y los sustituyentes E^N en el lado N-terminal del compuesto inventivo de acuerdo con la invención, la dimensión estérica se puede ajustar con mucha precisión, de modo que un bolsillo de unión de un deseado la molécula diana puede abordarse con mediciones altamente coincidentes.

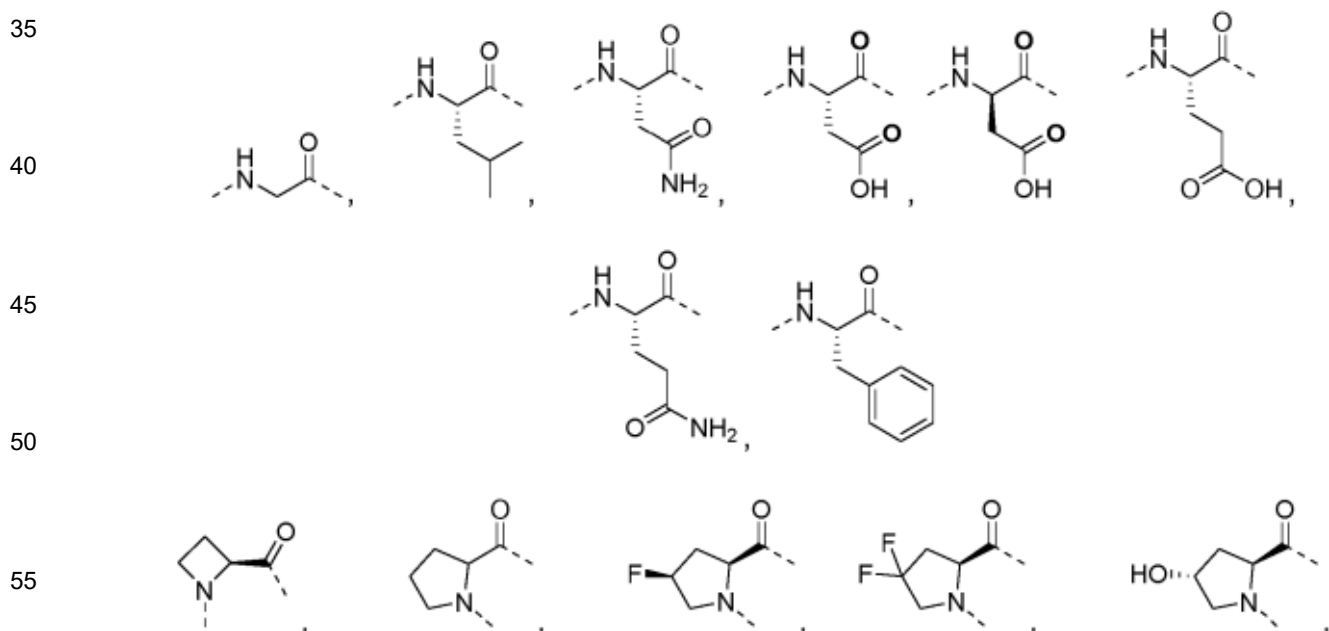
[0035] Sorprendentemente, se descubrió que los compuestos de la invención se unían a las transglutaminasas de forma reversible e inhibían la transglutaminasa de forma eficaz. Las ojivas electrofílicas pueden reaccionar con tioles altamente nucleofílicos en el sitio activo de la transglutaminasa. Por lo tanto, se encontró que se reducen las posibles reacciones inespecíficas con objetivos fuera de lugar. Se esperaba que los compuestos de la invención como inhibidores de transglutaminasa reversibles puedan ser menos tóxicos que los inhibidores de transglutaminasa irreversibles.

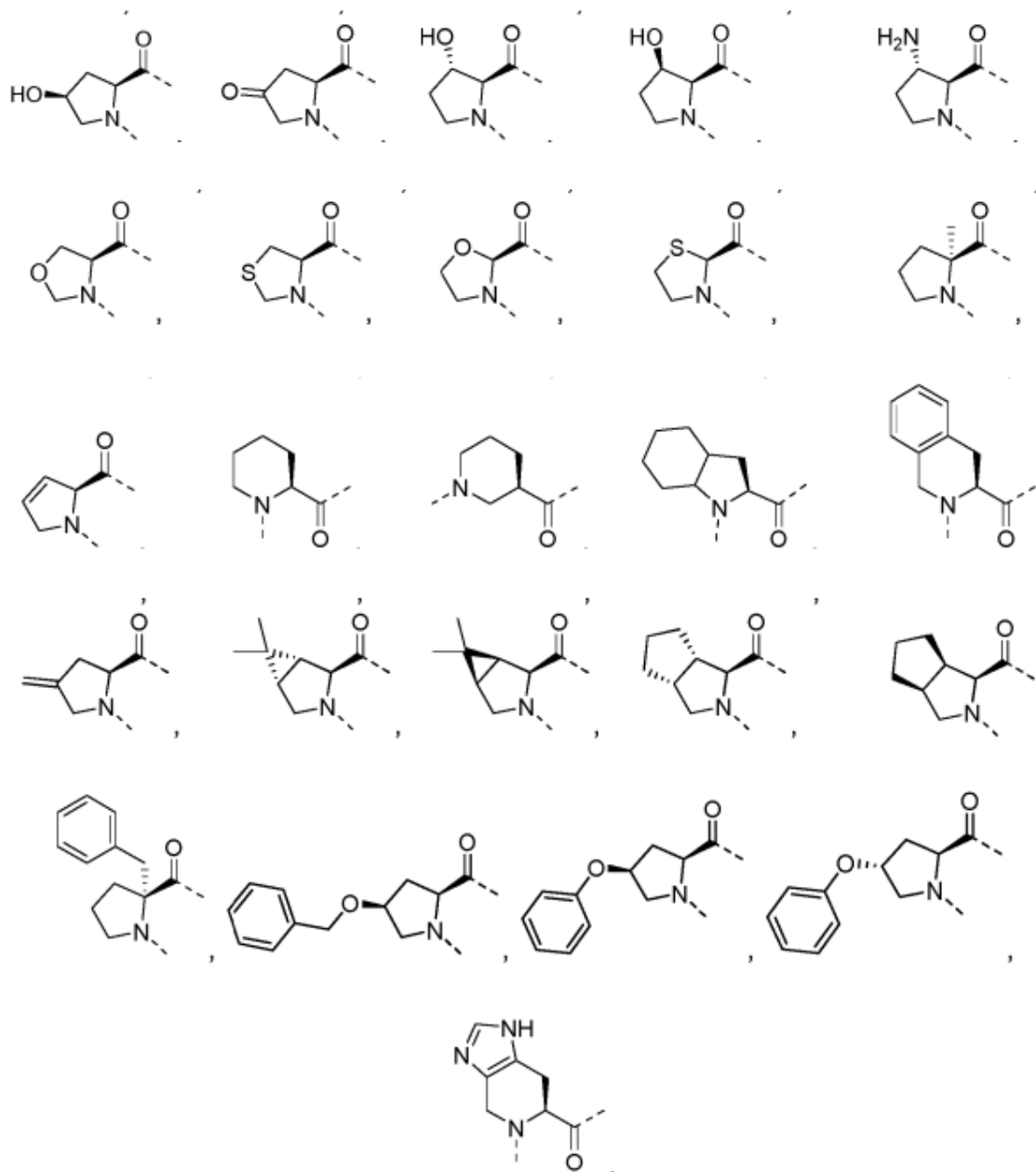
[0036] Preferido, AS^{N1} es un aminoácido seleccionado del grupo que consta de:



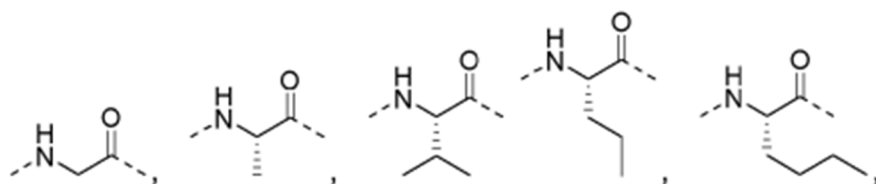


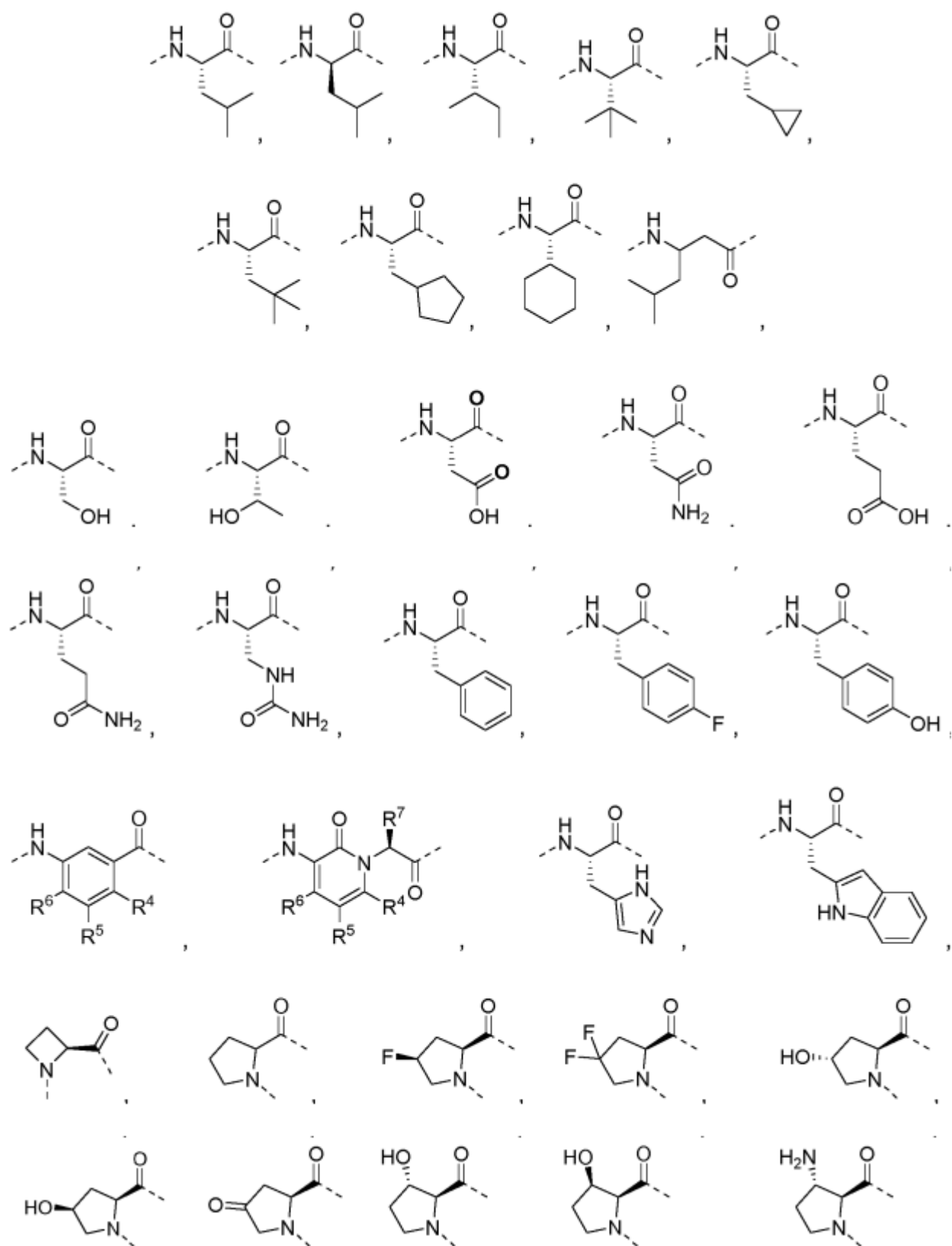
[0037] Preferido, **AS^{N2}** es un aminoácido seleccionado del grupo que consta de:



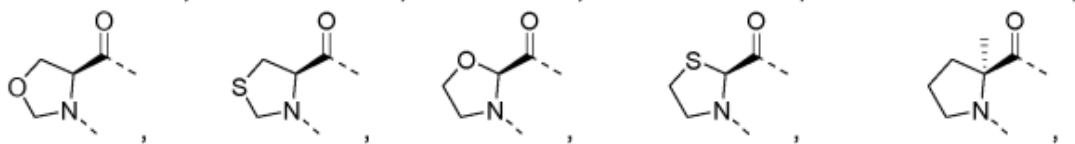


[0038] Preferido, AS^{C1} - AS^{C4} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en:

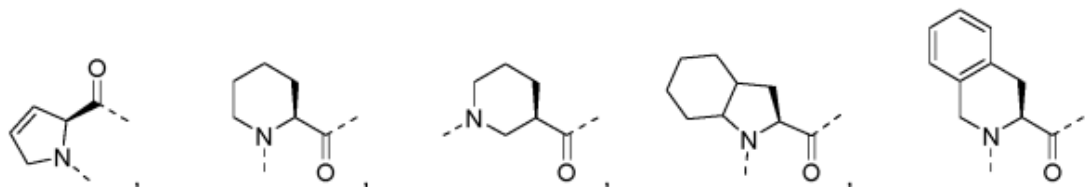




5

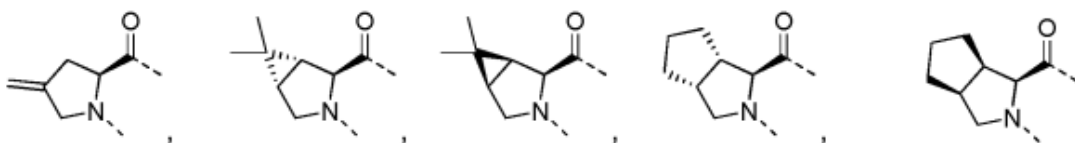


10

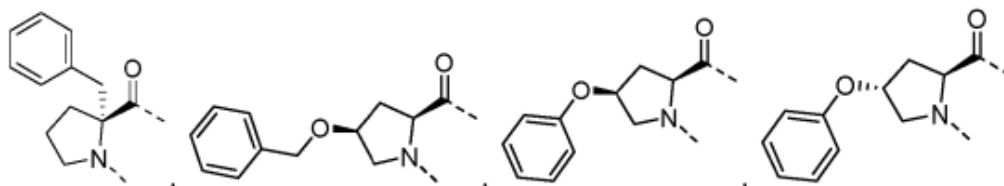


15

20

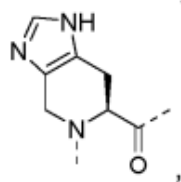


25



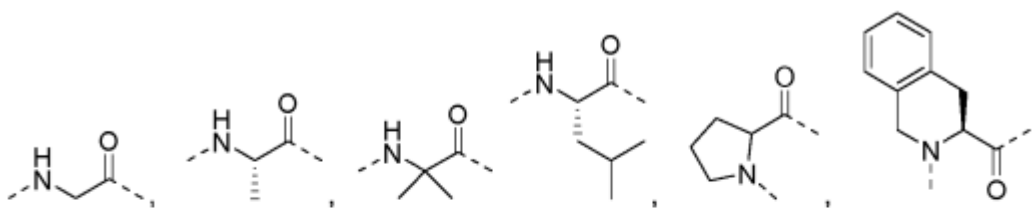
30

35



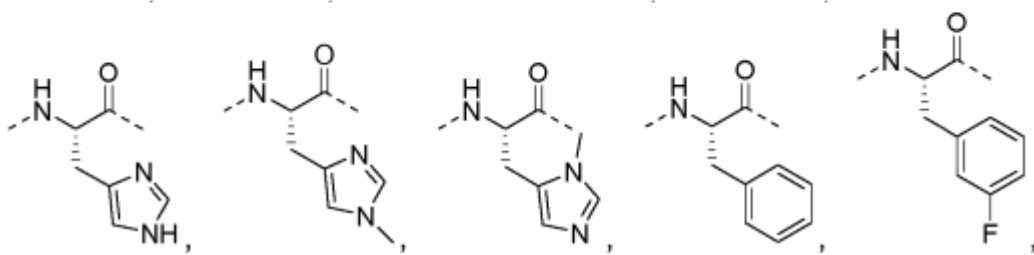
40 [0039] Preferido, **AS^{C5}** se selecciona del grupo que consiste en:

45



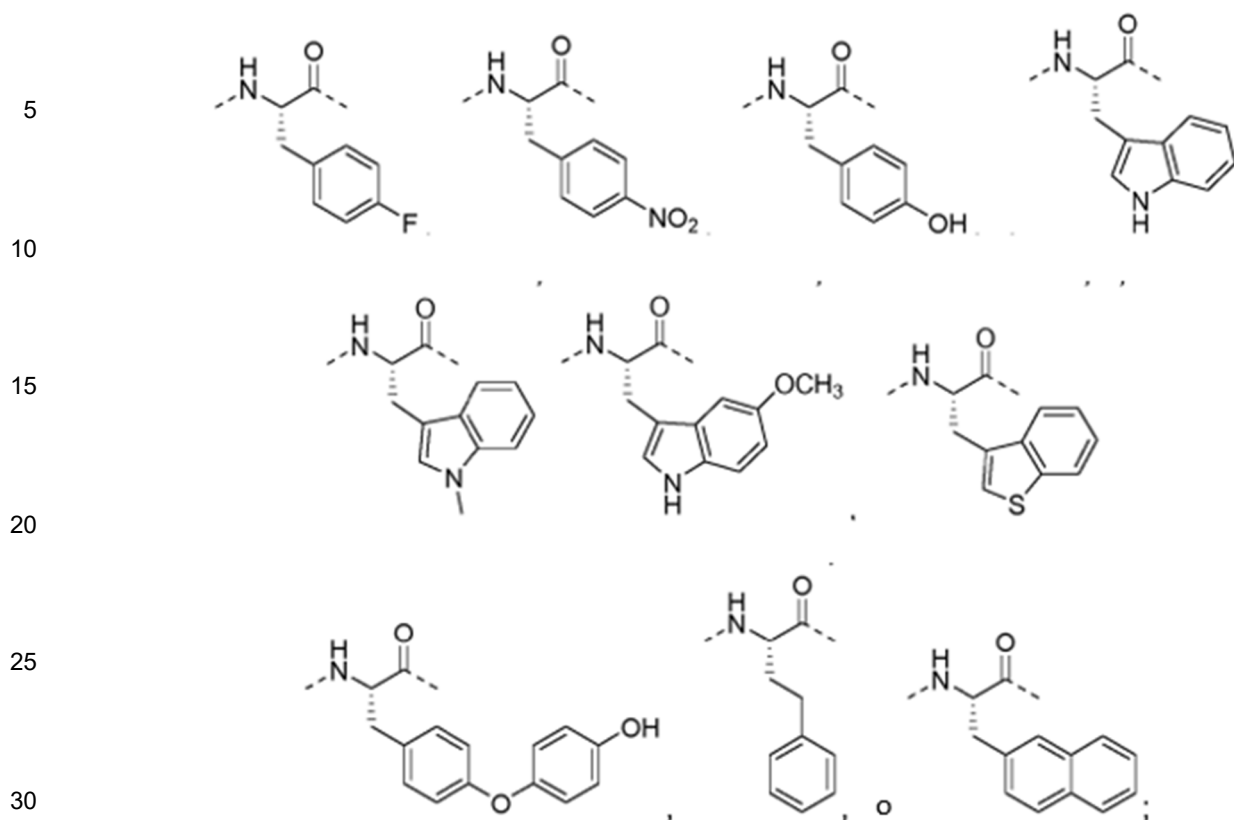
50

55

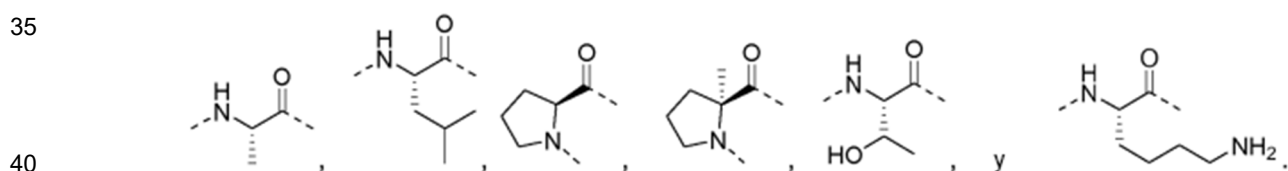


60

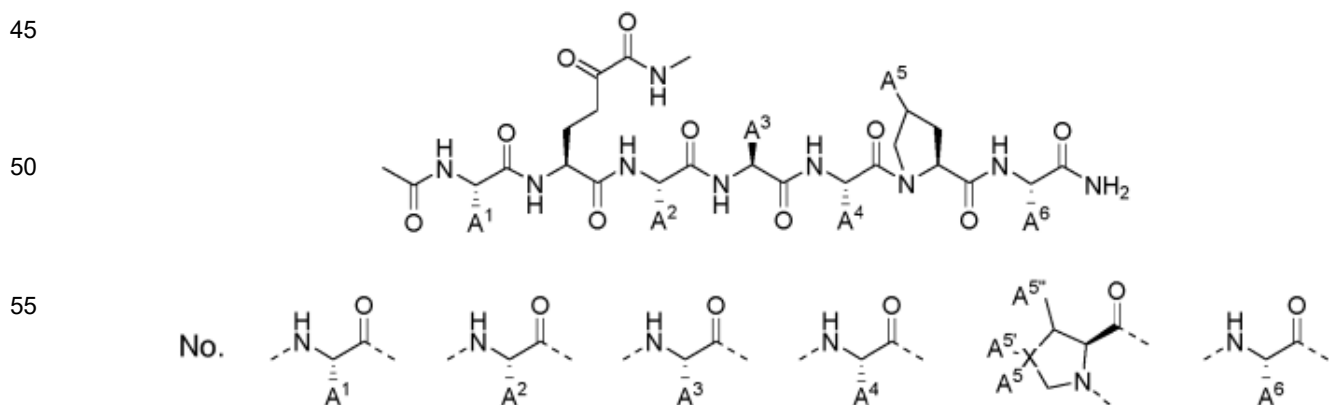
65

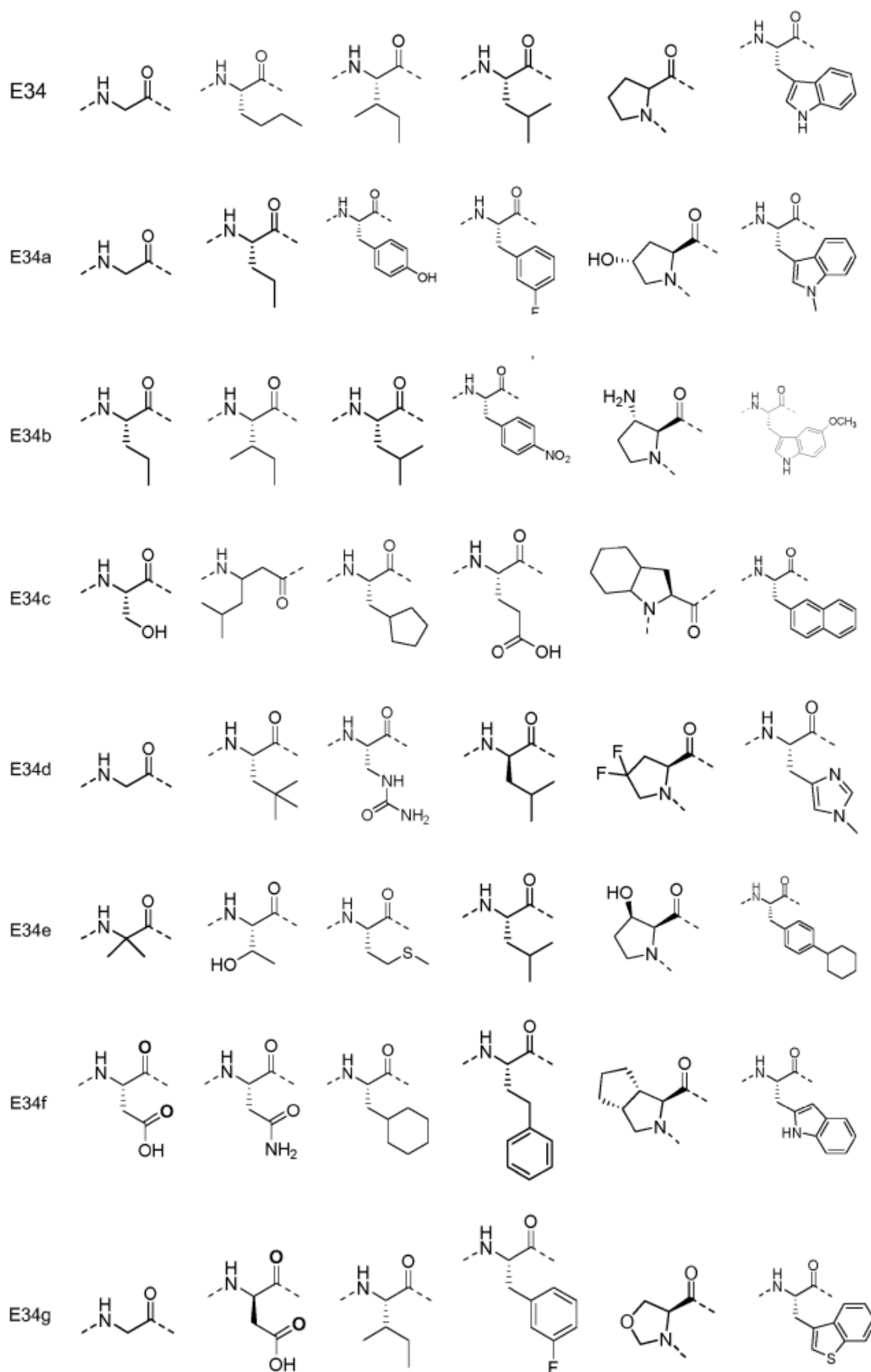


[0040] Preferido, AS^{C6} - AS^{C8} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en:



[0041] En analogía con el compuesto E34 se prepararon los compuestos E34a a E34h y todos los compuestos muestran valores Cl_{50} para la inhibición de TG2 similares a E34 en el rango de 150 a 580 nM.





[0042] En las definiciones de las siguientes fórmulas (II-I) - (XIV-2), se utilizan los términos Z^{C1} - Z^{C5} y Z^{N1} - Z^{N3} y se

definen como sigue:

Z^{C1} representa $-E^C$, $-AS^{C2}-E^C$, $-AS^{C2}-AS^{C3}-E^C$, $-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$, o $-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$;

Z^{C2} representa $-E^C$, $-AS^{C3}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$, o $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$;

Z^{C3} representa $-E^C$, $-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$, o $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$;

Z^{C4} representa $-E^C$, $-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$ o $-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$;

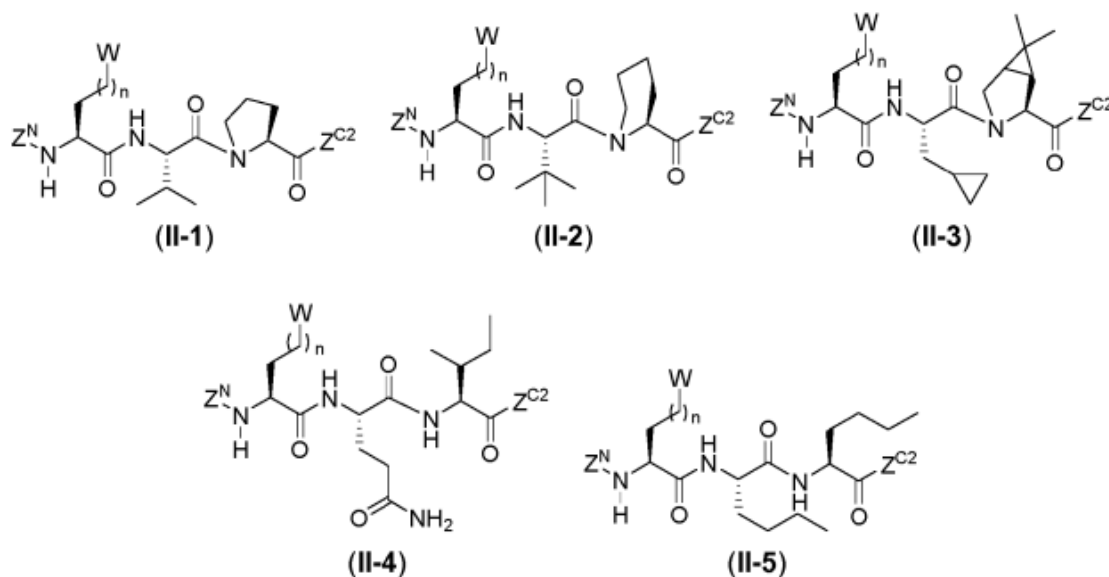
Z^{C5} representa $-E^C$, $-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$ o $-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$;

Z^{N1} representa E^N , E^N-AS^{N2} , $E^N-AS^{N3}-AS^{N2}$ o $E^N-AS^{N4}-AS^{N3}-AS^{N2}$;

Z^{N2} representa E^N , E^N-AS^{N3} o $E^N-AS^{N4}-AS^{N3}$; y

Z^{N3} representa E^N , o E^N-AS^{N4} .

[0043] Preferiblemente, el compuesto tiene cualquiera de las fórmulas (II-1) - (II-5):



en la que

Z^{C2} representa $-E^C$, $-AS^{C3}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$ o $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$;

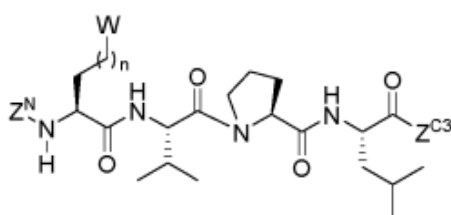
preferiblemente, Z^{C2} es $-E^C$, $-AS^{C3}-E^C$ o $-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C$; y

Z^N representa E^N , E^N-AS^{N1} , $E^N-AS^{N2}-AS^{N1}$, $E^N-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$; o $E^N-AS^{N4}-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$;

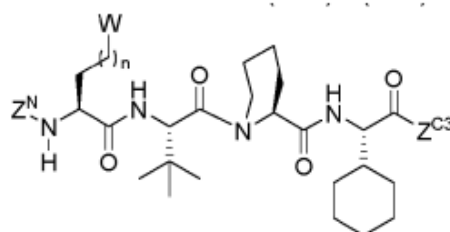
preferiblemente, Z^N es E^N , o E^N-AS^{N1} ; y

E^C , E^N , n , $AS^{C3}-AS^{C8}$, $AS^{N1}-AS^{N4}$ y W tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

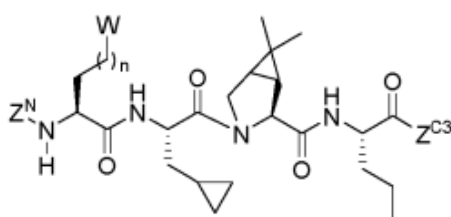
[0044] Más preferido es el compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas (III-1) - (III-5):



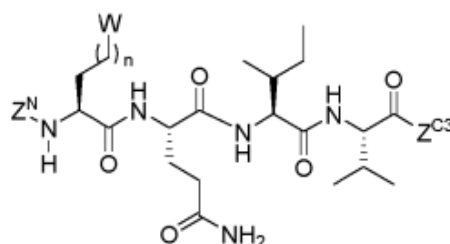
(III-1)



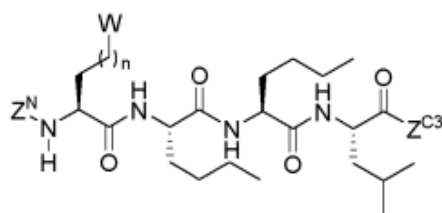
(III-2)



(III-3)



(III-4)

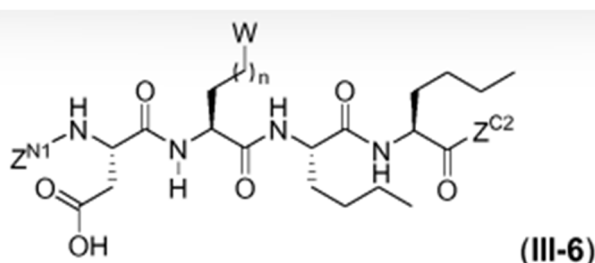


(III-5)

en las que

Z^{C3} representa $-E^C$, $-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$ o $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$; preferiblemente, Z^{C3} es $-E^C$ o $-AS^{C4}-E^C$; y Z^N representa E^N , E^N-AS^{N1} , $E^N-AS^{N2}-AS^{N1}$, $E^N-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$; o $E^N-AS^{N4}-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$; preferiblemente, Z^N es E^N , o E^N-AS^{N1} ; y E^C , E^N , n , $AS^{C4}-AS^{C8}$, $AS^{N1}-AS^{N4}$ y W tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I); preferiblemente, Z^{C3} es OCH_3 o NH_2 .

[0045] Todavía se prefiere el compuesto que tiene la fórmula (III-6):

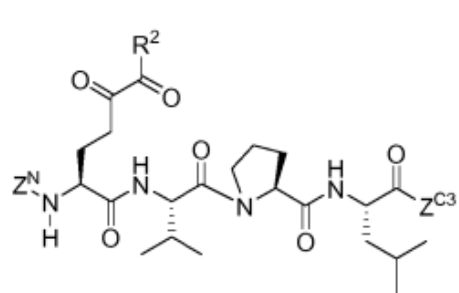


(III-6)

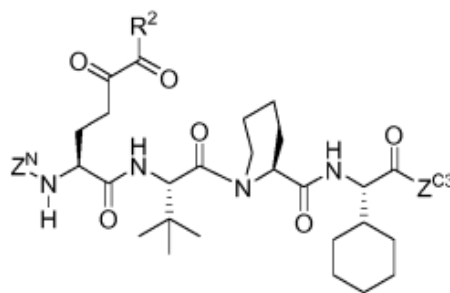
en la que

Z^{N1} representa E^N , o E^N-AS^{N2} ; Z^{C2} representa $-E^C$, $-AS^{C3}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$, o $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$; y $AS^{C3}-AS^{C8}$, AS^{N2} , E^C , E^N , n y W tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

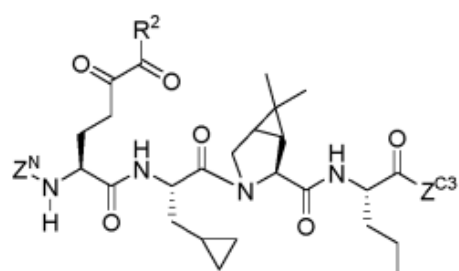
[0046] Todavía más preferido es el compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas (VI-1) - (VI-5):



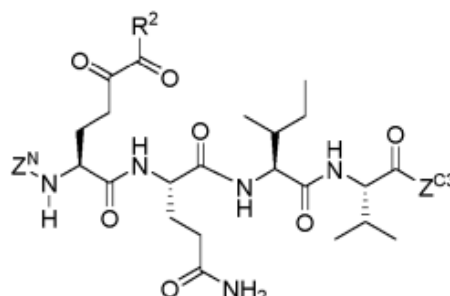
(VI-1)



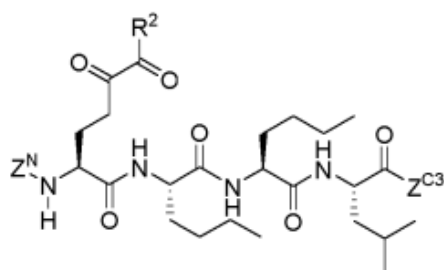
(VI-2)



(VI-3)



(VI-4)



(VI-5)

en la que

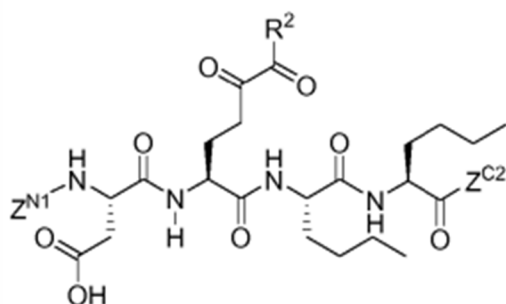
Z^N representa E^N , E^N-AS^{N1} .

Z^{C3} representa $-E^C$, $-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$;

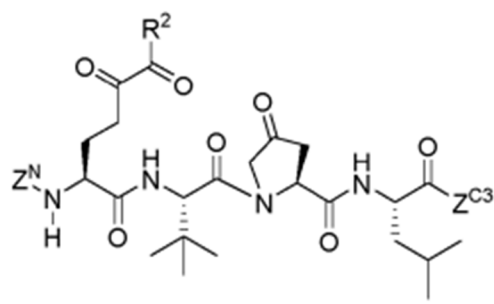
R^2 representa $-H$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; y

AS^{C4} - AS^{C6} , AS^{N1} , E^C y E^N tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I), preferiblemente, Z^N es acetilo o benciloxicarbonilo, y/o Z^{C3} es OCH_3 o $-NH_2$.

[0047] Aún más preferido es el compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas (VII-3) - (VII-4):



(VII-3)



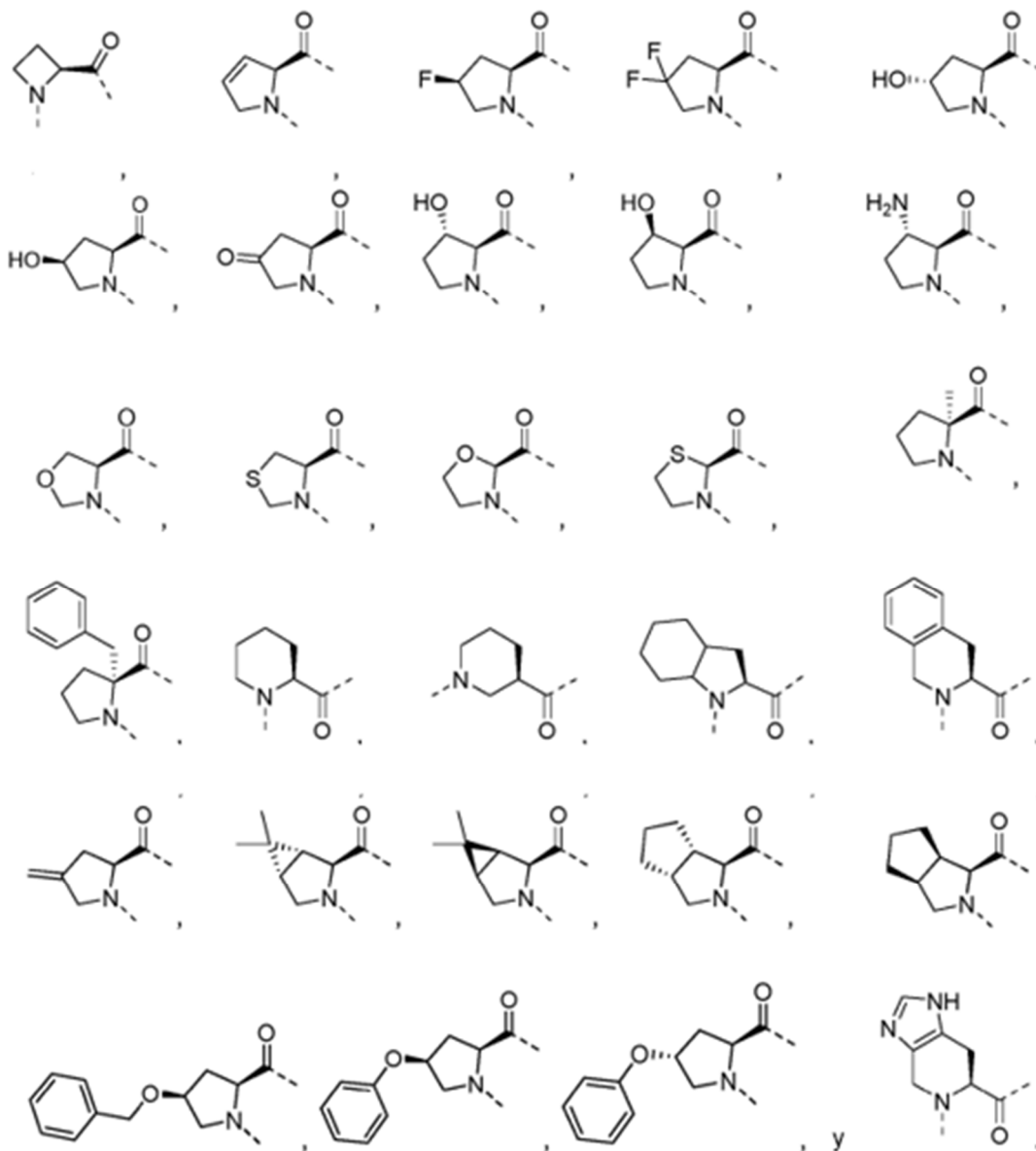
(VII-4)

en las que

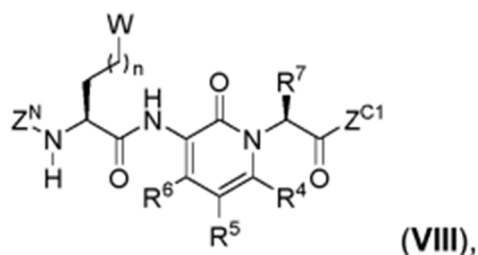
Z^{N1} representa E^N , E^N-AS^{N2} , Z^{C2} representa $-E^C$, $-AS^{C3}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$ o $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$;

AS^{C3} - AS^{C6}, AS^{N2}, E^C y E^N tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I), preferiblemente, **Z^{N1}** es acetilo y/o **Z^{C2}** es **-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C**.

[0048] En las fórmulas (I), (IV), (V) definidas anteriormente, y especialmente en las fórmulas (II-1), (III-1) y (VI-1), el esqueleto de prolina puede ser reemplazado por una columna vertebral análoga de prolina. Es evidente que los compuestos correspondientes que tienen el esqueleto de análogo de prolina tienen una actividad biológica igual o similar en comparación con el compuesto que tiene el esqueleto de prolina. El esqueleto de prolina se puede reemplazar por cualquiera de los siguientes esqueletos de análogos de prolina:



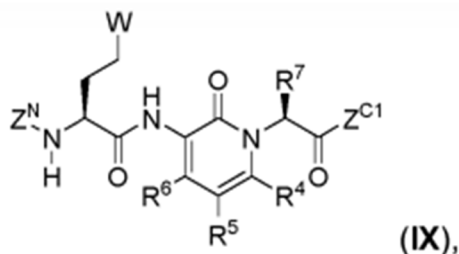
[0049] En una forma de realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (VIII):



en la que

Z^{C1} representa $-E^C$, $-AS^{C2}E^C$, $-AS^{C2}AS^{C3}E^C$, $-AS^{C2}AS^{C3}AS^{C4}E^C$, $-AS^{C2}AS^{C3}AS^{C4}AS^{C5}E^C$, $-AS^{C2}AS^{C3}AS^{C4}AS^{C5}AS^{C6}E^C$, $-AS^{C2}AS^{C3}AS^{C4}AS^{C5}AS^{C6}AS^{C7}E^C$ o $-AS^{C2}AS^{C3}AS^{C4}AS^{C5}AS^{C6}AS^{C7}AS^{C8}E^C$; y $AS^{C2} - AS^{C8}$, E^C , n, $R^4 - R^7$, **W** y Z^N tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

[0050] Los más preferidos son los compuestos de fórmula (IX)



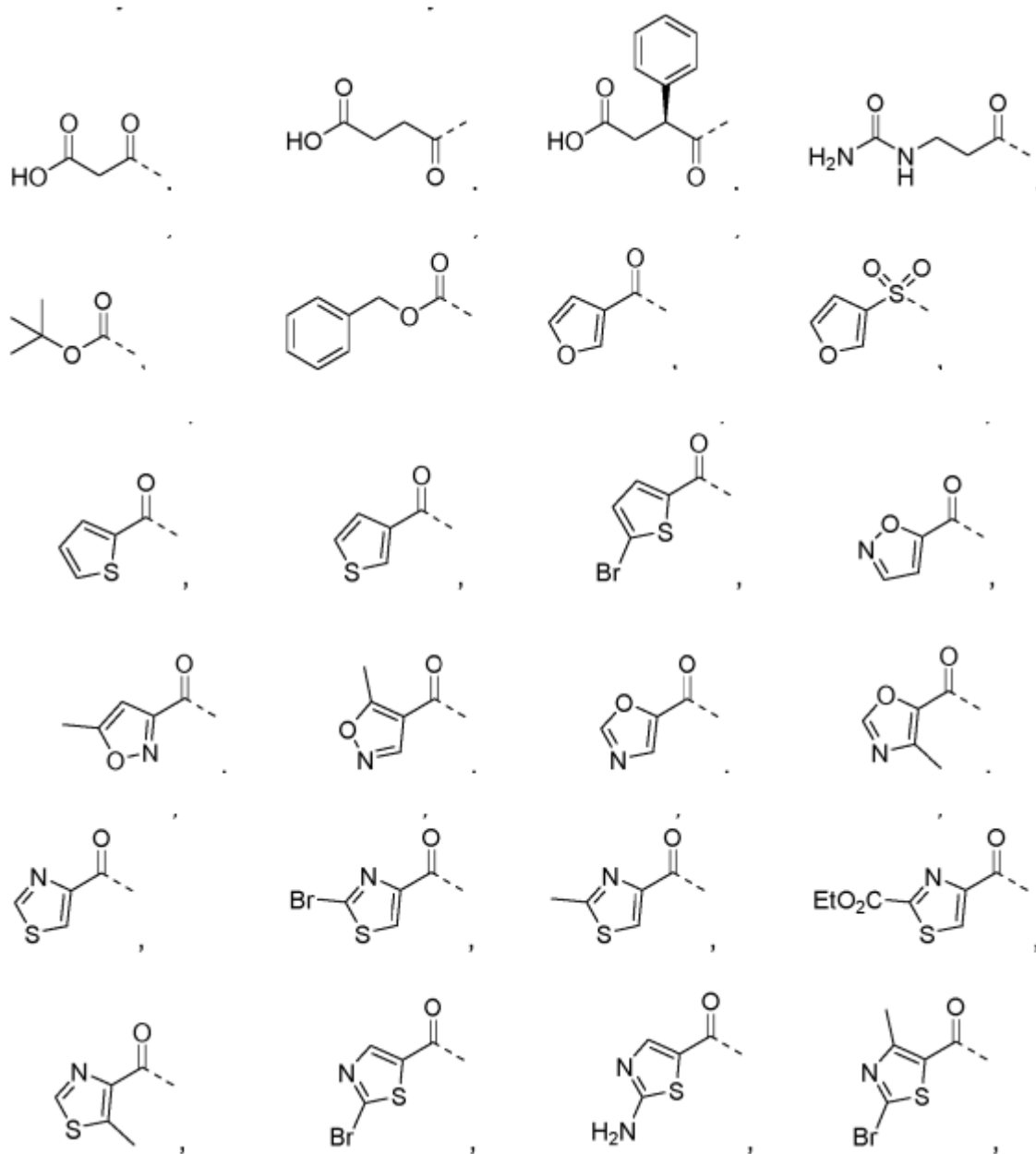
en los que

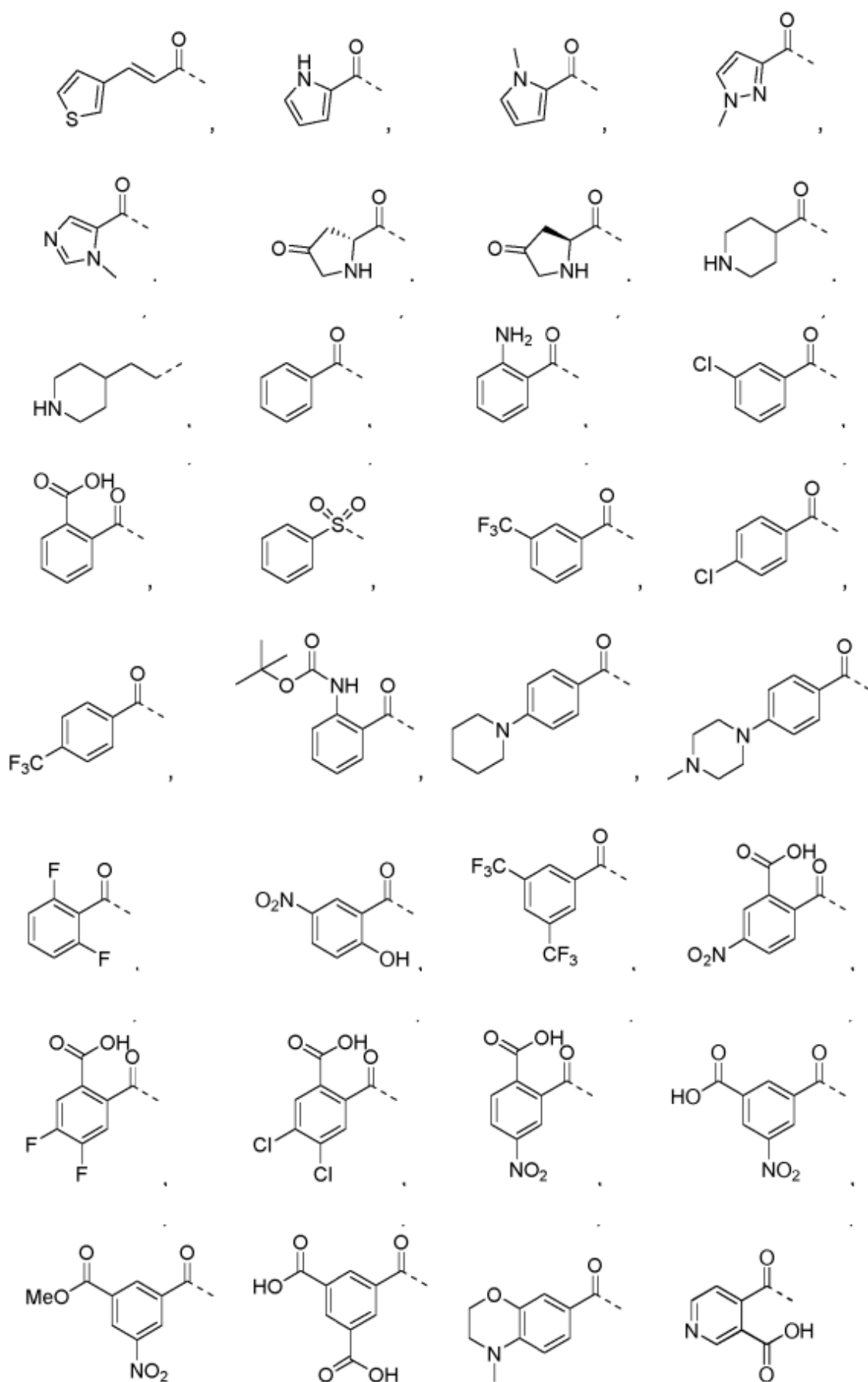
Z^{C1} representa $-E^C$; y

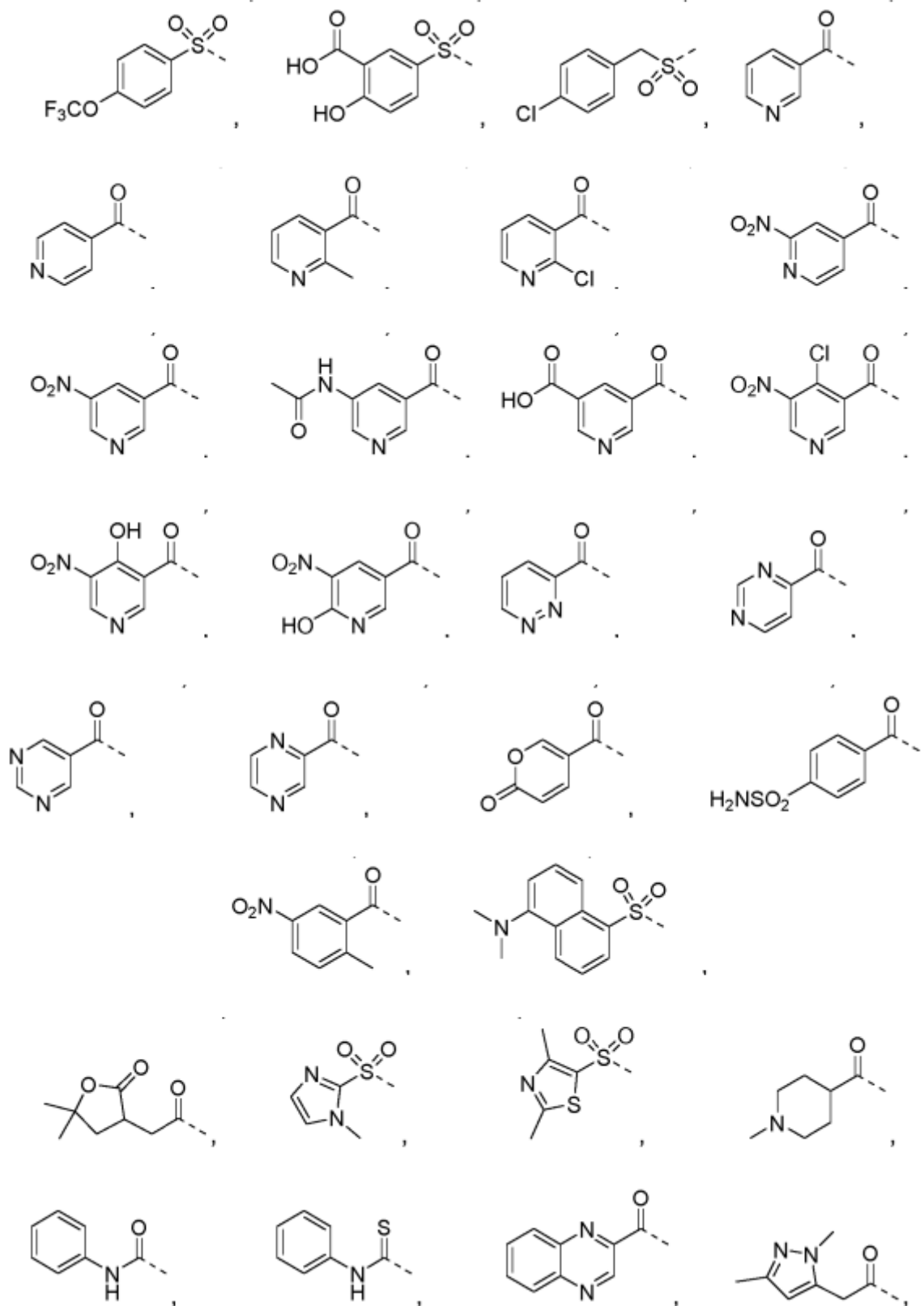
$R^4 - R^7$, **W** y Z^N tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

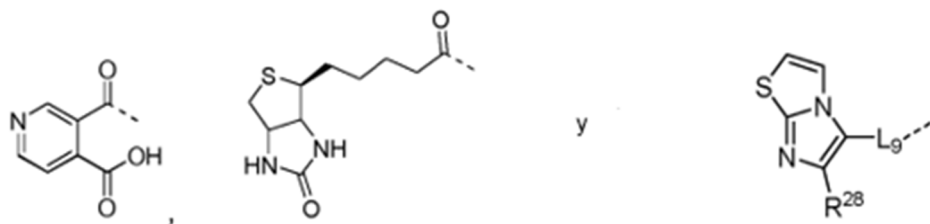
[0051] Preferiblemente, Z^N representa E^N , E^N-AS^{N1} ; y

E^N se selecciona de **N grupos terminales** que consisten en: -H, $-COCF_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_4H_9$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(C_2H_5)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-ciclo-C_5H_9$, $-ciclo-C_6H_{11}$, $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2-ciclo-C_5H_9$, $-CH_2-ciclo-C_6H_{11}$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COCH(C_2H_5)_2$, $-COC_4H_9$, $-COC_5H_{11}$, $-COC_6H_{13}$, $-COCH_2-CH(CH_3)_2$, $-COCH_2-CH(C_2H_5)_2$, $-COCH(CH_3)-C_2H_5$, $-COC(CH_3)_3$, $-COCH_2-C(CH_3)_3$, $-CO-ciclo-C_3H_5$, $-CO-ciclo-C_4H_7$, $-CO-ciclo-C_5H_9$, $-CO-ciclo-C_6H_{11}$, $-COCH_2-ciclo-C_3H_5$, $-COCH_2-ciclo-C_4H_7$, $-COCH_2-ciclo-C_5H_9$, $-COCH_2-ciclo-C_6H_{11}$, $-COPh$, $-COCH_2-Ph$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOCH(C_2H_5)_2$, $-COOC_4H_9$, $-COOC_5H_{11}$, $-COOC_6H_{13}$, $-COOCH_2-CH(CH_3)_2$, $-COOCH_2-CH(C_2H_5)_2$, $-COOCH(CH_3)-C_2H_5$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2-C(CH_3)_3$, $-COO-ciclo-C_3H_5$, $-COO-ciclo-C_4H_7$, $-COO-ciclo-C_5H_9$, $-COO-ciclo-C_6H_{11}$, $-COOCH_2-ciclo-C_3H_5$, $-COOCH_2-ciclo-C_4H_7$, $-COOCH_2-ciclo-C_5H_9$, $-COOCH_2-ciclo-C_6H_{11}$, $-COOPh$, $-COOCH_2-Ph$





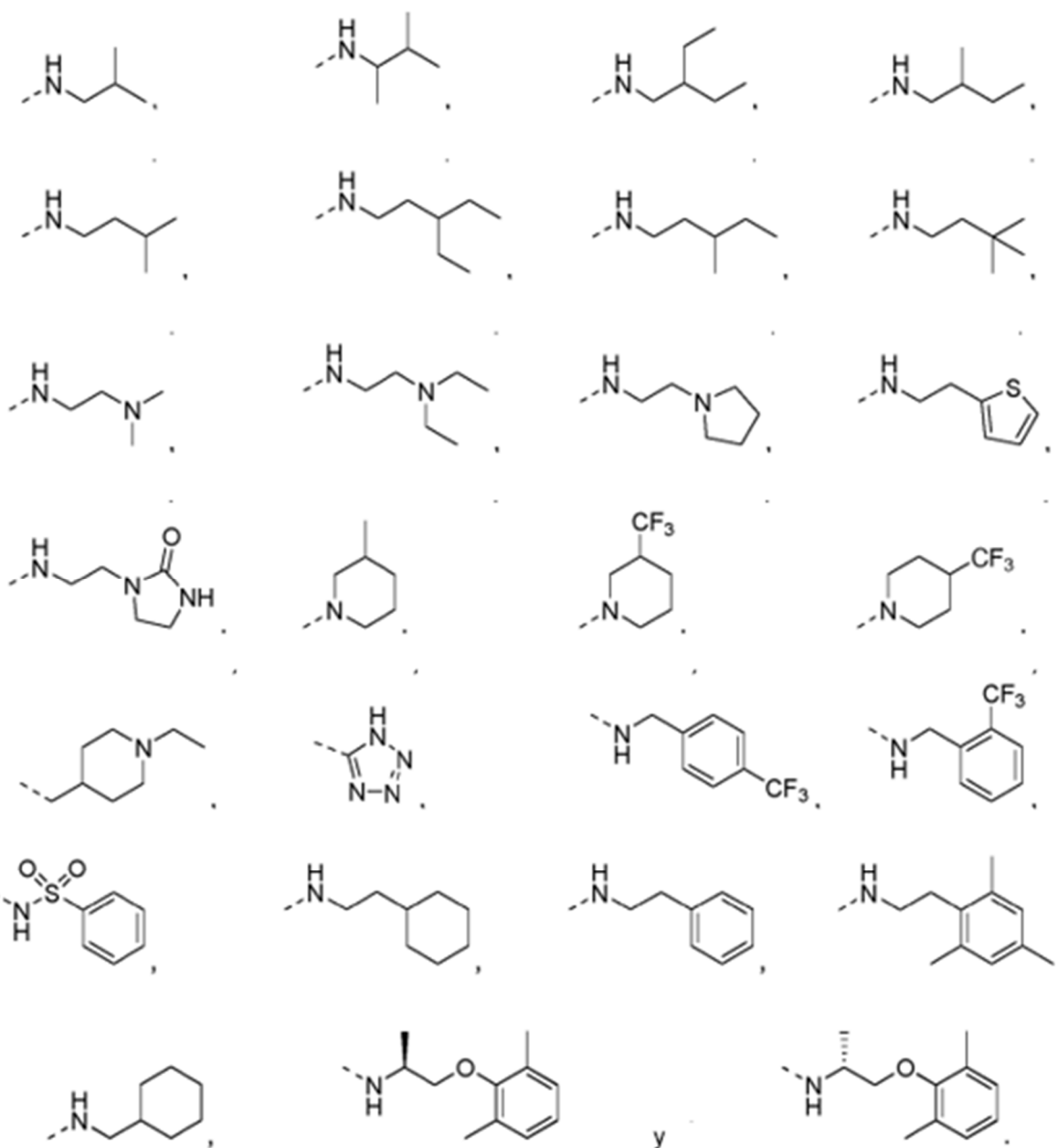




Preferiblemente, R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente entre sí: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -ciclo-C₃H₅, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -COCH₃, -CO₂H, -CO₂Me, -OCOCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -SCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃ o -SO₂N(CH₃)₂;

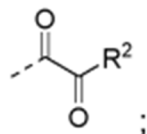
Preferiblemente, R^7 representa -H o -CH₂CH₂CO₂H.

Preferiblemente, Z^{C1} representa E^C y E^C se selecciona de **grupos C terminales** que consisten en: -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₂H₄-OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NHCH₂-OCH₃, -NHCH₂N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅,



[0052] Por lo tanto, una forma de realización de la presente invención está dirigida al compuesto de fórmula (IX), donde

W representa



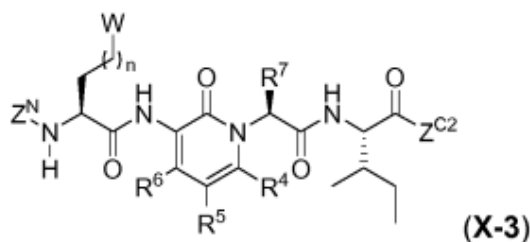
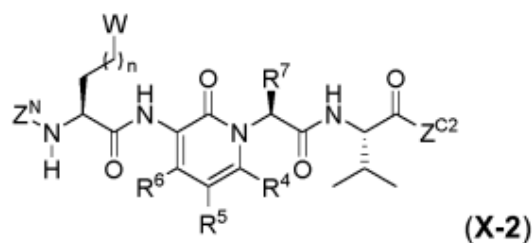
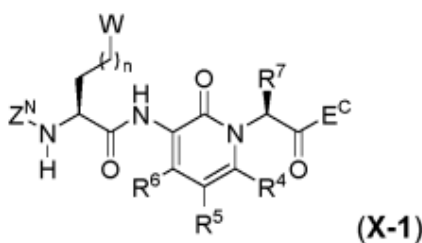
Z^{C1} representa $-E^C$ o $-AS^{C2}-E^C$;

Z^N representa E^N o E^N-AS^{N1} ; y

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente entre sí: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -ciclo-C₃H₅, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -COCH₃, -CO₂H, -CO₂Me, -OCOCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCO₂CH₃, -NHCO₂CF₃, -SCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃ o -SO₂N(CH₃)₂.

[0053] Preferiblemente, R^7 representa -H, o -CH₂CH₂CO₂H.

Una forma de realización de la presente invención se refiere al compuesto de las siguientes fórmulas (X-1) - (X-3);

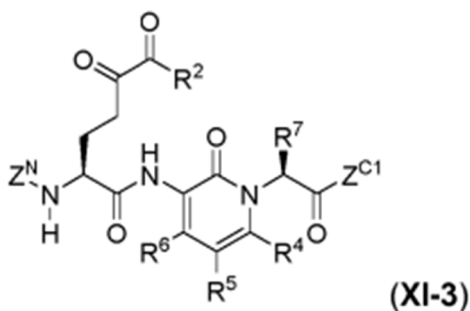


donde

Z^{C2} representa $-E^C$ o $-AS^{C3}-E^C$; y

AS^{C3} , E^C , n, R^4 - R^7 , Z^N y W tienen el mismo significado definido en la fórmula (I).

[0054] Es más preferido el compuesto de fórmula (XI-3):



en la que

Z^{C1} representa $-E^C$;

Z^N representa E^N o E^N-AS^{N1} ;

R^2 representa -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -ciclo-C₃H₅, -Ph, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHciclo-C₃H₅, -NH-CH₂Ph, -NC(CH₃)₃, -NH-C₅H₁₁, -NHCH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂COOCH₃, -NHCH₂ciclo-C₅H₉; y

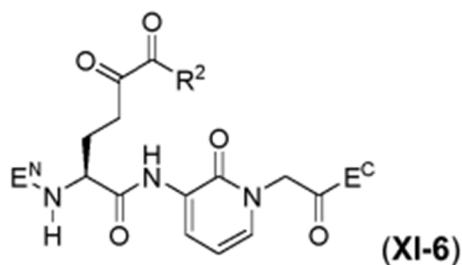
R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente entre sí: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -ciclo-C₃H₅, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -COCH₃, -CO₂H, -CO₂Me, -OCOCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -

NHCOCF_3 , $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ o $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

R^7 representa $-\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; y

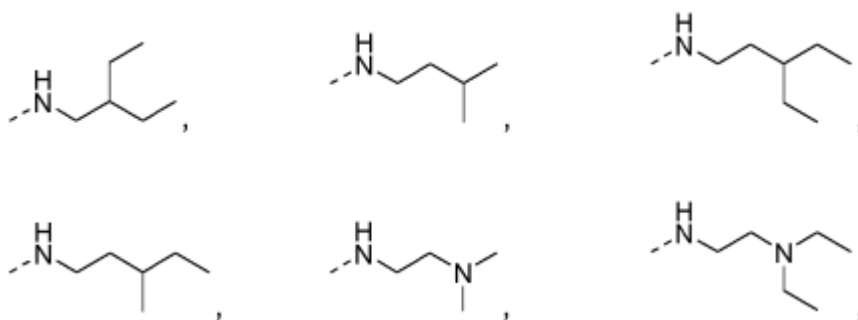
$\text{AS}^{\text{N}1}$, E^{C} y E^{N} tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

5 [0055] Todavía más preferido es el compuesto de fórmulas (XI-6)

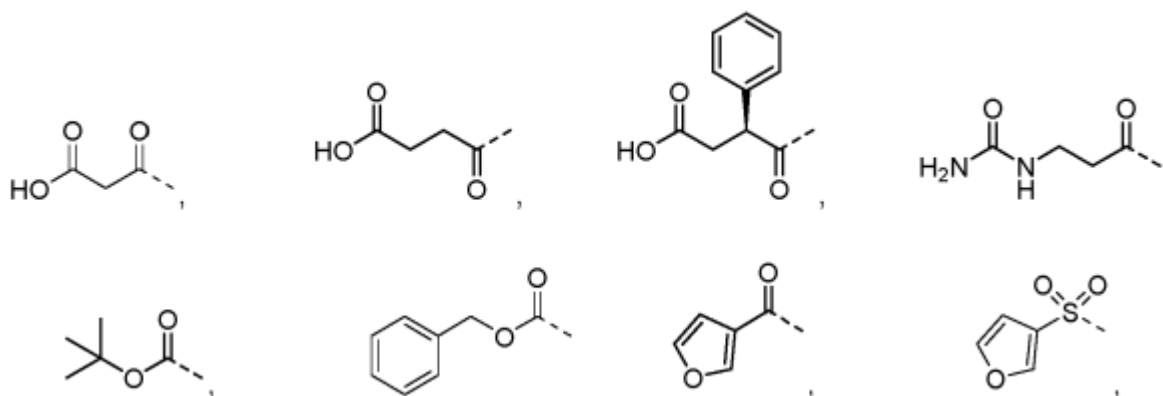


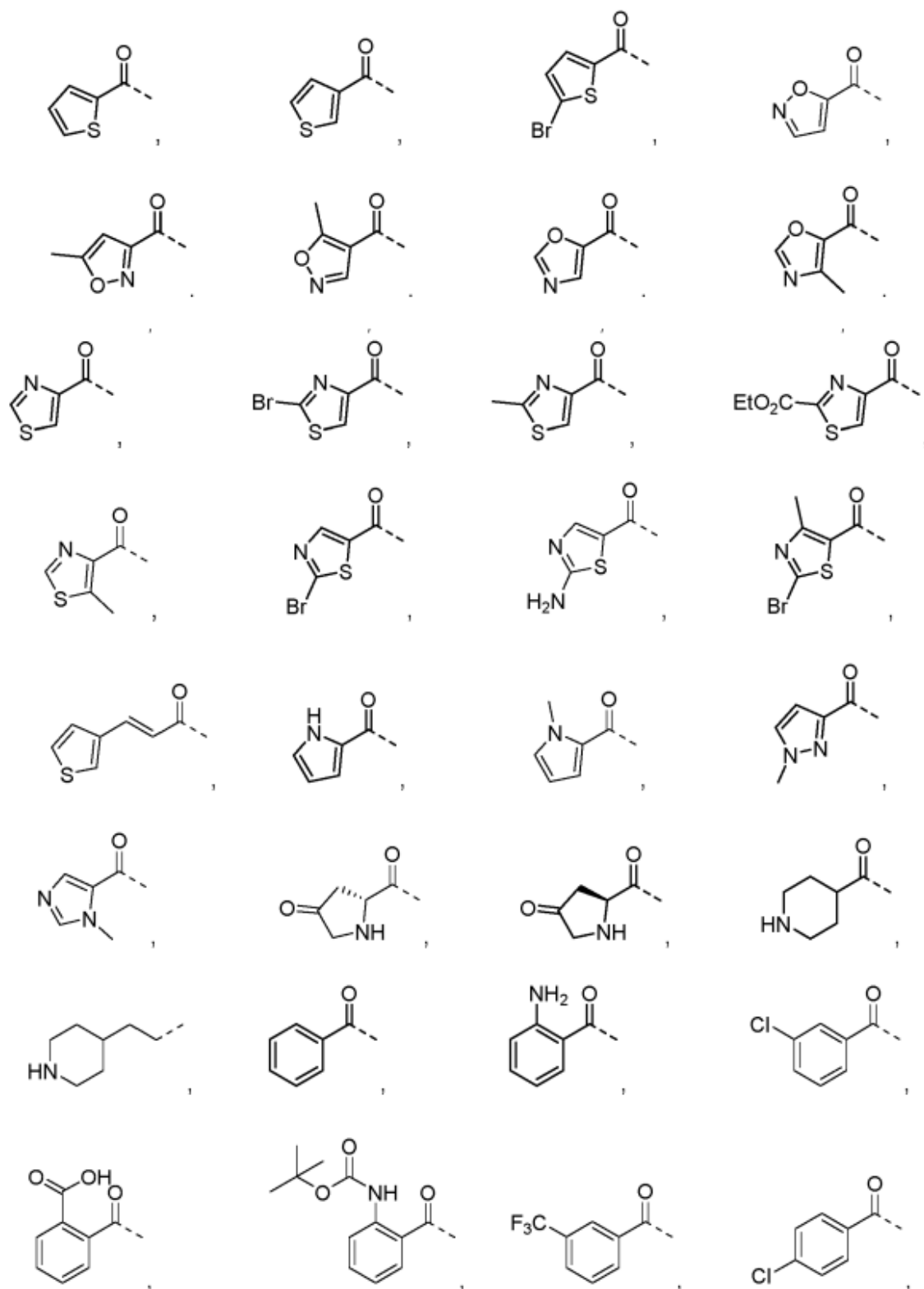
en las que

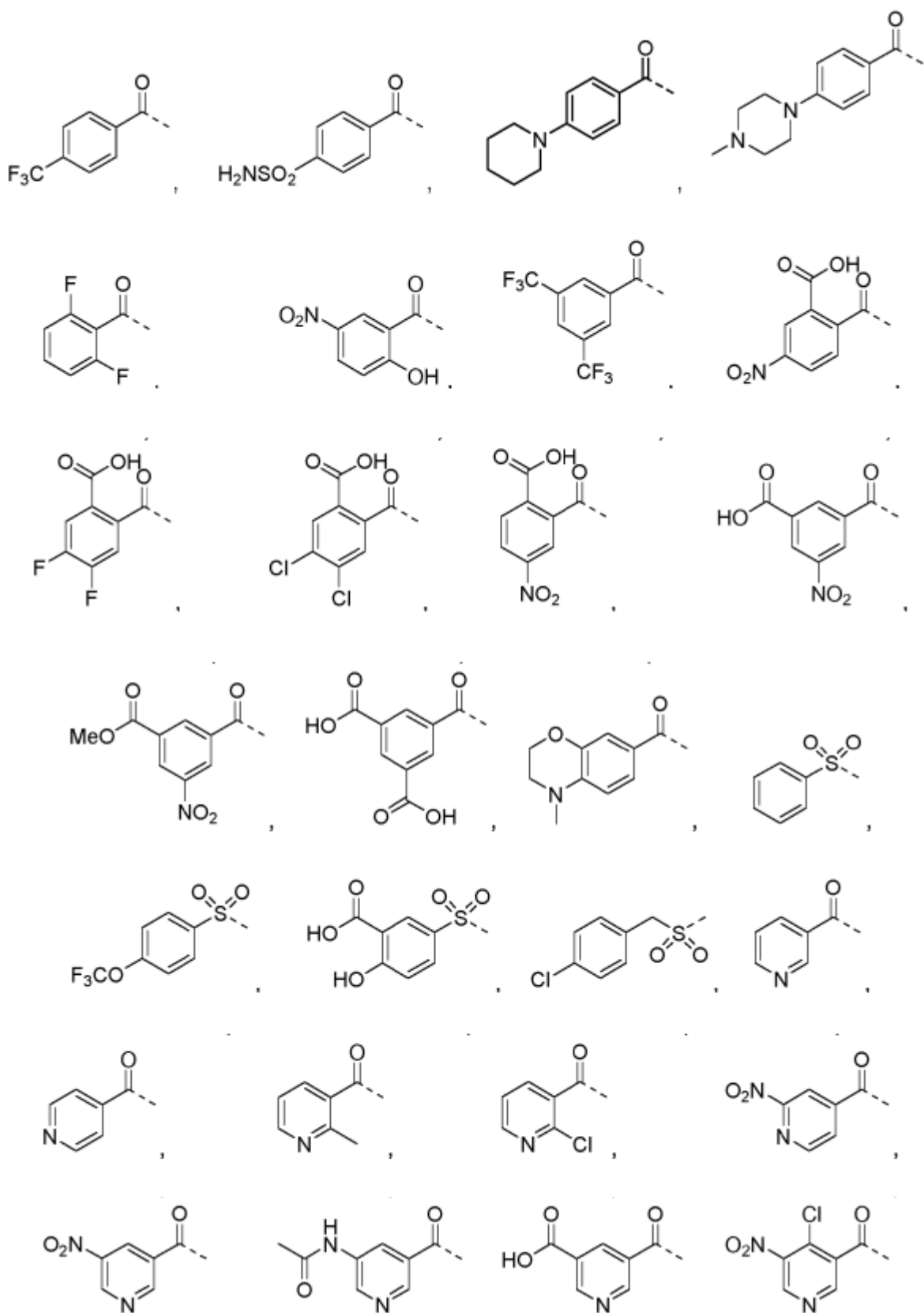
20 R^2 representa $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{Ph}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{NH-CH}_2\text{Ph}$, $-\text{NC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH-C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{NHCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{COOCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{ciclo-C}_5\text{H}_9$; y
 E^{C} representa

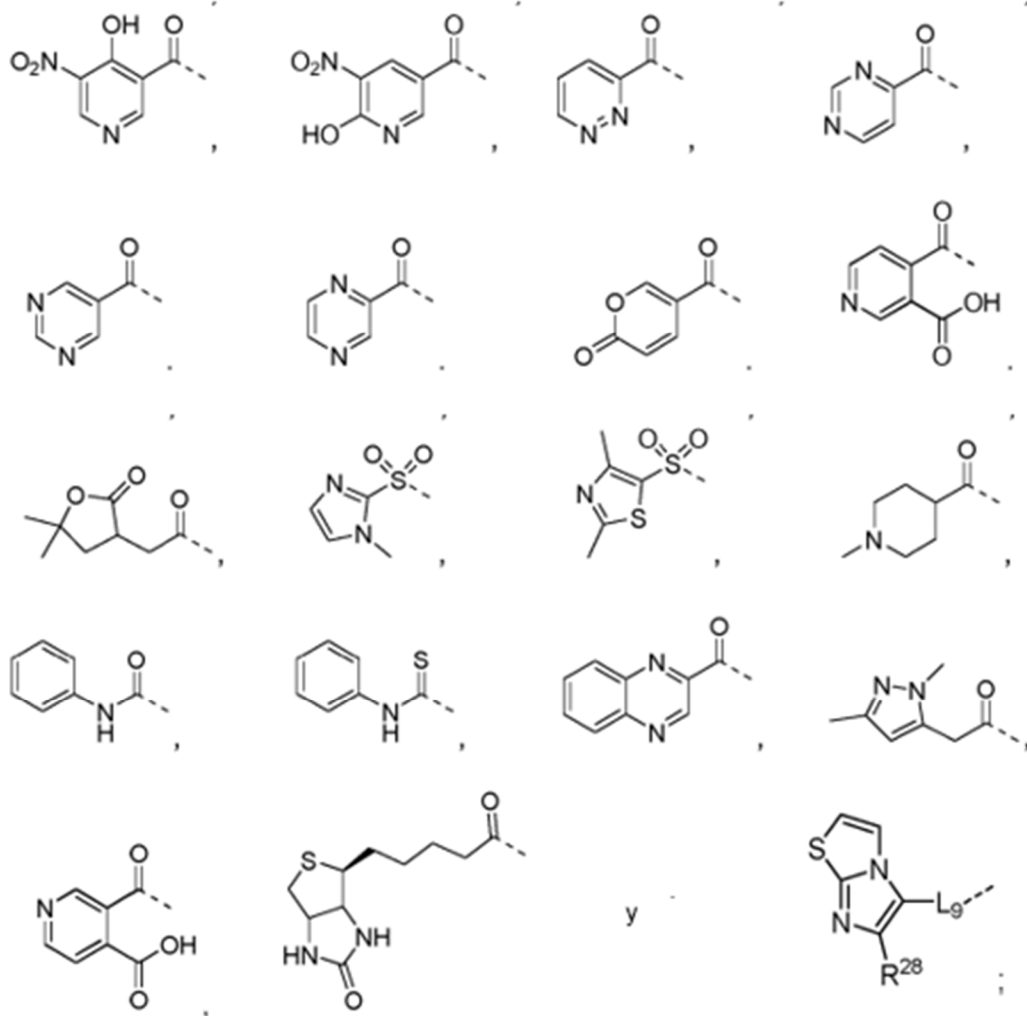


E^{N} se selecciona de **grupos N terminales** que consisten en: $-\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCF}_3$,

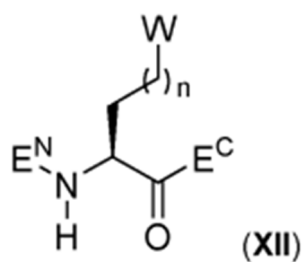








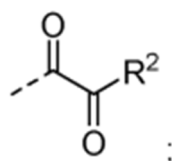
[0056] Se prefieren compuestos de fórmula general (XII):



en la que

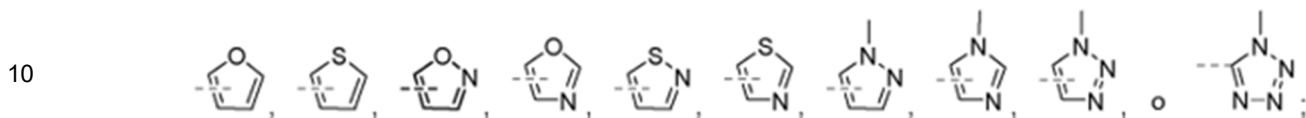
n es un número entero seleccionado de 1 2 o 3;

W representa

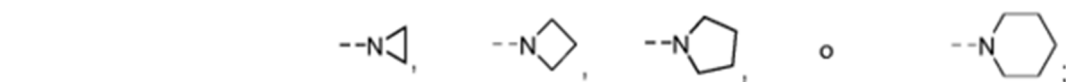


R² representa -R¹, -OR¹, -NH₂, -NH(R¹), -NH(OR¹) o -N(R¹)(R³);

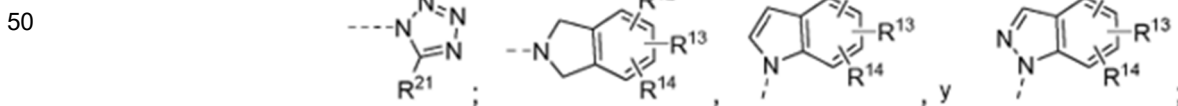
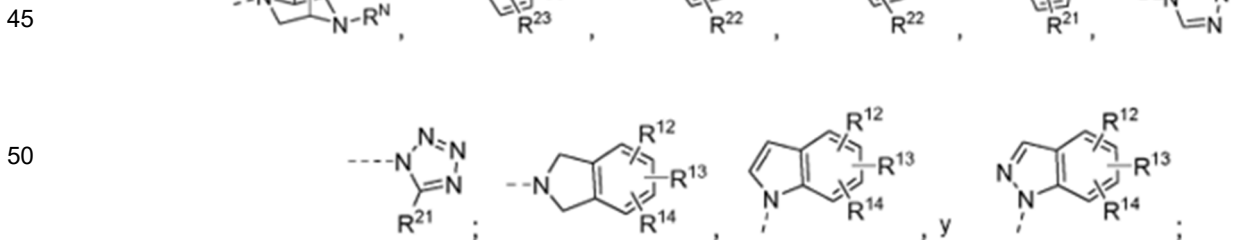
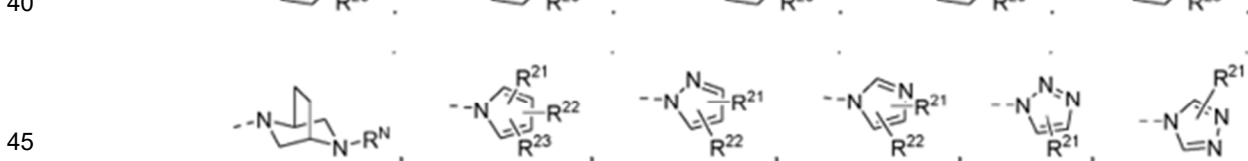
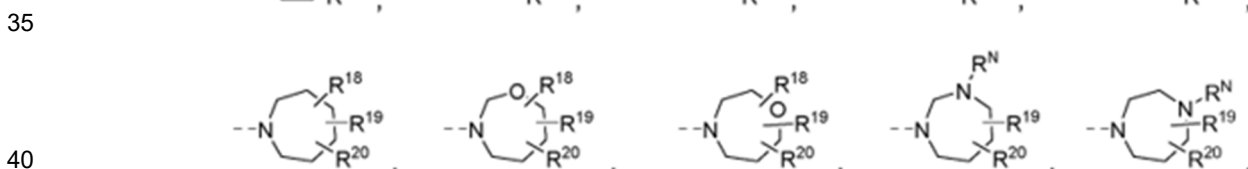
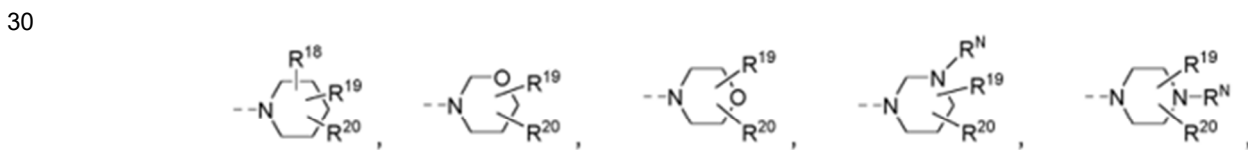
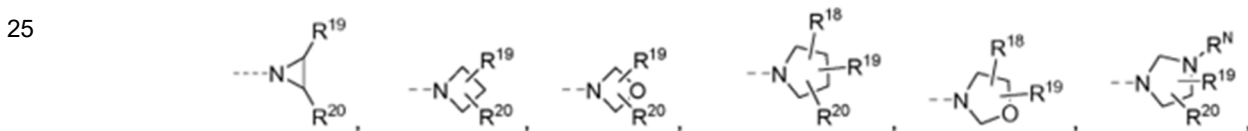
R^1 y R^3 representan independientemente entre sí $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{ciclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{ciclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{CH}_2-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{ciclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{ciclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-(4\text{-metilfenilo})$,



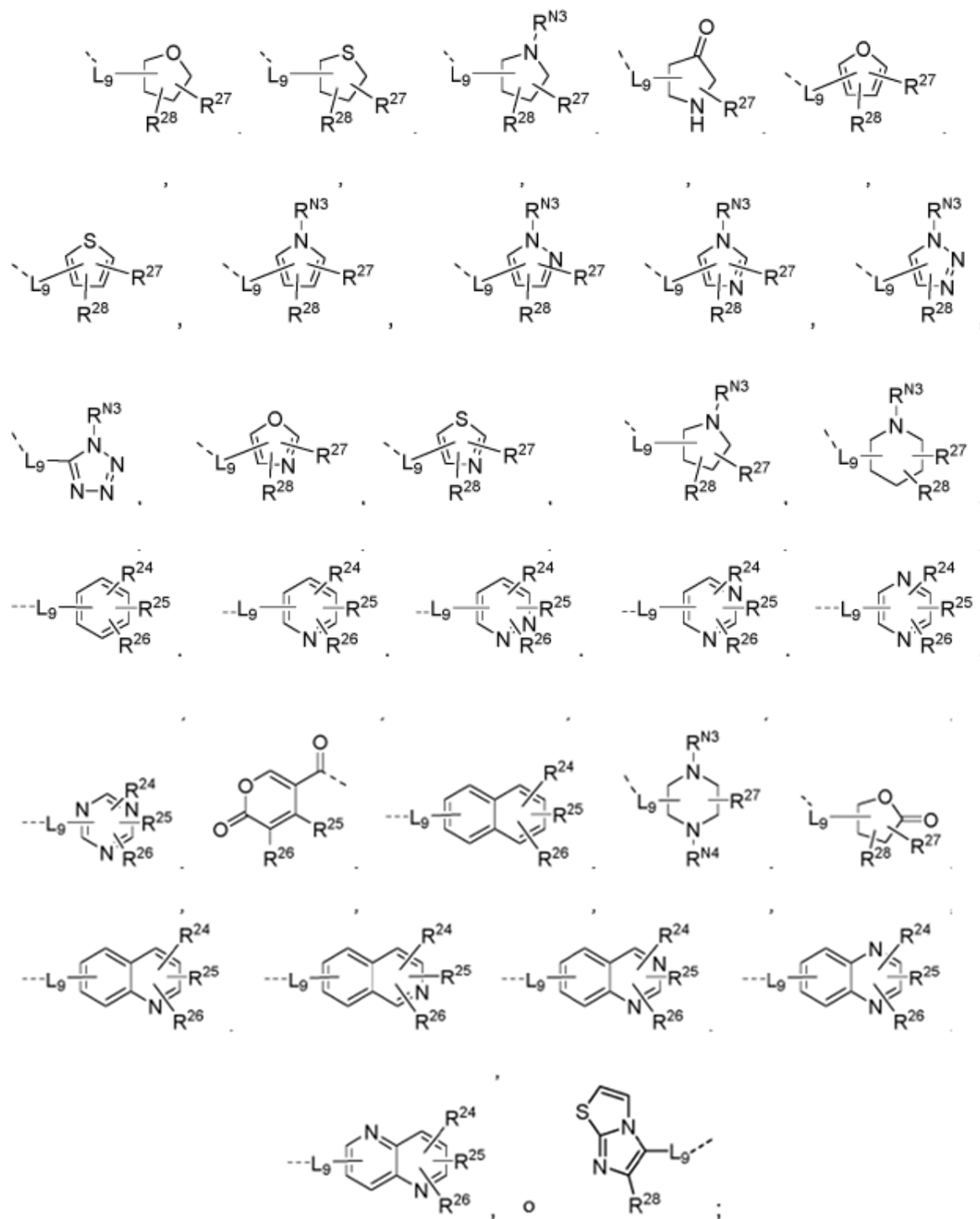
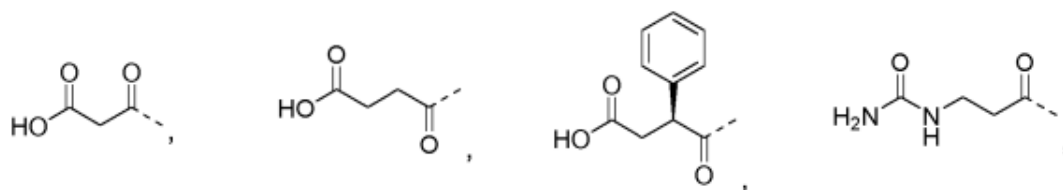
15 o $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^3)$ forma



E^C es un **grupo C terminal** seleccionado entre: $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{O}-\text{L}_1-\text{R}^8$, $-\text{O}-\text{L}_1-\text{O}-\text{R}^8$, $-\text{NH}-\text{L}_1-\text{O}-\text{R}^8$, $-\text{NH}-\text{L}_1-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NHSO}_2-\text{L}_1-\text{R}^{11}$,



55 E^N se selecciona de **N grupos terminales** que consisten en: $-\text{H}$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{C}_6\text{H}_{13}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{ciclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{ciclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{CH}_2-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{ciclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{ciclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_2\text{H}_5$, $-\text{COC}_3\text{H}_7$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{COC}_4\text{H}_9$, $-\text{COC}_5\text{H}_{11}$, $-\text{COC}_6\text{H}_{13}$, $-\text{COCH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CO}-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{ciclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{CO}-\text{ciclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{CO}-\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{COCH}_2-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{COCH}_2-\text{ciclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{COCH}_2-\text{ciclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{COCH}_2-\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{COPh}$, $-\text{COCH}_2-\text{Ph}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOCH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{COOC}_4\text{H}_9$, $-\text{COOC}_5\text{H}_{11}$, $-\text{COOC}_6\text{H}_{13}$, $-\text{COOCH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOCH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOCH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COO}-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{COO}-\text{ciclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{COO}-\text{ciclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{COO}-\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{COOCH}_2-\text{ciclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{COOCH}_2-\text{ciclo-C}_4\text{H}_7$, $-\text{COOCH}_2-\text{ciclo-C}_5\text{H}_9$, $-\text{COOCH}_2-\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{COOPh}$, $-\text{COOCH}_2-\text{Ph}$,

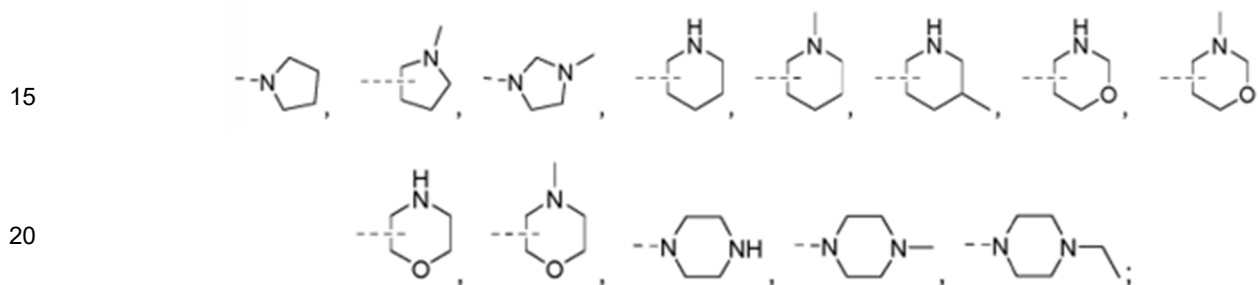


65 R^8, R^9, R^{10} y R^{11} representan independientemente entre sí: -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(C₂H₅)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃,

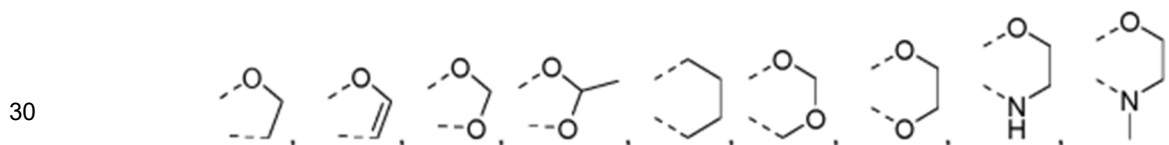


65

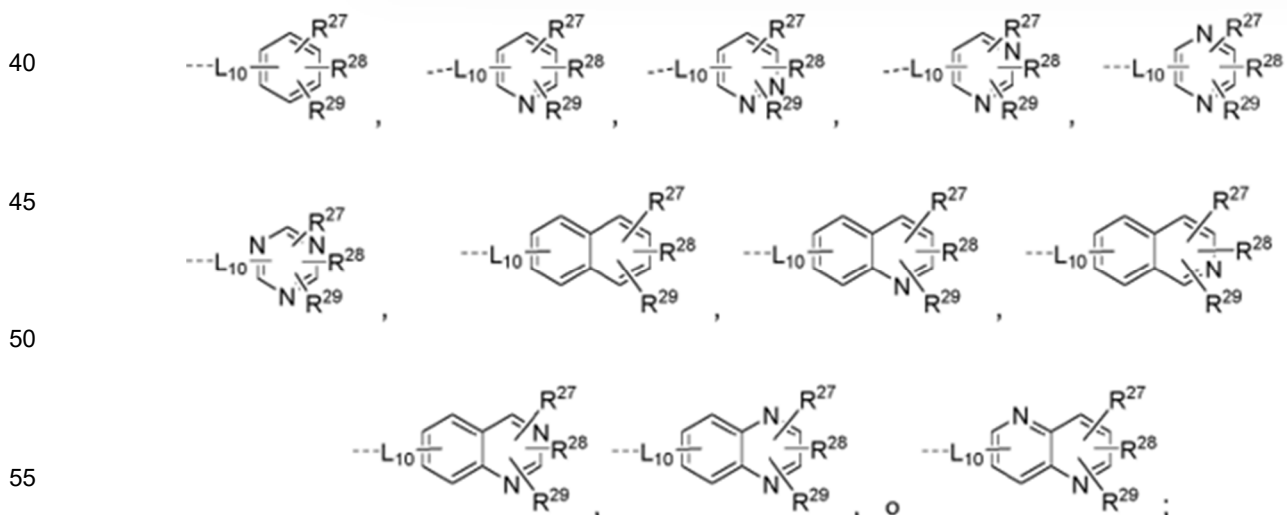
OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH₂-cicloC₃H₅, -O-C₂H₄-ciclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-cicloC₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂C₃H₇, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -Ph, -O-Ph o -O-CH₂-Ph,



25 o **R¹²** y **R¹³**, **R¹³** y **R¹⁴**, **R²⁴** y **R²⁵**, **R²⁵** y **R²⁶**, **R²⁷** y **R²⁸**, **R²⁸** y **R²⁹** pueden formar juntos los siguientes cinco o seis anillos, cuando **R¹²**-**R¹⁴**, **R²⁴**-**R²⁹** están sustituidos en un anillo de seis miembros;



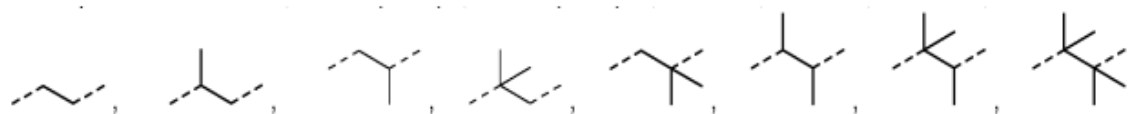
35 **R^N**, representa independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃,



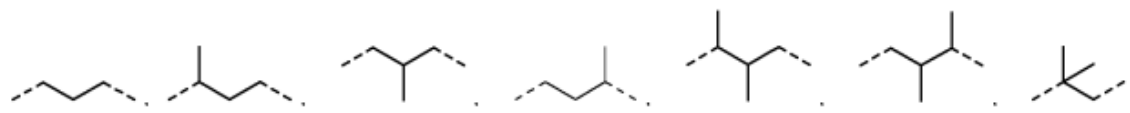
60 **R^{N1}** - **R^{N4}** representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CH₂Ph, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, o -COOCH₂Ph;

65 **L₁** representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)₂-, -CO-, -SO-, -SO₂-,

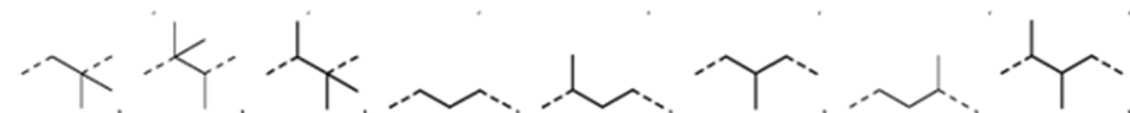
5



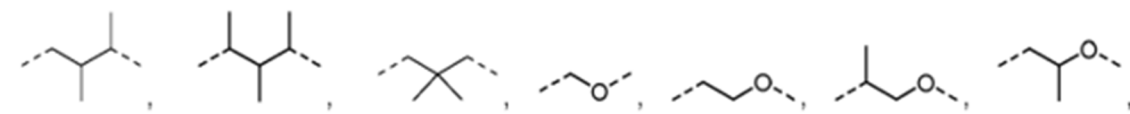
10



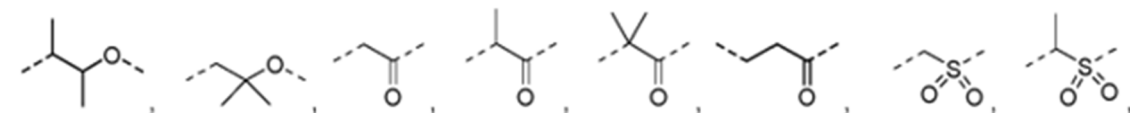
15



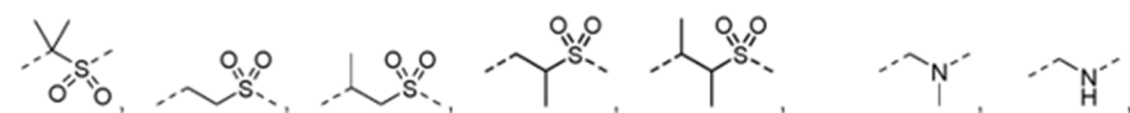
20



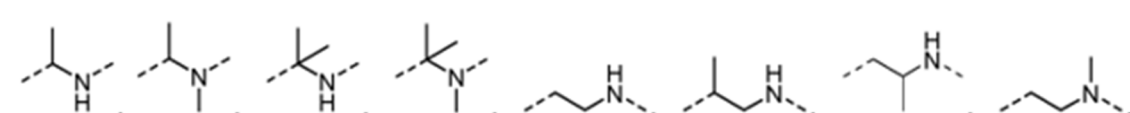
25



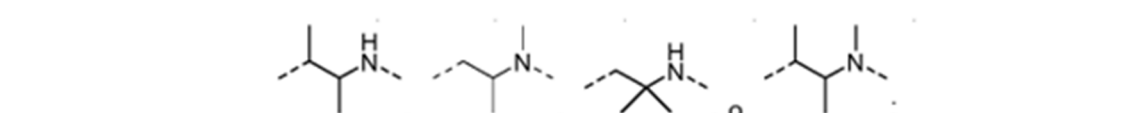
30



35



40

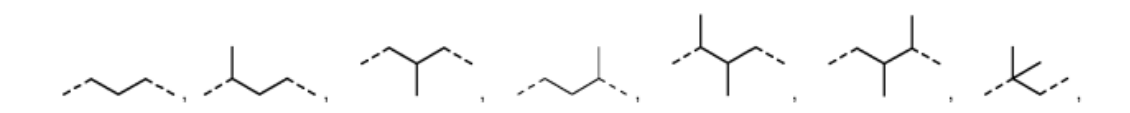


$L^2 - L^8$ representan independientemente entre sí un enlace covalente, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)_2-$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

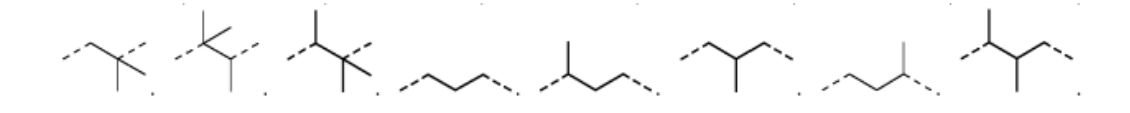
45



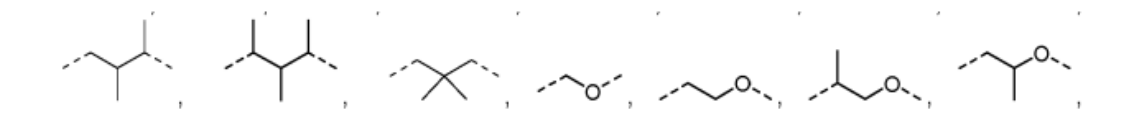
50



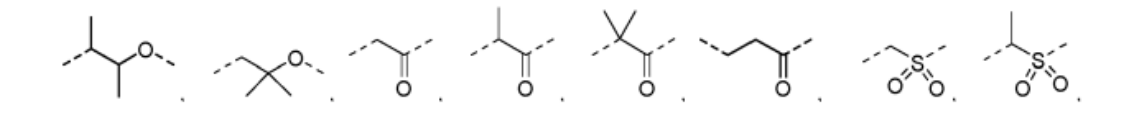
55



60



65



5

10

15

20

25

30

35

40

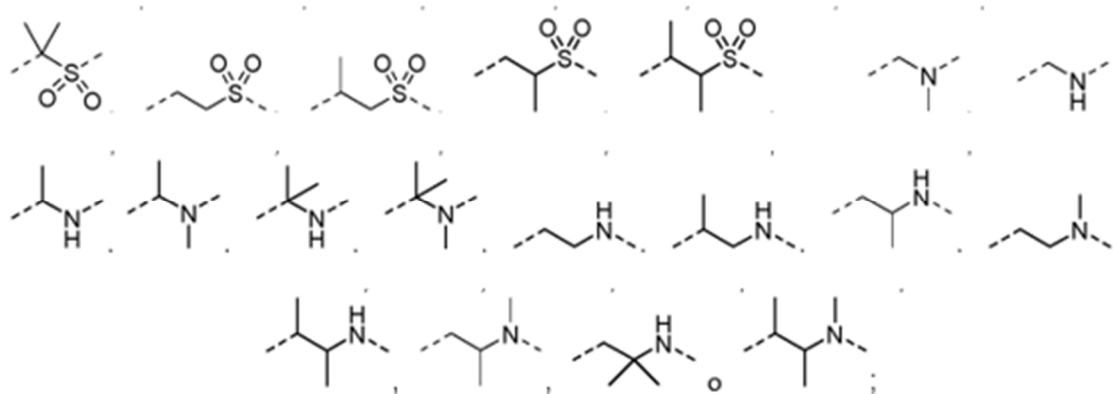
45

50

55

60

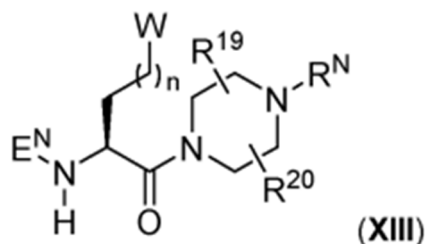
65



L^9 y L^{10} son independientes entre sí: un enlace covalente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CO-$, $-CH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-COCH=CH-$, $-COO-$, $-O-CO-$, $-CH_2CO_2-$, $-CO_2CH_2-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CH_2CONH-$, $-CONHCH_2-$, $-CSNH-$, $-NHCS-$, $-SO_2-$, $-SO_2CH_2-$, $-SO_2NH-$ o $-SO_2NHCH_2-$;

y diastereómero, enantiómero, mezcla de diastereómeros, mezcla de enantiómeros, racematos, solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

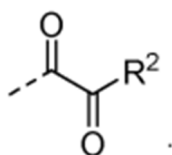
[0057] Se prefiere el compuesto de fórmula (XIII):



en la que

n es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

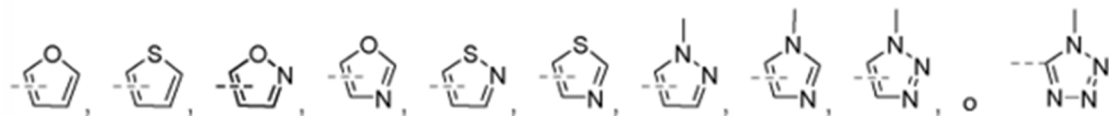
W representa

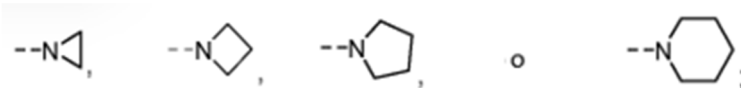


R^2 representa $-R^1$, $-OR^1$, $-NH_2$, $-NH(R^1)$ o $-N(R^1)(R^3)$;

R^1 y R^3 representan independientemente entre sí $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-CH_2CH(C_2H_5)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-ciclo-C_5H_9$, $-ciclo-C_6H_{11}$, $-CH_2-ciclo-C_3H_5$, $-CH_2-ciclo-C_4H_7$, $-CH_2-ciclo-C_5H_9$, $-CH_2-ciclo-C_6H_{11}$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2-(4-metil-fenilo)$,

o $-N(R^1)(R^3)$ forma





5

10

15

R¹⁹-R²⁰ representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH₂-ciclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-ciclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONHC(CH₃)₃, -CON-ciclo-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂C₃H₇, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃ y -CH₂-C≡CH;

20

E^N se selecciona de **N grupos terminales** que consisten en:

-H, -COCH₃, -COCF₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃,

25

30

35

40

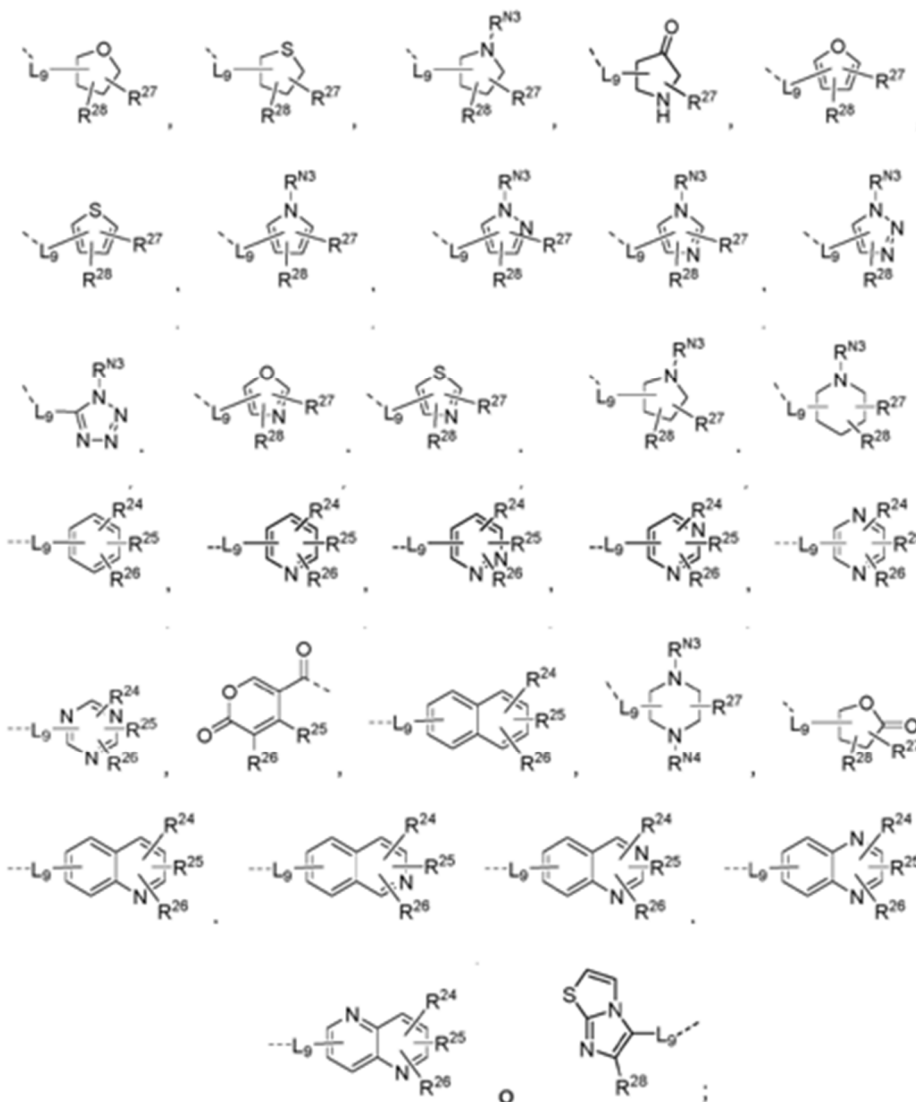
45

50

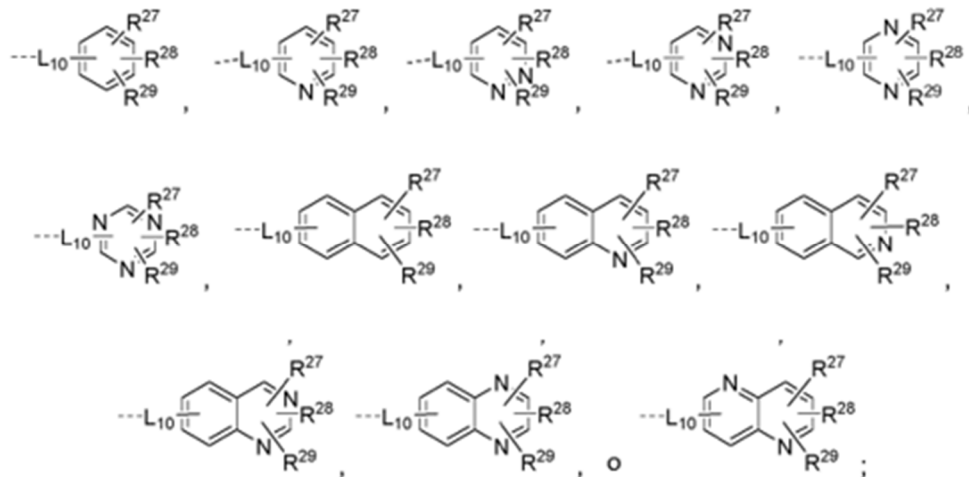
55

60

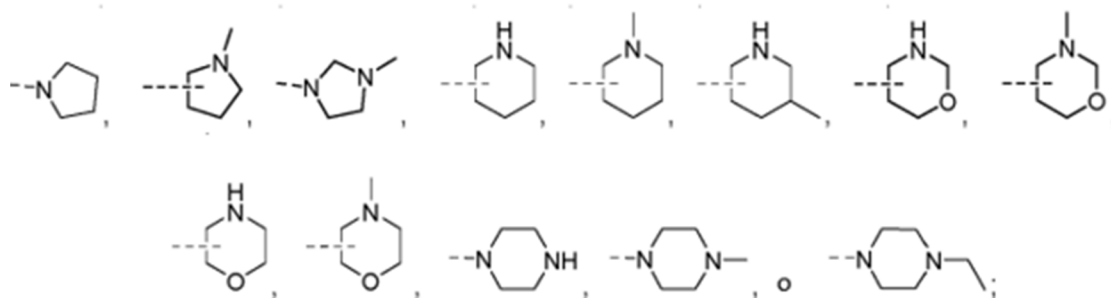
65



R^N , representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃,



R^{24} - R^{29} representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH₂-ciclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-ciclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-ciclo-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂CF₃, -NH₂SO₂C₂H₅, -NH₂SO₂C₃H₇, -NH₂SO₂CH(CH₃)₂, -NH₂SO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -Ph, -O-Ph, -O-CH₂-Ph,

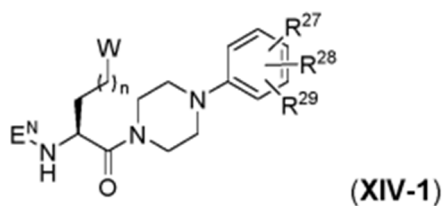


R^{N3} y R^{N4} representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CH₂Ph, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃ o -COOCH₂Ph;

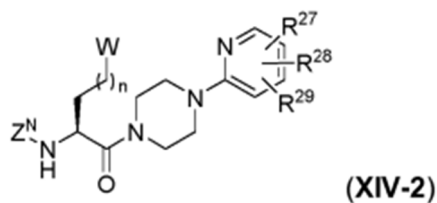
L^9 y L^{10} son independientemente uno del otro: un enlace covalente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -COCH=CH-, -COO-, -O-CO-, -CH₂CO₂-, -CO₂CH₂-, -CONH-, -NHCO-, -CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CSNH-, -NHCS-, -SO₂-, -SO₂CH₂-, -SO₂NH- o -SO₂NHCH₂-;

y diastereómero, enantiómero, mezcla de diastereómeros, mezcla de enantiómeros, racematos, solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0058] Más preferido, el compuesto de las siguientes fórmulas (XIV-1) y (XIV-2): en las que

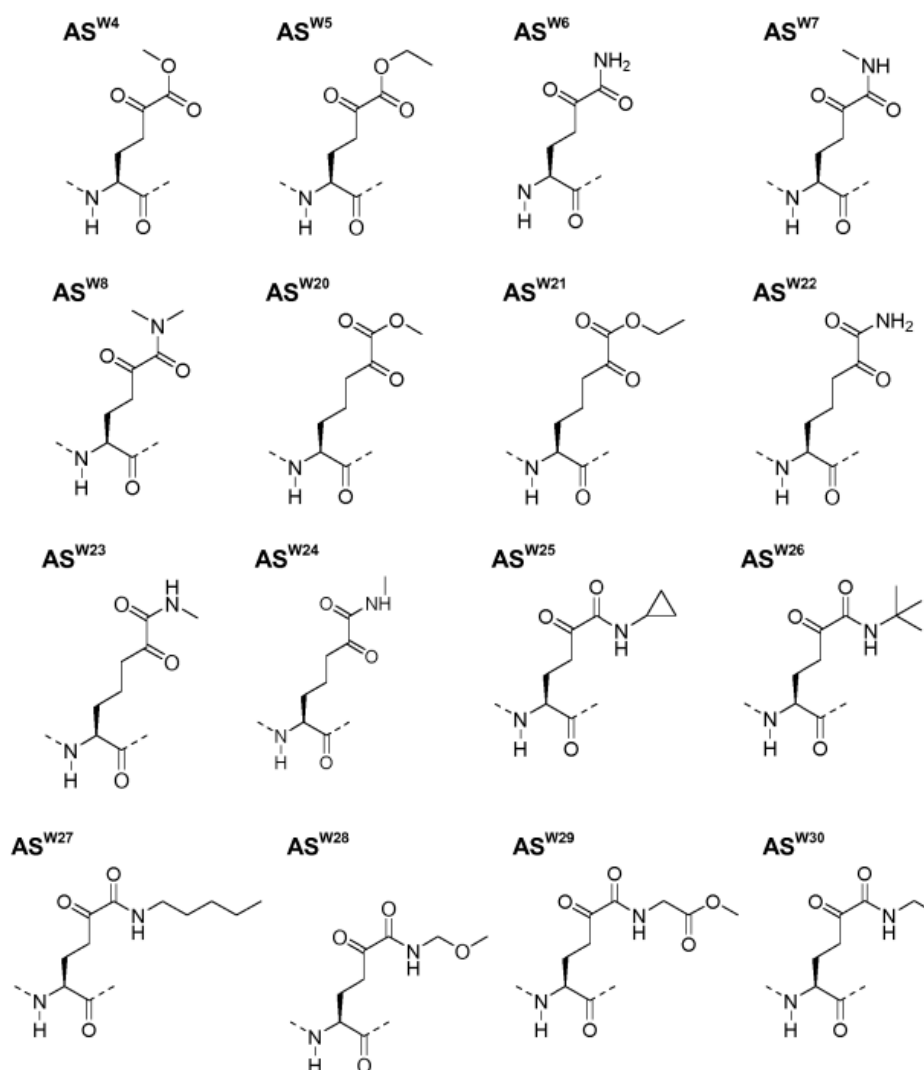


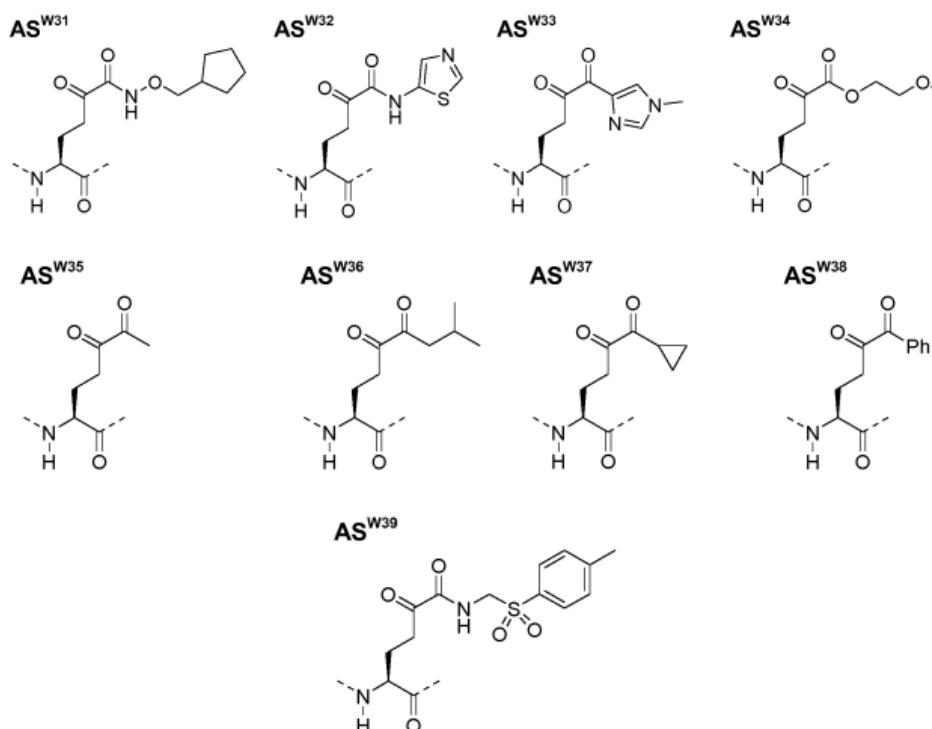
n , W , E^N y R^{27} - R^{29} tienen los mismos significados definidos anteriormente.



donde
 Z^N representa E^N -, o E^N - AS^{N1} -, preferentemente, AS^{N1} es el esqueleto de prolina;
 n , W y R^{27} - R^{29} tienen los mismos significados definidos anteriormente.

[0059] En la presente invención, los siguientes aminoácidos que contienen una ojiva química son especialmente útiles para producir los compuestos inventivos:





[0060] De acuerdo con la presente invención, los compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

(S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-acetamido-6-amino-5,6-dioxohexanamido)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato (E01),

(S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S)-6-amino-2-(benciloxycarbonilamino)-5,6-dioxo-hexanamido)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-metilpentanoato (E02),

(S)-2-acetamido-N1-((S)-5-amino-1-((2S,3R)-1-((S)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1,5-dioxopentan-2-il)-5-oxohexanodiamida (E03),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E04),

(S)-2-(2-bromo-4-metiliazol-5-carboxamido)-N1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida (E05),

(S)-5-acetamido-6-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-2,6-dioxohexanamida (E06), (S)-1-acetil-N-((S)-6-amino-1-(4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1,5,6-trioxohexano-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (E07),

(S)-1-((S)-2-((S)-1-((4R,7S,10S,13S,16S)-7-(4-amino-3,4-dioxobutil)-10,13-dibutil-4-(carboximetil)-18-metil-2,5,8,11,14-pentaoso-3,6,9,12,15-pentaazanonadecanocarboxilato)-3-(1H-indol-3-il)propanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-3-(1H-indol-3-il)propanoil)pirrolidin-2-carboxílico (E08),

(S)-N1-((S)-1-((R)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-il)-2-(6-hidroxi-5-nitronicotinamido)-5-oxohexanodiamida (E09),

ácido 3-((2S)-6-amino-1-((2S)-3-ciclopropil-1-((1R,2S)-2-((2S)-1-((2S)-2-(1-(2,6-dimetilfenoxi)propan-2-ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)-1-oxopentan-2-ilcarbamoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)-5-nitrobenzoico (E10),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxo-2-(pirazina-2-carboxamido)hexanodiamida (E11),

(S)-2-benzamido-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida (E12),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-metil-5-nitrobenzamido)-5-oxohexanodiamida (E13),

- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(4-metiltiazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E14),
- 5 (S)-2-(5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamido)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida (E15),
- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E16),
- 10 (S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E17),
- 15 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxo-N6-pentilhexanodiamida (E18),
- (S)-N1-ciclopropil-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E19),
- 20 (S)-N1-bencil-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E20),
- (S)-N1-terc-butil-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E21),
- 25 (S)-2-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxo-N6-pentilhexanodiamida (E22),
- 30 (S)-2-benzamido-N6-ciclopropil-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida (E23),
- (S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-benzamido-6-(ciclopropilamino)-5,6-dioxohexano-amido)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato (E24),
- 35 ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E25),
- ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(etilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E26),
- 40 ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1,5,6-trioxo-6-(pentilamino)hexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E27),
- ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(bencilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E29),
- 45 ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(ciclopropilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E28),
- ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(terc-butilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E30),
- 50 ácido 4-((S)-6-amino-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E31),
- 55 ácido (S)-N1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexilo-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-N6-ciclopropil-2-(2-metiltiazol-4-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E32),
- (S)-N1-((S)-1-((2R,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-((S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-N6-ciclopropil-2-(2-metiltiazol-4-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E33),
- 60 (S)-2-(2-acetamidoacetamido)-N1-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1-oxohexan-2-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E34),
- 65

- (S)-2-(2-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)acetamido)-N1-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1-oxohexan-2-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E35),
- 5 (S)-2-(2-((S)-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidina-2-carboxamido)acetamido)-N1-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1-oxohexan-2-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E36),
- 10 (S)-2-(2-((S)-1-(2-((S)-2-acetamido-4-metilpentanamido)acetil)pirrolidina-2-carboxamido)acetamido)-N1-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1-oxohexan-2-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E37),
- (S)-metil 2-(6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2,6-dioxohexanamido)acetato (E38),
- 15 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino))-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-(metoximetil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E39),
- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxo-N6-(tiazol-5-il)hexanodiamida (E40),
- 20 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxo-N6-(tosilmetil)hexanodiamida (E41),
- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E42),
- 25 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E43),
- 30 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E44),
- (S)-N1-(5-cloro-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E45),
- 35 (S)-N1-(5-bromo-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E46),
- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E47),
- 40 (S)-1-metil-N-(6-(metilamino)-1,5,6-trioxo-1-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)hexan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxamida (E48),
- 45 (S)-N1-(1-bencilpiperidin-4-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E49),
- (S)-N1-(1-(2-(diethylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E50),
- 50 (S)-N1-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-(1-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexanodiamida (E51),
- (S)-etil 2-(3-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-6-(metilamino)-5,6-dioxohexanamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato (E52),
- 55 (S)-2-metoxietil 2-(3-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-6-(metilamino)-5,6-dioxohexanamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato (E53),
- (S)-N1-(1-(2-(metoximetilamino))-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E54),
- 60 (S)-N1-(1-(2-((dimetilamino)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E55),
- 65 (S)-N1-(1-(2-(etilsulfonamido)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E56),

- (S)-bencil 1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamato (E57),
- 5 (S)-terc-butil 1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamato (E58),
- ácido (S)-4-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (E59),
- 10 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-((S)-4-oxopirrolidina-2-carboxamido)hexanodiamida (E60),
- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(furan-3-carboxamido)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E61),
- 15 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(oxazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E62),
- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metilpiperidina-4-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E63),
- 20 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-(pirimidina-5-carboxamido)hexanodiamida (E64),
- 25 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-(quinoxalina-2-carboxamido)hexanodiamida (E65),
- (S)-2-(2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamido)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E66),
- 30 (S)-2-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamido)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E67),
- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-sulfonamido)-5-oxohexanodiamida (E68),
- 35 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-(3-fenilureido)hexanodiamida (E69),
- 40 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-(3-feniltioureido)hexanodiamida (E70),
- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N7-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-6-oxoheptanodiamida (E71),
- 45 (S)-N1-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N7-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonilo)fenil)-2-oxoheptanodiamida (E72),
- (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N8-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxooctanodiamida (E73),
- 50 (S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetilo)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxoheptan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E74),
- 55 (S)-N-(6-ciclopropil-1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E75),
- (S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxo-6-fenilhexan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E76),
- 60 (S)-metil 6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2,6-dioxohexanoato (E77),
- (S)-2-metoxietil 6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2,6-dioxohexanoato (E78),
- 65

(S)-N1-(ciclopentilmetoxi)-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E79),

5 (S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-8-metil-1,5,6-trioxononan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E80),

10 (S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,5,6-trioxohexan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E81),

10 (2S)-N1-((S)-1-((S)-1-((S)-3-carbamoyl-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-(5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)acetamido)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E82),

15 (S)-N1-(3-((S)-3-(bifenil-4-il)-1-((2S,4R)-2-carbamoyl-4-fenoxipirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)fenil)-2-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)acetamido)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E83), e

20 isopropilo (S)-1-((S)-1-(1-((2S,4R)-2-carbamoyl-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-5-guanidino-1-oxopentan-2-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamato (E84) son especialmente preferidos.

[0061] Otro aspecto de la presente invención se refiere a la producción de compuestos de fórmula general (I).

[0062] Como se muestra en el Esquema 1, un método para producir el compuesto de la presente invención comprende:

25 Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una cabeza nuclear química;
 Paso 1A: desproteger un grupo protector de carboxilo PG³;
 Paso 2A: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-AG¹;
 Paso 3A: desproteger dos grupos protectores de amino PG¹ y PG²;
 Paso 4A: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG²; para producir
 30 el compuesto de fórmula (I).

[0063] Opcionalmente, el Paso 1A' se lleva a cabo entre el paso 1A y el Paso 2A:
 El Paso 1A':

35 (a) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1A con un bloque de construcción de aminoácido C-terminal correspondiente H₂AS^{Cl}-OPG⁴;
 (b) desproteger el grupo protector PG⁴;
 (c) repetir los pasos (a) y (b) *i* veces, en los que *i* es 1-8.

40 [0064] En otra opción, el Paso 3A' se lleva a cabo entre el paso 3A y el paso 4A:
 El Paso 3A':

45 (d) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3A con un bloque de construcción de aminoácido N-terminal correspondiente (PG⁵)HAS^N-OH;
 (e) desproteger el grupo protector PG⁵;
 (f) repetir los pasos (a) y (b) *j* veces, donde *j* es 1-4.

[0065] Por lo tanto, se prefieren los siguientes métodos:

50 1. Paso (0)-Paso 1A - Paso 1A' - Paso 2A - Paso 3A - Paso 4A:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una ojiva química;
 Paso 1A: desproteger un grupo protector de carboxilo PG³;
 Paso 1A':

55 (a) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1A con un bloque de construcción de aminoácido C-terminal correspondiente H₂AS^{Cl}-OPG⁴;
 (b) desproteger el grupo protector PG⁴;
 (c) repetir los pasos (a) y (b) *i* veces, en los que *i* es 1-8;

60 Paso 2A: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-AG¹;
 Paso 3A: desproteger dos grupos protectores de amino PG¹ y PG²;
 Paso 4A: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG²; para producir el compuesto de fórmula (I).

65 2. Paso (0)-Paso 1A - Paso 2A - Paso 3A - Paso 3A' - Paso 4A:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una ojiva química;

Paso 1A: desproteger un grupo protector de carboxilo PG^3 ;

Paso 2A: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-AG^1 ;

Paso 3A: desproteger dos grupos protectores de amino PG^1 y PG^2 ;

Paso 3A':

(d) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3A con un bloque de construcción de aminoácido N-terminal correspondiente $(PG^5)HAS^N-OH$;

(e) desproteger el grupo protector PG^5 ;

(f) repetir los pasos (a) y (b) j veces, donde j es 1-4;

Paso 4A: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG^2 ; para producir el compuesto de fórmula (I).

3. Paso (0)-Paso 1A - Paso 1A' - Paso 2A - Paso 3A - Paso 3A' - Paso 4A:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una ojiva química;

Paso 1A: desproteger un grupo protector de carboxilo PG^3 ;

Paso 1A':

(a) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1A con un bloque de construcción de aminoácido C-terminal correspondiente $H_2AS^{Ci}-OPG^4$;

(b) desproteger el grupo protector PG^4 ;

(c) repetir los pasos (a) y (b) i veces, donde i es 1-8

Paso 2A: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-AG^1 ;

Paso 3A: desproteger dos grupos protectores de amino PG^1 y PG^2 ;

Paso 3A':

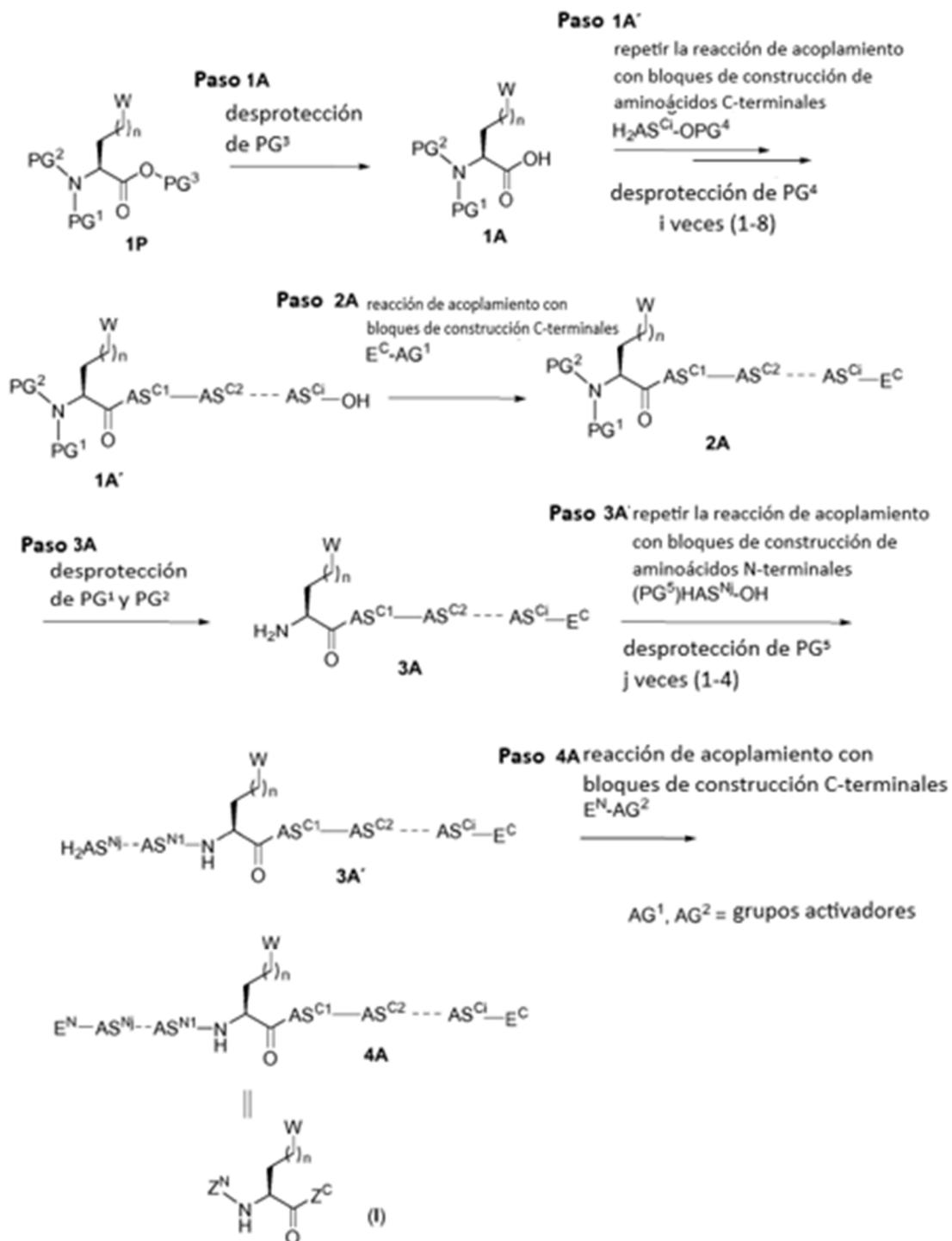
(d) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3A con un bloque de construcción de aminoácido N-terminal correspondiente $(PG^5)HAS^N-OH$;

(e) desproteger el grupo protector PG^5 ;

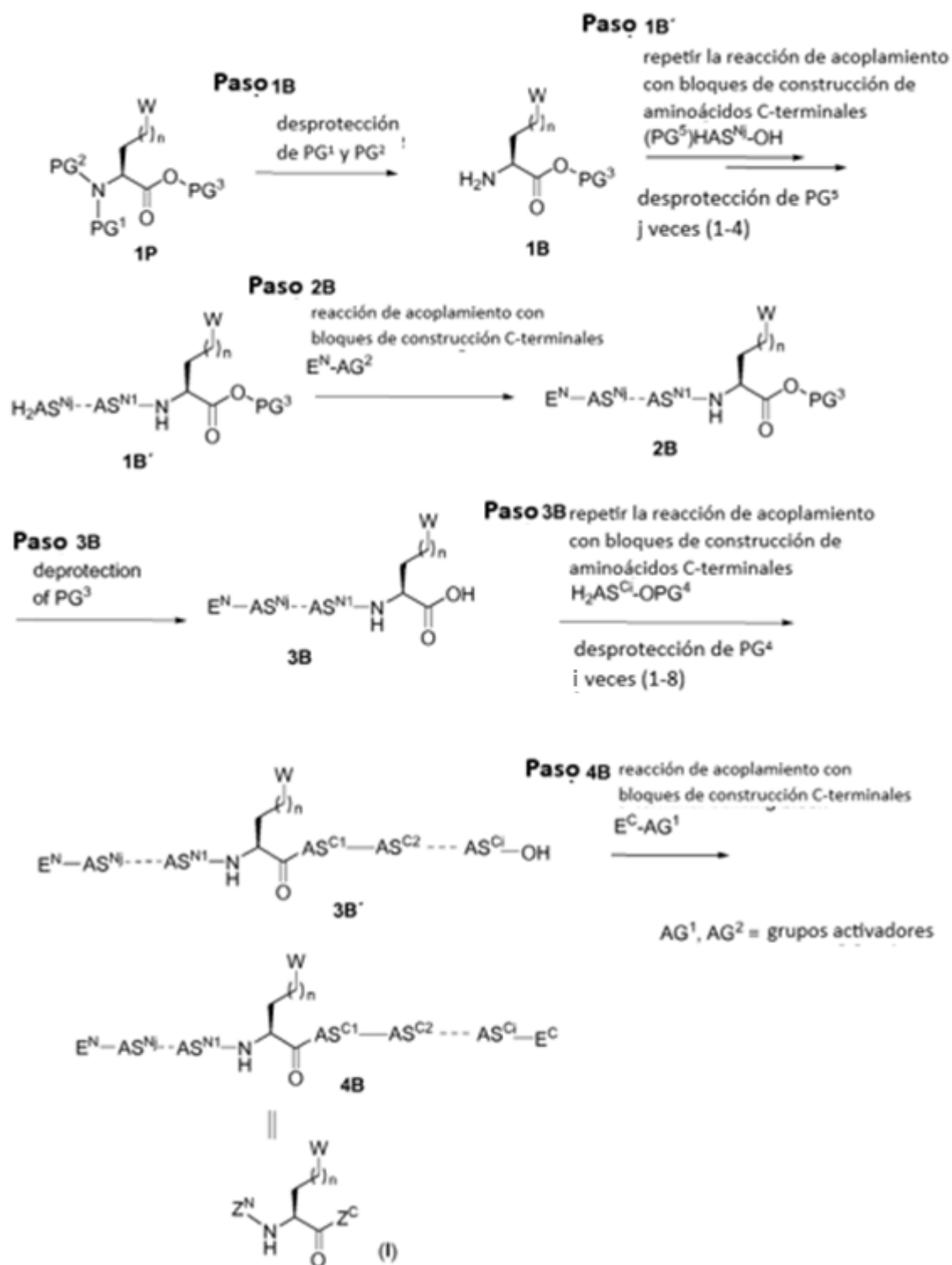
(f) repetir los pasos (a) y (b) j veces, donde j es 1-4.

Paso 4A: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG^2 ; para producir el compuesto de fórmula (I).

Esquema 1



Esquema 2



[0066] Como se muestra en el Esquema 2, un método alternativo para producir el compuesto de la presente invención comprende:

- 5 Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una cabeza explosiva química;
 Paso 1B: desproteger dos grupos protectores de amino PG¹ y PG²;
 Paso 2B: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG²;
 Paso 3B: desproteger un grupo protector de carboxilo PG³;
 10 Paso 4B: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-AG¹; para producir el compuesto de fórmula (I).

[0067] Opcionalmente, el Paso 1B' se lleva a cabo entre el paso 1B y el Paso 2B:
 El Paso 1B':

- 15 (a') realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1A con un bloque de construcción de aminoácido N-terminal correspondiente (PG⁵)HAS^{Ni}-OH;
 (b') desproteger el grupo protector PG⁵;
 (c') repetir los pasos (a) y (b) *j* veces, donde *j* es 1-4.

20 **[0068]** En otra opción, el Paso 3B' se lleva a cabo entre el paso 3B y el paso 4B:
 El Paso 3B':

- (d') realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3B con la construcción de un aminoácido C-terminal correspondiente bloquear H₂AS^{Cl}-OPG⁴;
 25 (e') desproteger el grupo protector PG⁴;
 (f') repetir los pasos (a) y (b) *i* veces, donde *i* es 1-8.

[0069] Por lo tanto, están disponibles los siguientes métodos:

30 1. Paso (0) - Paso 1B - Paso 1B' - Paso 2B - Paso 3B - Paso 4B:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una ojiva química;
 Paso 1B: desproteger dos grupos protectores de amino PG¹ y PG²;
 Paso 1B':

- 35 (a') realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1A con un bloque de construcción de aminoácidos N-terminal correspondiente (PG⁵)HAS^{Ni}-OH;
 (b') desproteger el grupo protector PG⁵;
 (c') repetir los pasos (a) y (b) *j* veces, donde *j* es 1-4;

Paso 2B: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG²;
 Paso 3B: desproteger un grupo protector de carboxilo PG³;
 Paso 4B: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-AG¹; para
 45 producir el compuesto de fórmula (I).

2. Paso (0) - Paso 1A - Paso 2A - Paso 3A - Paso 3A' - Paso 4A:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una ojiva química;
 Paso 1B: desproteger dos grupos protectores de amino PG¹ y PG²;
 50 Paso 2B: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG²;
 Paso 3B: desproteger un grupo protector de carboxilo PG³;
 Paso 3B':

- 55 (d') realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3B con un bloque de construcción de aminoácido C-terminal correspondiente H₂AS^{Cl}-OPG⁴;
 (e') desproteger el grupo protector PG⁴;
 (f') repetir los pasos (a) y (b) *i* veces, en los que *i* es 1-8;

Paso 4B: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-AG¹; para
 60 producir el compuesto de fórmula (I).

3. Paso (0) - Paso 1A - Paso 1A' - Paso 2A - Paso 3A - Paso 3A' - Paso 4A:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una ojiva química;
 Paso 1B: desproteger dos grupos protectores de amino PG¹ y PG²;
 Paso 1B':

- 65 (a') realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1A con un bloque de construcción de aminoácidos N-terminal correspondiente (PG⁵)HAS^{Ni}-OH;
 (b') desproteger el grupo protector PG⁵;
 (c') repetir los pasos (a) y (b) *j* veces, donde *j* es 1-4;

(a') realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1A con un bloque de construcción de aminoácidos N-terminal correspondiente (PG⁵)HAS^{Nj}-OH;

(b') desproteger el grupo protector PG⁵;

(c') repetir los pasos (a) y (b) *j* veces, donde *j* es 1-4;

Paso 2B: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG²;

Paso 3B: desproteger un grupo protector de carboxilo PG³;

Paso 3B':

(d') realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3B con un bloque de construcción de aminoácido C-terminal correspondiente H₂AS^{ci}-OPG⁴;

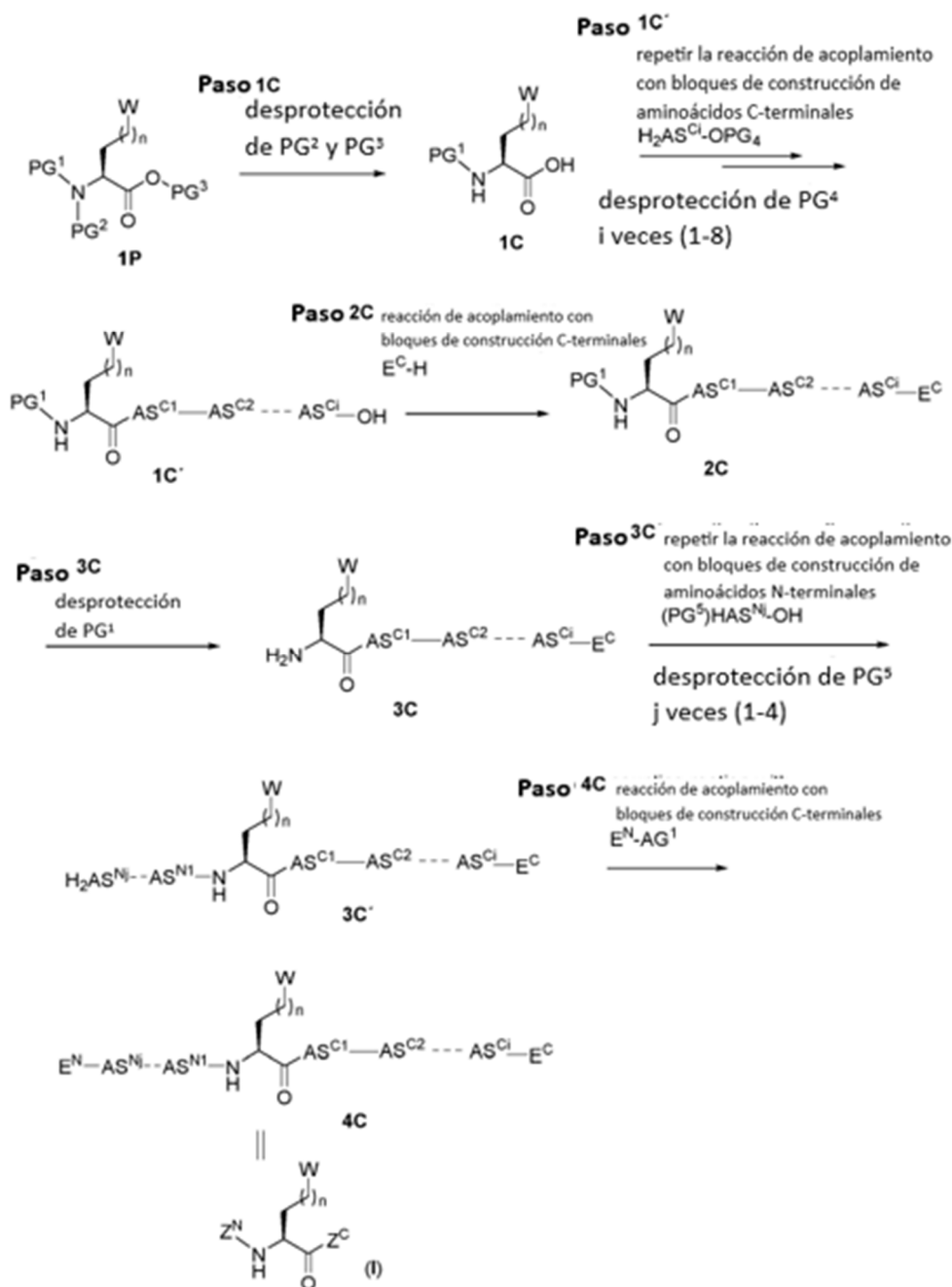
(e') desproteger el grupo protector PG⁴;

(f') repetir los pasos (a) y (b) *i* veces, en los que *i* es 1-8;

Paso 4B: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-AG¹; para producir el compuesto de fórmula (I).

[0070] En este documento, **AS^{ci}** representa uno de **AS^{C1}**, **AS^{C2}**, **AS^{C3}**, **AS^{C4}**, **AS^{C5}**, **AS^{C6}**, **AS^{C7}** y **AS^{C8}**. **AS^{Nj}** representa uno de **AS^{N1}**, **AS^{N2}**, **AS^{N3}** y **AS^{N4}**. **H₂AS^{ci}-OPG⁴** significa aminoácido que tiene un esqueleto AS^{ci} (uno de **AS^{C1}** - **AS^{C8}**) y un grupo amino libre (H₂N-) sin protección y un resto carboxilo protegido por el grupo PG⁴. **(PG⁵)HAS^{Nj}-OH** significa aminoácido que tiene un esqueleto AS^{Nj} (uno de **AS^{N1}** - **AS^{N4}**) y un grupo amino protegido por un grupo PG⁵ [(PG⁵)HN-] y ácido carboxílico libre desprotegido (-CO₂H).

Esquema 3



[0071] Como se muestra en el Esquema 3, el método de acuerdo con la presente invención para producir el compuesto de la presente 78 invención comprende:

- Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una cabeza nuclear química;
 - Paso 1C: desproteger un grupo protector de amino PG² y un grupo protector de carboxilo PG³;
 - Paso 2C: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-H;
 - Paso 3C: desproteger un grupo protector de amino PG¹;
 - Paso 4C: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG¹;
- para producir el compuesto de fórmula (I).

[0072] De acuerdo con la invención, el Paso 1C' se lleva a cabo entre el paso 1C y el Paso 2C: El Paso 1C':

- (a) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1C con un bloque de construcción de aminoácido C-terminal correspondiente H₂AS^{Cl}-OPG₄;
- (b) desproteger el grupo protector PG⁴;

(c) repetir los pasos (a) y (b) i veces, en los que i es 1-8.

[0073] Opcionalmente, el Paso 3C' se lleva a cabo entre el paso 3C y el paso 4C:
El Paso 3C':

- (d) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3C con un bloque de construcción de aminoácido N-terminal correspondiente (PG⁵)HAS^N-OH;
(e) desproteger el grupo protector PG⁵;
(f) repetir los pasos (a) y (b) j veces, donde j es 1-4.

[0074] Por lo tanto, se prefieren los siguientes métodos:

1. Paso (0) - Paso 1C - Paso 1C' - Paso 2C - Paso 3C - Paso 4C:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una ojiva química;
Paso 1C: desproteger un grupo protector de amino PG² y un grupo protector de carboxilo PG³;
Paso 1C':

- (a) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1C con un bloque de construcción de aminoácido C-terminal correspondiente H₂AS^C-OPG⁴;
(b) desproteger el grupo protector PG⁴;
(c) repetir los pasos (a) y (b) i veces, en los que i es 1-8;

Paso 2C: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-H;
Paso 3C: desproteger un grupo protector de amino PG¹;
Paso 4C: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG¹;
para producir el compuesto de fórmula (I).

También se describe aquí el siguiente método:

[0075] 2. Paso (0) - Paso 1C - Paso 2C - Paso 3C - Paso 3C' - Paso 4C:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una ojiva química;
Paso 1C: desproteger un grupo protector de amino PG² y un grupo protector de carboxilo PG³;
Paso 2C: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-H;
Paso 3C: desproteger un grupo protector de amino PG¹;
Paso 3C':

- (d) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3C con un bloque de construcción de aminoácido N-terminal correspondiente (PG⁵)HAS^N-OH;
(e) desproteger el grupo protector PG⁵;
(f) repetir los pasos (a) y (b) j veces, donde j es 1-4;

Paso 4C: realización de la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG¹; para producir el compuesto de fórmula (I).

[0076] 3. Paso (0) - Paso 1C - Paso 1C' - Paso 2C - Paso 3C - Paso 3C' - Paso 4C:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una cabeza nuclear química;
Paso 1C: desproteger un grupo protector de amino PG² y un grupo protector de carboxilo PG³;
Paso 1C':

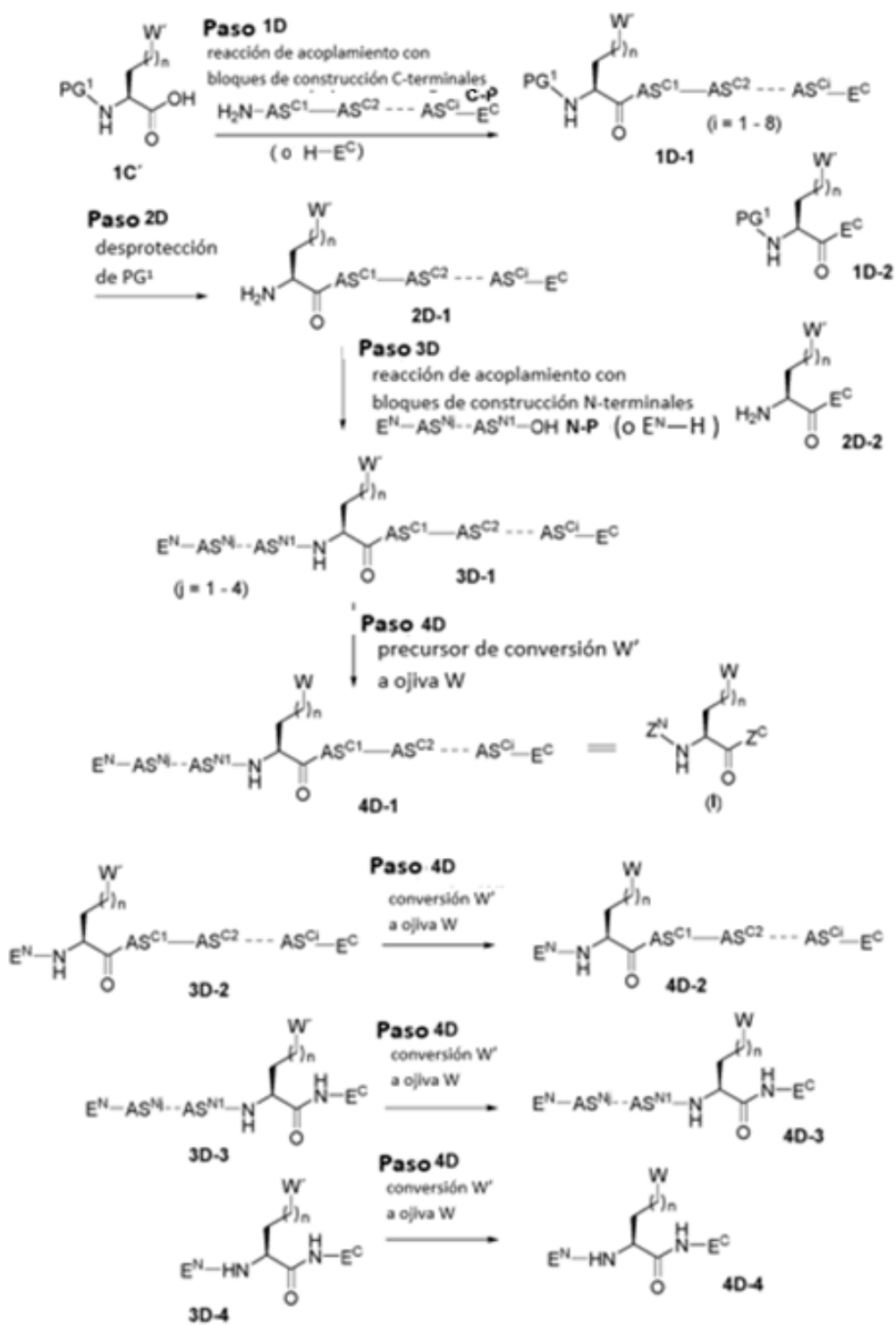
- (a) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1C con un bloque de construcción de aminoácido C-terminal correspondiente H₂AS^C-OPG⁴;
(b) desproteger el grupo protector PG⁴;
(c) repetir los pasos (a) y (b) i veces, donde i es 1-8

Paso 2C: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción E^C-H C-terminal;
Paso 3C: desproteger un grupo protector de amino PG¹;
Paso 3C':

- (d) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3C con un bloque de construcción de aminoácido N-terminal correspondiente (PG⁵)HAS^N-OH;
(e) desproteger el grupo protector PG⁵;
(f) repetir los pasos (a) y (b) j veces, donde j es 1-4.

Paso 4C: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG¹; para producir el compuesto de fórmula (I).

Esquema 4



[0077] Como se muestra en el Esquema 4, un método de acuerdo con la invención para producir el compuesto de la presente invención comprende:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido (1C') que tiene un precursor de ojiva química (W');
 Paso 1D: realizar la reacción de acoplamiento del aminoácido protegido (1C') con un bloque de construcción de péptido C-terminal (CP) o un bloque de construcción C-terminal (E^C-H) para obtener un compuesto 1D-1 o 1D-2;
 Paso 2D: desproteger un grupo protector de amino PG¹; para obtener un compuesto 2D-1 o 2D-2;
 Paso 3D: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto 2D-1 o 2D-2 con un bloque de construcción peptídico N-terminal (NP) o un bloque de construcción N-terminal (E^N-H);
 para obtener un compuesto 3D-1, 3D-2, 3D-3 o 3D-4;
 Paso 4D: convertir el precursor de la ojiva química (W') del compuesto 3D-1, 3D-2, 3D-3 o 3D-4 en una ojiva química (W) para producir un compuesto 4D-1, 4D-2, 4D-3, o 4D-4 como compuesto de fórmula (I).

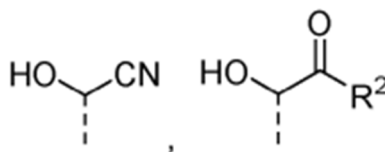
[0078] En este documento, AS^{Cl} representa uno de AS^{C1}, AS^{C2}, AS^{C3}, AS^{C4}, AS^{C5}, AS^{C6}, AS^{C7} y AS^{C8}. AS^{Ni} representa uno de AS^{N1}, AS^{N2}, AS^{N3} y AS^{N4}. H₂AS^{Cl}-OPG⁴ significa aminoácido que tiene un esqueleto AS^{Cl} (uno de AS^{C1} - AS^{C8}) y un grupo amino libre (H₂N-) sin protección y un resto carboxilo protegido por el grupo PG⁴. (PG⁵)HAS^{Ni}-OH significa aminoácido que tiene un esqueleto AS^{Ni} (uno de AS^{N1} - AS^{N4}) y un grupo amino protegido por un grupo PG⁵[(PG⁵)HN-] y ácido carboxílico libre desprotegido (-CO₂H).

[0079] En una ruta alternativa, primero se eliminan simultáneamente todos los grupos protectores PG¹ y PG² y PG³ y se reintroduce selectivamente el grupo protector PG¹.

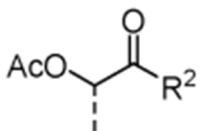
[0080] El término "grupos protectores" como se usa en el presente documento se refiere a los grupos protectores comúnmente usados en síntesis orgánica, preferiblemente para grupos amino y carboxilo. PG¹, PG² y PG⁵ son preferiblemente grupos protectores adecuados para grupos amino. PG³ y PG⁴ son preferiblemente grupos protectores adecuados para grupos carboxilo. Preferiblemente, PG¹, PG² y PG⁵ pueden seleccionarse del grupo que consiste o comprende: acetilo, benzoílo, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butilcarbonilo, tercbutiloxicarbonilo (Boc) y grupo fluorenilmetileno (Fmoc). PG³ y PG⁴ pueden seleccionarse del grupo que consiste en o comprende: metoxi, etoxi, isobutoxi, terc-butoxi, benciloxi; preferiblemente, grupo terc-butoxi.

[0081] El término "grupo activador" como se usa en el presente documento se refiere a los grupos activadores comúnmente usados en la síntesis de péptidos, preferiblemente para la activación del ácido carboxílico y promover la reacción de acoplamiento con el grupo amino del compuesto intermedio. AG¹ es un grupo activador de ácido carboxílico de aminoácido. Este grupo puede introducirse por reacción separada o por reacción in situ. Preferiblemente, AG¹ puede seleccionarse del grupo que consiste o comprende: haluros como -F, -Br, -Cl, -I, grupo anhídrido como -OCOCH₃, grupo N-oxi-benzotriazol y N-oxi-succinimida. Preferiblemente, AG¹ se introduce in situ y es bien conocido en la química de péptidos. Se puede utilizar cualquiera de los siguientes reactivos de acoplamiento para introducir el grupo activador AG¹: BOP, PyBOP, AOP, PyAOP, TBTU, EEDQ, ácido polifosfórico (PPA), DPPA, HATU, HOBt, HOAt, DCC, EDCI, BOP-Cl, TFFH, Brop, PyBrop y CIP.

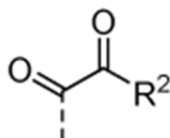
[0082] en el Esquema 4, el precursor de la ojiva química representa



o



o en el paso 4D, dicho precursor de la ojiva se convierte en la ojiva química correspondiente,



mediante el método de oxidación, preferentemente, usando peryodinano de Dess-Martin (DMP), ácido yodoxibenzoico (IBX), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en un disolvente polar, en particular en DMF como se describe en los ejemplos químicos.

[0083] Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) como medicina, así como a su uso en medicina. Se prefiere especialmente el uso como inhibidores de transglutaminasas.

[0084] Los compuestos de fórmula general (I) aquí descritos son especialmente adecuados para el tratamiento y profilaxis de enfermedades asociadas y/o provocadas por transglutaminasas.

[0085] TG1, TG3 y TG5 se expresan en la piel, los inhibidores de dichas enzimas se pueden usar para modular la actividad de la transglutaminasa para tratar ciertos trastornos de la piel o para influir en la estructura de la piel. Los inhibidores de TG6 pueden tratar enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por agregados de proteínas intracelulares o extracelulares entrecruzadas e insolubles.

[0086] La enfermedad celíaca, una intolerancia al gluten, está asociada con la transglutaminasa tisular (TG 2). Otro grupo muy importante de indicaciones de los inhibidores de la transglutaminasa tisular son los trastornos fibróticos. Los trastornos fibróticos se caracterizan por la acumulación de proteínas de matriz extracelular entrecruzadas. La nefropatía diabética, la fibrosis quística, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis renal, así como la fibrosis hepática pertenecen a los trastornos fibróticos más importantes que deben abordarse con los compuestos descritos.

[0087] Dado que el factor de coagulación sanguínea XIII (FXIII, F13) es el principal factor que influye en la maduración y acumulación de coágulos, la enzima se considera un objetivo adecuado para conseguir potencialmente una trombólisis más segura y eficaz.

[0088] Por tanto, otro aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos inventivos de fórmula general (I) para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurodegenerativas, trastornos fibróticos, enfermedades dermatológicas, cicatrización de heridas, y enfermedades inflamatorias.

[0089] En particular, el uso de los compuestos inventivos de fórmula general (I) para el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis, enfermedad celíaca, enfermedad de Duhring-Brocq, ataxia del gluten, fibrosis tisular, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, riñón fibrosis y nefropatía diabética, fibrosis hepática, trombosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cataratas, ictiosis, acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, candidiasis y otras enfermedades dependientes de transglutaminasa.

[0090] El término "enfermedades dependientes de transglutaminasa" comprende todas las enfermedades, disfunciones u otros deterioros de la salud, que son causados por o en relación con una disfunción, perturbación o hiperactividad de las transglutaminasas en el cuerpo. Alternativamente, podría ser beneficioso para ciertos pacientes en riesgo bloquear profilácticamente una transglutaminasa como FXIII, por ejemplo, en pacientes trombofílicos.

[0091] La idoneidad particular de los compuestos de la invención de la fórmula general (I) está relacionada con las propiedades estéricas y electrónicas que resultan de la estructura de la molécula. El grupo de ojivas electrofílicas parece ser una unidad esencial de los inhibidores reversibles de la transglutaminasa y, especialmente en combinación con cierto esqueleto peptidomimético, el esqueleto que contiene piridinona, los aminoácidos basados en prolina no naturales restringidos conformacionalmente y el esqueleto que contiene piperazina da como resultado potentes inhibidores de la transglutaminasa, especialmente, la transglutaminasa 2 y el factor de coagulación sanguínea XIII. La selectividad se obtiene implementando dichos componentes en posiciones seleccionadas dentro de la estructura.

[0092] Se sabe por la literatura sobre proteasas que ciertas ojivas forman complejos covalentes pero reversibles con el sitio activo cisteína o serina. Esto es particularmente relevante para proporcionar afinidad al objetivo mientras se forma un tiohemiacetal o un hemiacetal, respectivamente. Sorprendentemente, descubrimos que este principio es adecuado para los inhibidores de transglutaminasa. Las ojivas descubiertas deben colocarse en la orientación correcta reemplazando el antiguo sustrato glutamina.

[0093] La estructura posiciona la ojiva para que se forme el tiohemiacetal. en el ejemplo biológico B-1, se demuestra que los compuestos de la invención como inhibidores reversibles de TG inhiben eficazmente la actividad de los TG, especialmente TG2 y FXIII.

[0094] Además, también se ha demostrado que los compuestos de la invención como inhibidores de TG reversibles tienen menos toxicidad en comparación con el inhibidor de TG irreversible. en el ejemplo biológico B-2, la citotoxicidad de los inhibidores de transglutaminasa se evalúa con dos ensayos diferentes. Mientras que el inhibidor de TG irreversible Z006 es citotóxico a 125 mM, el compuesto inventivo E02 no muestra influencia sobre la proliferación celular o la actividad metabólica hasta 1 mM (concentración más alta medida). El inconveniente del inhibidor de TG irreversible es que la reacción inespecífica con objetivos no deseados puede causar efectos adversos graves y desencadenar ciertas respuestas inmunitarias. Además, se ha descrito el daño directo del tejido para compuestos o metabolitos de acción

irreversible. También la hapténización de proteínas por sustancias reactivas puede provocar una respuesta inmune. Muy a menudo, el hígado se ve afectado por tales efectos adversos.

[0095] Por lo tanto, es una ventaja técnica que el compuesto de la invención no tenga citotoxicidad en una contracción alta, es decir, en un rango mmolar.

[0096] Además, también se demuestra en el ejemplo B-3 que la inhibición de la transglutaminasa tisular utilizando el compuesto de la invención reduce la actividad transglutaminasa y reduce la acumulación de ECM. Estos resultados indican que el compuesto de la invención tiene un efecto antifibrótico sobre las células renales en las células epiteliales del túbulo proximal. Por lo tanto, se respalda que el compuesto de la invención es útil para el tratamiento de fibrosis tal como fibrosis tisular, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal y fibrosis hepática.

Descripción de las figuras

[0097]

Figura 1

A) Actividad transglutaminasa de homogeneizados de células NRK52E cultivadas a concentraciones de glucosa fisiológica (6 mM) e hiperglucémica (24 mM y 36 mM) en presencia del compuesto E06.
B) Deposición de proteína de matriz extracelular de células NRK52E cultivadas a concentraciones de glucosa fisiológica e hiperglucémica en presencia del compuesto E06.

Figura 2

A) Actividad transglutaminasa de homogeneizados de células NRK52E cultivadas a concentraciones de glucosa fisiológica (6 mM) e hiperglucémica (24 mM y 36 mM) en presencia del compuesto E22.
B) Deposición de proteína de matriz extracelular de células NRK52E cultivadas a concentraciones de glucosa fisiológicas e hiperglucémicas en presencia del compuesto E22.

Figura 3

A) Influencia dependiente de la dosis del compuesto E25 en la reducción de la firmeza máxima del coágulo (MCF) en comparación con el control (K).
B) Influencia dependiente de la dosis del compuesto E25 sobre la lisis del coágulo a los 60 minutos (LI₆₀) en presencia de 0,02% de t-PA.

Figura 4

A) Influencia dependiente de la dosis del compuesto E27 en la reducción de la firmeza máxima del coágulo (MCF) en comparación con el control (K).
B) Influencia dependiente de la dosis del compuesto E27 sobre la lisis del coágulo a los 60 minutos (LI₆₀) en presencia de 0,02% de t-PA.

Figura 5

Determinación de la reducción del crecimiento de neuritas por el agente antineoplásico nocodazol, el bloqueador de TG2 irreversible ZED1537 y el bloqueador de TG2 reversible **N01**. Se muestran los valores de extinción determinados para el extracto de neurita teñido.

Figura 6

A) Detección de huntingtina (htt) en un ensayo ELISA. Los pocillos de placas de microvaloración se recubrieron con extractos solubles en SDS y solubilizados en ácido fórmico de células N2a transfectadas con Htt - exon1 - 97Q cultivadas en presencia de inhibidor de TG2 E22 150 y 300 μM. Se usó el anticuerpo anti-Htt 1C2 (1:250, Millipore, MAB1574) como anticuerpo de detección, seguido de un protocolo ELISA convencional.
B) Detección de enlaces isopeptídicos en un ensayo ELISA. Los pocillos de placas de microvaloración se recubrieron con extractos solubles en SDS y solubilizados en ácido fórmico de células N2a transfectadas con Htt - exon1 - 97Q cultivadas en presencia de inhibidor de TG2 E22 150 y 300 μM. El anticuerpo A023 (1:200, Zedira) que reconoce el isopeptido N^ε-(γ-L-glutamyl)-L-lisina se usó como anticuerpo de detección, seguido de un protocolo ELISA convencional.

Figura 7

A) Actividad de transglutaminasa de homogeneizados de células BEAS-2B cultivadas en presencia de

0 - 200 μ M de E22 y estimuladas con LPS determinada por el kit de picoensayo de transglutaminasa tisular selectivo para TG2 (#M003, Zedira, Darmstadt, Alemania) según a las instrucciones del fabricante.

B) Deposición de proteína de matriz extracelular de homogeneizados de células BEAS-2B cultivadas en presencia de 0 - 200 μ M de **E22** y estimuladas con LPS medido por el ensayo de proteína DC (BioRad, #5000111).

Figura 8

A) Actividad de transglutaminasa de homogeneizados de células LX-2 cultivadas en placas de plástico estándar de 6 pocillos en presencia de 0 - 200 μ M de E22 determinada por el kit de picoensayo de transglutaminasa tisular selectivo para TG2 (#M003, Zedira, Darmstadt, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

B) Deposición de proteína de matriz extracelular de homogeneizados de células LX-2 cultivadas en placas de plástico estándar de 6 pocillos en presencia de 0 - 200 μ M de E22 medido por el ensayo de proteína DC (BioRad, #5000111).

Ejemplos

[0098] Las siguientes abreviaturas utilizadas en los ejemplos tienen el siguiente significado.

DMAP: 4-(Dimetilamino)-piridina

TEA: Trietilamina

DMF: Dimetilformamida

DIPEA: N-Etildisopropilamina

TFA: Ácido trifluoroacético

EtOAc Acetato de etilo

HATU hexafluorofosfato de 3-óxido 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

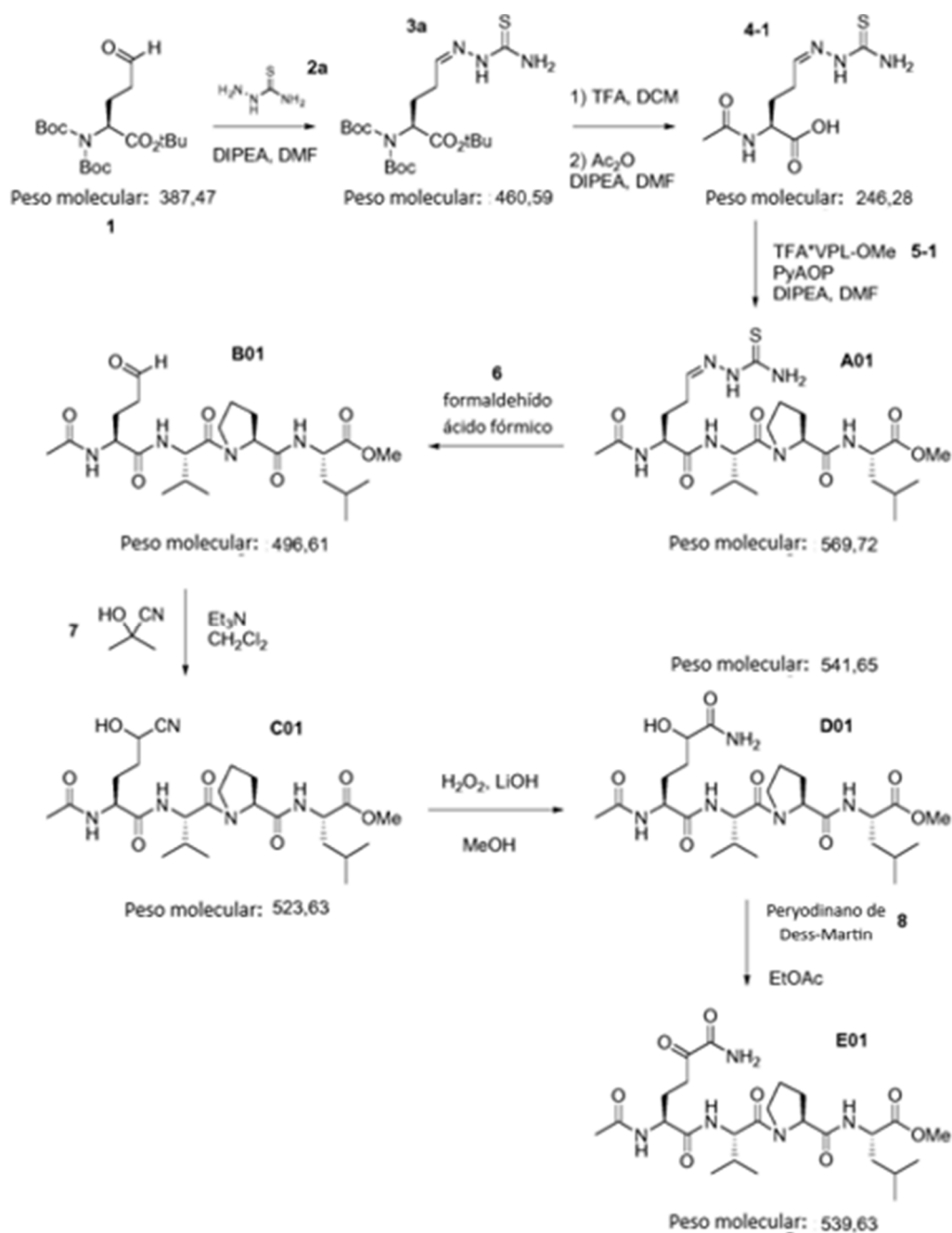
PyAOP hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio

Ejemplos químicos

[0099] Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención con compuestos seleccionados sin limitar el alcance de protección del presente derecho de propiedad intelectual sobre estos ejemplos concretos.

Ejemplo 1. Preparación del compuesto E01

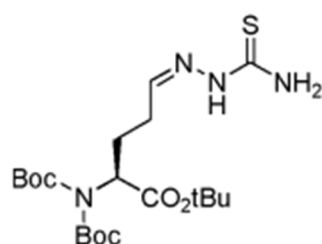
[0100]



[0101] La síntesis se adaptó de Venkatraman, S. et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 6074-6086. La química de la tiosemicabazona y la química del grupo de protección se realizó de acuerdo con el conocimiento básico de la literatura.

1.1 Preparación del compuesto 3a

[0102]



(*S,Z*)-*tert*-butil 2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(2-carbamotioilhidrazono)pentanoato

Fórmula química: $C_{20}H_{36}N_4O_6S$

Masa exacta: 460,24

Peso molecular: 460,59

5

10

[0103] Se disolvieron 3,14 g (8,10 mmol) del aldehído (*S*)-*tert*-butil 2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoato 1 en 10 ml de DMF. Se añadieron 738 mg (1 eq) de tiosemicarbazida **2a** y 1,42 ml (1 eq) de DIPEA y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó dos veces con solución de $NaHCO_3$ (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se usó sin purificación adicional.

Rendimiento: 4,18 g, >100 %

ESI-MS: 461,2 $[M+H]^+$

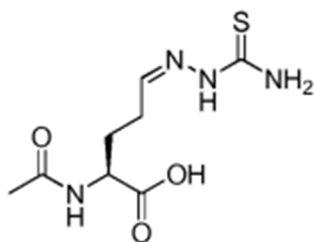
15

1.2 Preparación del compuesto 4-1

[0104]

20

25



Ácido (*S,Z*)-acetamido-5-(2-carbamotioilhidrazono)pentanoico

Fórmula química: $C_8H_{14}N_4O_3S$

Masa exacta: 246,08

Peso molecular: 246,29

30

35

[0105] Se disolvieron 4,18 g (~8,10 mmol) de tiosemicarbazona **3a** sin tratar en 20 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 10 ml de DMF. Se añadieron 1,26 ml (1 eq) de DIPEA y 683 μ l (1 eq) de AC_2O y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 1,01 g, 51 %

ESI-MS: 247,3 $[M+H]^+$

40

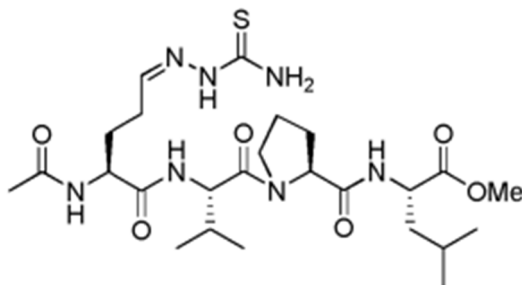
1.3 Preparación del compuesto A01

[0106]

45

50

55



(*S*)-metil 2-(((*S*)-1-((*S*)-2-((*S,Z*)-2-acetamido-5-(2-carbamotioilhidrazono)pentanoato-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato

Fórmula química: $C_{25}H_{43}N_7O_6S$

Masa exacta: 569,30

Peso molecular: 569,72

60

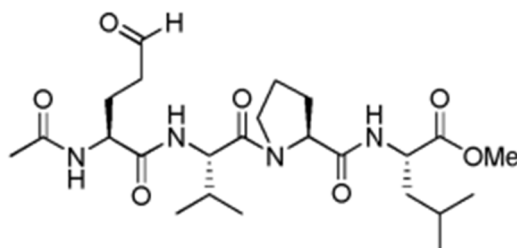
65

[0107] Se disolvieron 400 mg (1,62 mmol) de la tiosemicarbazona **4-1** en 5 ml de DMF. Se añadieron 847 mg (1 eq) de PyAOP, 555 mg (1 eq) del tripéptido H-VPL-OMe **5-1** y 467 μ l (3,25 mmol, 2 eq) de DIPEA y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 309 mg, 33 %
ESI-MS: 570,5 [M+H]⁺

1.4 Preparación del compuesto B01

[0108]



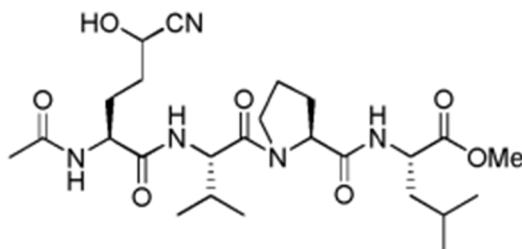
(S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S,Z)-2-acetamido-5-oxopentanamido-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato
Fórmula química: C₂₄H₄₀N₄O₇
Masa exacta: 496,29
Peso molecular: 496,60

[0109] Se disolvieron 413 mg (0,73 mmol) de la tiosemicarbazona **A01** en 1 ml de ácido fórmico (50 %) y 4 ml de formaldehído (37 %) (**6**). La solución se agitó a 40 °C durante 1 h y se purificó por CLAR.

Rendimiento: 205 mg, 57 %
ESI-MS: 497,4 [M+H]⁺

1.5 Preparación del compuesto C01

[0110]



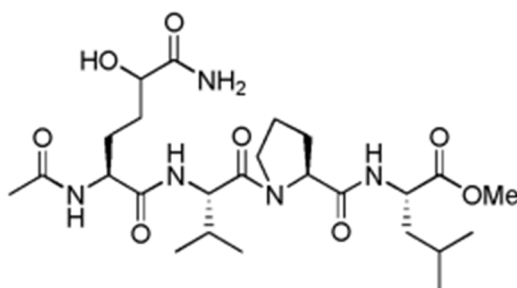
(2S)-metil 2-((2S)-1-((2S)-2-((2S)-2-acetamido-5-ciano-5-hidroxipentanamido)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato
Fórmula química: C₂₅H₄₁N₅O₇
Masa exacta: 523,30
Peso molecular: 523,62

[0111] Se disolvieron 307 mg (0,62 mmol) del aldehído **B01** en 10 ml de DCM bajo argón. Se añadieron 103 µl (0,74 mmol) de NEt₃ y 117 µl (1,28 mmol, 2,1 eq) de acetanacianohidrina **7** y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 172 mg, 53 %
ESI-MS: 524,5 [M+H]⁺

1.6 Preparación del compuesto D01

[0112]



(2S)-metil 2-((2S)-1-((2S)-2-((2S)-2-acetamido-6-amino-5-hidroxi-6-oxohexanamido-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato

Fórmula química: $C_{25}H_{43}N_5O_8$

Masa exacta: 541,31

Peso molecular: 541,64

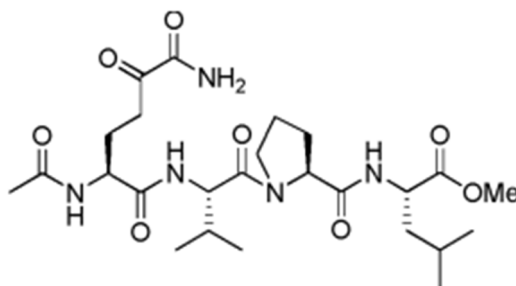
[0113] Se disolvieron 172 mg (0,33 mmol) de la cianohidrina **C01** en 3 ml de MeOH. A 0 °C, se añadieron 16,5 mg (0,39 mmol, 1,2 eq) de LiOH·H₂O. Después de la adición gota a gota de 133 µl (3,29 mmol, 10 eq) de H₂O₂ (35 %), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se purificó por CLAR.

Rendimiento: 40 mg, 23 %

ESI-MS: 542,5 [M+H]⁺

1.7 Preparación del compuesto E01

[0114]



(2S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-acetamido-6-amino-5,6-dioxohexanamido-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato

Fórmula química: $C_{25}H_{41}N_5O_8$

Masa exacta: 539,30

Peso molecular: 539,62

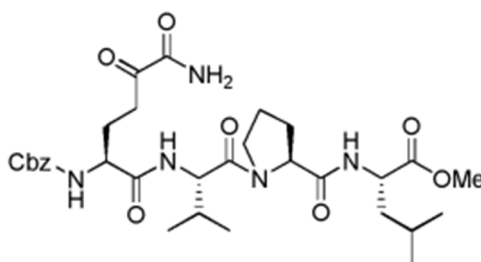
[0115] Se disolvieron 18,0 mg (33,2 µmol) de la hidroxiamida **D01** en 2 ml de EtOAc. Se añadieron 22,6 mg (53,2 µmol, 1,6 eq) de peryodinano de Dess-Martin (DMP) en tres porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 11 mg, 61 %

ESI-MS: 540,5 [M+H]⁺

Ejemplo 2. Preparación del compuesto E02

[0116]



(S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S)-6-amino-2-(benziloxicarbonilamino)-5,6-dioxohexanamido-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato

Fórmula química: $C_{31}H_{45}N_5O_9$

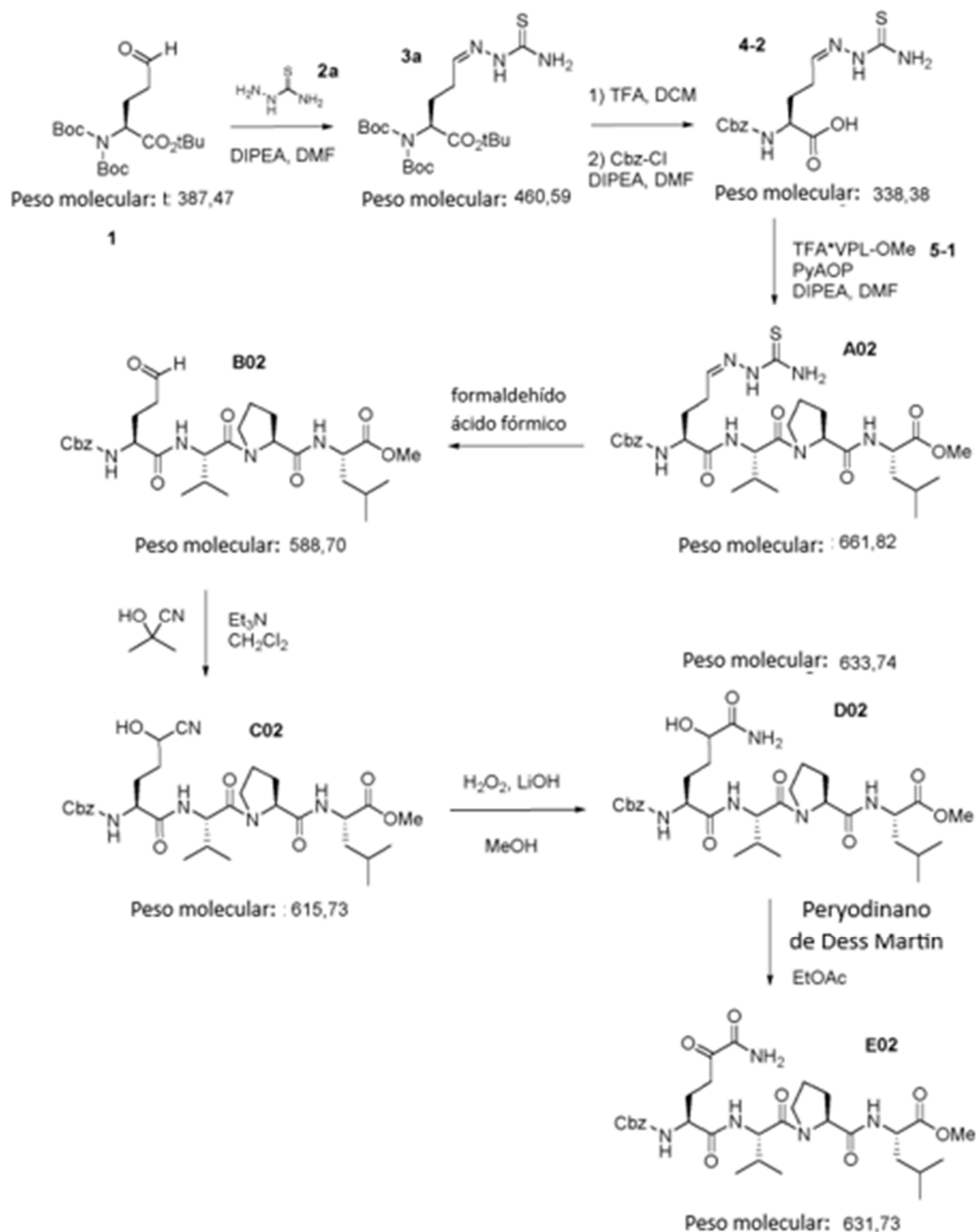
Masa exacta: 631,32

Peso molecular: 631,72

[0117] La síntesis de **E02** se realizó según el ejemplo 1, utilizando cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) en lugar de AC_2O (ver compuesto 4-1).

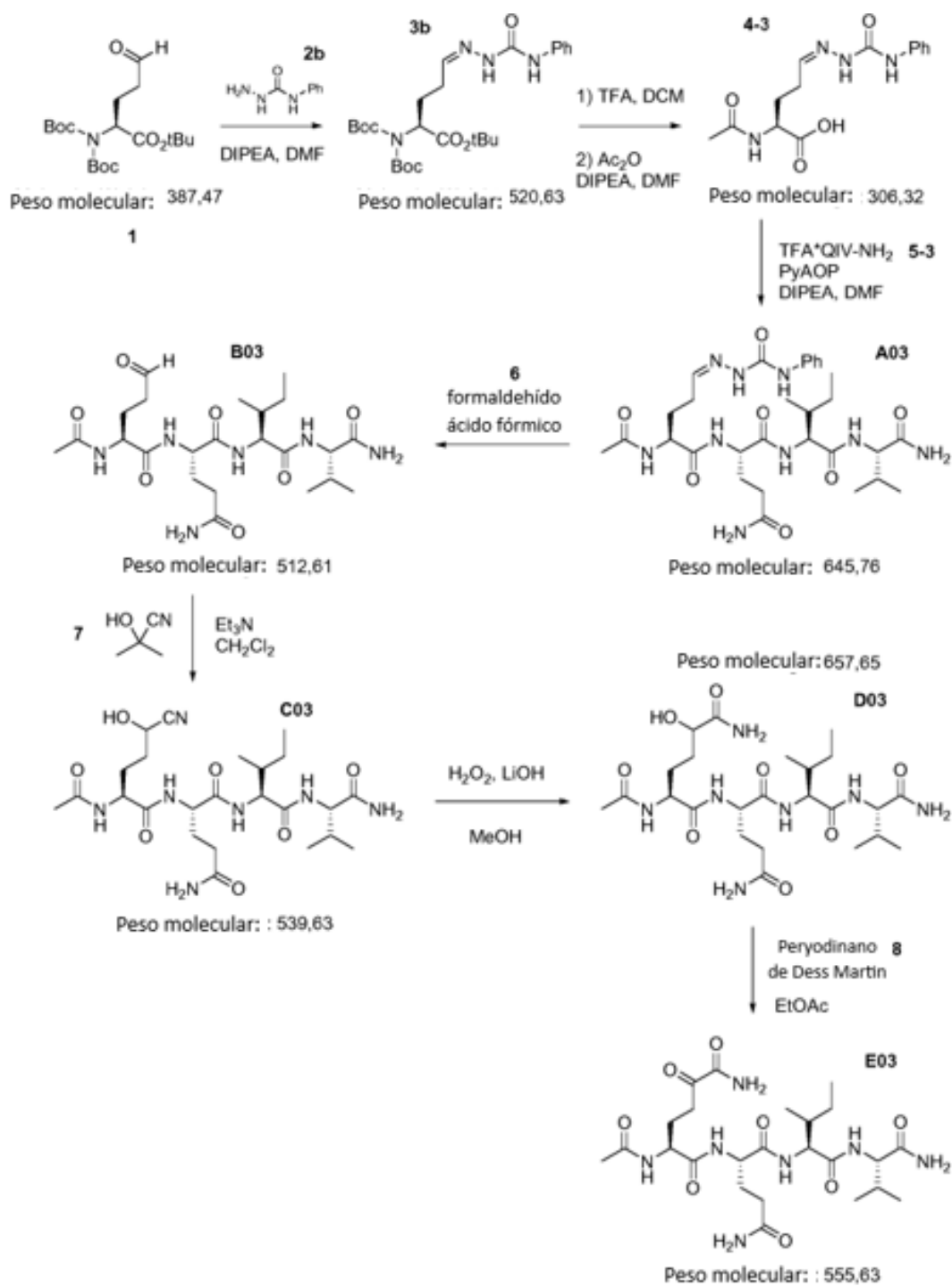
Rendimiento: 16 mg, 57 % (último paso)

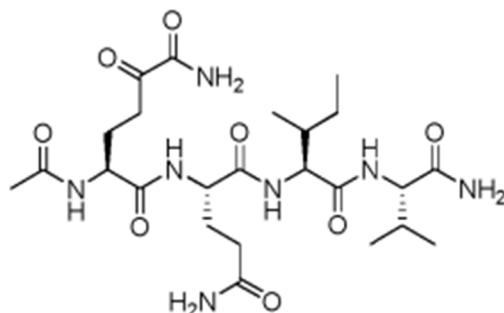
ESI-MS: 632,4 $[M+H]^+$



Ejemplo 3. Preparación del compuesto E03

[0118]



Compuesto E03

(S)-2-acetamido-*N'*-((S)-5-amino-1-((2S,3R)-1-((S)-1-amino-3-metil-1-Oxobutan-2-ilamino-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1,5-dioxopentan-2-il)-5-oxohexanediamida

Fórmula química: C₂₄H₄₁N₇O₈

Masa exacta: 555,30

Peso molecular: 555,62

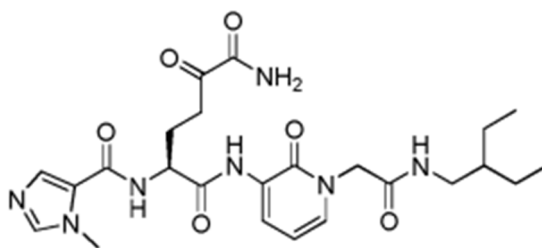
[0119] La síntesis del Compuesto **E03** se realizó según el ejemplo 1, utilizando 4-fenilsemicarbazida 2b en lugar de tiosemicarbacida (ver compuesto **3a**) y el tripéptido H-QIV-NH₂ (compuesto **5-3**) en lugar de H-VPL-OMe (compuesto **5-1**) (ver compuesto **A01**)

Rendimiento: 14 mg, 49 % (último paso)

ESI-MS: 556,4 [M+H]⁺

Ejemplo 4. Preparación del compuesto E04

[0120]

Compuesto E04

(S)-*N'*-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanediamida

Fórmula química: C₂₄H₃₃N₇O₆

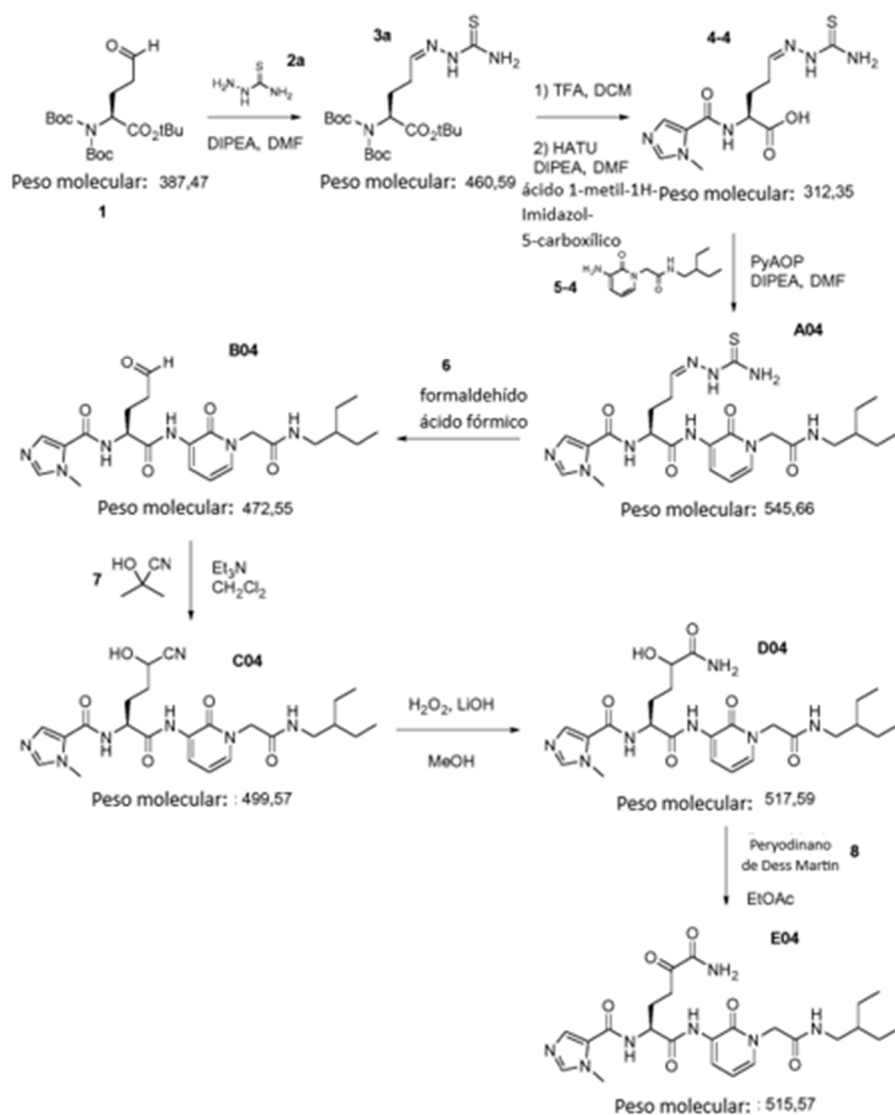
Masa exacta: 515,25

Peso molecular: 515,56

[0121] La síntesis del Compuesto **E04** se realizó según el ejemplo 1, usando ácido 1-Metil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de AC₂O (ver Compuesto **4-1**) y 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida (**5-4**) en lugar de H-VPL-OMe (**5-1**) (ver Compuesto **A01**)

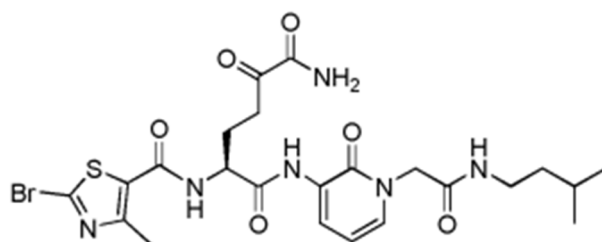
Rendimiento: 10 mg, 43 % (último paso)

ESI-MS: 516,4 [M+H]⁺



Ejemplo 5. Preparación del compuesto E05

[0122]



(S)-2-(2-bromo)-4-metiltiazol-5-carboxamido)-N'-1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanediamida

Fórmula química: C₂₃H₂₉BrN₆O₆S

Masa exacta: 596,11

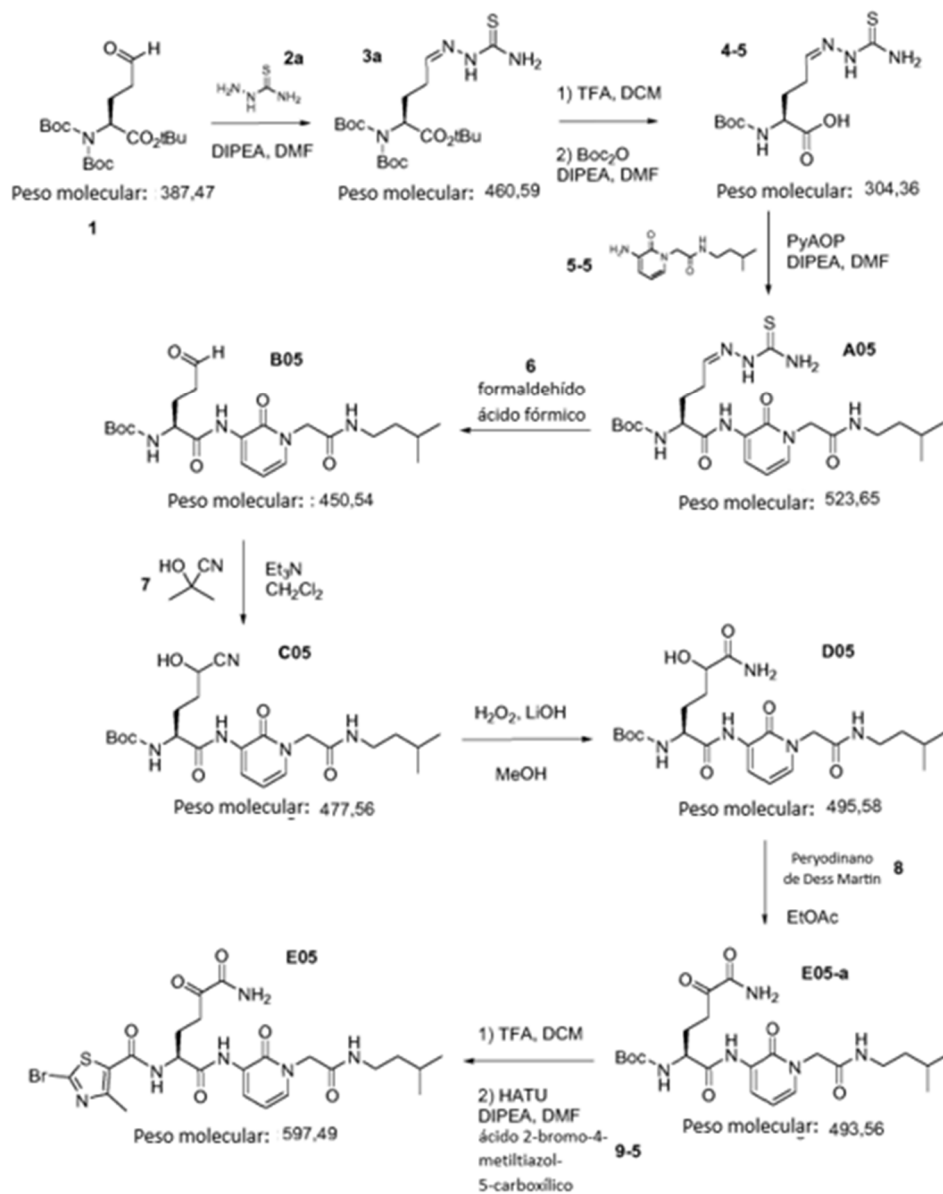
Peso molecular: 597,48

[0123] La síntesis del Compuesto E05 se realizó de acuerdo con el ejemplo 1, usando dicarbonato de di-terc-butilo (BoC₂O) en lugar de AC₂O (ver Compuesto 4-1) y 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-yl)-N-isopentilacetamida (compuesto 5-5) en lugar de H-VPL-OMe (ver compuesto 5-1). Además, se introdujo ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico

(compuesto 9-5) en el último paso según los métodos estándar de acoplamiento de péptidos.

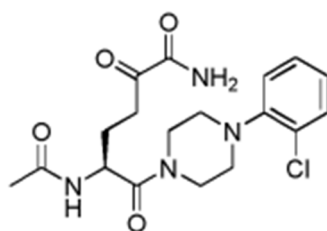
Rendimiento: 15 mg, 72 % (último paso)

ESI-MS: 597,3 [M+H]⁺



Ejemplo 6. Preparación del compuesto E06

[0124]



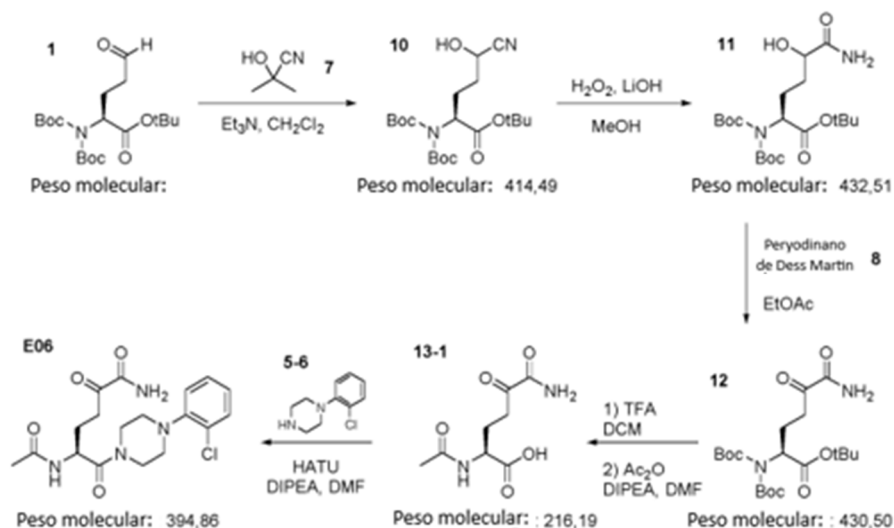
(S)-5-acetamido-6-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-2,6-dioxohexanamida
Fórmula química: C₁₈H₂₃ClN₄O₄

Masa exacta: 394,14
Peso molecular: 394,85

[0125] La síntesis del compuesto **E06** se realizó según el ejemplo 1, usando 1-(2-clorofenil)piperazina (compuesto 5-6) en lugar de H-VPL-OMe (compuesto 5-1). Además, la secuencia se ajustó introduciendo primero el resto α -cetoamida, seguido de la modificación del extremo N-terminal y el acoplamiento del esqueleto.

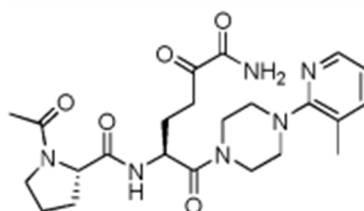
Rendimiento: 19 mg, 64 % (último paso)

ESI-MS: 395,3 [M+H]⁺



Ejemplo 7. Preparación del compuesto E07

[0126]



(S)-acetil-N-((S)-6-amino-1-(4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1,5,6-trioxohexan-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

Fórmula química: C₂₃H₃₂N₆O₅

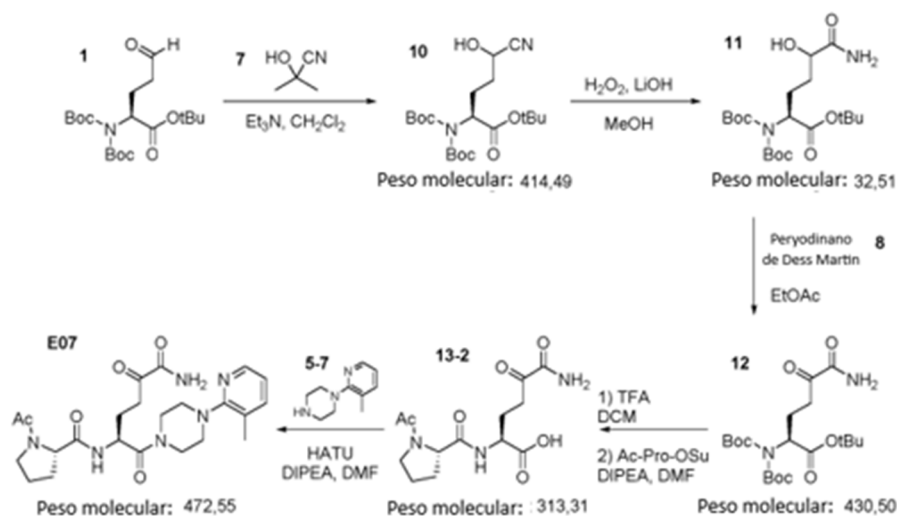
Masa exacta: 472,24

Peso molecular: 472,54

[0127] La síntesis del compuesto **E07** se realizó según el ejemplo 6, usando Ac-Pro-OSu en lugar de AC₂O y 1-(3-metilpiridin-2-il)piperazina (compuesto 5-7) en lugar de 1-(2-clorofenil)piperazina (compuesto 5-6).

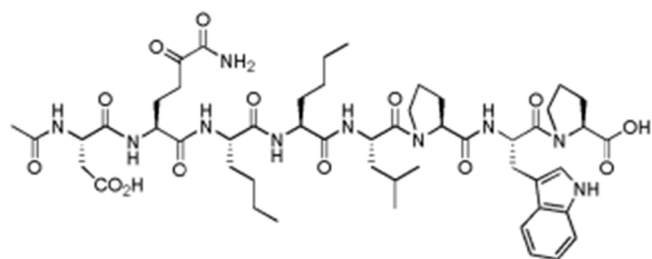
Rendimiento: 11 mg, 52% (último paso)

ESI-MS: 473,4 [M+H]⁺



Ejemplo 8. Preparación del compuesto E08

[0128]



ácido (S)-1-((S)-2-((S)-1-((4S,7S,10S,13S,16S)-7-(4-amino-3,4-dioxobutyl)-10,13-dibutyl-4-(carboximetil)-18-metil-2,5,8,11,14-pentaoxo-3,6,9,12,15-Pentaazonadecanecabonil)pirrolidina-2-carboxamido)-3-(1H-indol-3-Il)propanoil)pirrolidina-2-carboxílico

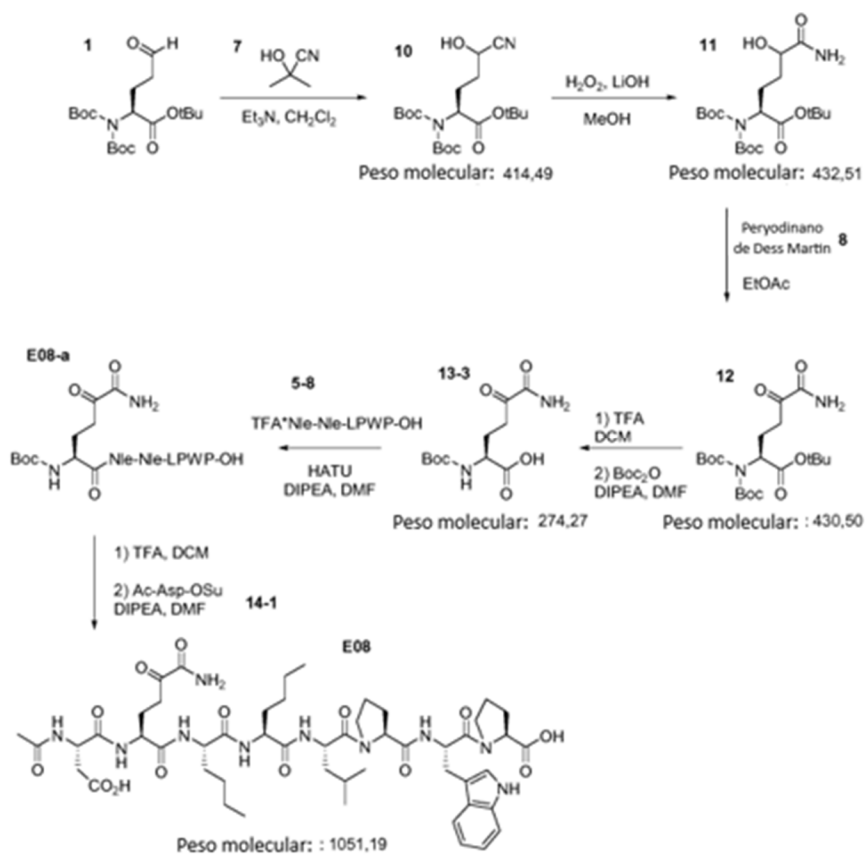
Fórmula química: $C_{51}H_{74}N_{10}O_{14}$

Masa exacta: 1050,54

Peso molecular: 1051,19

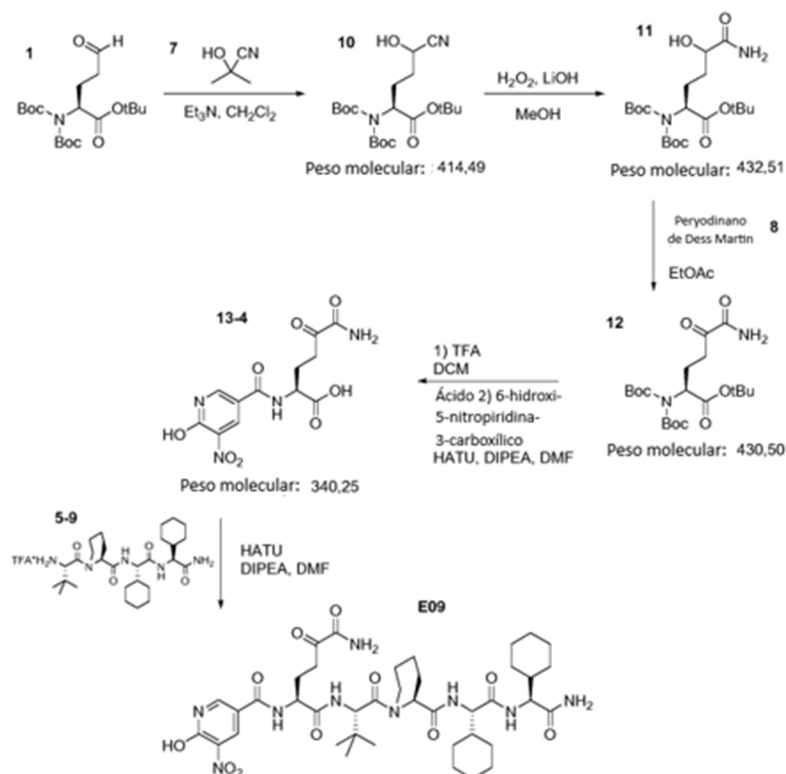
[0129] La síntesis del compuesto **E08** se realizó según el ejemplo 6, utilizando Ac-Asp-OSu (14-1) en lugar de AC₂O (a través del intermedio Boc) y H-Nle-Nle-LPWP-OH (compuesto 5-8) en lugar de 1-(2-clorofenil)piperazina (compuesto 5-6).

Rendimiento: 8 mg, 29 % (último paso) ESI-MS: 1051,7 [M+H]⁺



Ejemplo 9. Preparación del compuesto E09

[0130]



(S)-N'-((S)-1-((R)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-il)3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-2-(6-hidroxi-5-nitronicotinamido)-5-oxohexanediamida

Fórmula química: C₄₀H₅₉N₉O₁₁

Masa exacta: 841,43

Peso molecular: 841,95

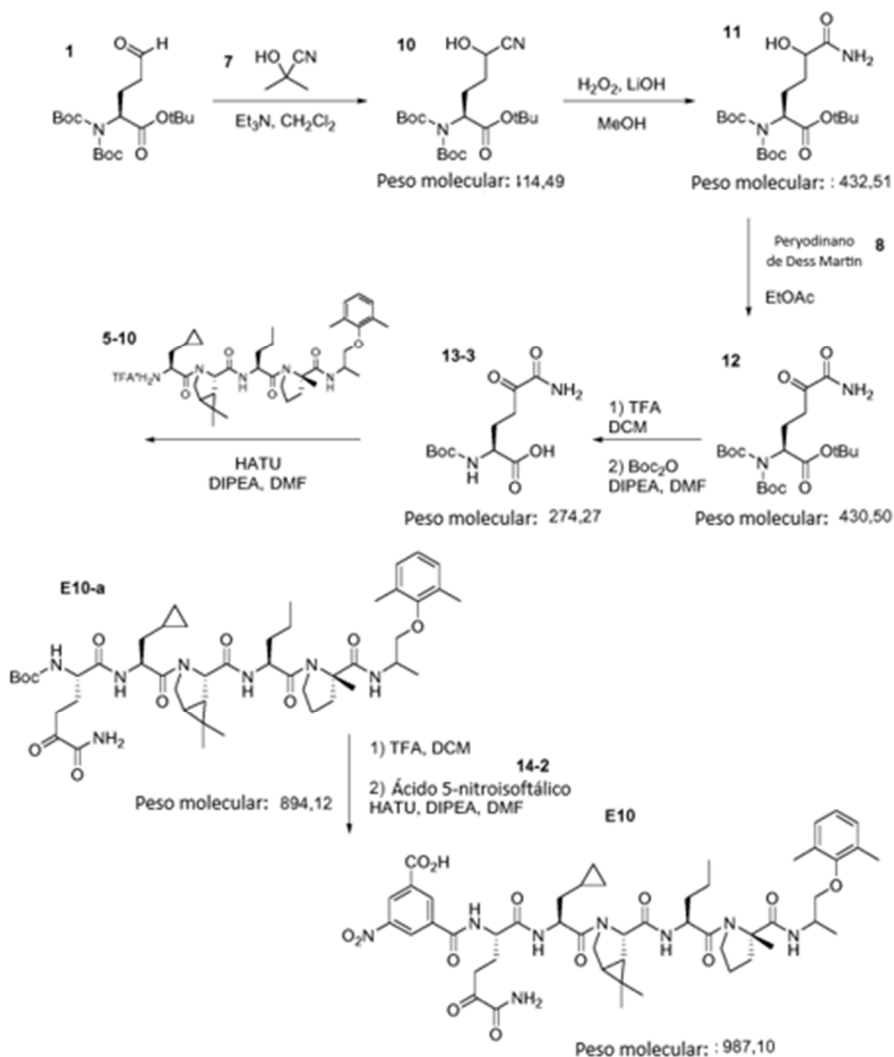
[0131] La síntesis del compuesto E09 se realizó según el Ejemplo 6, utilizando ácido 6-hidroxi-5-nitropiridina-3-carboxílico (compuesto 13-4) en lugar de AC₂O y (R)-N-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)piperidina-2-carboxamida (compuesto 5-9) en lugar de 1-(2-clorofenil)piperazina (compuesto 5-6).

Rendimiento: 13 mg, 40 % (último paso)

ESI-MS: 842,6 [M+H]⁺

Ejemplo 10. Preparación del compuesto E10

[0132]



Ácido 3-((2S)-6-amino-1-((2S)-3-ciclopropil-1-((1R,2S)-2-((2S)-1-((2S)-2-(1-(2,6-dimetilfenoxi)propan-2-ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)-1-oxopentan-2-ilcarbamoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-1,5,6-triohexan-2-ilcarbamoil)-5-nitrobenzoico

Fórmula química: C₅₀H₆₆N₈O₁₃

Masa exacta: 986,47

Peso molecular: 987,10

[0133] La síntesis del compuesto **E10** se realizó según el Ejemplo 6, usando ácido 5-nitroisoftálico (compuestos 14-2) en lugar de AC_2O (a través del intermedio Boc) y (1R,2S)-3-((S)-2-amino-3-ciclopropilpropanoil)-N-((2S)-1-((2S)-2-(1-(2,6-dimetilfenoxi)propan-2-ilcarbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-il)-1-oxopentán-2-il)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida (compuesto 5-10) en lugar de 1-(2-clorofenil)piperazina (compuesto 5-6).

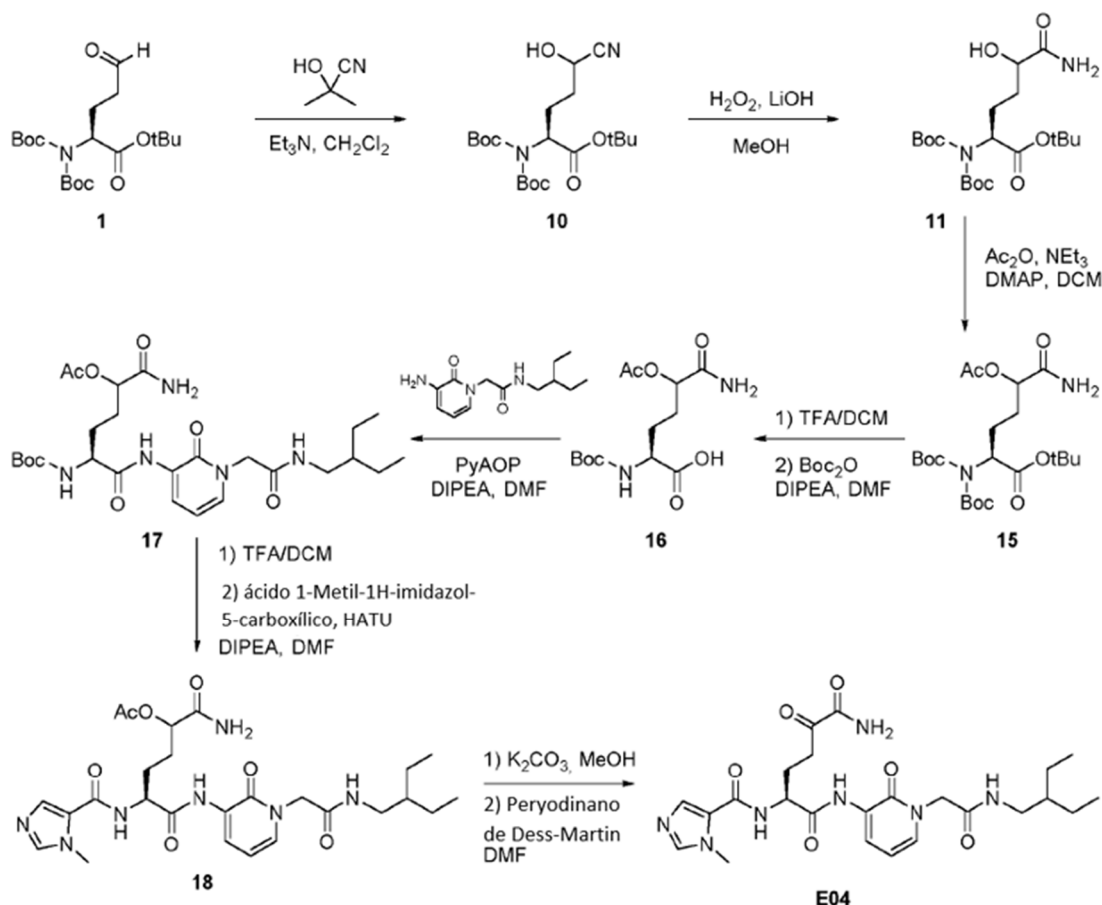
Rendimiento: 6 mg, 27 % (último paso)

ESI-MS: 987,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 11. Preparación del compuesto E04 por vía de la cinanohidrina

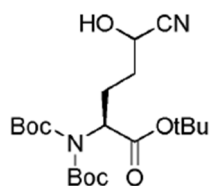
[0134]

Ruta de cianohidrina



11.1 Preparación del compuesto 10

[0135]



(2S)-*tert*-butil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-ciano-5-hidroxipentanoato

Fórmula química: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$

Masa exacta: 414,24

Peso molecular: 414,49

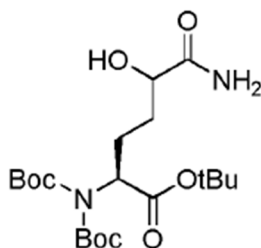
[0136] Se disolvieron 15,0 g (38,7 mmol) del aldehído (S)-*tert*-butil 2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoato 1 en 150 ml de DCM . Se añadieron 6,42 ml (46,3 mmol) de trimetilamina y 7,37 ml (79,9 mmol) de cianohidrina de acetona

y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó dos veces con cada solución de ácido cítrico (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash.

5 Rendimiento: 16,2 g, >100 %
ESI-MS: 437,6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

11.2 Preparación del compuesto 11

10 [0137]



(2S)-*tert*-butil 6-amino-2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxi-6-oxohexanoato

Fórmula química: $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$

Masa exacta: 432,25

Peso molecular: 432,51

25

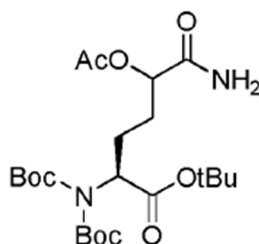
[0138] Se disolvieron 16,2 g (~38,6 mmol) de cianohidrina 10 en 95 ml de MeOH a 4 °C y se añadieron 1,91 g (45,5 mmol) de monohidrato de hidróxido de litio. Se añadieron gota a gota 18,6 ml de peróxido de hidrógeno (35 %) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de inactivar con solución de tiosulfato de sodio (5 %). La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash.

30

Rendimiento: 8,61 g, 52 %
ESI-MS: 455,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

35 11.3 Preparación del compuesto 15

[0139]



(2S)-*tert*-butil 5-acetoxi-6-amino-2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-oxohexanoato

Fórmula química: $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9$

Masa exacta: 474,26

Peso molecular: 474,55

50

[0140] Se disolvieron 8,61 g (19,9 mmol) de hidroxiamida 10 en 55 ml de DCM. Se añadieron 3,45 ml (24,9 mmol), 1,91 g (45,5 mmol) de trimetilamina, 2,12 ml de anhídrido acético y 62 mg (0,50 mmol) de DMAP y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de lavar con agua y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se evaporó. El producto precipita de la solución de MTBE mediante la adición de hexano.

55

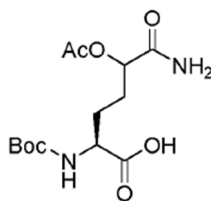
Rendimiento: 8,08 g, 86 %
ESI-MS: 475,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

60

11.4 Preparación del compuesto 16

[0141]

65



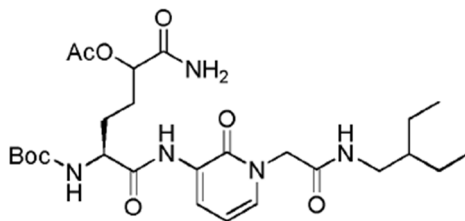
Ácido (2S)-5-acetoxi-6-amino-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-oxohexanoico
 Fórmula química: C₁₃H₂₂N₂O₇
 Masa exacta: 318,14
 Peso molecular: 318,32

[0142] Se disolvieron 8,08 g (17,0 mmol) de **15** en 140 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 40 ml de DMF. Se añadieron 5,80 ml (2 eq) de DIPEA y 4,55 g (20,4 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 20 ml de DMF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en 80 ml de EtOAc. Después de la extracción con solución de NaHCO₃ (1,05 eq en agua), el producto precipita de la fase acuosa mediante la adición de 1.5 eq de ácido cítrico.

Rendimiento: 1,64 g, 30 %
 ESI-MS: 319,4 [M+H]⁺

11.5 Preparación del compuesto 17

[0143]



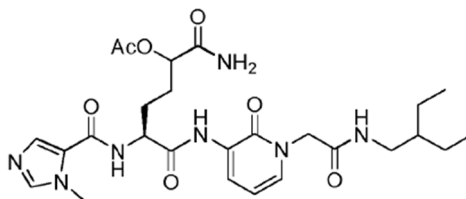
(5S)-1-amino-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,6-dioxohexan-2-il acetato
 Fórmula química: C₂₆H₄₁N₅O₈
 Masa exacta: 551,30
 Peso molecular: 551,62

[0144] 1,64 g (5,15 mmol) de **16**, 2,68 g (1 eq) PyAOP y 1,29 g (1 eq) de 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida se disolvieron en 15 ml de DMF y 1,75 ml de DIPEA y se agitaron a 45 °C durante la noche. El disolvente se evaporó; el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de ácido cítrico (10 %), solución de NaHCO₃ (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto precipita de la solución de iPrOH mediante la adición de MTBE.

Rendimiento: 2,71 g, 95 %
 ESI-MS: 552,4 [M+H]⁺

11.6 Preparación del compuesto 18

[0145]



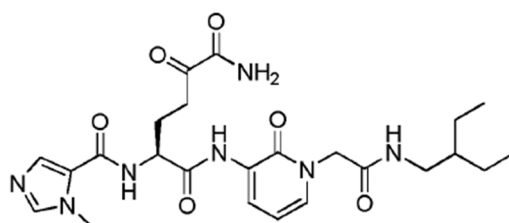
(5S)-1-amino-6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-1,6-dioxohexan-2-il acetato
 Fórmula química: C₂₆H₃₇N₇O₇
 Masa exacta: 559,28
 Peso molecular: 559,61

[0146] Se disolvieron 300 mg (0,54 mmol) de **17** en 140 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en 4 ml de DMF. Se añadieron 68,6 mg (1 eq) de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico, 207 mg (1 eq) de HATU y 370 μ l (4 eq) de DIPEA y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 241 mg, 79 %
ESI-MS: 560,5 [M+H]⁺

11.7 Preparación del compuesto E04

[0147]



(S)-N'-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida
Fórmula química: C₂₄H₃₃N₇O₆
Masa exacta: 515,25
Peso molecular: 515,56

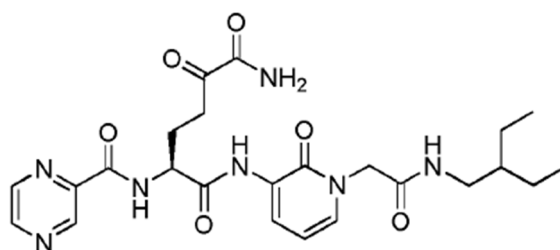
[0148] Se disolvieron 240 mg (0,43 mmol) de **18** en 5 ml de MeOH. Se añadieron 89,8 mg (1,5 eq) de carbonato de potasio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para producir 88 mg de la hidroxiamida que se usó sin más purificación.

[0149] Se disolvieron 88 mg (0,17 mmol) de la hidroxiamida en 2 ml de DMF. Se añadieron 115 mg (0,27 mmol, 1,6 eq) de peryodinano de Dess-Martin (DMP) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 59 mg, 67 %
ESI-MS: 516,5 [M+H]⁺

Ejemplo 12. Preparación del compuesto E11

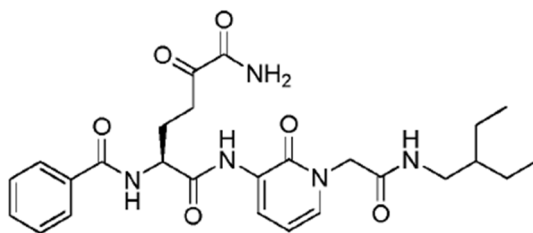
[0150]



(S)-N'-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
5-oxo-2-(pirazina-2-carboxamido)hexanodiamida
Fórmula química: C₂₄H₃₁N₇O₆
Masa exacta: 513,23
Peso molecular: 513,55

[0151] La síntesis del compuesto **E11** se realizó según el método sintético descrito en los Ejemplos 11.6-11.7, utilizando pirazina ácido-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico.

Rendimiento: 8 mg, 6 % (último paso)
ESI-MS: 514,4 [M+H]⁺

Ejemplo 13. Preparación del compuesto E12**[0152]**

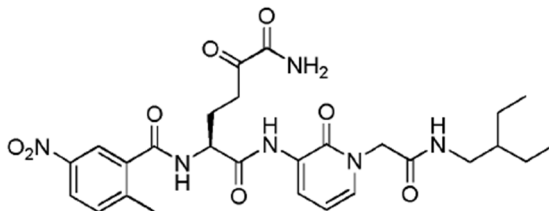
(S)-2-benzamido-*N*¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-
2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₆H₃₃N₅O₆

Masa exacta: 511,24

Peso molecular: 511,57

[0153] La síntesis del compuesto **E12** se realizó según el método sintético descrito en los Ejemplos 11.6-11.7, utilizando ácido benzoico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico. Rendimiento: 52 mg, 37 % (último paso); ESI-MS: 512,4 [M+H]⁺

Ejemplo 14. Preparación del compuesto E13**[0154]**

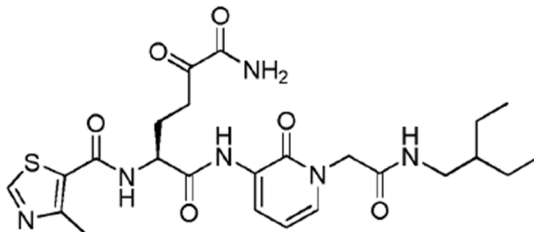
(S)-*N*¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
2-(2-metil-5-nitrobenzamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₇H₃₄N₆O₈

Masa exacta: 570,24

Peso molecular: 570,59

[0155] La síntesis del compuesto **E13** se realizó según el método sintético descrito en los Ejemplos 11.6-11.7, usando ácido 2-metil-5-nitrobenzoico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico. Rendimiento: 47 mg, 33 % (último paso); ESI-MS: 571,4 [M+H]⁺

Ejemplo 15. Preparación del compuesto E14**[0156]**

(S)-*N*¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
2-(4-metiltiazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₄H₃₂N₆O₆S

Masa exacta: 532,21

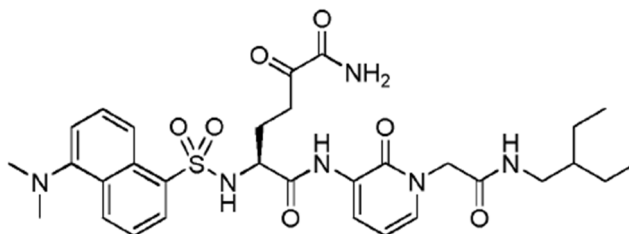
Peso molecular: 532,61

[0157] La síntesis del compuesto **E14** se realizó según el método sintético descrito en los ejemplos 11.6-11.7, utilizando ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico.

Rendimiento: 18 mg, 25 % (último paso); ESI-MS: 533,4 [M+H]⁺

Ejemplo 16. Preparación del compuesto E15

[0158]



(S)-2-(5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamido-*N'*-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₃₁H₄₀N₆O₇S

Masa exacta: 640,27

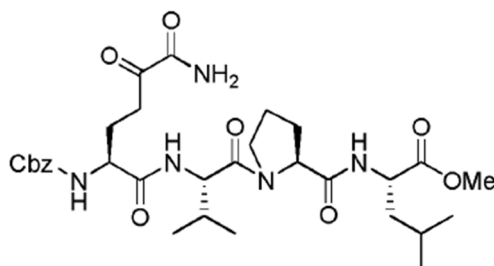
Peso molecular: 640,75

[0159] La síntesis del compuesto E15 se realizó según el método sintético descrito en los Ejemplos 11.6-11.7, utilizando cloruro de dansilo en lugar de 1-metilo. -Ácido 1H-imidazol-5-carboxílico.

Rendimiento: 38 mg, 55 % (último paso); ESI-MS: 641.4 [M+H]⁺

Ejemplo 17. Preparación del compuesto E02

[0160]



(S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S)-6-amino-2-(benziloxycarbonilamino)-5,6-dioxohexanamido)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido-4-metilpentanoato

Fórmula química: C₃₁H₄₅N₅O₉

Masa exacta: 631,32

Peso molecular: 631,72

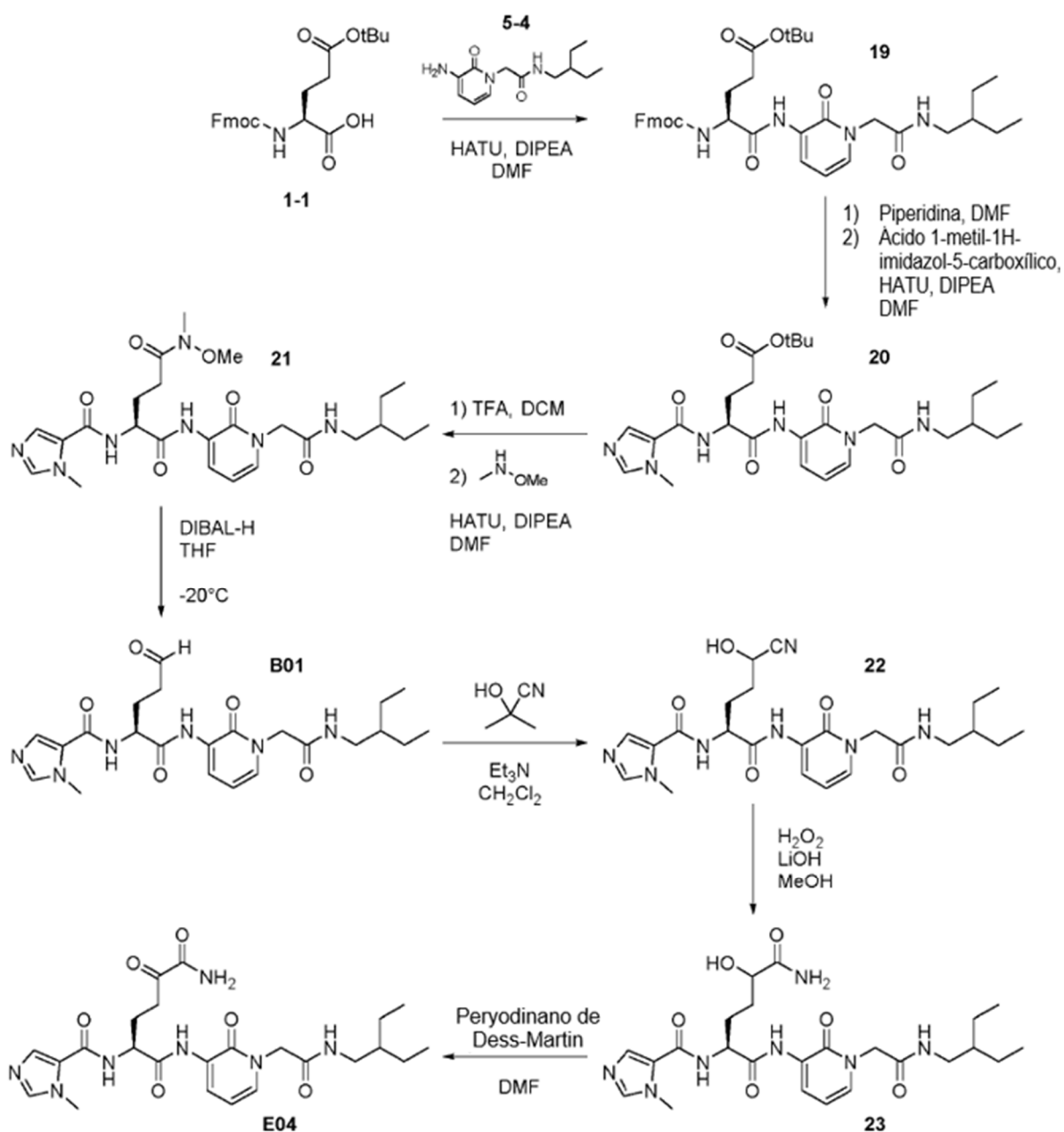
[0161] Alternativamente, la síntesis del compuesto E02 se realizó según el método sintético descrito en los Ejemplos 11.5-11.7, acoplando **16** con el tripéptido H-VPL-OMe y utilizando clorofornato de bencilo (Cbz-Cl) en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico.

Rendimiento: 51 mg, 33% (último paso); ESI-MS: 632,5 [M+H]⁺

Ejemplo 18. Preparación del compuesto E04 por la ruta de la amina de Weinreb Ruta de la amina de Weinreb

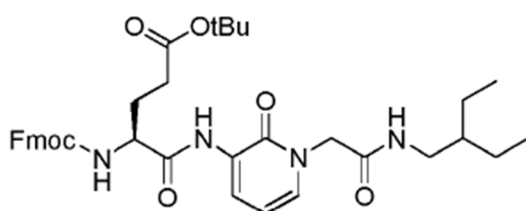
Ruta de amina de Weinreb

[0162]



19.1 Preparación del compuesto 19

[0163]



(*S*)-*terc*-butil 4-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino-5-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-oxopentanoato

Fórmula química: $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7$

Masa exacta: 658,34

Peso molecular: 658,78

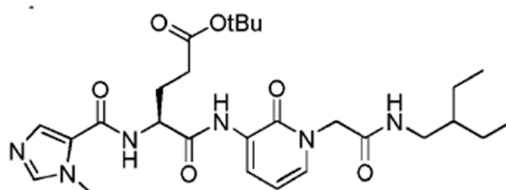
20,0 g (47,0 mmol) de Fmoc-Glu(OtBu)-OH se disolvieron en 100 ml de DMF. 11,8 g (1 eq) de 2-(3-amino-2-oxopiridin-

1-(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida, 17,9 g (1 eq) de HATU y 16,4 ml (2 eq) de DIPEA se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó; el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de ácido cítrico (10 %), solución de NaHCO₃ (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto precipita en EtOAc y se usó sin más purificación.

Rendimiento: 38,3 g, >100 %; ESI-MS: 659,4 [M+H]⁺

19.2 Preparación del compuesto 20

[0164]



(S)-*tert*-butil 5-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-5-oxopentanoato

Fórmula química: C₂₇H₄₀N₆O₆

Masa exacta: 544,30

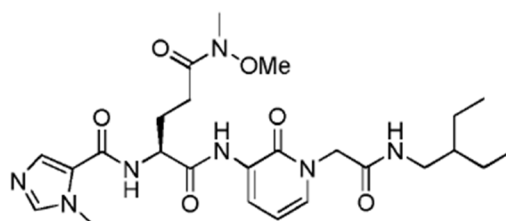
Peso molecular: 544,64

[0165] Se disolvieron 38,3 g (~47,0 mmol) de **19** bruto en 500 ml de DMF/piperidina (5:1) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el producto precipita en éter dietílico (14,3 g, 70 %). Se disolvieron 5,0 g (11,5 mmol) de la amina libre en 100 ml de DMF. Se añadieron 1,44 g (1 eq) de ácido 1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxílico, 4,35 g (1 eq) de HATU y 4,0 ml (2 eq) de DIPEA y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó; el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de ácido cítrico (10 %), solución de NaHCO₃ (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto precipita en éter dietílico y se utilizó sin más purificación.

Rendimiento: 5,66 g, 91 %; ESI-MS: 545,5 [M+H]⁺

19.3 Preparación del compuesto 21

[0166]



(S)-*N*¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*⁵-metoxi *N*⁵-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)pentanodiamida

Fórmula química: C₂₅H₃₇N₇O₆

Masa exacta: 531,28

Peso molecular: 531,60

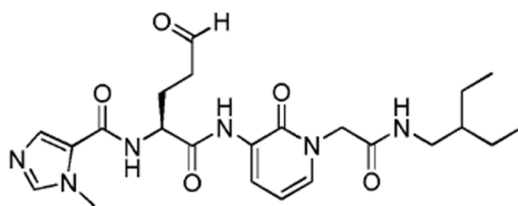
[0167] Se disolvieron 3,0 g (5,51 mmol) de **20** en 60 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 60 ml de DMF. Se añadieron 2,09 g (1 eq) de HATU, 537 mg (1 eq) de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina y 1,92 ml (2 eq) de DIPEA y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó; el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de ácido cítrico (10 %), solución de NaHCO₃ (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. La amida de Weinreb se usó sin más purificación.

Rendimiento: 2,45 g, 84 %

ESI-MS: 532,5 [M+H]⁺

19.4 Preparación del compuesto B04

[0168]



(S)-N-(1-(1-(2-(2-ethylbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Fórmula química: C₂₃H₃₂N₆O₅

Masa exacta: 472,24

Peso molecular: 472,54

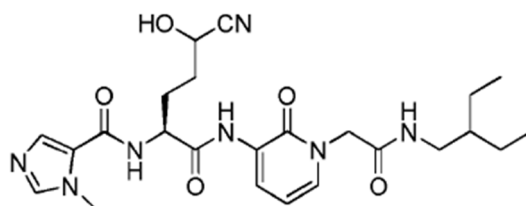
[0169] Se disolvieron 500 mg (0,94 mmol) de Weinreb amida **9** en 10 ml de THF. A -20 °C, se añadieron 2,35 ml (3 eq) de DIBAL-H (1,2 M en tolueno) y la reacción se agitó durante 30 min antes de detenerla con MeOH. La emulsión se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó y el residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 146 mg, 33 %

ESI-MS: 473,5 [M+H]⁺

19.5 Preparación del compuesto 22

[0170]



N-((2S)-5-ciano-1-(1-(1-(2-(2-ethylbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-hidroxi-1-oxopentan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Fórmula química: C₂₄H₃₃N₇O₅

Masa exacta: 499,25

Peso molecular: 499,56

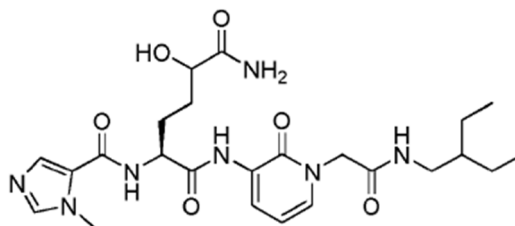
[0171] La síntesis del compuesto **22** se realizó según **10**, utilizando el aldehído **B04** como entrada.

Rendimiento: 88 mg, 61 %

ESI-MS: 500,4 [M+H]⁺

Ejemplo 19.6 Preparación del compuesto 23

[0172]



(2S)-N'-(1-(2-(2-ethylbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)hexanodiamida

Fórmula química: C₂₄H₃₅N₇O₆

Masa exacta: 517,26

Peso molecular: 517,58

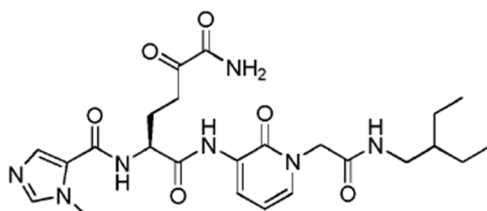
[0173] La síntesis del compuesto **23** se realizó según **11**, utilizando la cianohidrina **22** como entrada.

Rendimiento: 33 mg, 36 %

ESI-MS: 518,5 [M+H]⁺

Ejemplo 19.7 Preparación del compuesto E04

[0174]



(S)-N'-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₄H₃₃N₇O₆

Masa exacta: 515,25

Peso molecular: 515,56

[0175] La síntesis del compuesto **E04** se realizó según el método de oxidación descrito en el Ejemplo 1.7 y el Ejemplo 4, utilizando la hidroxiamida **23** como entrada.

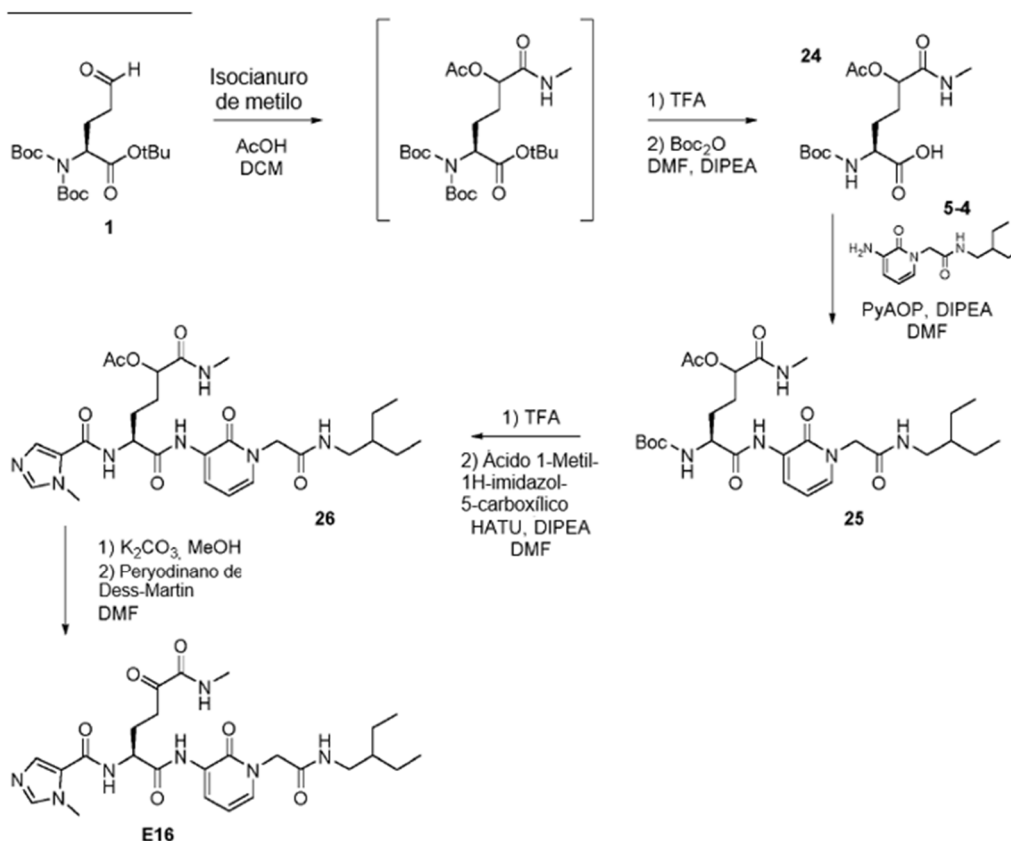
Rendimiento: 24 mg, 73 %

ESI-MS: 516,4 [M+H]⁺

Ejemplo 19. Preparación del compuesto E16 por vía Passerini

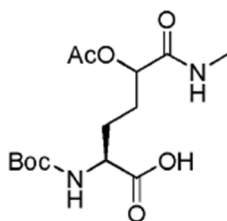
[0176]

Ruta de Passerini



19.1 Preparación del compuesto 24

[0177]



Ácido (2S)-5-acetoxi-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(metilamino)-6-oxohexanoico

Fórmula química: $C_{14}H_{24}N_2O_7$

Masa exacta: 332,16

Peso molecular: 332,35

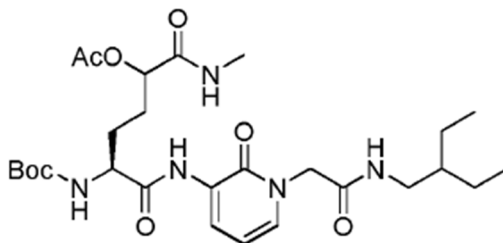
[0178] 15,0 g (38,7 mmol) de el aldehído (S)-terc-butil 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoato **1** se disolvió en 60 ml de DCM. A 0 °C, se añadieron 2,42 ml (1,05 eq) de isocianuro de metilo y 2,33 ml (1,05 eq) de ácido acético y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 75 ml de TFA y la reacción se agitó durante otras 3 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 40 ml de DMF. Se añadieron 13,2 ml (2 eq) de DIPEA y 10,4 g (46,6 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en 10 ml de DMF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM. Después de la extracción con solución de $NaHCO_3$ (1,05 eq en agua), se añadieron 1.5 eq de ácido cítrico a la fase acuosa, seguido de una nueva extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash.

Rendimiento: 12,5 g, 95 %

ESI-MS: 333,5 $[M+H]^+$

19.2 Preparación del compuesto 25

[0179]



(5S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1-(metilamino)-1,6-dioxohexan-2-il acetato

Fórmula química: $C_{27}H_{43}N_5O_8$

Masa exacta: 565,31

Peso molecular: 565,66

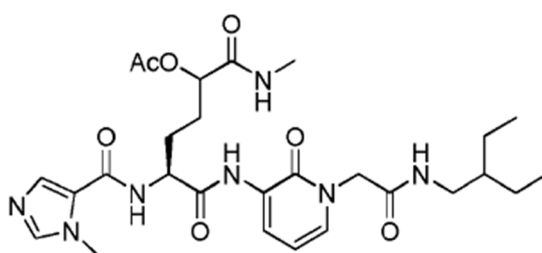
[0180] La síntesis del compuesto **25** se realizó según **17**, usando **24** como entrada.

Rendimiento: 6,65 g, 32 %

ESI-MS: 566,54 $[M+H]^+$

19.3 Preparación del compuesto 26

[0181]



(5S)-6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-1-(metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-1-(metilamino)-1,6-dioxohexano-2-il acetato

Fórmula química: C₂₇H₃₉N₇O₇

Masa exacta: 573,29

Peso molecular: 573,64

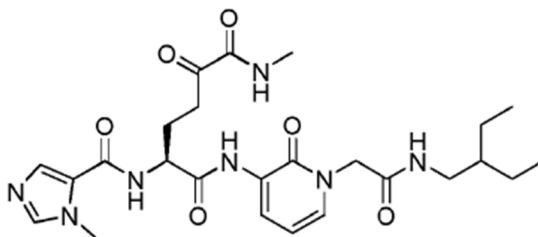
[0182] La síntesis del compuesto 26 se realizó según **18**, usando **25** como entrada.

Rendimiento: 4,67 g, 69 %

ESI-MS: 574,5 [M+H]⁺

19.4 Preparación del compuesto E16

[0183]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₅H₃₅N₇O₆

Masa exacta: 529,26

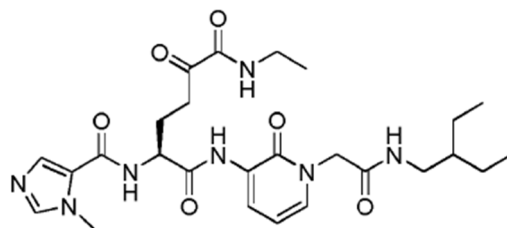
Peso molecular: 529,59

[0184] La síntesis del compuesto E16 se realizó según el método de oxidación descrito en el Ejemplo 1.7 y el Ejemplo 4, usando **26** como entrada.

Rendimiento: 1,00 g, 31 %; ESI-MS: 530,5 [M+H]⁺

Ejemplo 20. Preparación del compuesto E17

[0185]



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

Fórmula química: C₂₆H₃₇N₇O₆

Masa exacta: 543,28

Peso molecular: 543,62

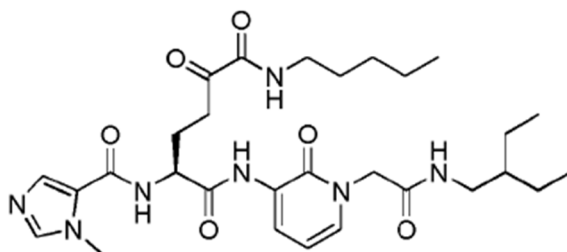
[0186] La síntesis del compuesto E17 se realizó de acuerdo con el método sintético descrito en el Ejemplo 19, usando isocianuro de etilo en la reacción de Passerini (paso 1).

Rendimiento: 148 mg, 44 % (último paso)

ESI-MS: 544,5 [M+H]⁺

Ejemplo 21. Preparación del compuesto E18

[0187]



(S)-N'-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxo-N⁶-pentilhexanodiamida

Fórmula química: C₂₉H₄₃N₇O₆

Masa exacta: 585,33

Peso molecular: 585,70

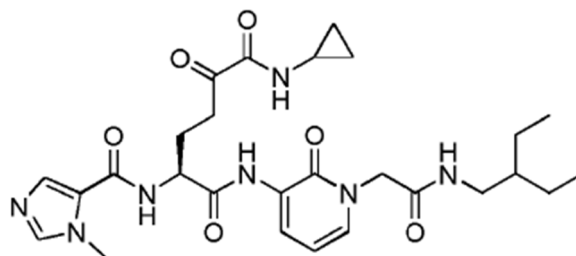
[0188] La síntesis del compuesto **E18** se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 19, usando isocianuro de pentilo en la reacción de Passerini (paso 1).

Rendimiento: 32 mg, 35 % (último paso)

ESI-MS: 586,5 [M+H]⁺

Ejemplo 22. Preparación del compuesto E19

[0189]



(S)-N'-ciclopropil-N⁶-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₇H₃₇N₇O₆

Masa exacta: 555,28

Peso molecular: 555,63

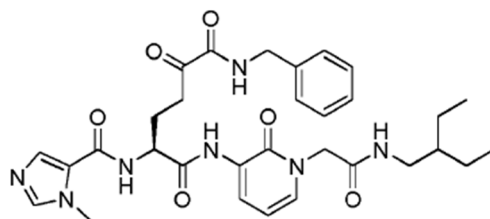
[0190] La síntesis del compuesto **E19** se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 19, usando isocianuro de ciclopropilo en la reacción de Passerini (paso 1).

Rendimiento: 42 mg, 54 % (último paso)

ESI-MS: 556,4 [M+H]⁺

Ejemplo 23. Preparación del compuesto E20

[0191]



(S)-N'-benzil-N⁶-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-
3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₃₁H₃₉N₇O₆

Masa exacta: 605,30

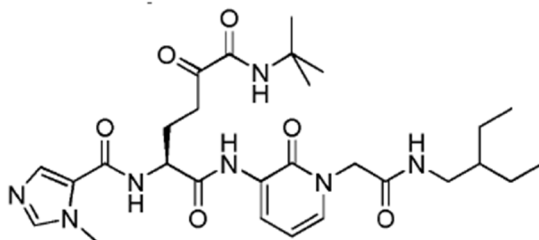
Peso molecular: 605,68

[0192] La síntesis del compuesto **E20** se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 19, utilizando isocianuro de bencilo en la reacción de Passerini (paso 1).

5 Rendimiento: 74 mg, 62 % (último paso)
ESI-MS: 606,5 [M+H]⁺

Ejemplo 24. Preparación del compuesto E21

10 **[0193]**



(S)-N¹-*tert*-butil-N⁶-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₈H₄₁N₇O₆

Masa exacta: 571,31

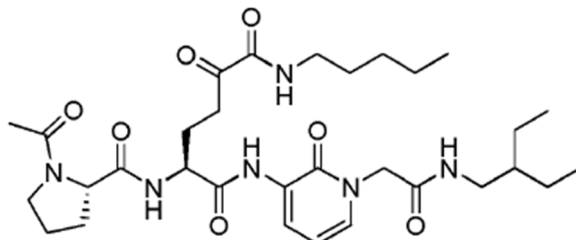
Peso molecular: 571,67

[0194] La síntesis del compuesto E21 se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 19, utilizando isocianuro de *tert*-butilo en la reacción de Passerini (paso 1).

30 Rendimiento: 40 mg, 51 % (último paso); ESI-MS: 572,5 [M+H]⁺

Ejemplo 25. Preparación del compuesto E22

35 **[0195]**



(S)-2-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxo-N⁶-pentilhexanodiamida

Fórmula química: C₃₁H₄₈N₆O₇

Masa exacta: 616,36

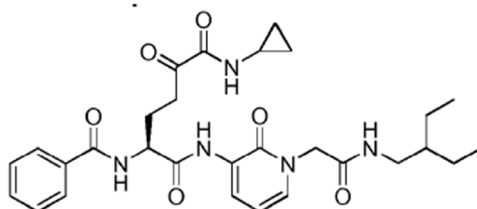
Peso molecular: 616,75

[0196] La síntesis del compuesto **E22** se realizó según el método de síntesis descrito en el Ejemplo 21 (**E18**), acoplado con acetilprolina en el paso 3.

55 Rendimiento: 23 mg, 39 % (último paso); ESI-MS: 617,5 [M+H]⁺

Ejemplo 26. Preparación del compuesto E23

60 **[0197]**



(S)-2-benzamido-N⁶-ciclopropil-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₉H₃₇N₅O₆

Masa exacta: 551,27

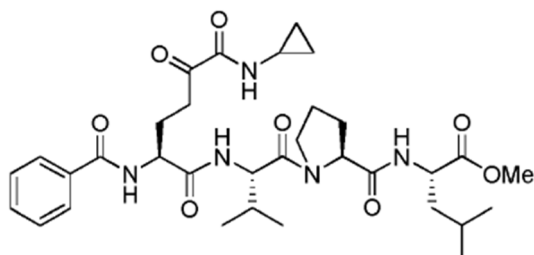
Peso molecular: 551,63

[0198] La síntesis del compuesto **E23** se realizó según el método de síntesis descrito en el Ejemplo 22 (**E19**), acoplando con ácido benzoico en el Ejemplo 19.3.

Rendimiento: 4 mg, 24 % (último paso); ESI-MS: 552,4 [M+H]⁺

Ejemplo 27. Preparación del compuesto E24

[0199]

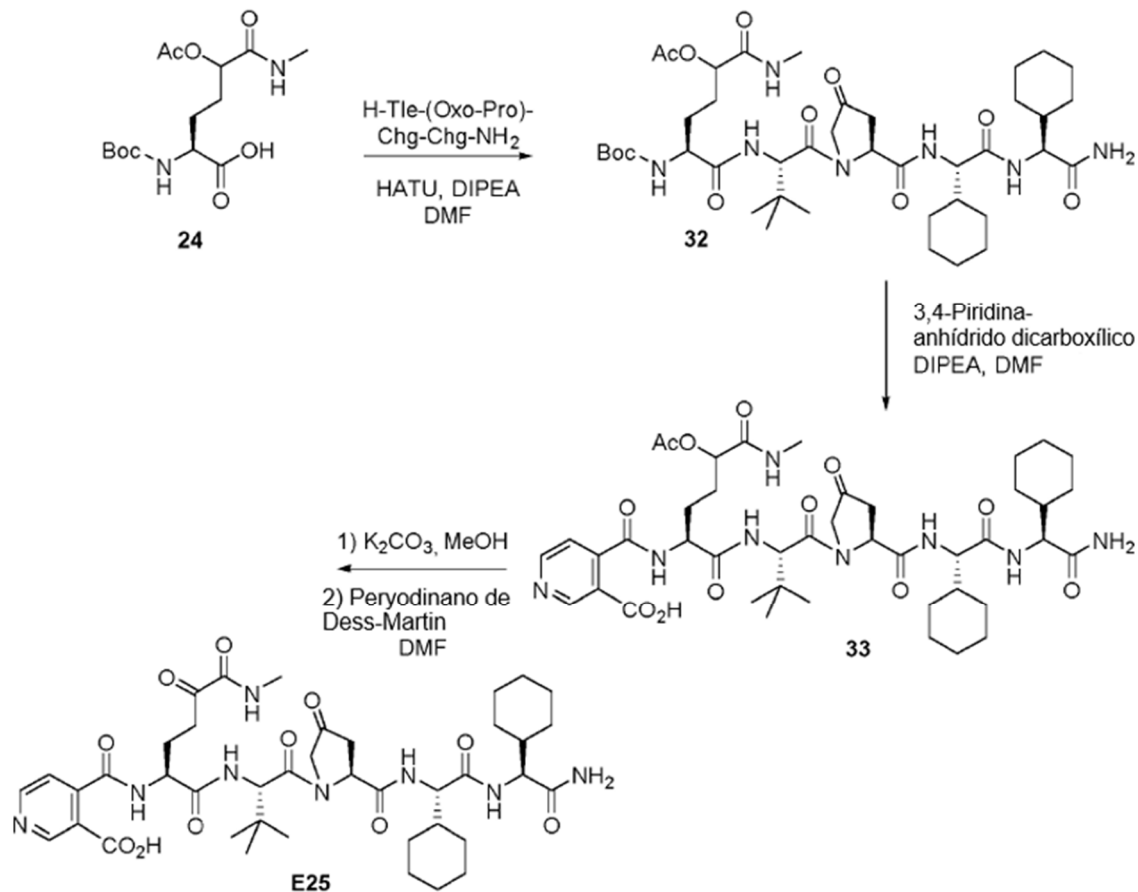


[0200] La síntesis del compuesto **E25** se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 26 (**E23**), acoplando con H-VPL-OMe en Ejemplo 19.2.

Rendimiento: 14 mg, 30 % (último paso); ESI-MS: 642.5 [M+H]⁺

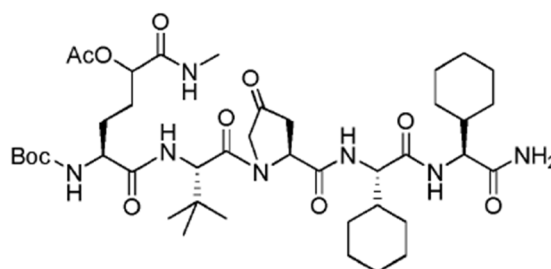
Ejemplo 28. Preparación del compuesto E25

[0201]



28.1 Preparación del compuesto 32

[0202]



(5S)-6-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(metilamino-1,6-dioxohexan-2-il acetato)

Fórmula química: C₄₁H₆₇N₇O₁₁

Masa exacta: 833,49

Peso molecular: 834,01

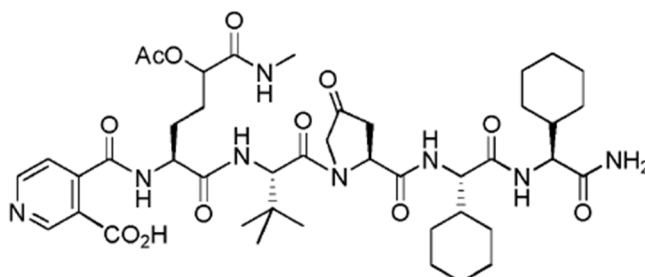
[0203] La síntesis del compuesto **32** se realizó según **25** acoplado el tetrapéptido (S)-N-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-oxopirrolidin-2-carboxamida con HATU.

Rendimiento: 399 mg, 65 %

ESI-MS: 834,7 [M+H]⁺

28.2 Preparación del compuesto 33

[0204]



Ácido 4-((2S)-5-acetoxi-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(metilamino-1,6-dioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico

Fórmula química: C₄₃H₆₂N₈O₁₂

Masa exacta: 882,45

Peso molecular: 883,00

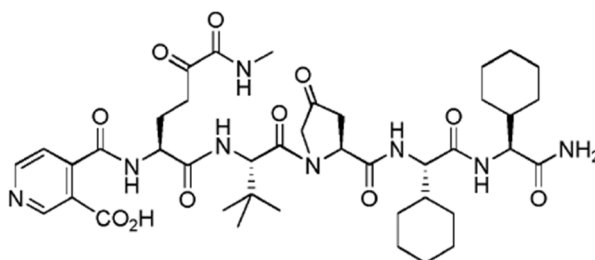
[0205] La síntesis del compuesto **33** se realizó según **26**, usando anhídrido 3,4-piridindicarboxílico como entrada.

Rendimiento: 196 mg, 46 %

ESI-MS: 883,7 [M+H]⁺

28.3 Preparación del compuesto E25

[0206]



Ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(metilamino-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico

Fórmula química: $C_{41}H_{58}N_8O_{11}$

Masa exacta: 838,42

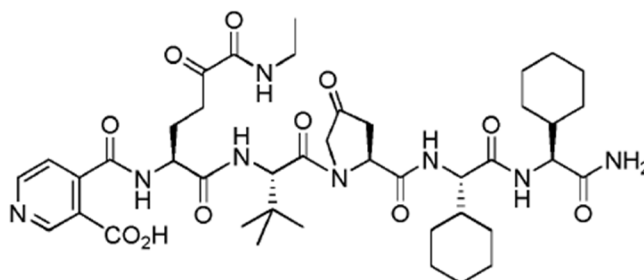
Peso molecular: 838,95

[0207] La síntesis del compuesto **E25** se realizó según el método de oxidación descrito en el Ejemplo 19.4, usando **33** como entrada.

Rendimiento: 170 mg, 24 %

Ejemplo 29. Preparación del compuesto E26

[0208]



Ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(metilamino-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico

Fórmula química: $C_{42}H_{60}N_8O_{11}$

Masa exacta: 852,44

Peso molecular: 852,97

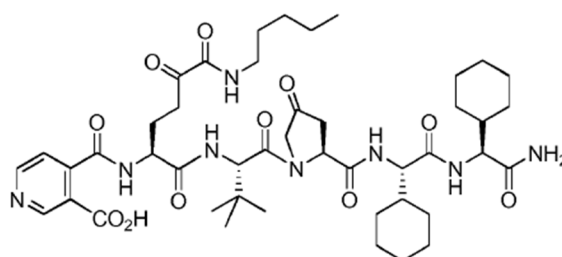
[0209] La síntesis del compuesto **E26** se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 28, acoplado el análogo etílico con el respectivo tetrapéptido en el paso 1.

Rendimiento: 28 mg, 22 % (último paso)

ESI-MS: 853,7 $[M+H]^+$

Ejemplo 30. Preparación del compuesto E27

[0210]



Ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(pentilamino)hexan-2-ilcarbamoil)nicotínico

Fórmula química: $C_{45}H_{66}N_8O_{11}$

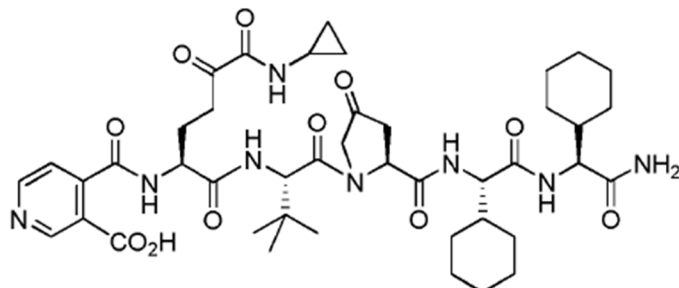
Masa exacta: 894,49

Peso molecular: 895,05

[0211] La síntesis del compuesto **E27** se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 28, acoplamiento del análogo de pentilo con el tetrapéptido respectivo en el paso 1.

Rendimiento: 129 mg, 14 % (último paso)

ESI-MS: 995,8 $[M+H]^+$ 125

Ejemplo 31. Preparación del compuesto E28**[0212]**

Ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)-6-(ciclopropilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico

Fórmula química: $C_{43}H_{60}N_8O_{11}$

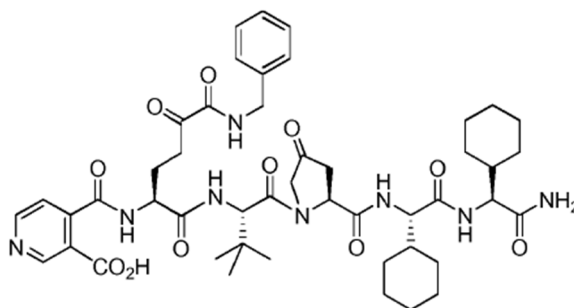
Masa exacta: 864,44

Peso molecular: 864,98

[0213] La síntesis del compuesto **E28** se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 28, acoplando el análogo de ciclopropilo con el respectivo tetrapéptido en el paso 1.

Rendimiento: 33 mg, 27 % (último paso)

ESI-MS: 865,7 $[M+H]^+$

Ejemplo 32 Preparación del compuesto E29**[0214]**

Ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)-6-(benzilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico

Fórmula química: $C_{47}H_{62}N_8O_{11}$

Masa exacta: 914,45

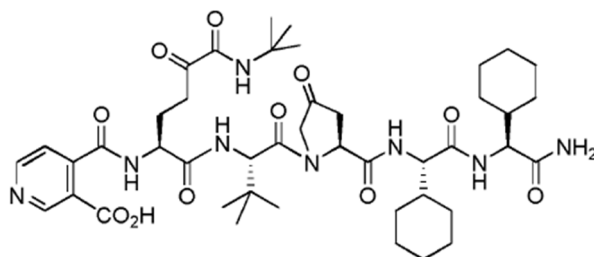
Peso molecular: 915,04

[0215] La síntesis del compuesto **E29** se realizó según el método sintético descrito en el ejemplo 28, acoplando el análogo de bencilo con el respectivo tetrapéptido en el paso 1.

Rendimiento: 14 mg, 33 % (último paso)

ESI-MS: 915,7 $[M+H]^+$

Ejemplo 33. Preparación del compuesto E30**[0216]**



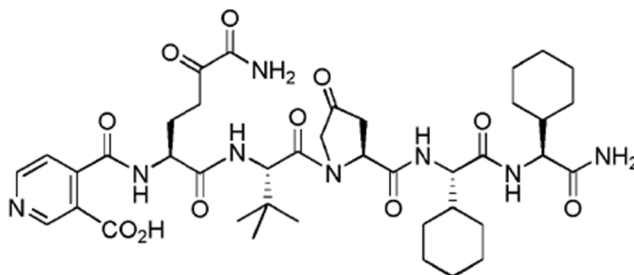
Ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)-6-(terc-butilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico
 Fórmula química: $C_{44}H_{64}N_8O_{11}$
 Masa exacta: 880,47
 Peso molecular: 881,03

[0217] La síntesis del compuesto **E30** se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 28, acoplando el análogo de terc-butilo con el respectivo tetrapéptido en el paso 1.

Rendimiento: 50 mg, 55 % (último paso)
 ESI-MS: 881,7 $[M+H]^+$

Ejemplo 34. Preparación del compuesto E31

[0218]



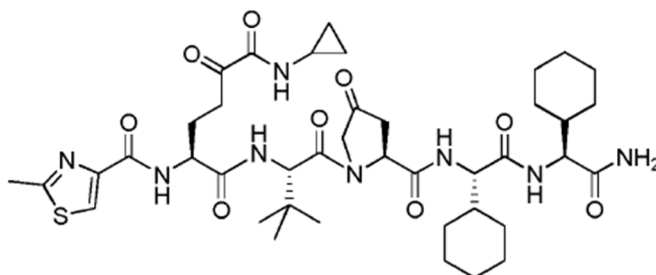
Ácido 4-((S)-6-amino-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico
 Fórmula química: $C_{40}H_{56}N_8O_{11}$
 Masa exacta: 824,41
 Peso molecular: 824,92

[0219] La síntesis del compuesto E31 se realizó según métodos sintéticos método descrito en el Ejemplo 28, acoplando 16 con el respectivo tetrapéptido en el paso 1.

Rendimiento: 20 mg, 32 % (último paso)
 ESI-MS: 825.6 $[M+H]^+$ 127

Ejemplo 35. Preparación del compuesto E32

0220]



(S)-N¹-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-il)-N⁶-ciclopropil-2-(2-metiltiazol-4-carboxamido-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₄₁H₆₀N₈O₉S

Masa exacta: 840,42

Peso molecular: 841,03

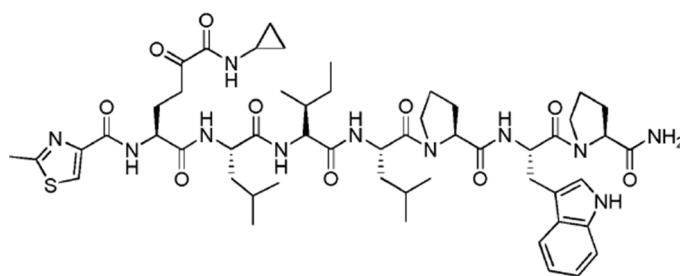
[0221] La síntesis del compuesto **E32** se realizó según el método de síntesis descrito en el Ejemplo 31, acoplado con ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en el Paso 2.

Rendimiento: 4 mg, 3 % (último paso)

ESI-MS: 841,7 [M+H]⁺

Ejemplo 36. Preparación del compuesto E33

[0222]



(S)-N¹-((S)-1-((2R,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-((S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-N⁶-ciclopropil-2-(2-metiltiazol-4-carboxamido-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₅₃H₇₅N₁₁O₁₀S

Masa exacta: 1057,54

Peso molecular: 1058,30

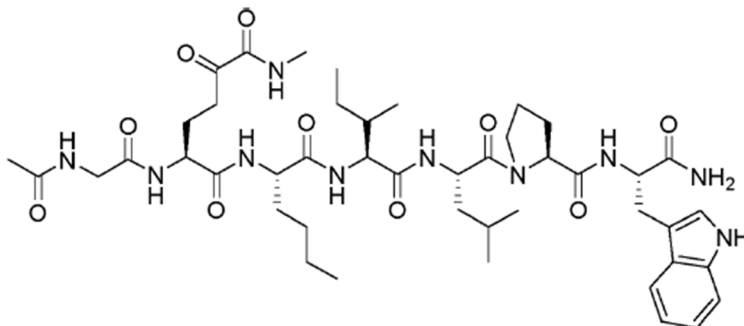
[0223] La síntesis del compuesto **E33** se realizó según el método sintético descrito en el Ejemplo 35, acoplado con el hexapéptido H-Leu-Ile-Leu-Pro-Trp-Pro-NH₂ en el paso 1.

Rendimiento: 41 mg, 44 % (último paso)

ESI-MS: 1058,8 [M+H]⁺

Ejemplo 37. Preparación del compuesto E34

[0224]



(S)-2-(2-acetamidoacetamido)-N¹-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino-1-oxohexan-2-il)-N⁶-metil-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₄₅H₆₈N₁₀O₁₀

Masa exacta: 908,51

Peso molecular: 909,08

[0225] La síntesis del compuesto **E34** se realizó según **E25**, acoplado con el hexapéptido H-Nle-IleLeu-Pro-Trp-Pro-NH₂

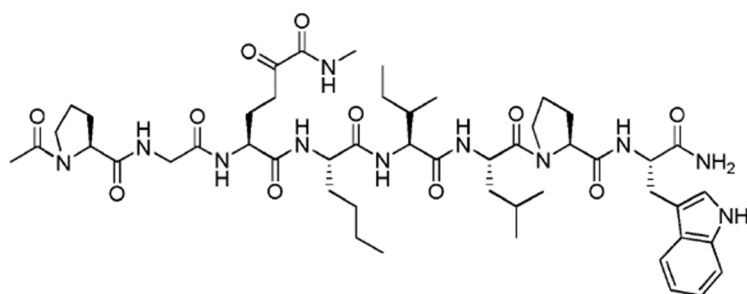
en el paso 1 y Ac-Gly-OH en el Paso 2.

Rendimiento: 63 mg, 41 % (último paso)

ESI-MS: 909,8 [M+H]⁺

Ejemplo 38. Preparación del compuesto E35

[0226]



(S)-2-(2-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)acetamido)-N¹-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamoyl)pirrolidin-1-yl)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino-1-oxohexan-2-il)-N⁶-metil-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₅₀H₇₅N₁₁O₁₁

Masa exacta: 1005,56

Peso molecular: 1005,20

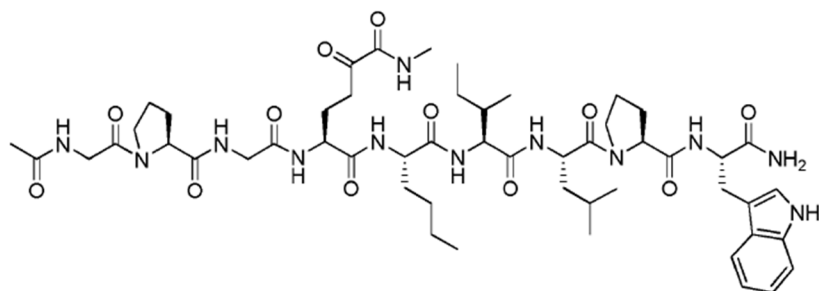
[0227] La síntesis del compuesto E35 se realizó de acuerdo con E34, acoplado con Ac-Pro-Gly-OH en el Paso 2.

Rendimiento: 54 mg, 50 % (último paso)

ESI-MS: 1006,9 [M+H]⁺

Ejemplo 39. Preparación del compuesto E36

[0228]



(S)-2-(2-((S)-1-acetamidoacetil)pirrolidina-2-carboxamido)acetamido)-N¹-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamoyl)pirrolidin-1-yl)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino-1-oxohexan-2-il)-N⁶-metil-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₅₂H₇₈N₁₂O₁₂

Masa exacta: 1062,59

Peso molecular: 1063,25

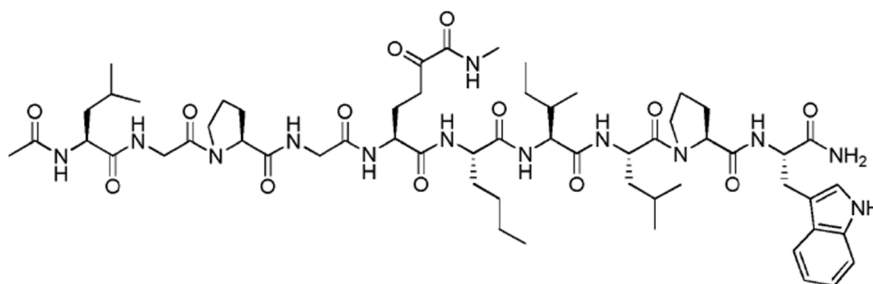
[0229] La síntesis del compuesto E36 se realizó según E34, acoplado con Ac-Gly-Pro-Gly-OH en el Paso 2.

Rendimiento: 63 mg, 57 % (último paso)

ESI-MS: 1063,9 [M+H]⁺

Ejemplo 40. Preparación del compuesto E37

[0230]



(S)-2-(2-((S)-1-(2-((S)-2-acetamido-4-metilpentanamido)acetil)pirrolidina-2-carboxamido)acetamido)-N'-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino-1-oxohexan-2-il)-N⁶-metil-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₅₈H₈₉N₁₃O₁₃

Masa exacta: 1175,67

Peso molecular: 1176,41

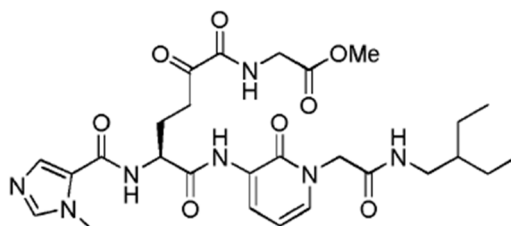
[0231] La síntesis del compuesto **E37** se realizó según **E34**, acoplado con Ac-Leu -Gly-Pro-Gly-OH en el Paso 2.

Rendimiento: 56 mg, 49 % (último paso)

ESI-MS: 1177.1 [M+H]⁺

Ejemplo 41. Preparación del compuesto **E38**

[0232]



(S)-metil 2-(6-(1-(2-(2-etilbutilamino-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2,6-dioxohexanamido)acetato

Fórmula química: C₂₇H₃₇N₇O₈

Masa exacta: 587,27

Peso molecular: 587,62

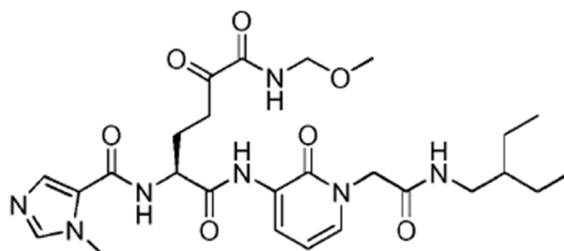
[0233] La síntesis de el compuesto **E38** se realizó de acuerdo con **E16**, usando isocianacetato de metilo en la reacción de Passerini (paso 1).

Rendimiento: 41 mg, 56 % (último paso)

ESI-MS: 588,4 [M+H]⁺

Ejemplo 42. Preparación del compuesto **E39**

[0234]



(S)-N'-((1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-(metoximetil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₆H₃₇N₇O₇

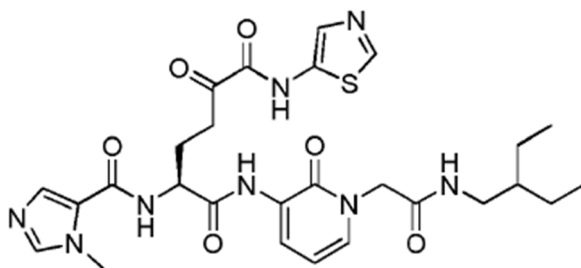
Masa exacta: 559,28
Peso molecular: 559,61

[0235] La síntesis del compuesto **E39** se realizó de acuerdo con **E16**, utilizando isociano(metoxi)metano en la reacción de Passerini (paso 1).

Rendimiento: 41 mg, 36 % (último paso)
ESI-MS: 560,5 [M+H]⁺ 131

Ejemplo 43. Preparación del compuesto E40

[0236]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxo-N⁶-(tiazol-5-il)hexanodiamida

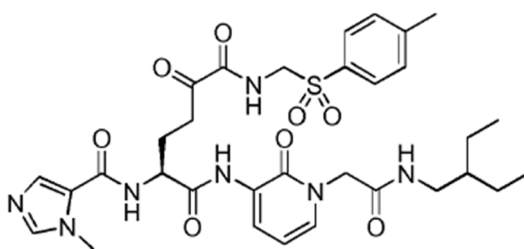
Fórmula química: C₂₇H₃₄N₈O₆S
Masa exacta: 598,23
Peso molecular: 598,67

[0237] La síntesis del compuesto **E40** se realizó de acuerdo con **E16**, usando 5-isociano-1,3-tiazol en la reacción de Passerini (paso 1).

Rendimiento: 15 mg, 19 % (último paso)
ESI-MS: 599,4 [M+H]⁺

Ejemplo 44. Preparación del compuesto E41

[0238]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxo-N⁶-(tosilmetil)hexanodiamida

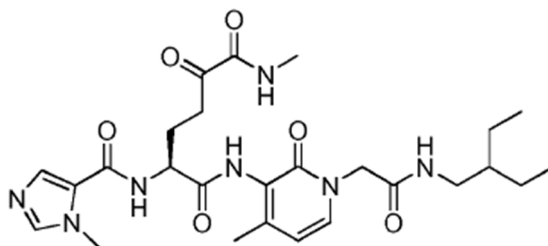
Fórmula química: C₃₂H₄₁N₇O₈S
Masa exacta: 683,27
Peso molecular: 683,78

[0239] La síntesis del compuesto **E41** se realizó de acuerdo con **E16**, utilizando p-toluenosulfonilmetilo. isocianuro en la reacción de Passerini (paso 1).

Rendimiento: 26 mg, 41 % (último paso); ESI-MS: 684,5 [M+H]⁺

Ejemplo 45. Preparación del compuesto E42

[0240]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
N⁶-metilo-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₆H₃₇N₇O₆

Masa exacta: 543,28

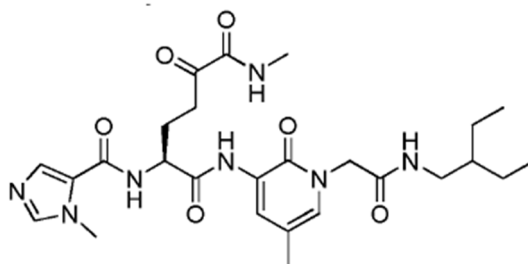
Peso molecular: 543,62

[0241] La síntesis del compuesto **E42** se realizó según **E16**, acoplado con 2-(3-amino-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 54 mg, 37 % (último paso); ESI-MS: 544,5 [M+H]⁺

Ejemplo 46. Preparación del compuesto E43

[0242]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
N⁶-metilo-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₆H₃₇N₇O₆

Masa exacta: 543,28

Peso molecular: 543,62

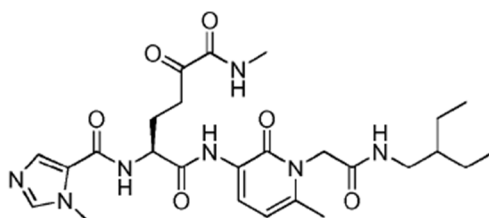
[0243] La síntesis del compuesto **E43** se realizó según **E16**, acoplado con 2-(3-amino-5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 180 mg, 79 % (último paso)

ESI-MS: 544,5 [M+H]⁺

Ejemplo 47. Preparación del compuesto E44

[0244]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
N⁶-metilo-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₆H₃₇N₇O₆

Masa exacta: 543,28

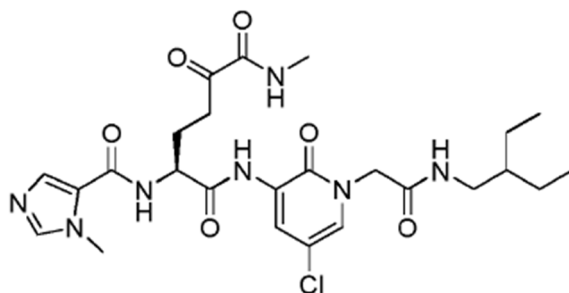
Peso molecular: 543,62

[0245] La síntesis del compuesto **E44** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplado con 2-(3-amino-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutilo)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 9 mg, 12 % (último paso)
ESI-MS: 544,5 [M+H]⁺

Ejemplo 48. Preparación del compuesto E45

[0246]



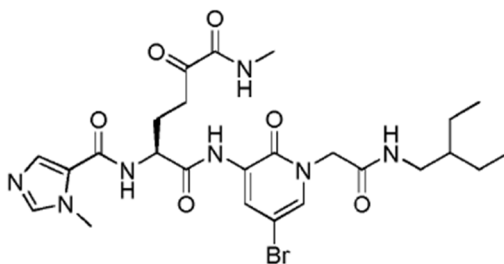
(S)-N¹-(5-cloro-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
N⁶-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida
Fórmula química: C₂₅H₃₄ClN₇O₆
Masa exacta: 563,23
Peso molecular: 564,03

[0247] La síntesis del compuesto **E45** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplamiento con 2-(3-amino-5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 46 mg, 56 % (último paso)
ESI-MS: 564,4 [M+H]⁺

Ejemplo 49. Preparación del compuesto E46

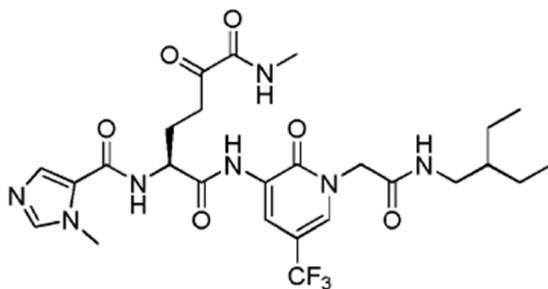
[0248]



(S)-N¹-(5-bromo-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
N⁶-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida
Fórmula química: C₂₅H₃₄BrN₇O₆
Masa exacta: 607,18
Peso molecular: 608,48

[0249] La síntesis del compuesto **E46** se realizó según **E16**, acoplado con 2-(3-amino-5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 79 mg, 45 % (último paso)
ESI-MS: 608,4 [M+H]⁺

Ejemplo 50. Preparación de compuesto E47**[0250]**

(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₆H₃₄F₃N₇O₆

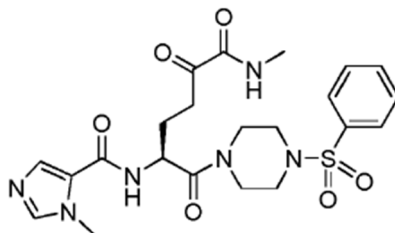
Masa exacta: 597,25

Peso molecular: 597,59

[0251] La síntesis del compuesto **E47** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplando con 2-(3-amino-2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 17 mg, 41 % (último paso)

ESI-MS: 598,5 [M+H]⁺

Ejemplo 51. Preparación del compuesto E48**[0252]**

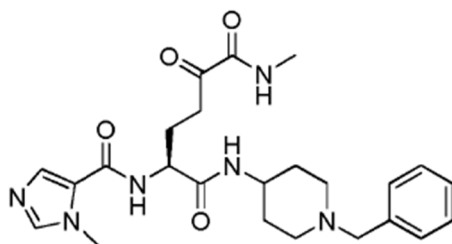
(S)-1-metil-N-(6-metilamino)-1,5,6-trioxo-1-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)hexan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxamida

Fórmula química: C₂₂H₂₈N₆O₆S

Masa exacta: 504,18

Peso molecular: 504,56

[0253] La síntesis del compuesto **E48** se realizó según **E16**, acoplamiento con 1-bencenosulfonil-piperazina en el paso 3. Rendimiento: 83 mg, 68 % (último paso); ESI-MS: 505.4 [M+H]⁺

Ejemplo 52. Preparación del compuesto E49**[0254]**

(S)-N¹-(1-benzilpiperidina)-4-il)-N⁶-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₄H₃₂N₆O₄

Masa exacta: 468,25

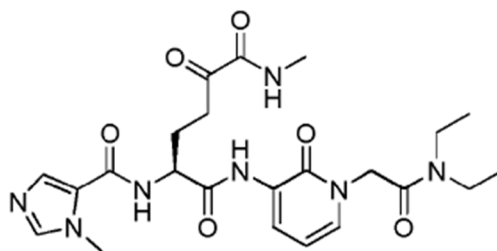
Peso molecular: 468,55

[0255] La síntesis del compuesto **E49** se realizó según **E16**, acoplando con 4-amino-1-bencilpiperidina en el paso 3.

Rendimiento: 24 mg, 18 % (último paso)
ESI-MS: 469,5 [M+H]⁺

Ejemplo 53. Preparación del compuesto **E50**

[0256]



(S)-N¹-(1-

(S)-N¹-(1-(2-(2-dietilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₃H₃₁N₇O₆

Masa exacta: 501,23

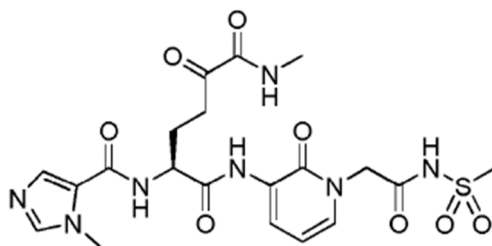
Peso molecular: 501,54

[0257] La síntesis del compuesto **E50** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplando con 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-dietilacetamida en el paso 3.

Rendimiento: 29 mg, 42 % (último paso)
ESI-MS: 502,4 [M+H]⁺

Ejemplo 54. Preparación del compuesto **E51**

[0258]



(S)-N¹-(metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N⁶-(1-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₀H₂₅N₇O₈S

Masa exacta: 523,15

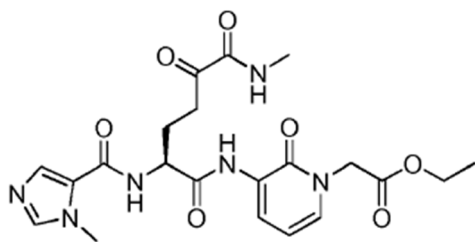
Peso molecular: 523,52

[0259] La síntesis del compuesto **E51** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplando con 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(metilsulfonyl)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 39 mg, 49 % (último paso)
ESI-MS: 524,4 [M+H]⁺

Ejemplo 55. Preparación del compuesto **E52**

[0260]



(S)-etil 2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-6-(metilamino)-5,6-dioxohexanodiamido)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato

Fórmula química: C₂₁H₂₆N₆O₇

Masa exacta: 474,19

Peso molecular: 474,47

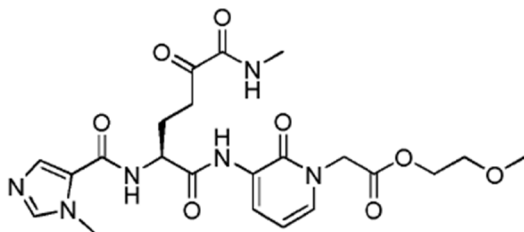
[0261] La síntesis del compuesto **E52** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplamiento con 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de etilo en el paso 3.

Rendimiento: 12 mg, 19 % (último paso)

ESI-MS: 475,4 [M+H]⁺

Ejemplo 56. Preparación del compuesto E53

[0262]



(S)-2-metoxietil 2-(3-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-6-(metilamino)-5,6-dioxohexanodiamido)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato

Fórmula química: C₂₂H₂₈N₆O₈

Masa exacta: 504,20

Peso molecular: 504,49

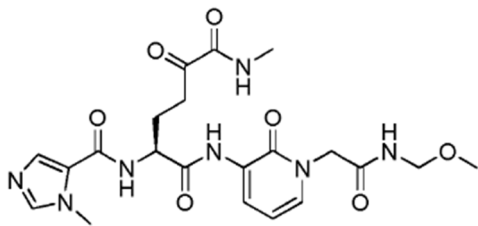
[0263] La síntesis del compuesto E53 se realizó de acuerdo con E16, acoplado con 2-metoxietil 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato en el paso 3.

Rendimiento: 8 mg, 12 % (último paso)

ESI-MS: 491,4 [M+H]⁺

Ejemplo 57. Preparación del compuesto E54

[0264]



(S)-*N*¹-(1-(2-(metoximetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*⁶-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₁H₂₇N₇O₇

Masa exacta: 489,20

Peso molecular: 489,48

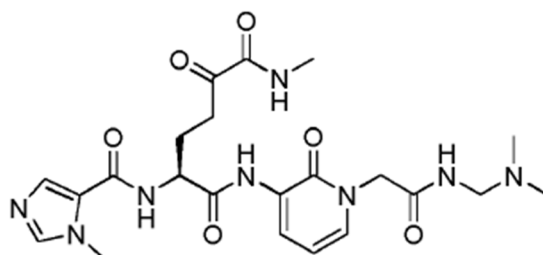
[0265] La síntesis del compuesto **E54** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplando con 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(metoximetil)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 19 mg, 29 % (último paso)

ESI-MS: 490,4 [M+H]⁺

Ejemplo 58. Preparación del compuesto E55

[0266]



(S)-N¹-(1-(2-((dimetilamino)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₂H₃₀N₈O₆

Masa exacta: 502,23

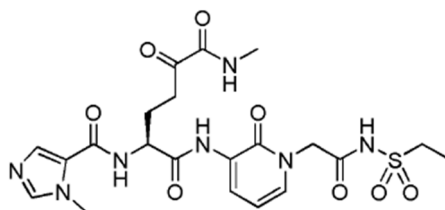
Peso molecular: 502,52

[0267] La síntesis del compuesto **E55** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplando con 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-((dimetilamino)metil)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 14 mg, 20 % (último paso); ESI-MS: 503,4 [M+H]⁺

Ejemplo 59. Preparación del compuesto E56

[0268]



(S)-N¹-(1-(2-((etilsulfonamido)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₁H₂₇N₇O₈S

Masa exacta: 537,16

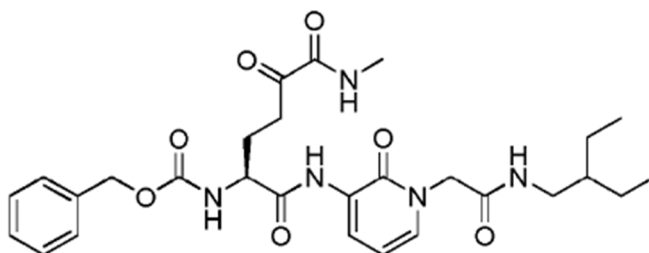
Peso molecular: 537,55

[0269] La síntesis del compuesto **E56** se realizó según **E16**, acoplando con 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(etilsulfonil)acetamida en el paso 3.

Rendimiento: 19 mg, 29 % (último paso); ESI-MS: 490,4 [M+H]⁺

Ejemplo 60. Preparación del compuesto E57

[0270]



(S)-benzil 1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-

3-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamato

Fórmula química: $C_{28}H_{37}N_5O_7$

Masa exacta: 555,27

Peso molecular: 555,62

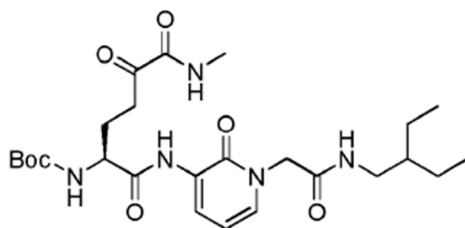
[0271] La síntesis del compuesto **E57** se realizó según **E16**, acoplado con cloroformiato de bencilo en el paso 4.

Rendimiento: 29 mg, 36 % (último paso)

ESI-MS: 556,5 $[M+H]^+$

Ejemplo 61. Preparación del compuesto **E58**

[0272]



(*S*)-*tert*-butil 5-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamato

Fórmula química: $C_{25}H_{39}N_5O_7$

Masa exacta: 521,28

Peso molecular: 521,61

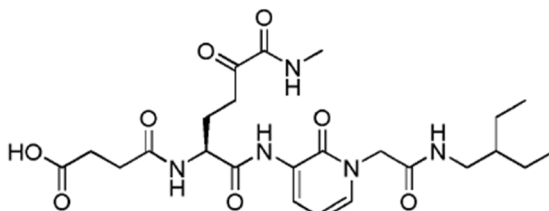
[0273] La síntesis del compuesto **E58** se realizó según **E16**, escindiendo el acetilo del compuesto 25 y posterior oxidación.

Rendimiento: 16 mg, 59 % (último paso)

ESI-MS: 522,5 $[M+H]^+$

Ejemplo 62. Preparación del compuesto **E59**

[0274]



Ácido (*S*)-4-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilamino-4-oxobutanoico

Fórmula química: $C_{24}H_{35}N_5O_8$

Masa exacta: 521,25

Peso molecular: 521,56

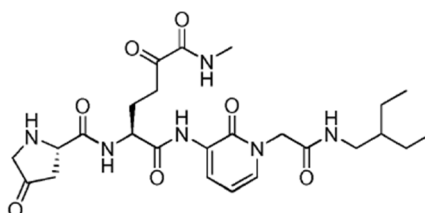
[0275] La síntesis del compuesto **E59** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplado con anhídrido succínico en el paso 4.

Rendimiento: 27 mg, 42 % (último paso)

ESI-MS: 522,4 $[M+H]^+$

Ejemplo 63. Preparación del compuesto **E60**

[0276]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-5-oxo-2-((S)-4-oxopirrolidina-2-carboxamido)hexanodiamida

Fórmula química: C₂₅H₃₆N₆O₇

Masa exacta: 532,26

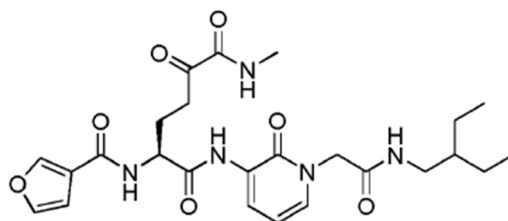
Peso molecular: 532,59

[0277] La síntesis del compuesto **E60** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplamiento con N-Boc-4-oxo-L-prolina y posterior escisión en el paso 4.

Rendimiento: 14 mg, 41 % (último paso); ESI-MS: 533,5 [M+H]⁺

Ejemplo 64. Preparación del compuesto E61

[0278]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(furan-3-carboxamido)-N⁶-metil-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₅H₃₃N₅O₇

Masa exacta: 515,24

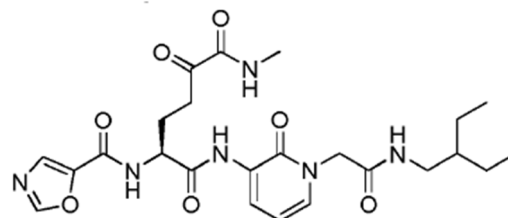
Peso molecular: 515,56

[0279] La síntesis del compuesto **E61** se realizó según **E16**, acoplando con ácido furano-3-carboxílico en el paso 4.

Rendimiento: 36 mg, 63 % (último paso); ESI-MS: 516,4 [M+H]⁺

Ejemplo 65. Preparación del compuesto E62

[0280]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-2-(oxazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₄H₃₂N₆O₇

Masa exacta: 516,23

Peso molecular: 516,55

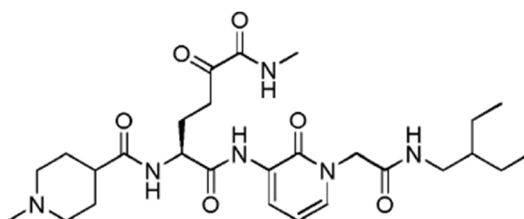
[0281] La síntesis del compuesto **E62** se realizó según **E16**, acoplando con ácido 5-oxazolcarboxílico en el paso 4.

Rendimiento: 15 mg, 33 % (último paso)

ESI-MS: 517,4 [M+H]⁺

Ejemplo 66. Preparación del compuesto E63

[0282]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-2-(1-metilpiperidina-4-carboxamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₇H₄₂N₆O₇

Masa exacta: 546,32

Peso molecular: 546,66

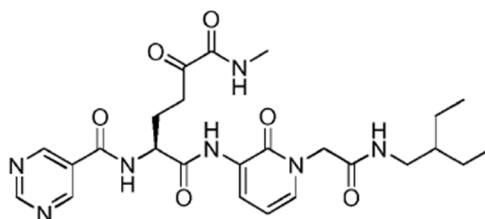
[0283] La síntesis del compuesto **E63** se realizó según **E16**, acoplando con ácido N-metilisonipécótico en el paso 4.

Rendimiento: 9 mg, 21 % (último paso)

ESI-MS: 547,5 [M+H]⁺

Ejemplo 67. Preparación del compuesto **E64**

[0284]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-5-oxo-2-(piridina-5-carboxamido)hexanodiamida

Fórmula química: C₂₅H₃₃N₇O₆

Masa exacta: 527,25

Peso molecular: 527,57

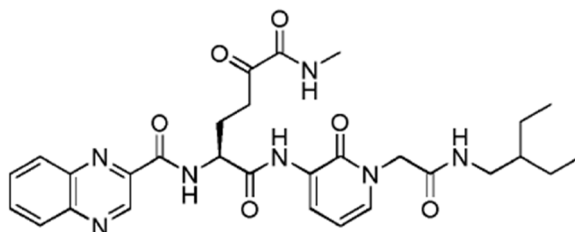
[0285] La síntesis del compuesto **E64** se realizó según **E16**, acoplamiento con ácido 5-pirimidincarboxílico en el paso 4.

Rendimiento: 17 mg, 29 % (último paso)

ESI-MS: 528,5 [M+H]⁺

Ejemplo 68. Preparación del compuesto **E65**

[0286]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-5-oxo-2-(quinoxalina-2-carboxamido)hexanodiamida

Fórmula química: C₂₉H₃₅N₇O₆

Masa exacta: 577,26

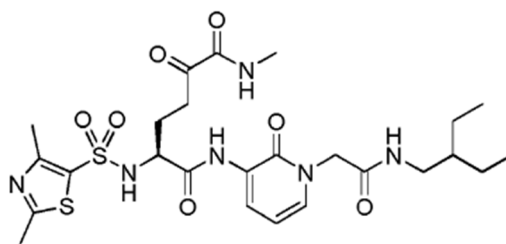
Peso molecular: 577,63

[0287] La síntesis del compuesto **E65** fue realizado según **E16**, acoplamiento con ácido 2-quinoxalinocarboxílico en el paso 4.

Rendimiento: 6 mg, 13 % (último paso); ESI-MS: 578,5 [M+H]⁺

Ejemplo 69. Preparación del compuesto **E66**

[0288]



(S)-2-(2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamido)-*N*¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*⁶-metil-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₅H₃₆N₆O₇S₂

Masa exacta: 596,21

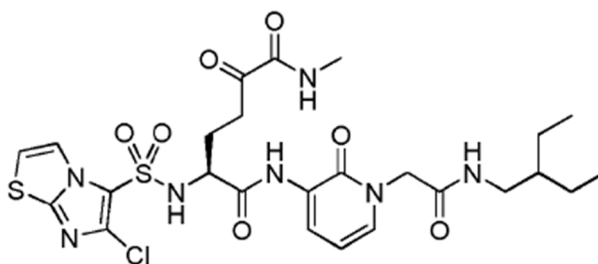
Peso molecular: 596,72

[0289] La síntesis del compuesto **E66** se realizó según **E16**, acoplando con cloruro de 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonilo en el paso 4.

Rendimiento: 26 mg, 61 % (último paso); ESI-MS: 597,4 [M+H]⁺

Ejemplo 70. Preparación del compuesto E67

[0290]



(S)-2-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamido)-*N*¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*⁶-metil-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₅H₃₂ClN₇O₇S₂

Masa exacta: 641,15

Peso molecular: 642,15

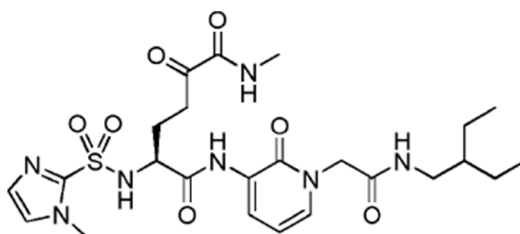
[0291] La síntesis del compuesto **E67** se realizó según **E16**, acoplando con 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-cloruro de sulfonilo en el paso 4.

Rendimiento: 16 mg, 25 % (último paso)

ESI-MS: 642,4 [M+H]⁺

Ejemplo 71. Preparación del compuesto E68

[0292]



(S)-*N*¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*⁶-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-sulfonamido)-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₂₄H₃₅N₇O₇S

Masa exacta: 565,23

Peso molecular: 565,64

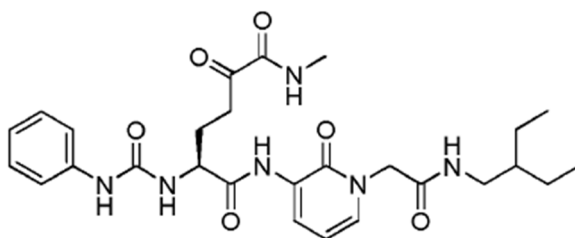
[0293] Se realizó la síntesis del compuesto **E68** según **E16**, acoplamiento con cloruro de 1-metil-1H-imidazol-2-sulfonilo

en el paso 4.

Rendimiento: 11 mg, 19 % (último paso)
ESI-MS: 566,4 [M+H]⁺

Ejemplo 72. Preparación del compuesto E69

[0294]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-5-oxo-2-(3-fenilureido)hexanodiamida

Fórmula química: C₂₇H₃₆N₆O₆

Masa exacta: 540,27

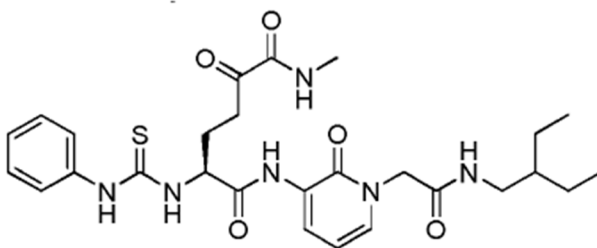
Peso molecular: 540,61

[0295] La síntesis del compuesto **E69** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplado con isocianato de fenilo en el paso 4.

Rendimiento: 27 mg, 49 % (último paso)
ESI-MS: 541,5 [M+H]⁺

Ejemplo 73 Preparación del compuesto E70

[0296]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁶-metil-5-oxo-2-(3-feniltioureido)hexanodiamida

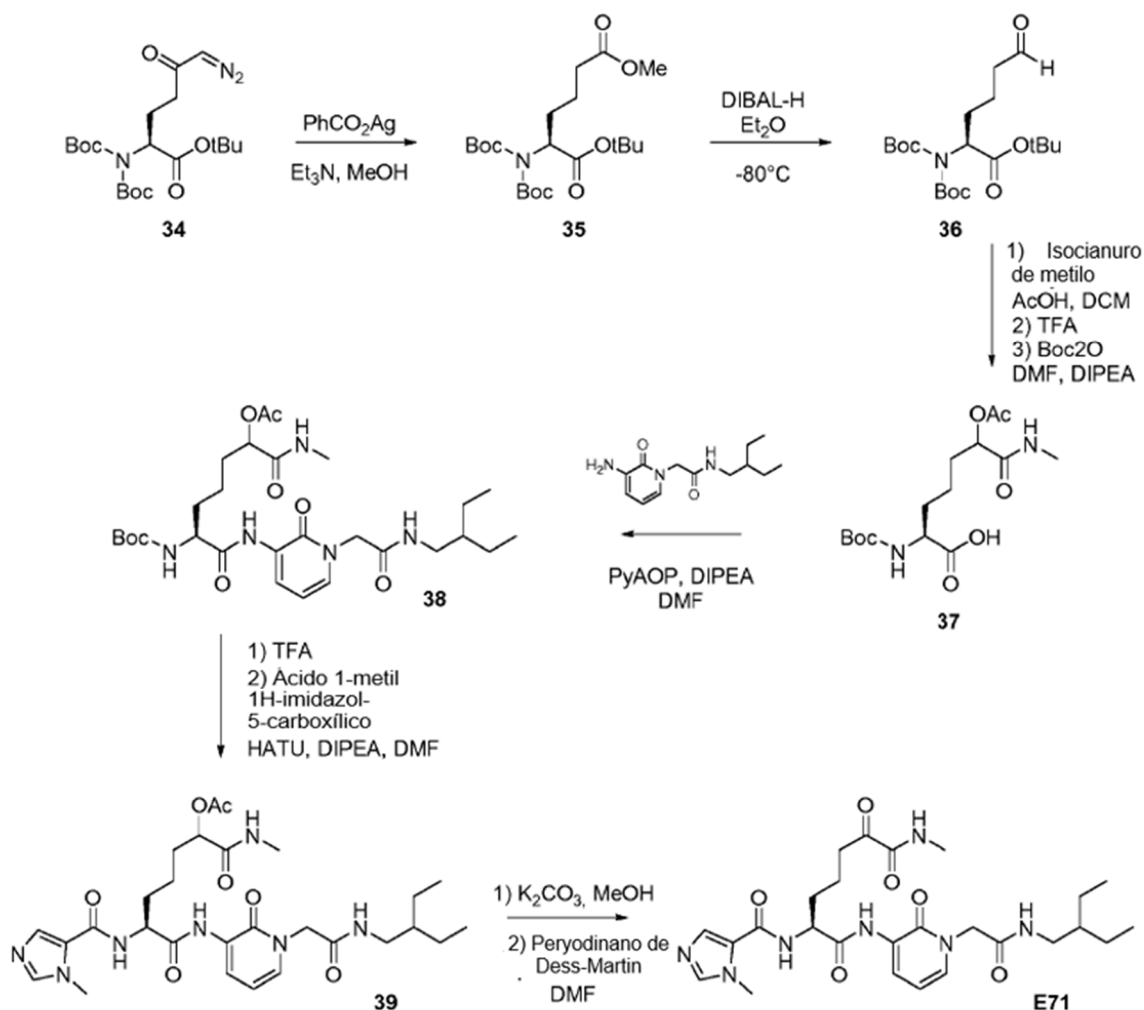
Fórmula química: C₂₇H₃₆N₆O₅S

Masa exacta: 556,25

Peso molecular: 556,68

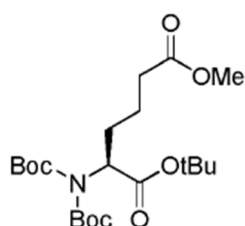
[0297] La síntesis del compuesto **E70** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplado con isotiocianato de fenilo en el paso 4.

Rendimiento: 21 mg, 36 % (último paso)
ESI-MS: 557,5 [M+H]⁺ del compuesto E71



Preparación del compuesto 35

[0298]

(S)-1-*tert*-butil 6-metil 2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)hexanodioatoFórmula química: $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_8$

Masa exacta: 431,25

Peso molecular: 431,52

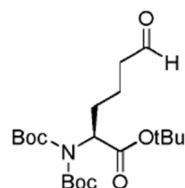
[0299] 541 mg (1,27 mmol) de (S)-*tert*-butil 2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-diazo-5-oxohexanoato **34** (preparado a partir de $\text{Boc}_2\text{-Glu-OtBu}$; método descrito por Pinkas et al. PLoS Biol. 2007, 5, e327) se disolvieron en 2 ml de MeOH . Se añadió gota a gota una solución de 16 mg de benzoato de plata en trietilamina hasta que se detuvo el desprendimiento de nitrógeno. La suspensión se sometió a reflujo durante 1 hora, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en éter dietílico y se lavó dos veces con cada solución de NaHCO_3 (10 %), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional.

Rendimiento: 503 mg, 92 %

ESI-MS: 885,7 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

Preparación del compuesto 36

[0300]

(S)-1-*tert*-butil 2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)6-oxohexanoatoFórmula química: C₂₀H₃₅NO₇

Masa exacta: 401,24

Peso molecular: 401,49

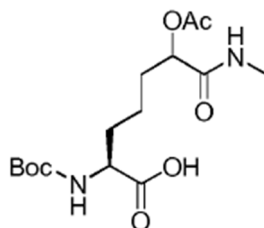
[0301] Se disolvieron 854 mg (1,98 mmol) de **35** en 10 ml de éter dietílico. A -78 °C, se añadieron gota a gota 2,14 ml (1,3 eq) de DIBAL (1,2 M en tolueno) y la reacción se agitó durante 1 hora antes de apagarla con metanol. La solución se lavó con solución de sal de Rochelle. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional.

Rendimiento: 768 mg, 97 %

ESI-MS: 402,5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto 37

[0302]

Ácido (2S)-6-acetoxi-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-7-(metilamino)-7-oxoheptanoicoFórmula química: C₁₅H₂₆N₂O₇

Masa exacta: 346,17

Peso molecular: 346,38

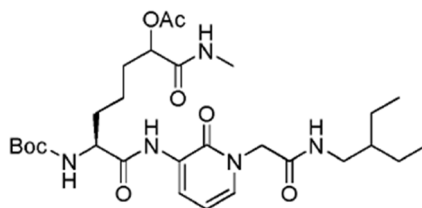
[0303] La síntesis del compuesto **37** se realizó según **24**, utilizando el aldehído **36**.

Rendimiento: 1,30 g, > 100 %

ESI-MS: 347,5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto 38

[0304]

(6S)-6-*tert*-butoxicarbonilamino-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1-(metilamino)-1,7-dioxoheptan-2-il acetatoFórmula química: C₂₈H₄₅N₅O₈

Masa exacta: 579,33

Peso molecular: 579,69

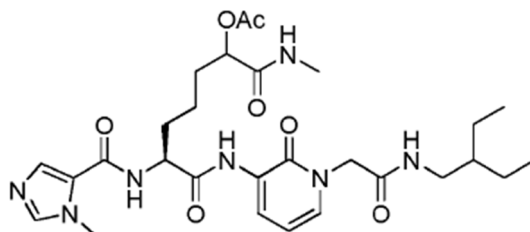
[0305] La síntesis del compuesto **38** se realizó según **25**, utilizando ácido carboxílico **37**.

Rendimiento: 580 mg, 52 %

ESI-MS: 580,5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **39**

[0306]



(6S)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-1-(metilamino)-1,7-dioxoheptan-2-il acetato

Fórmula química: C₂₈H₄₁N₇O₇

Masa exacta: 587,31

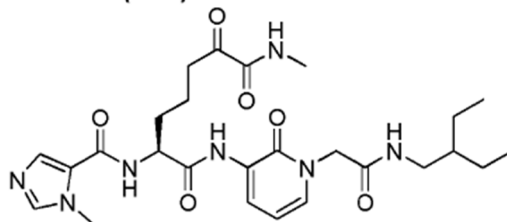
Peso molecular: 587,67

[0307] La síntesis del compuesto **39** se realizó según **26**, usando **38** como entrada.

Rendimiento: 506 mg, 72 %; ESI-MS: 588,5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto **E71** (n=2)

[0308]



(S)-N¹-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N⁷-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-6-oxoheptanodiamida

Fórmula química: C₂₆H₃₇N₇O₆

Masa exacta: 543,28

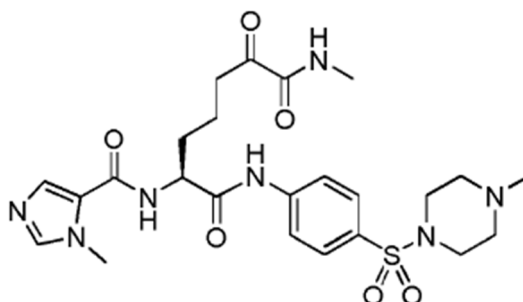
Peso molecular: 543,62

[0309] La síntesis del compuesto **E71** se realizó según **E16**, usando **39** como entrada.

Rendimiento: 159 mg, 67 %; ESI-MS: 544,5 [M+H]⁺

Ejemplo 75. Preparación del compuesto **E72** (n=2)

[0310]



(S)-N¹-metil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamido)-N⁷-(4-(4-(dimetilamino)fenil)sulfonil)-2-oxoheptanodiamida

metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)-2-oxoheptanodiamida

Fórmula química: $C_{24}H_{33}N_7O_6S$

Masa exacta: 547,22

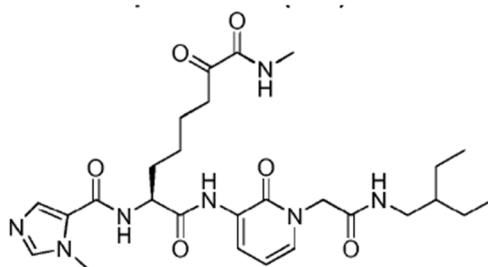
Peso molecular: 547,63

[0311] La síntesis del compuesto **E72** se realizó según **E71**, acoplando con 4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)anilina en el paso 4.

Rendimiento: 23 mg, 30 %; ESI-MS: 548,4 $[M+H]^+$

Ejemplo 76. Preparación del compuesto **E73** (n=3)

[0312]



(S)-N'-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-
N⁶-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxooctanodiamida

Fórmula química: $C_{27}H_{39}N_7O_6$

Masa exacta: 557,30

Peso molecular: 557,64

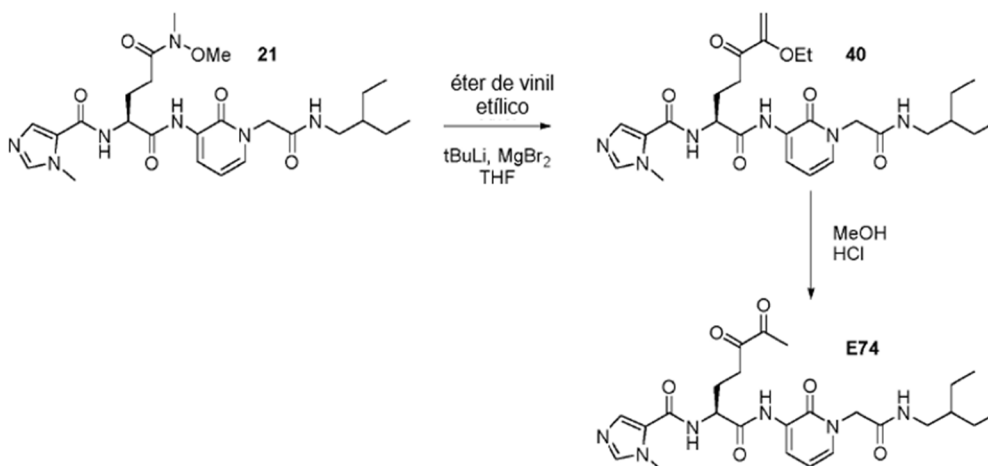
[0313] La síntesis del compuesto **E73** se realizó de acuerdo con **E71**, utilizando (S)-terc-butil 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-7-diazo-6-oxoheptanoato (preparado a partir de BoC₂-Aad-OtBu; método descrito por Pinkas et al. PLoS Biol. 2007, 5, e327) en el paso 1.

Rendimiento: 41 mg, 56 % (último paso)

ESI-MS: 558.5 $[M+H]^+$

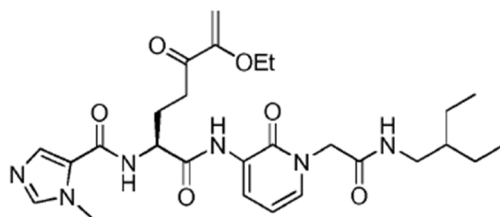
Ejemplo 77. Preparación de dicetona **E74** según la ruta de Weinreb

[0314]



Preparación del compuesto **40**

[0315]



(S)-N-(6-etoxi-1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5-dioxohept-6-en-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Fórmula química: C₂₇H₃₈N₆O₆

Masa exacta: 542,29

Peso molecular: 542,63

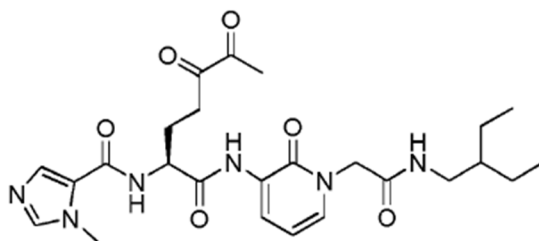
[0316] A una solución de 57 µl (0,58 mmol) de etilviniléter en 2,4 µl de THF, se añadieron 299 ml (0,57 mmol) de terc-butillitio (1,9 M en pentano) a -78°C. Después de calentar a 0°C (2 h), se añadieron 142 mg (0,54 mmol) de eterato de bromuro de magnesio a -30°C. Después de calentar a 0°C (15 min), se añadieron 58 mg (0,11 mmol) de amida de Weinreb **21** en THF (0,3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con solución de NH₄Cl y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash.

Rendimiento: 41 mg, 69 %

ESI-MS: 543,5 [M+H]⁺

Preparación del compuesto E74

[0317]



(S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxoheptan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Fórmula química: C₂₅H₃₄N₆O₆

Masa exacta: 514,25

Peso molecular: 514,57

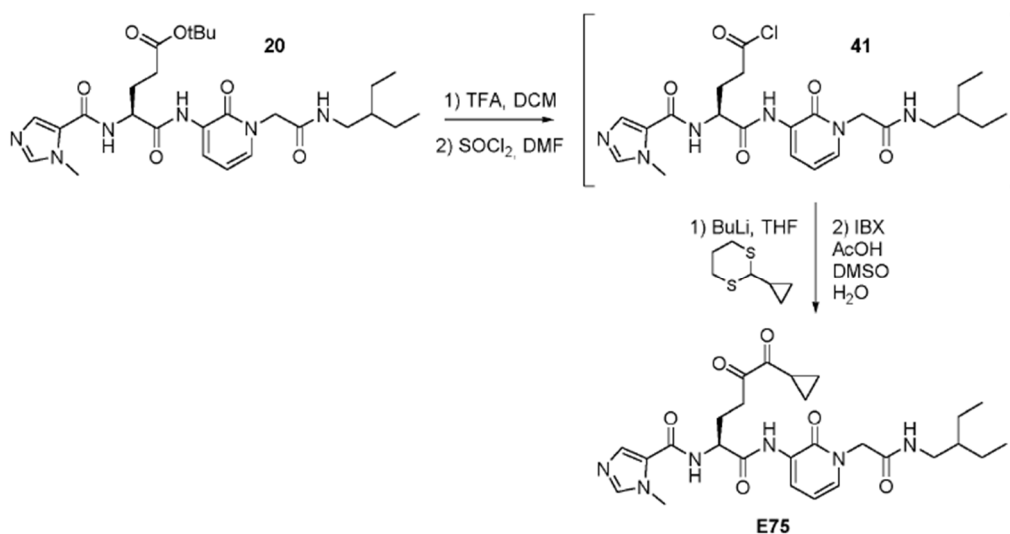
[0318] A una solución de 41 mg (0,08 mmol) **40** en MeOH (5 ml), HCl conc. (500 µl) y se agitó durante 24 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 21 mg, 54 %

ESI-MS: 515,4 [M+H]⁺

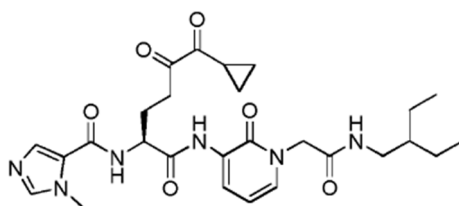
Ejemplo 77. Preparación de dicetona E75 según Corey-Seebach

[0319]



Preparación del compuesto E75

[0320]



(S)-N-(6-ciclopropil-1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxoheptan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Fórmula química: $C_{27}H_{36}N_6O_6$

Masa exacta: 540,27

Peso molecular: 540,61

[0321] 205 mg (0,38 mmol) de terc-butil éster **20** se disolvieron en 4 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 1 ml de cloruro de tionilo y 50 μ l de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se evaporó el disolvente.

[0322] Se disolvieron 61 mg (0,38 mmol) de 2-ciclopropil-1,3-ditiano en 1 ml de THF y se añadieron 25 μ l de n-butilitio (1,6 M en hexano, 1,05 eq) a -30 °C. Se añadió una solución del cloruro de acilo intermedio **41** en THF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución se lavó con solución de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó.

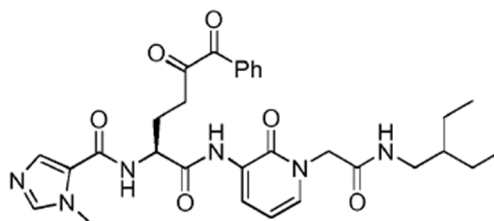
[0323] El residuo se disolvió en 2 ml de agua/DMSO (1:9, 1 mol % de ácido acético) con 213 mg de ácido 2-yodoxibenzoico (IBX, 2 eq) y se agitó durante 1 hora a 25 °C. Se añadió solución saturada de $Na_2S_2O_3$ y la suspensión se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 13 mg, 23 %

ESI-MS: 541,5 $[M+H]^+$

Ejemplo 78. Preparación del compuesto E76

[0324]



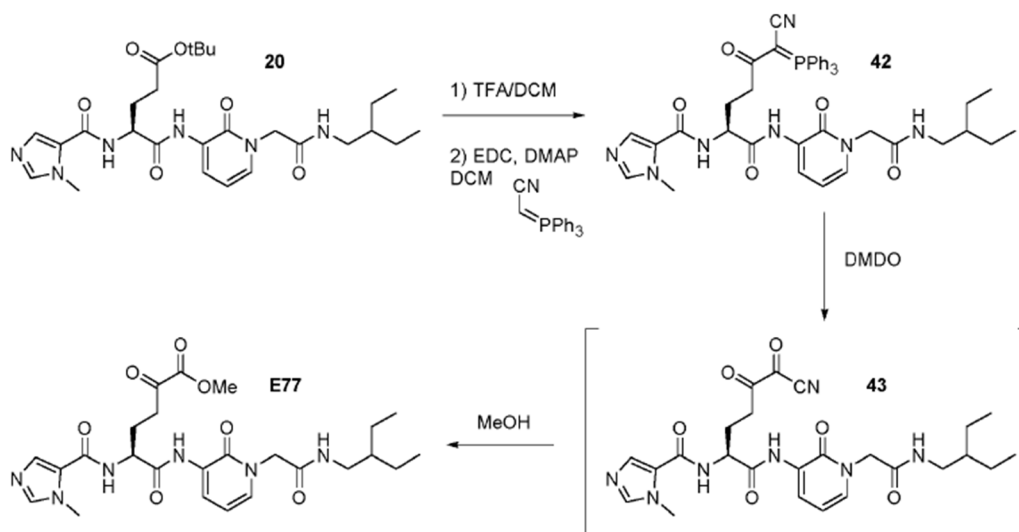
(S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxo-6-fenilhexan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida
Fórmula química: $C_{30}H_{36}N_6O_6$
Masa exacta: 576,27
Peso molecular: 576,64

[0325] La síntesis del compuesto **E76** se realizó de acuerdo con **E75**, usando 2-fenil-1,3 -ditiano en el subpaso 3.

Rendimiento: 41 mg, 56 % (último paso)
ESI-MS: 558,5 $[M+H]^+$

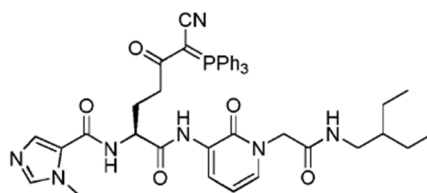
Ejemplo 79. Preparación de α -cetoéster **E77**

[0326]



Preparación del compuesto **42**

[0327]



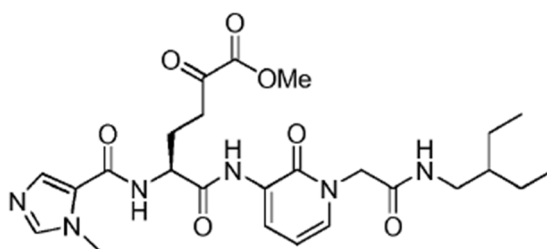
(S,E)-N-(6-ciano-1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(trifenilfosfinilideno)-1,5-dioxohexan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida
Fórmula química: $C_{43}H_{46}N_7O_5P$
Masa exacta: 771,33
Peso molecular: 771,84

[0328] Se disolvieron 557 mg (1,02 mmol) de **20** en 6 ml de DCM/TFA (1:1) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en 5 ml de DMF. Se añadieron 294 mg de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC*HCl, 1,5 eq), 12,5 mg de DMAP (0,1 eq) y 1,92 ml (2 eq) de DIPEA, seguidos de 339 mg de (cianometileno)trifenilfosforano (1,1 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 96 mg, 12 %
ESI-MS: 772,6 [M+H]⁺

Preparación del compuesto E77

[0329]



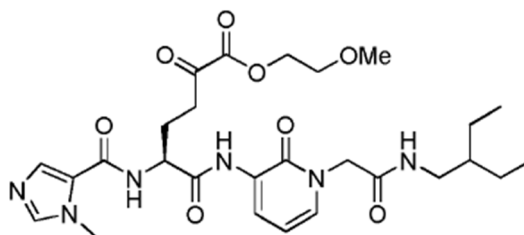
(S)-metil 6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2,6-dioxohexanoato
Fórmula química: C₂₅H₃₄N₆O₇
Masa exacta: 530,25
Peso molecular: 530,57

[0330] Se disolvieron 96 mg (0,12 mmol) de α-ceto-cianofosforano **42** en MeOH (2 ml) y DMDO (preparado recientemente según Taber et al. Org. Synth. 2013, 90, 350-357) (2 eq, dimetildioxirano en acetona) se añadió gota a gota a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por CLAR.

Rendimiento: 22 mg, 35 %
ESI-MS: 531,5 [M+H]⁺

Ejemplo 80. Preparación del compuesto E78

[0331]



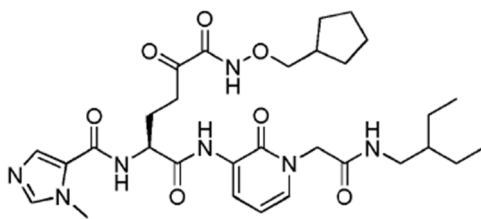
(S)-2-metoxietil 6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2,6-dioxohexanoato
Fórmula química: C₂₇H₃₈N₆O₈
Masa exacta: 574,28
Peso molecular: 574,63

[0332] La síntesis del compuesto **E78** se realizó de acuerdo con **E77** a partir del intermedio **43** realizando en etilenglicol monometilo éter.

Rendimiento: 15 mg, 23 %
ESI-MS: 575,5 [M+H]⁺

Ejemplo 81. Preparación del compuesto E79

[0333]



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

Fórmula química: C₃₀H₄₃N₇O₇

Masa exacta: 613,32

Peso molecular: 613,71

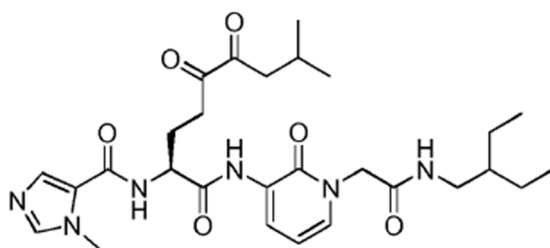
[0334] La síntesis del compuesto **E79** se realizó según **E77** a partir del intermedio **43** realizando en ciclopentanometanol.

Rendimiento: 26 mg, 38 %

ESI-MS: 614,5 [M+H]⁺

Ejemplo 82. Preparación del compuesto E80 (a través de Corey-Seebach)

[0335]



(S)-N¹-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-8-metil-1,5,6-trioxononan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Fórmula química: C₂₈H₄₀N₆O₆

Masa exacta: 556,30

Peso molecular: 556,65

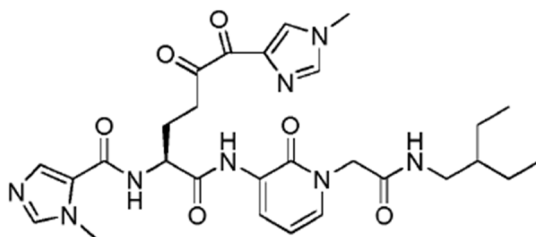
[0336] La síntesis del compuesto **E80** se realizó de acuerdo con **E75**, usando 2 -isobutil-1,3-ditiano en el subpaso 3.

Rendimiento: 26 mg, 36 % (último paso)

ESI-MS: 557,5 [M+H]⁺

Ejemplo 83. Preparación del compuesto E81 (a través de Corey-Seebach)

[0337]



(S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,5,6-trioxohexan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Fórmula química: C₂₈H₃₆N₈O₆

Masa exacta: 580,28

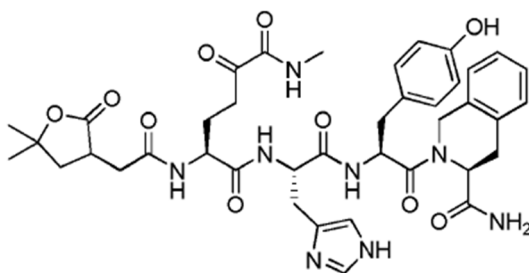
Peso molecular: 580,64

[0338] La síntesis del compuesto **E81** se realizó de acuerdo con **E75**, utilizando 4-(1,3-ditian-2-il)-1-metil-1H-imidazol en el subpaso 3.

5 Rendimiento: 12 mg, 28 % (último paso)
ESI-MS: 581,5 [M+H]⁺

Ejemplo 84. Preparación del compuesto E82 (a través de la ruta de Passerini)

10 **[0339]**



(2S)-N¹-((S)-1-((S)-1-((S)-3-carbamoyl-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-hidroxfenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-3-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-(5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)acetamido)-N⁶-metil-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₄₀H₄₈N₈O₁₀

Masa exacta: 800,35

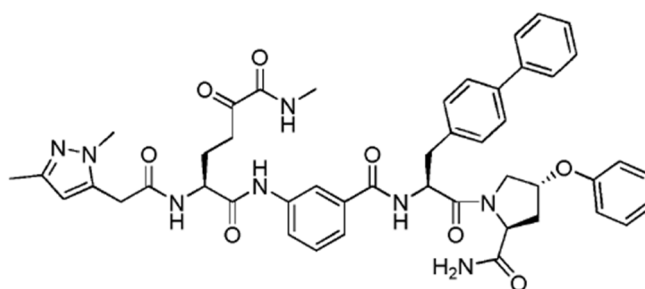
Peso molecular: 800,86

30 **[0340]** La síntesis del compuesto **E82** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplado con (S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanamido)-3-(4-hidroxfenil)propanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida en el paso 3 y (5,5-dimetil-2-ácido oxotetrahidro-3-furanil)acético en el paso 4.

35 Rendimiento: 19 mg, 35 % (último paso)
ESI-MS: 801,6 [M+H]⁺

Ejemplo 85. Preparación del compuesto E83 (vía Passerini)

40 **[0341]**



(2S)-N¹-(3-((S)-3-(bifenil-4-il)-1-((2S,4R)-2-carbamoyl-4-fenoxipirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)fenil)-2-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)acetamido)-N⁶-metil-5-oxohexanodiamida

Fórmula química: C₄₇H₅₀N₈O₈

Masa exacta: 854,38

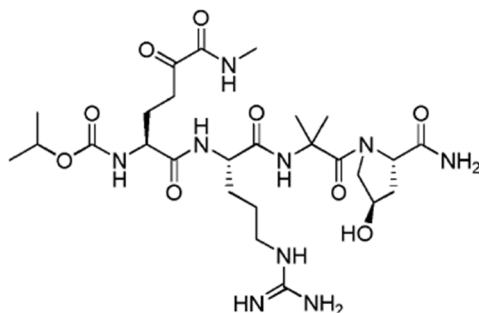
Peso molecular: 854,95

60 **[0342]** La síntesis del compuesto **E83** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplado con (2S,4R)-1-((S)-2-(3-aminobenzamido)-3-(bifenil-4-il)propanoil)-4-fenoxipirrolidina-2-carboxamida en el paso 3 y ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-acético en el paso 4.

Rendimiento: 8 mg, 19 % (último paso)
ESI-MS: 855,6 [M+H]⁺

65 **Ejemplo 86. Preparación del compuesto E84 (vía Passerini)**

[0343]



isopropil (S)-1-((S)-1-(1-((2S,4R)-2-carbamoyl-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-5-guanidino-1-oxopentan-2-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamato

Fórmula química: C₂₆H₄₅N₉O₉

Masa exacta: 627,33

Peso molecular: 627,69

[0344] La síntesis del compuesto **E84** se realizó de acuerdo con **E16**, acoplando con (2S,4R)-1-(2-((S)-2-amino-5-guanidinopentanamido)-2-metilpropanoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida en el paso 3 y carbonocloridato de propan-2-ilo en el paso 4.

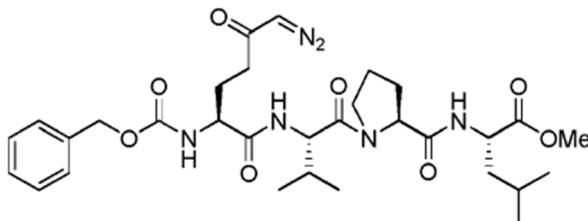
Rendimiento: 28 mg, 31 % (último paso)

ESI-MS: 628,5 [M +H]⁺

Compuestos para la determinación de la toxicidad celular

Preparación del compuesto Z006 ("Z-DON")

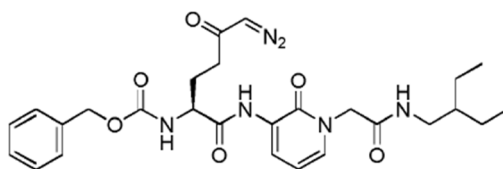
[0345]



[0346] La síntesis del compuesto Z006 se realizó según Pinkas et al. (PLoS Biol. 2007, 5, e327.) usando Z-Glu-Val-Pro-Leu-OMe como entrada.

Preparación del compuesto Z007

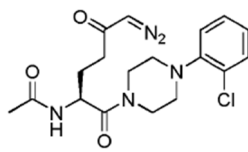
[0347]



[0348] La síntesis del compuesto Z007 se realizó según Pinkas et al. (PLoS Biol. 2007, 5, e327.) utilizando ácido (S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-(1-(2-(2-etilbutil-amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-oxopentanoico como entrada.

Preparación del compuesto DON06

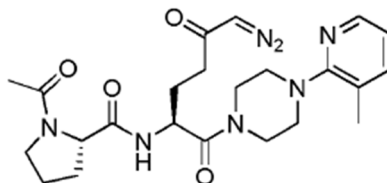
[0349]



[0350] La síntesis del compuesto DON06 se realizó según Pinkas et al. (PLoS Biol. 2007, 5, e327.) usando ácido (S)-4-acetamido-5-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-5-oxopentanoico como entrada.

DON07

[0351]



[0352] La síntesis del compuesto DON07 se realizó según Pinkas et al. (PLoS Biol. 2007, 5, e327.) usando ácido (S)-4-((S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamido)-5-(4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-yl)-5-oxopentanoico como entrada.

Ejemplos biológicos

Ejemplo B-1. efecto inhibidor de los compuestos según la invención

Método para estudios de inhibición de rec. transglutaminasa tisular humana (rhTG2)

[0353] Se reconstituyen 250 µg de transglutaminasa tisular humana recombinante marcada con His liofilizada (His6-rhTG2, producto Zedira T022) en H₂O (el volumen depende del volumen original antes de la liofilización), lo que da como resultado un tampón que contiene Tris- HCl, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, DTT 5 mM, maltodextrina 189 mg/ml, pH = 8,1. La solución madre de rhTG2 se diluye en tampón (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 7,5 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4) para dar una solución de trabajo de 100 U/ml (basada en la actividad de incorporación de amina medida con T036, descrita abajo).

[0354] Se prepara una solución madre de inhibidor 10 mM en DMSO y, a partir de esta solución madre, se prepara una serie de diluciones de 1:2 en serie, también en DMSO. Cada una de estas diluciones iniciales se diluye posteriormente 1:50 veces con tampón (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 7,5 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4) para producir las diluciones de trabajo finales que contienen DMSO al 2 % (v/v). Se añaden 15 ml de dilución de trabajo de inhibidor por pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Como control, se añaden por pocillo 15 ml de una solución de DMSO al 2% (v/v) preparada con el tampón mencionado anteriormente.

[0355] Se añaden 600 µl de solución de trabajo His6-rhTG2 a 11,4 ml de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 7,5 mM, NaCl 150 mM, DTT 5 mM, éster metílico de glicina 13,4 mM, Abz-APE 50 mM (CAD- DNP)QEA-OH, (producto Zedira A102; número de patente: EP 1781807B1), pH = 7,4). A partir de esta solución master-mix, se añaden 285 µl por pocillo que contiene el inhibidor. El aumento de la fluorescencia se mide utilizando $\lambda_{\text{ex}} = 313 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{em}} = 418 \text{ nm}$ a 37 °C durante 20 min. Se calcula una pendiente del aumento de la fluorescencia entre 10 y 20 min para la determinación del valor CI_{50} (concentración de inhibidor a la que se bloquea el 50 % de la actividad inicial de TG2).

Método para estudios de inhibición de rec. factor XIII de coagulación humano (transglutaminasa plasmática, rhFXIII-A)

[0356] 50 µg de subunidad A del factor XIII humano recombinante marcado con His liofilizado (His6-rhFXIII, producto Zedira T027) se reconstituyen en H₂O (el volumen depende del volumen original antes de la liofilización) dando como resultado un tampón que contiene Tris-HCl 20 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, maltodextrina 189 mg/ml, pH = 7,5. La solución madre de rhFXIII se diluye en tampón (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 7,5 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4) para dar una solución de trabajo de 59 U/ml (basada en la actividad de incorporación de amina medida mediante el ensayo de actividad transglutaminasa #T036 (Zedira GmbH), descrito a continuación).

[0357] Se prepara una solución madre de inhibidor 10 mM en DMSO, ya partir de esto se prepara una serie de diluciones de 1:2 en serie también en DMSO. Cada una de las diluciones iniciales se diluye posteriormente 1:50 veces con tampón (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 7,5 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4) para producir las diluciones de trabajo finales que contienen DMSO al 2 % (v/v).

[0358] Se añaden 15 µl de dilución de trabajo de inhibidor por pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Como control, se añaden por pocillo 15 µl de una solución de DMSO al 2% (v/v) preparada con el tampón mencionado anteriormente.

[0359] Se añaden 480 µl de solución de trabajo His6-rhFXIII y 120 µl de alfa trombina humana (0,5 unidades NIH/µl) a 10,8 ml de tampón de ensayo (50 mM Tris-HCl, 7,5 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 5 mM DTT, Éster metílico de glicina 13,4 mM, AbzNE(CAD-DNP)EQVSPLTLLK-OH 50 mM, (producto Zedira A101; número de patente: EP 1781807B1), pH = 7,4). A partir de esta solución master-mix, se añaden 285 ml por pocillo que contiene el inhibidor. El aumento de la fluorescencia se mide utilizando $\lambda_{\text{ex}} = 313 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{em}} = 418 \text{ nm}$ a 37 °C durante 35 min. Se calcula una pendiente del aumento de la fluorescencia entre 20 y 30 min para la determinación del valor CI_{50} (concentración de inhibidor a la que se bloquea el 50 % de la actividad inicial de FXIII).

[0360] Este ensayo también se usó para determinar la selectividad de los inhibidores que bloquean preferentemente FXIIIa usando TG2 en lugar de FXIII.

Ensayo de selectividad (ensayo general de transglutaminasa; T036)

[0361] Para la determinación de la selectividad de los inhibidores frente a diferentes transglutaminasas, la incorporación de dan 161 silcadaverina en dimetilcaseína (producto Zedira T036, Lorand et al., Anal Biochem, 1971, 44:221- 31) se midió utilizando transglutaminasa humana recombinante 1 (Producto Zedira T009), transglutaminasa 2 (Producto Zedira T022), transglutaminasa 3 (Producto Zedira T012), transglutaminasa 6 (Producto Zedira T021) y transglutaminasa plasmática (rhFXIII, Producto Zedira T027).

[0362] Las diferentes transglutaminasas se diluyen en tampón (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 7,5 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4) a las respectivas concentraciones de trabajo.

[0363] Se prepara una solución madre de inhibidor 10 mM en DMSO, ya partir de esto se prepara una serie de diluciones de 1:2 en serie también en DMSO. Cada una de las diluciones iniciales se diluye posteriormente 1:50 veces con tampón (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 7,5 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4) para producir las diluciones de trabajo finales que contienen DMSO al 2 % (v/v). Se añaden 15 µl de dilución de trabajo de inhibidor por pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Como control, se añaden por pocillo 15 µl de una solución de DMSO al 2% (v/v) preparada con el tampón mencionado anteriormente.

[0364] Inmediatamente antes de comenzar el ensayo, se añaden 600 ml de solución de trabajo de transglutaminasa a 11,4 ml de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 10 mM, glutatión 10 mM, glicerol al 2,5 %, dansilcadaverina 16,7 µM, 4 µM N,N-dimetilcaseína, NaCl 200 µM, pH = 8,0). Se añaden 285 ml de esta mezcla de reacción por pocillo que contiene el inhibidor.

[0365] El aumento de la fluorescencia se mide utilizando $\lambda_{\text{ex}} = 330 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{em}} = 500 \text{ nm}$ a 37 °C durante 30 min. Se calcula una pendiente del aumento de la fluorescencia entre 20 y 30 min para la determinación del valor CI_{50} (concentración de inhibidor a la que se bloquea el 50% de la actividad inicial).

[0366] El análisis de la actividad enzimática se realiza mediante el cálculo de la pendiente de un aumento en la intensidad de la fluorescencia. Los valores de CI_{50} se calculan representando la actividad enzimática (como porcentaje del control que contiene 2% de DMSO en lugar de inhibidor) frente a la concentración de inhibidor. CI_{50} se define como la concentración de inhibidor que bloquea el 50 % de la actividad enzimática inicial.

[0367] La actividad inhibidora de los compuestos de la invención con respecto a la transglutaminasa tisular (TG2) y FXIII-A se muestra en la siguiente tabla usando valores CI_{50} .

Tabla 1. Inhibidores de TG2, selectividad con respecto a FXIII

Compuesto	CI_{50} TG2 [nM]	CI_{50} FXIII [nM]
E01	600	>100.000
E02	70	>100.000
E03	750	>100.000
E04	100	>100.000
E05	150	>100.000
E06	100	>100.000
E07	100	>100.000
E16	50	>100.000

Tabla 2. Inhibidores de TG2

Compuesto	Cl ₅₀ TG2 [nM]
E11	450
E12	950
E13	700
E14	250
E15	6,000
E17	100
E18	125
E19	350
E20	600
E21	5,000
E38	700
E39	135
E40	500
E41	1,450
E22	85
E23	1,100
E24	550
E42	1,600
E43	60
E44	80
E45	75
E46	95
E47	80
E50	300
E51	760
E52	500
E53	750
E54	550
E55	200
E56	850
E57	230
E58	280
E59	625
E60	60
E61	80
E62	70
E63	80
E64	95
E65	65
E66	120
E67	150
E68	150
E69	275
E70	265
E71	6,000
E72	6,300
E73	6,300
E74	125
E75	135
E76	550
E77	200
E78	400
E80	135
E81	740
E84	960
E82	1,350
E83	2,000
E79	530

Tabla 3. Inhibidores de FXIII, selectividad con respecto a TG2

Compuesto	Cl ₅₀ FXIII [nM]	Cl ₅₀ TG2 [nM]
E08	150	100
E09	150	100
E10	150	100
E25	50	5,500
E26	320	10,800
E27	60	7,800
E28	275	20,000
E29	850	20,000
E30	2,900	20,000
E31	5,000	20,000
E32	2,650	1,000
E33	16,000	11,500
E34	2,450	200
E35	1,950	525
E36	3,100	800
E37	2,500	390

Ejemplo B-2. Determinación de la citotoxicidad de los inhibidores de transglutaminasa

[0368] Las siguientes líneas celulares se utilizan para la determinación de la citotoxicidad:

- CaCO₂ (línea celular de carcinoma de colon humano)
- HuH₇ (línea celular de carcinoma de hígado humano).

[0369] Las células se cultivan en DMEM/FCS al 10 % a 37 °C y CO₂ al 5 % En una placa de 96 pocillos con una densidad de siembra inicial de 2x10⁴ células/pocillo.

[0370] Se añaden inhibidores de transglutaminasa a las células con concentraciones finales de 0,1 µM a 1 mM una hora después de la siembra. Las diferentes diluciones de inhibidor se preparan en DMSO, dando como resultado una concentración final de DMSO al 1% (v/v) en cada pocillo (2 µl de inhibidor en 200 µl de medio de cultivo celular). Se utilizan cicloheximida (2,5 µg/ml) y camptotecina (0,2 µg/ml) como compuestos de control. Todas las mediciones se realizan por triplicado. La citotoxicidad de los inhibidores de la transglutaminasa se evalúa con dos ensayos diferentes:

Determinación de la proliferación usando ELISA de proliferación celular, BrdU (Roche, Cat. No. 11647229001).

[0372] Después de 24 h de incubación con inhibidores o controles, se añade BrdU a las células. Después de una incubación adicional de 18 h, las células se fijan y el ADN celular se desnaturaliza. Se añade a los pocillos un anticuerpo monoclonal (conjugado con peroxidasa) producido contra BrdU y se une a BrdU que se incorpora al ADN. Se agrega la solución de sustrato y se registra la absorbancia a 450 nm. El análisis adicional se realiza de acuerdo con el protocolo del fabricante.

[0373] Determinación de la actividad metabólica usando el ensayo EZ4U (Biomedica, Cat. No. BI-5000).

[0374] Después de 48 h de incubación con inhibidores o controles, se agrega el sustrato de tetrazolio a las células. La renovación del sustrato por parte de las células se mide durante dos horas a 450 nm (usando 630 nm como longitud de onda de referencia).

[0375] La citotoxicidad de los pares de inhibidores caracterizados por el mismo esqueleto, pero una ojiva reversible (alfa cetoamida) o irreversible (diazooxonorleucina) se proporciona en la tabla 4. Para los compuestos con ojiva de diazooxonorleucina, proliferación celular reducida y actividad metabólica a concentraciones de Se han encontrado de 100 µM a 500 µM (dependiendo del tipo de célula). en marcado contraste, los inhibidores reversibles no mostraron impacto en ambos parámetros hasta las concentraciones más altas medidas (1 mM). Para demostrar este efecto, comparamos el inhibidor de acción irreversible comercialmente disponible Z006 (Z-DON-VPL-OMe, "Z-DON", Zedira) que lleva una ojiva de 6-diazo-5-oxo-norleucina con el inhibidor reversible **E02**. El esqueleto peptídico es el mismo, la cabeza nuclear (α-cetoamida) y el modo de acción (irreversible frente a reversible) es diferente. Mientras que Z006 es citotóxico a 125 µM, el nuevo compuesto **E02** no muestra influencia sobre la proliferación celular o la actividad metabólica hasta 1 mM (concentración más alta medida).

Tabla 4. Concentraciones de citotoxicidad (> 10 % de desviación del control negativo) de bloqueadores de la transglutaminasa tisular con estructura idéntica pero reversible (alfa cetoamida) o irreversiblemente (diazooxonorleucina) que reacciona en ensayos de proliferación celular (BrdU) y ensayos de actividad metabólica (EZ4U).

Compuesto	BrdU		EZ4U	
	Caco2	Huh-7	Caco2	Huh-7
Z006	250 µM	125 µM	500 µM	125 µM
E02	> 1 mM	> 1 mM	> 1 mM	> 1 mM
Z007	250 µM	125 µM	500 µM	125 µM
E57	> 1 mM	> 1 mM	> 1 mM	> 1 mM
DON06	125 µM	100 µM	250 µM	100 µM
E06	> 1 mM	> 1 mM	> 1 mM	> 1 mM
DON07	100 µM	100 µM	250 µM	100 µM
E07	> 1 mM	> 1 mM	> 1 mM	> 1 mM

Ejemplo B-3. Efecto antifibrótico sobre las células renales

[0376] La fibrosis es un sello distintivo en la nefropatía diabética y las enfermedades renales crónicas. Las células epiteliales tubulares proximales muestran una mayor actividad de TG2 y una mayor acumulación de proteínas de matriz extracelular (ECM) en condiciones de hiperglucemia. La acumulación de ECM es una marca distintiva de la fibrosis. Para demostrar el efecto antifibrótico de los inhibidores reversibles de la transglutaminasa, los compuestos **E06** y **E22** se probaron en células epiteliales del túbulo proximal cultivadas en condiciones normales frente a hiperglucémicas. Se midió la actividad de TG2 y la acumulación de ECM.

[0377] La línea celular NRK52E derivada de riñón de Rattus norvegicus se cultivó a 37 °C En una atmósfera humidificada al 5 % (v/v) de CO₂ en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) que contenía 100 mg/ml de estreptomicina, 100 unidades/ml de penicilina, glutamina 20 mM y suero de ternera fetal al 10% (v/v). Para la simulación de condiciones fisiológicas normales, se añadieron al medio D-glucosa 6 mM, mientras que la adición de D-glucosa 24 mM y 36 mM simuló condiciones hiperglucémicas. El inhibidor reversible de 165 TG2 **E06** en las concentraciones indicadas en la Fig. 1A se añadió en el momento de sembrar en placas al medio. El inhibidor reversible de TG2 **E22** en las concentraciones indicadas en la Fig. 2A se añadió en el momento de sembrar en placas al medio.

[0378] La actividad de TG2 se determinó en homogeneizados de células. Por lo tanto, las células se retiraron de las placas con solución de tripsina (2 mg/mL)-EDTA (2 mM), se centrifugaron, se lavaron con PBS y finalmente se almacenaron en sacarosa (0,32 mM)-Tris (5 mM)-EDTA (1 mM)-tampón pH_{7.2}, que contiene 1 µl/ml de inhibidor de proteasa (Cóctel de inhibidor de proteasa y fosfatasa Halt™, sin EDTA, ThermoFisher, n.º 1861279). Se homogeneizaron cantidades iguales de células mediante sonicación.

[0379] La actividad de TG2 se midió utilizando el kit de picoensayo de transglutaminasa tisular selectivo de TG2 (#M003, Zedira, Darmstadt, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Una unidad se define como la cantidad de enzima que provoca la formación de 1,0 µmol de hidroxamato por minuto al catalizar la reacción entre Z-Gln-Gly-OH e hidroxilamina a pH 6,0 a 37 °C.

[0380] Para la determinación de extracelular deposición de proteínas de matriz (ECM), las células cultivadas en placas de Petri de 10 cm se eliminaron con 1 ml de solución de desoxicolato de sodio (0,1%)-EDTA (2 mM). Las proteínas de ECM que quedaban en la placa se solubilizaron mediante digestión con solución de tripsina (0,2 mg/ml)-EDTA (2 mM). La solución resultante se concentró mediante speed-vac. La concentración de proteína se determinó usando el ensayo de proteína DC (BioRad, #5000111).

[0381] La TG2 intracelular aumenta en las células NRK52E a concentraciones hiperglucémicas de 24 y 36 µM de glucosa (Fig. 1A, 0 µM E06). Con concentraciones crecientes de E06, la actividad de TG2 determinada en los homogeneizados celulares disminuye (Fig. 1A, 10 - 100 µM de E06). La producción de proteína de matriz extracelular aumenta a concentraciones hiperglucémicas (Fig. 1B, **E06** 0 µM). El aumento de ECM se redujo de manera dependiente de la dosis mediante la adición de **E06** al medio de cultivo.

[0382] La TG2 intracelular aumenta en las células NRK52E a concentraciones hiperglucémicas de glucosa 24 y 36 mM (Fig. 2A, **E22** 0 µM). Con concentraciones crecientes de E22, la actividad de TG2 determinada en los homogeneizados

celulares disminuye (Fig. 2A, 10 - 100 μM de E22).

[0383] La producción de proteína de matriz extracelular aumenta a concentraciones hiperglucémicas (Fig. 2B, E22 0 μM). El aumento de ECM se redujo de manera dependiente de la dosis mediante la adición de E22 al medio de cultivo.

[0384] En resumen, estos resultados muestran que la inhibición de la transglutaminasa tisular usando el bloqueador de transglutaminasa tisular reversible E06 y E22 reduce la actividad transglutaminasa y reduce la acumulación de ECM. Estos datos indican que E06 y E22 tienen un efecto antifibrótico en las células epiteliales tubulares proximales.

Ejemplo B-4. Tromboelastometría (TEM)

[0385] La tromboelastometría es un método viscoelástico para la evaluación de la coagulación sanguínea. en sangre total, parámetros como el tiempo de coagulación (CT), el tiempo de formación del coágulo (CFT), la firmeza máxima del coágulo (MCF) y el índice de lisis a los 60 min (LI_{60}) se obtuvieron utilizando el dispositivo ROTEM® delta según el fabricante.

[0386] Se investigó la potencia de los compuestos seleccionados (dilución en serie que abarca una concentración final de 6,25 μM a 50 μM) en presencia de 0,02 mg/ml de activador tisular del plasminógeno (t-PA, producto Zedira P016). Brevemente, 20 ml de starTEM® (0,2 mol/l CaCl_2), 20 ml de r ex-TEM® (factor tisular recombinante, fosfolípidos, inhibidor de heparina), 10 ml de solución madre de inhibidor (1,8 - 0,23 μM), combinados con 10 ml de solución madre de t-PA (0,72 mg/ml) para obtener concentraciones de 0,9 - 0,11 μM en DMSO/PBS al 18 % con 0,36 mg/ml de t-PA y 300 ml de sangre entera fresca con citrato (humana, de donantes sanos que lo consienten) se mezclaron en un cubeta desechable. Como control, la solución madre de inhibidor se reemplazó por 36 % de DMSO/0,36 mg/ml de t-PA en PBS.

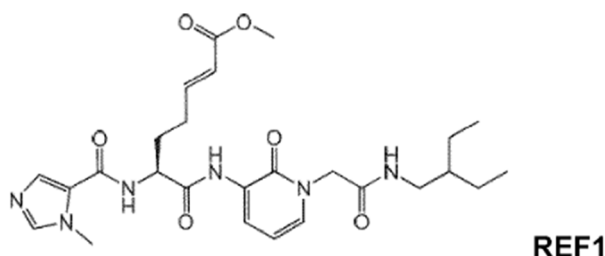
[0387] (Lang T, von Depka M. Posibilidades y limitaciones de la tromboelastometría/-grafía. Hamostaseologie. 2006;26:S20-S29.).

[0388] Se presentan los resultados de la influencia dependiente de la dosis de los compuestos E25 y E27 en los parámetros TEM. respectivamente en las Figuras 3A)/3B) y Figuras 4A)/4B).

[0389] La Figura 3A) y la Figura 4A) muestran la influencia dependiente de la dosis de los compuestos E25 y E27 en la reducción de la firmeza máxima del coágulo (MCF) en comparación con el control (K). La Figura 3B) y la Figura 4B) muestran la influencia dependiente de la dosis de los compuestos E25 y E27 sobre la lisis del coágulo a los 60 minutos (LI_{60}) en presencia de 0,02 % de t-PA.

Ejemplo B-5. Investigación del modo reversible de inhibición de los compuestos α -ceto

[0391] Para investigar la reversibilidad de las α -cetoamidas como inhibidores de TG2, el inhibidor se eliminó paso a paso utilizando concentradores centrífugos Vivaspin® (VS₂022, Sartorius Stedim) mientras que el peso molecular del TG2 impide el paso de la membrana de ultrafiltración. Brevemente, se incubó transglutaminasa tisular humana recombinante (Zedira, T002) con el inhibidor E16 a 1,6 μM . La actividad transglutaminasa se determinó mediante el ensayo de caseína/dansilcadaverina (Zedira, T036). Posteriormente, se añadió tampón para diluir el inhibidor dentro de la mezcla de reacción como se muestra en la tabla 5. Después de la concentración utilizando los concentradores centrífugos Vivaspin al volumen original, el procedimiento se repitió dos veces para obtener una dilución de 1:100 y 1:1000. La actividad aumenta con el aumento de la dilución, lo que indica que el inhibidor se une en equilibrio a TG2. Una vez que la concentración del inhibidor disminuye, la relación de transglutaminasa no inhibida aumenta 166 y, en consecuencia, aumenta la actividad. Como control, se realizó el mismo experimento usando REF1. REF1 se une irreversiblemente al sitio activo de cisteína de TG2 bloqueando así su actividad.



[0392] Como era de esperar, no pudimos encontrar ningún rebote de actividad. en conclusión, los compuestos α -ceto reivindicados proporcionan un modo reversible de inhibición.

Inhibidor [1.6 μ M]	Actividad después de la inhibición	Recuperación de la actividad por dilución del inhibidor (concentración de TG2 constante)		
		1:10	1:100	1:1000
E16	0 %	15 %	61 %	100 %
REF1	0 %	0 %	0 %	0 %

Ejemplo B-6. Bloqueo del crecimiento de neuritas

[0393] El par inhibidor irreversible-reversible **Z007** y **E57** se comparó adicionalmente usando un ensayo de crecimiento de neuritas (Merck, #NS₂20) con la línea celular de neuroblastoma de ratón N1E-115. Se colocaron insertos de 12 pocillos Millicell® recubiertos con laminina en una placa de 12 pocillos que contenía 1,2 ml de medio de diferenciación (Merck, NS002). Luego, se agregaron 300 μ L de una suspensión de 106 N1E-115-células/mL. El medio de diferenciación contenía 0 μ M, 75 μ M y 150 μ M de nocadazol como controles positivos y 100 μ M, 250 μ M y 500 μ M de inhibidores **Z007** o **E57**. El nocadazol interfiere con la polimerización de los microtúbulos dando como resultado un efecto antineoplásico.

[0394] Para la extensión de neuritas, las placas se incubaron a 37 °C durante 48 horas. Luego se transfirió el inserto a una nueva placa de 12 pocillos con 1200 μ L de PBS por placa y finalmente a una placa con 400 μ L de metanol a -20°C por pocillo, donde se fijaron las células durante 20 min a temperatura ambiente. Después de enjuagar con PBS, el inserto se tiñó con la solución de tinción Neurite durante 20 min. Después de enjuagar los insertos en PBS, los cuerpos celulares se retiraron cuidadosamente y los insertos se lavaron de nuevo en PBS. A continuación, los insertos se transfirieron a tubos de 15 μ L y se añadieron 100 μ L de tampón de extracción de tinción de neurita a la parte superior de los insertos. Después de 5 min de incubación a temperatura ambiente, los tubos se centrifugaron durante 1 min a 1200 rpm. Finalmente se retiraron 75 μ L del tampón de extracción y se determinó la absorbancia a 590 nm.

[0395] Los resultados se resumen en la Figura 5. El bloqueador de TG2 irreversible Z007 redujo el crecimiento de neuritas de una manera dependiente de la dosis. A 500 μ M, se observó una reducción moderada del 36 %. Para el inhibidor reversible de TG2 E57 también se pudo determinar un impacto dependiente de la dosis, pero incluso más leve, sobre el crecimiento de neuritas. A 500 μ M, la reducción del crecimiento de neuritas fue del 18%.

Ejemplo B-7 Efecto de la inhibición de TG2 en un sistema celular de células productoras de Huntingtina.

[0396] Los agregados de proteínas insolubles compuestos por la proteína huntingtina (htt) son un sello distintivo de Chorea Huntington. Htt se caracteriza por expansiones de poliglutamina (polyQ), que desencadenan la agregación y sirven como sustrato para la reticulación catalizada por transglutaminasa.

[0397] Células N2a (línea celular de neuroblastoma de ratón) transfectadas con Htt-exon1-97Q se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con suero de ternero fetal al 10 %, glutamina 1 μ M, estreptomicina 100 μ g/ml y 100 U/mL de penicilina. En una incubadora humidificada con 5% de CO₂ a 37°C.

[0398] Para la preparación de extractos solubles en SDS y solubles en ácido fórmico, las células se recogieron en 0,5 ml de PBS frío, se centrifugaron, se resuspendieron en Tris-HCl 70 μ M, pH 6,8, SDS al 1.5 %, glicerol al 20 % y se lisaron mediante sonicación. Se añadió DTT a una concentración final de 50 μ M y la muestra se hirvió durante 10 min en un ThermoMixer® a 1000 rpm, seguido de centrifugación durante 1 h a 14 000 rpm. El sobrenadante se transfirió a un tubo nuevo y se almacenó a 4°C antes del recubrimiento de placas de microtitulación.

[0399] Para la solubilización de las proteínas insolubles en SDS en el sedimento restante, se añadieron 10 μ L de ácido fórmico y se mezclaron pipeteando 10 veces hacia arriba y hacia abajo, seguido de incubación a 37 °C durante 40 min a 1000 rpm en un ThermoMixer®. Luego se eliminó el ácido fórmico en un concentrador SpeedVac™ a 30°C bajo vacío. El sedimento de proteína resultante se disolvió en Tris-HCl 70 μ M, pH 6,8, SDS al 1.5 %, glicerol al 20 %. La muestra se hirvió durante 10 min y se almacenó a 4 °C antes de recubrir las placas de microtitulación.

[0400] Los extractos solubles en SDS y solubles en ácido fórmico se usaron posteriormente para recubrir placas de microtitulación de 96 pocillos. Por lo tanto, se agregaron 100 μ L de los extractos celulares en cada pocillo y se incubaron durante la noche a 4°C. Después de lavar con solución salina Trisbuffered, Tween 20 al 0,1 %, las placas se bloquearon con 150 μ L de solución de BSA al 1 % en PBS durante 60 min a 37 °C. Después del lavado, se agregaron 100 μ L de anticuerpo de detección y se incubó durante 60 min a temperatura ambiente. Esta solución se eliminó, las placas se lavaron de nuevo intensamente y se aplicó el anticuerpo secundario (conjugado de cabra anti-IgG de ratón-HRP) durante 30 minutos más a temperatura ambiente. Las placas se lavaron intensamente y se añadieron 100 μ L de solución de sustrato (TMB-H₂O₂). Después de una incubación de 60 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de ácido sulfúrico 0,2 M. La extinción se midió a 450 nm en un dispositivo lector de placas.

[0401] Para analizar el efecto de **E22** sobre la agregación y el entrecruzamiento de la huntingtina, se cultivaron células N2a transfectadas con Htt-exon1-97Q en presencia de **E22** bloqueador de TG2 150 o 300 μ M. Se generaron extractos

solubles en SDS y solubles en ácido fórmico y se determinaron la huntingtina y los enlaces cruzados (enlaces isozeptídicos) en un formato ELISA como se describe anteriormente.

[0402] Los resultados se resumen en las Figuras 6A y 6B. La cantidad de htt soluble en SDS aumenta junto con concentraciones más altas de E22. Al mismo tiempo, la cantidad de htt soluble en ácido fórmico disminuye.

[0403] En el extracto soluble, así como en el extracto soluble en ácido fórmico, la cantidad de entrecruzamientos disminuye en función de la dosis.

[0404] En conjunto, **E22** reduce el entrecruzamiento de proteínas de una manera dependiente de la dosis. La cantidad creciente de proteína htt en la fracción soluble en SDS puede explicarse por la reducción del entrecruzamiento enzimático de htt, que mantiene la proteína soluble, porque la proteína htt se reduce concomitantemente en la fracción soluble en ácido fórmico.

[0405] El efecto reductor de la agregación de htt observado del bloqueador de TG2 **E22** respalda el potencial de los bloqueadores de transglutaminasa de acción reversible para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos caracterizados por agregados de proteínas insolubles entrecruzadas.

Ejemplo B-8. Efecto antifibrótico sobre las células epiteliales del pulmón

[0406] El depósito de matriz extracelular es un sello distintivo en la fibrosis pulmonar. La línea celular BEAS-2B se deriva del epitelio bronquial humano normal. Para demostrar el efecto antifibrótico de los inhibidores reversibles de la transglutaminasa, se probó el compuesto **E22** en células BEAS-2B estimuladas con lipopolisacáridos (LPS).

[0407] Se cultivaron células BEAS-2B a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio M199 tamponado con HEPES 25 µM (Merck, Darmstadt) que contenía FBS al 10 %, estreptomycin 100 mg/ml, glutamina 2 µM, penicilina 100 U/ml (complementado con apotransferrina 2,5 mg/ml, factor de crecimiento epidérmico humano (EGF) 20 ng/ml, insulina 2,5 mg/ml e hidrocortisona 0,361 mg/ml). Para la inducción de fibrosis de las vías respiratorias mediante la transición epitelial a mesenquimatosas (EMT), se sembraron células con una confluencia del 80 % en placas de seis pocillos. Después de un día de cultivo, se añadieron 4 mg/ml de LPS así como 0 µM, 100 µM o 200 µM de **E22** y luego se incubaron durante 72 h más.

[0408] Posteriormente, se recogieron las células y se midió la actividad de TG2 así como la deposición de ECM como se describió anteriormente para la demostración del efecto antifibrótico en las células renales.

[0409] La actividad transglutaminasa medida en células BEAS-2B estimuladas con LPS mostró una reducción dependiente de la dosis tras la adición de cantidades crecientes de **E22** al medio de cultivo (Fig. 7A).

[0410] Paralelamente, la deposición de proteínas ECM se redujo significativamente, también de manera dependiente de la dosis (Fig. 7B). en conjunto, estos datos indican un efecto antifibrótico de **E22** en las células epiteliales pulmonares.

Ejemplo B-9. Efecto antifibrótico sobre las células estrelladas hepáticas

[0411] La fibrosis hepática se caracteriza por la formación de tejido cicatricial como respuesta al daño hepático. Las células estrelladas hepáticas activadas (HSC, por sus siglas en inglés) son el tipo de célula principal en la fibrosis hepática y depositan proteínas de matriz extracelular, esencialmente colágenos, en el espacio de Disse (espacio perisinusoidal). La fibrosis hepática es el resultado de la inflamación como respuesta a una lesión hepática. La inflamación se caracteriza por la activación de HSC a un fenotipo similar a miofibroblastos.

Línea celular estrellada hepática humana LX-2

[0412] La línea celular estrellada hepática humana LX-2 se cultivó en placas de plástico estándar de 6 pocillos en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía 100 mg/ml de estreptomycin, 100 unidades/ml de penicilina, glutamina 2 µM y 10% (v/v) de suero fetal de ternera 168. Se añadió **E22** a una concentración de 0 µM, 100 µM y 200 µM. Las células se cultivaron a 37°C y una atmósfera humidificada con 5% de CO₂. El medio se cambió cada dos días. Después de 12 días, se recogieron las células y se analizaron respecto a la actividad de TG2 y el depósito de matriz extracelular como se describe anteriormente para la demostración del efecto antifibrótico sobre las células renales.

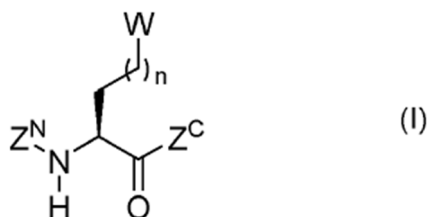
[0413] La actividad de transglutaminasa se redujo a <5 % del control sin inhibidor ya con el inhibidor de transglutaminasa reversible **E22** 100 µM en el medio de cultivo (Fig. 8A). La deposición de matriz extracelular en las placas se redujo a aproximadamente el 30 % del control en ambas concentraciones de E22.

[0414] Esta observación muestra que la inhibición por TG2 de las HSC reduce el depósito de proteínas de la matriz extracelular. Por lo tanto, la inhibición de TG2 puede proporcionar un efecto antifibrótico sobre la fibrosis hepática.

[0415] Paralelamente, la deposición de proteínas ECM se redujo significativamente, también de manera dependiente de la dosis (Fig. 8B). en conjunto, estos datos indican un efecto antifibrótico de **E22** en células estrelladas hepáticas.

REIVINDICACIONES

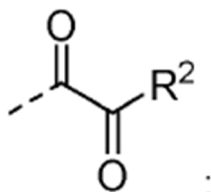
1. Un compuesto de fórmula general (I):



en la que

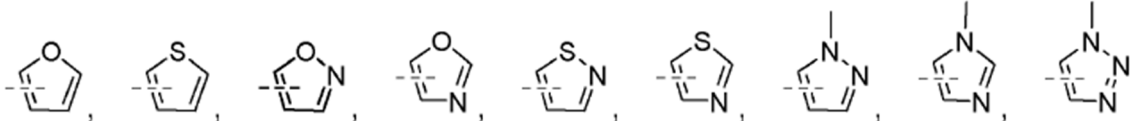
n es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

W representa

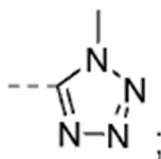


R² representa -R¹, -OR¹, -NH₂, -NH(R¹), -NH(OR¹) o -N(R¹)(R³);

R¹ y **R³** representan independientemente entre sí -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(C₂H₅)₂, -CH₂CH(C₂H₅)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂-(4-metil-fenilo),

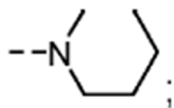
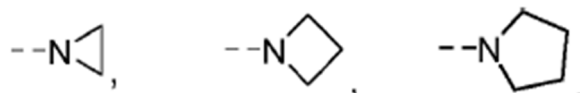


o

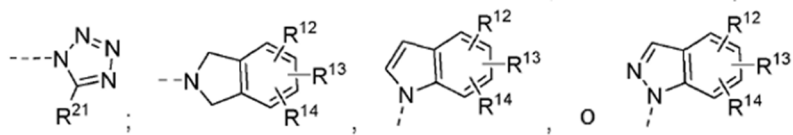
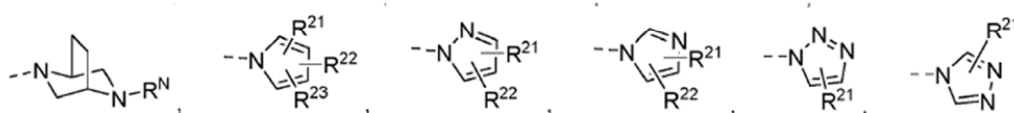
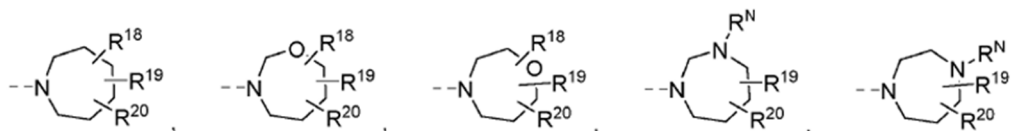
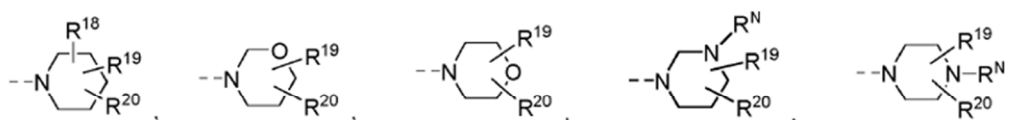
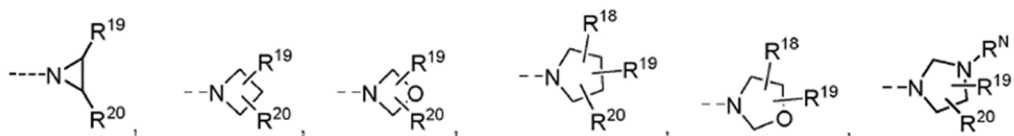


o

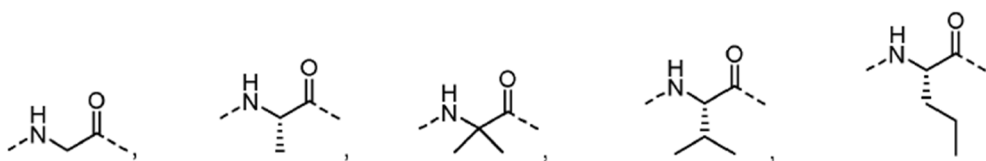
-N(R¹)(R³) forma

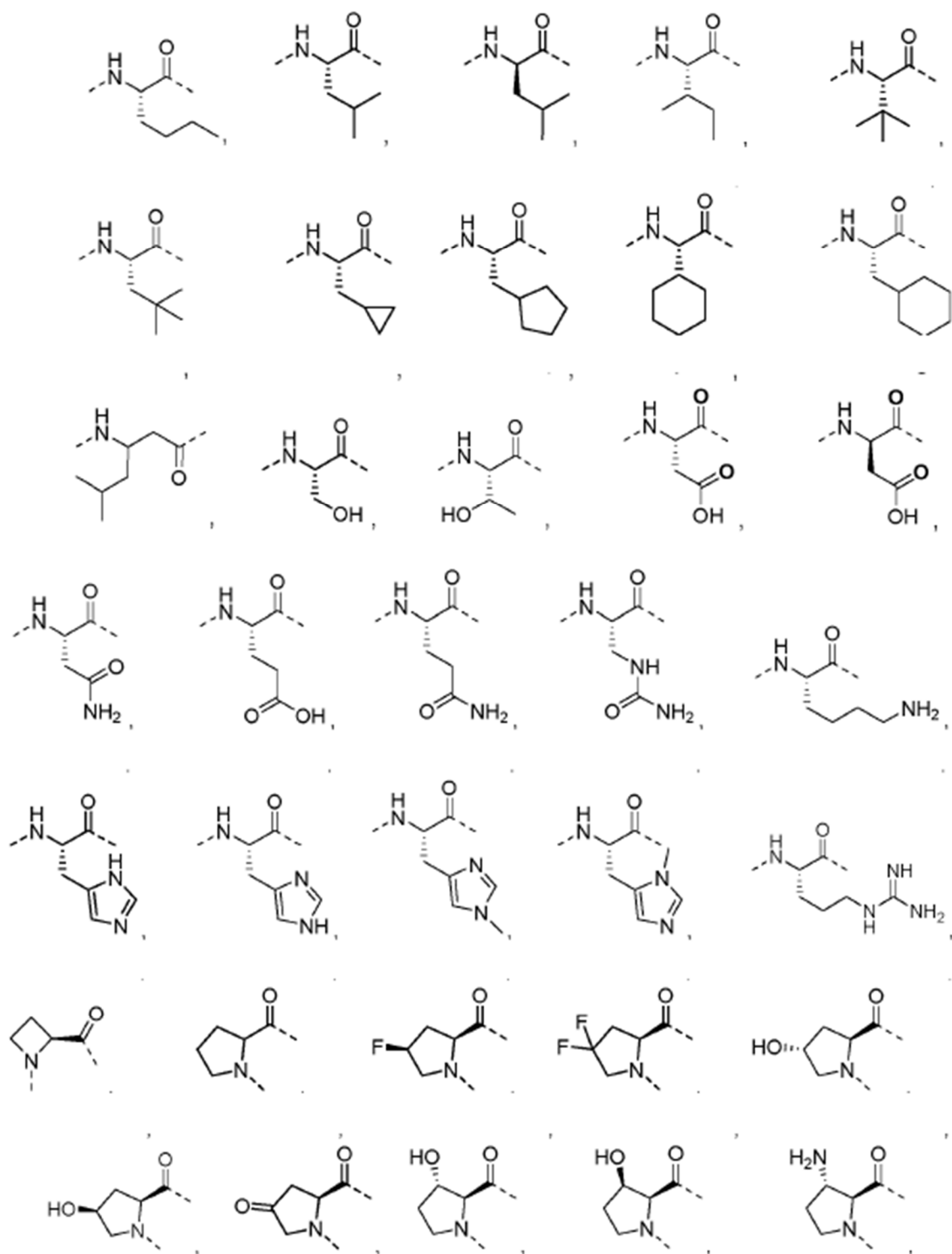


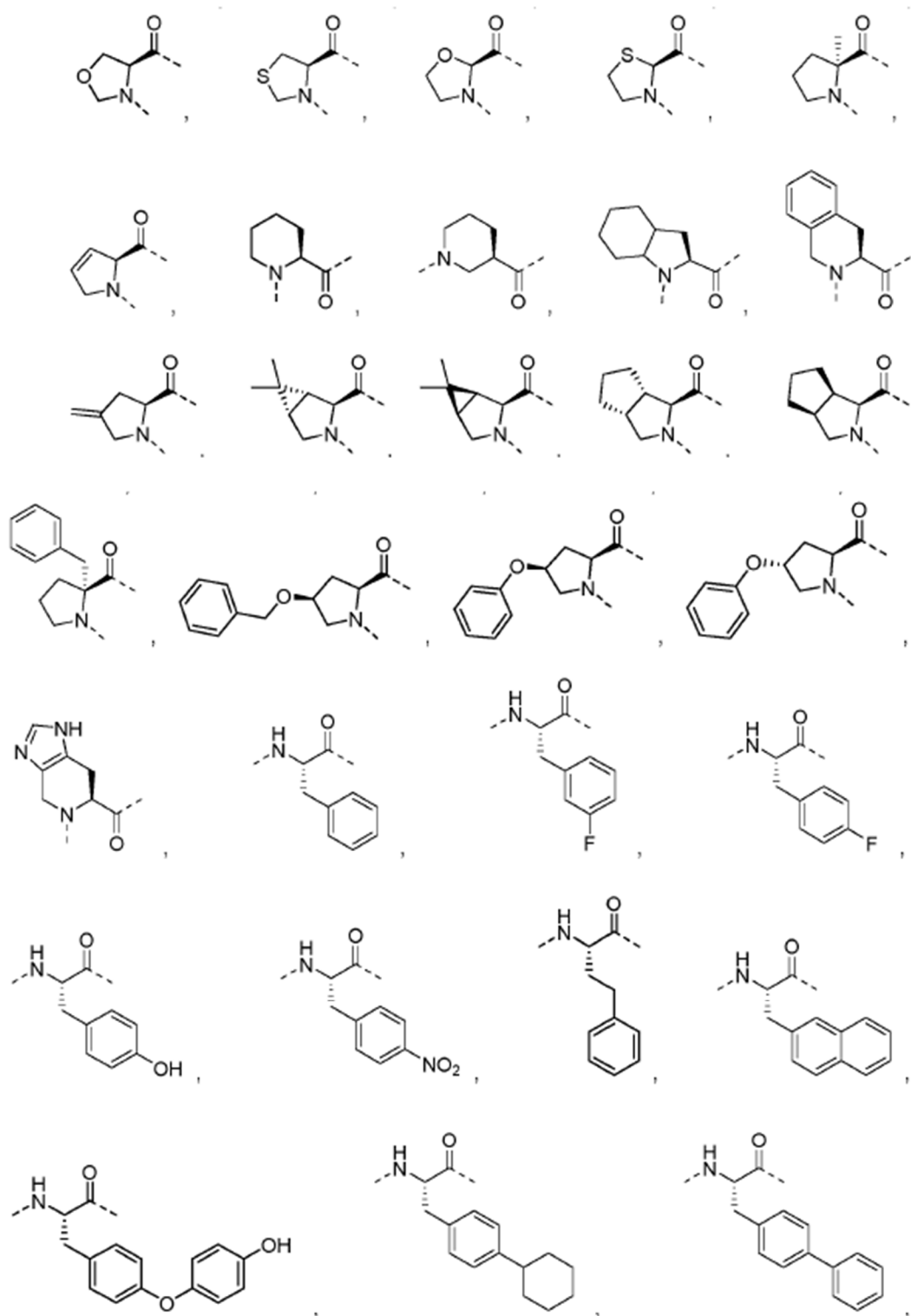
Z^N representa E^N , E^N-AS^{N1} , $E^N-AS^{N2}-AS^{N1}$, $E^N-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$ o $E^N-AS^{N4}-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$;
 Z^C representa $-AS^{C1}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C$,
 $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$, $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$,
 $-AS^{C1}-AS^{C2}-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$,
 $-NR^9R^{10}$, $-NHSO_2R^{11}$, $-O-L_1-R^8$, $-O-L_1-O-R^8$, $-NH-L_1-O-R^8$, $-NH-L_1-NR^9R^{10}$, $-NHSO_2-L_1-R^{11}$,

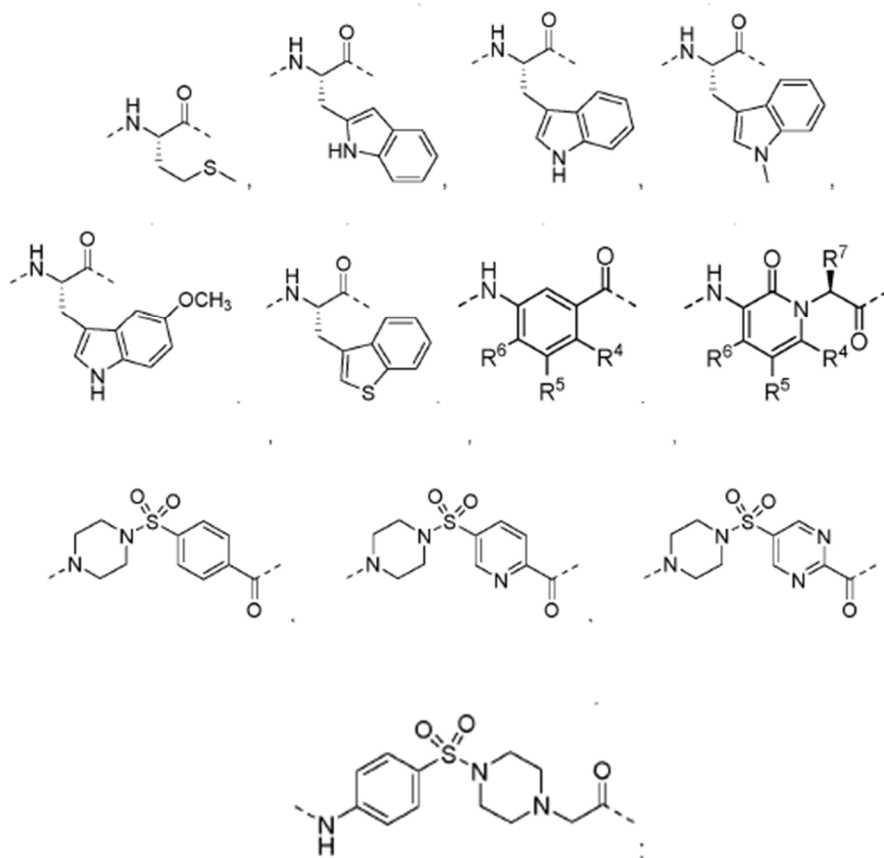


$AS^{C1} - AS^{C8}$ y $AS^{N1} - AS^{N4}$ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consta de:



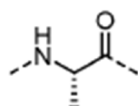




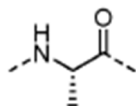


y

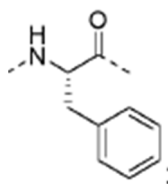
y con la condición de que **AS^{N1}** no sea



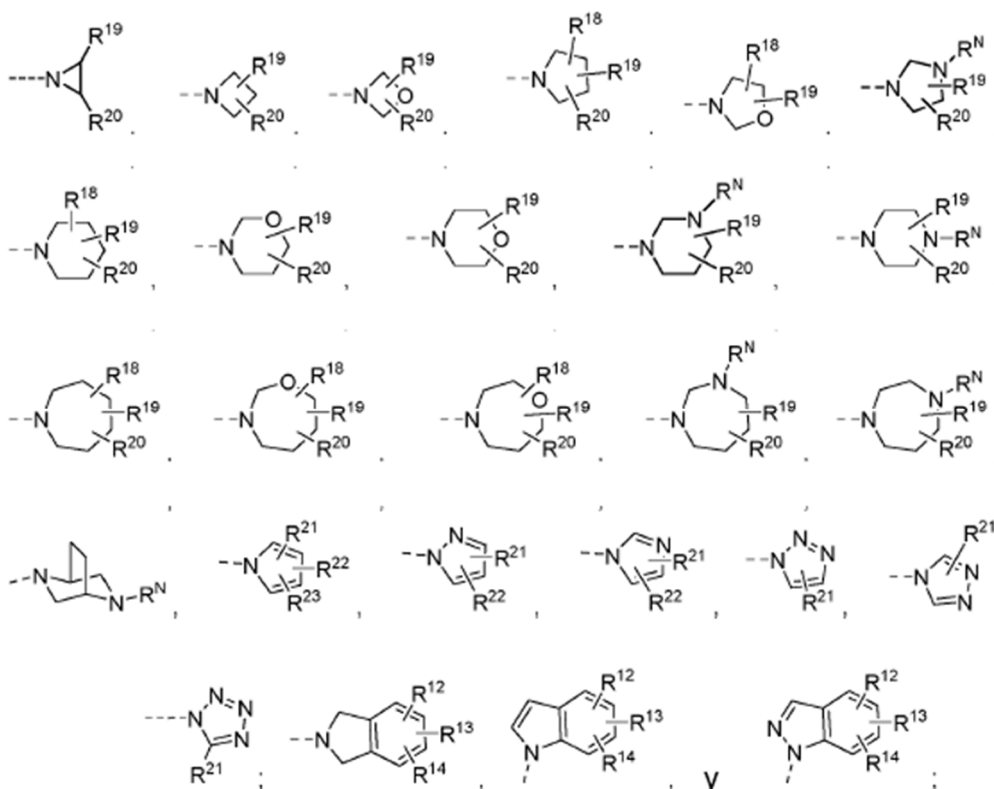
y **AS^{N2}** no sea



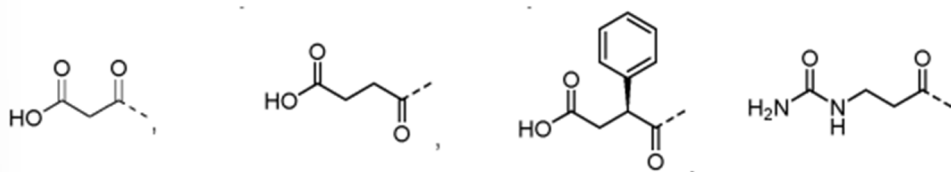
o

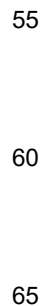


E^C se selecciona de los **grupos terminales C** que consisten en: -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -NHSO₂R¹¹, -O-L₁-R⁸, -O-L₁-O-R⁸, -NHL₁-O-R⁸, -NH-L₁-NR⁹R¹⁰, -NHSO₂-L₁-R¹¹,



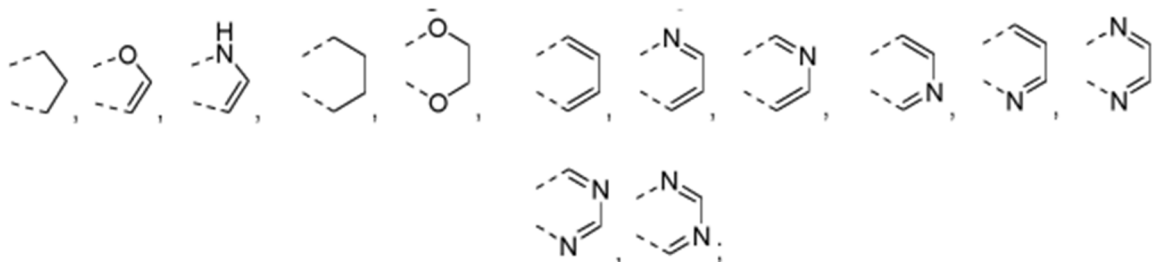
E^N se selecciona de **N grupos terminales** que consisten en: -H, -COCF₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH(C₂H₅)₂, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COCH(C₂H₅)₂, -COC₄H₉, -COC₅H₁₁, -COC₆H₁₃, -COCH₂-CH(CH₃)₂, -COCH₂-CH(C₂H₅)₂, -COCH(CH₃)-C₂H₅, -COC(CH₃)₃, -COCH₂-C(CH₃)₃, -CO-ciclo-C₃H₅, -CO-ciclo-C₄H₇, -CO-ciclo-C₅H₉, -CO-ciclo-C₆H₁₁, -COCH₂-ciclo-C₃H₅, -COCH₂-ciclo-C₄H₇, -COCH₂-ciclo-C₅H₉, -COCH₂-ciclo-C₆H₁₁, -COPh, -COCH₂-Ph, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOCH(C₂H₅)₂, -COOC₄H₉, -COOC₅H₁₁, -COOC₆H₁₃, -COOCH₂-CH(CH₃)₂, -COOCH₂-CH(C₂H₅)₂, -COOCH(CH₃)-C₂H₅, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂-C(CH₃)₃, -COO-ciclo-C₃H₅, -COO-ciclo-C₄H₇, -COO-ciclo-C₅H₉, -COO-ciclo-C₆H₁₁, -COOCH₂-ciclo-C₃H₅, -COOCH₂-ciclo-C₄H₇, -COOCH₂-ciclo-C₅H₉, -COOCH₂-ciclo-C₆H₁₁, -COOPh, -COOCH₂-Ph,





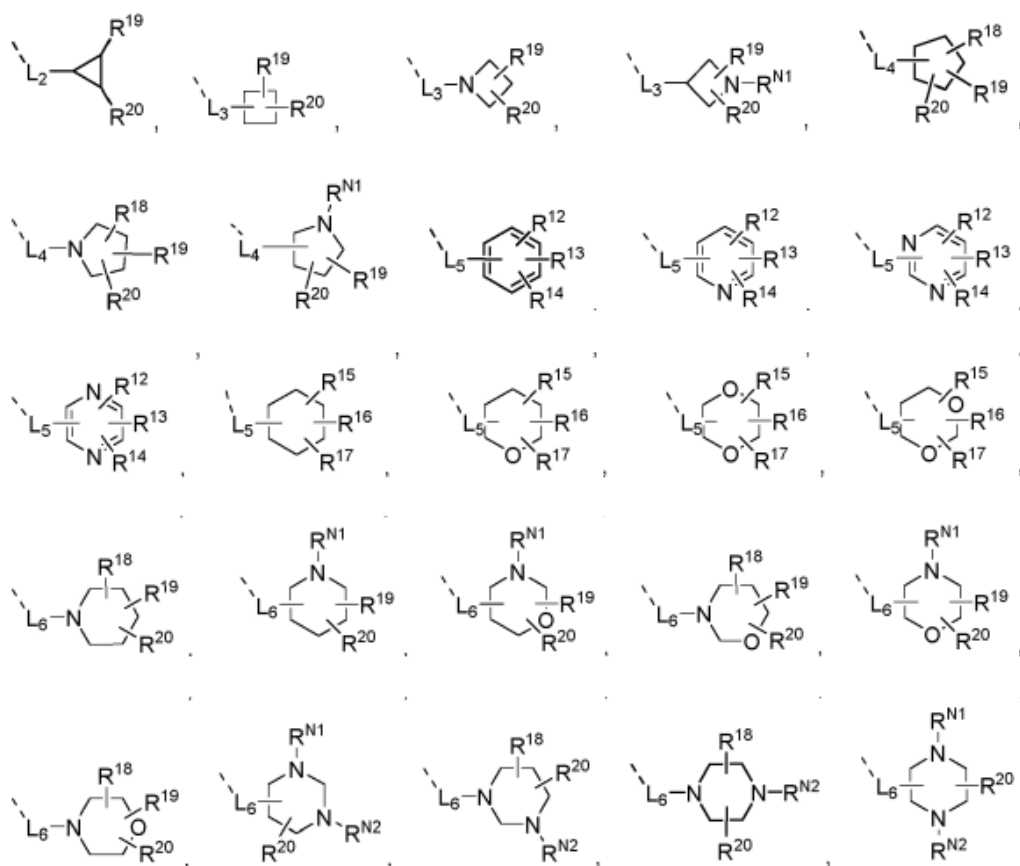
R¹, R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -cycloC₃H₅, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O-ciclo-C₃H₅, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCF₂CF₃, -OH, -CN, -CHO, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH(CH₃)₂, -COCH₂F, -COCH₂Cl, -COCF₃, -COCCl₃, -CO₂H, -CO₂Me, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH(CH₃)₂, -OCOCH₃, -OCOCH₂CH₃, -OCOCH(CH₃)₂, -OCOCF₃, -OCOCCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCOCCH₃, -NHCOCF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -S-ciclo-C₃H₅, -SOCH₃, -SOCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NHCH₂CH₃, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, o -SO₂N(CH₂CH₃)₂, o

R⁴ y R⁵ o R⁵ y R⁶ juntos forman los siguientes cinco o seis anillos:

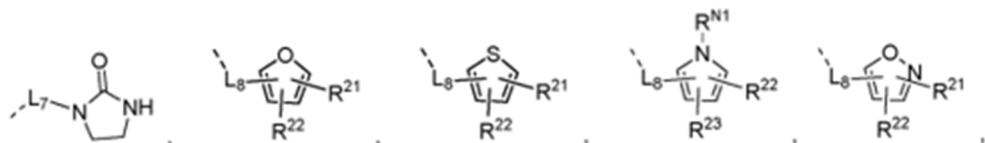


R⁷ representa -H, -CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂ o -CH₂NHCONH₂;

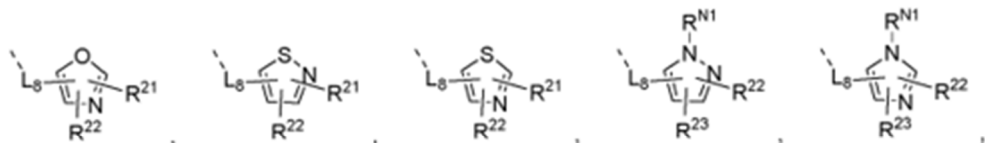
R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente entre sí: -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(C₂H₅)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃,



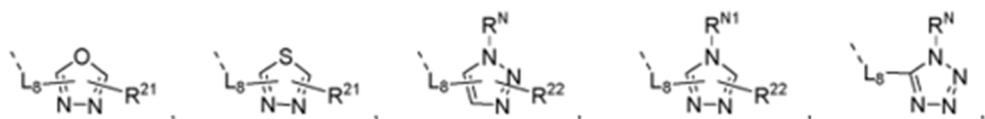
5



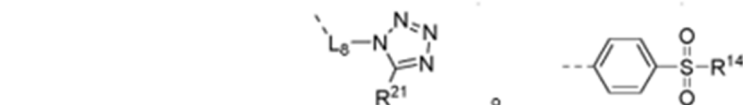
10



15



20

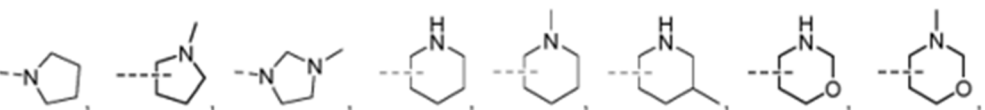


25

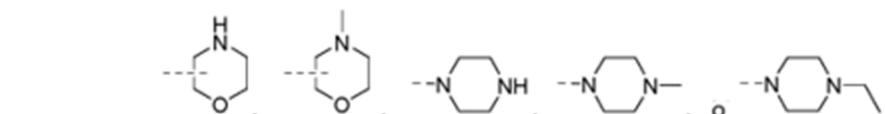
30

35

40



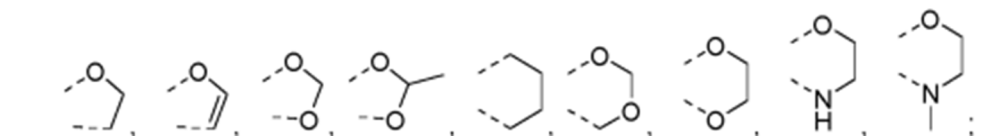
45



50

o R^{12} y R^{13} , R^{13} y R^{14} , R^{24} y R^{25} , R^{25} y R^{26} , R^{27} y R^{28} , R^{28} y R^{29} pueden formar juntos los siguientes cinco o seis anillos, cuando R^{12} - R^{14} , R^{24} - R^{29} están sustituidos en el anillo de seis miembros:

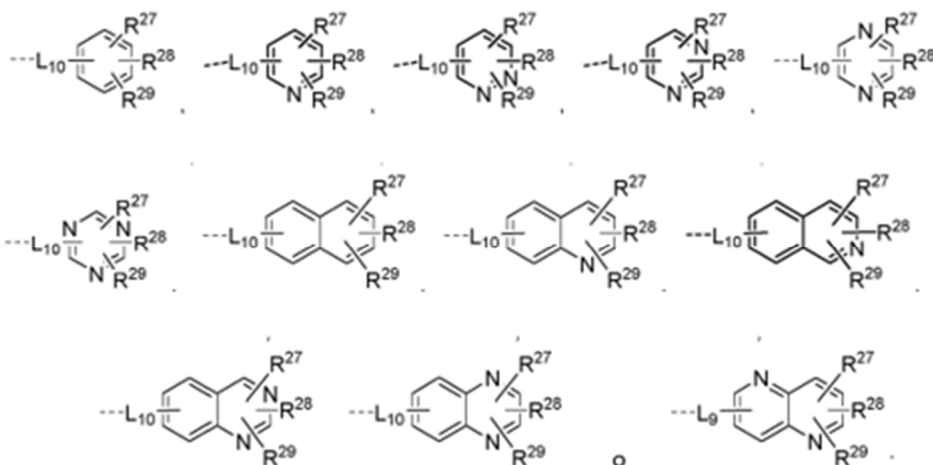
55



60

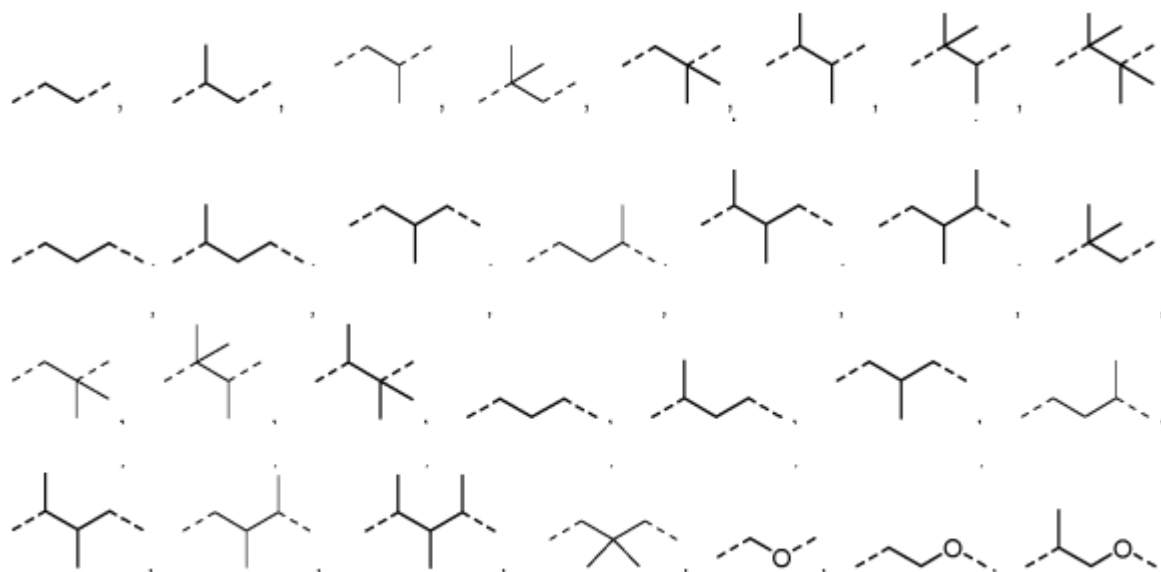
R^N representa -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -cicloC₃H₅, -CH₂-cicloC₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃,

65

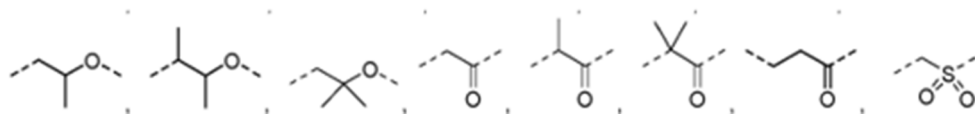


R^{N1} - R^{N4} representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CH₂Ph, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃ o -COOCH₂Ph;

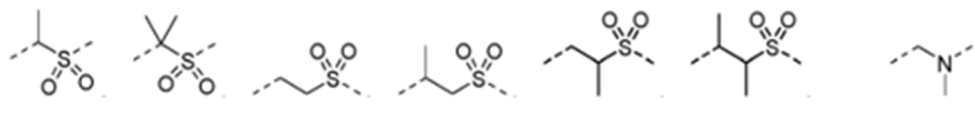
L_1 representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)₂-, -CO-, -SO-, -SO₂-;



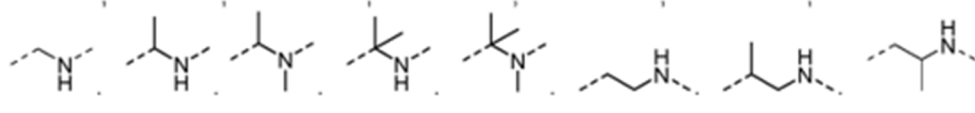
5



10



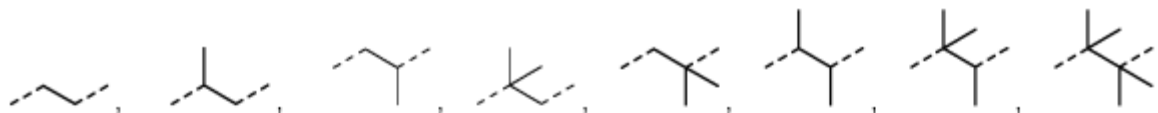
15



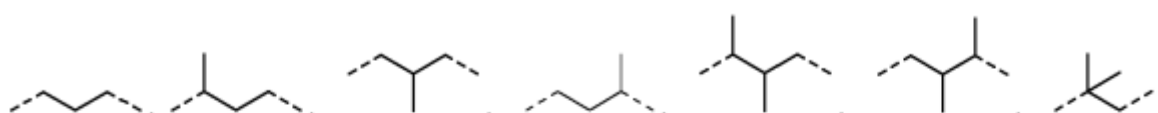
20

$L^2 - L^8$ representan independientemente entre sí un enlace covalente, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)_2-$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

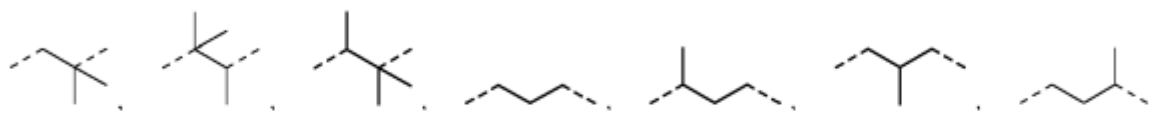
25



30



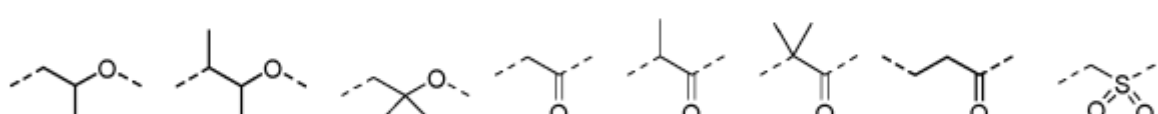
35



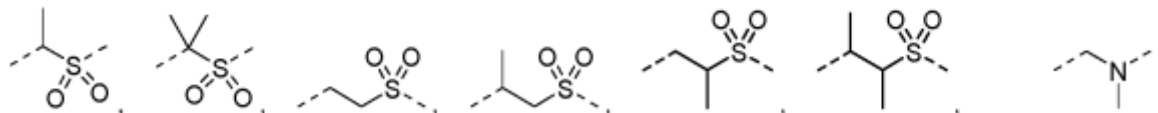
40



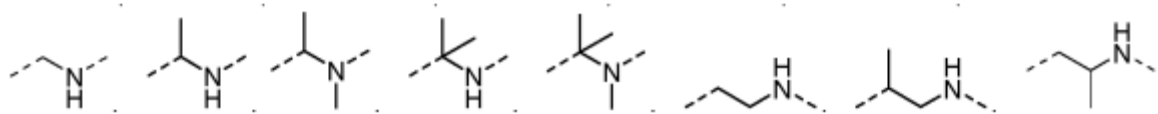
45



50

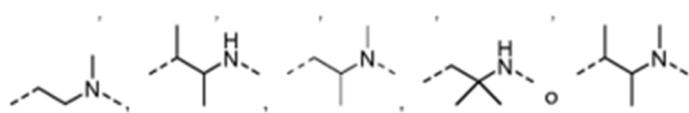


55



60

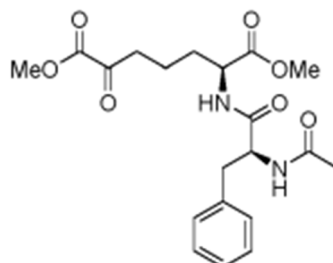
65



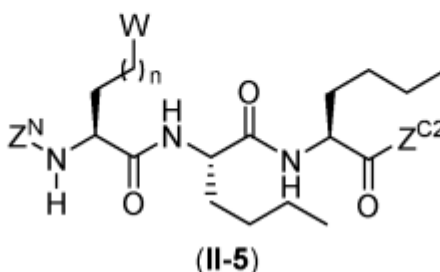
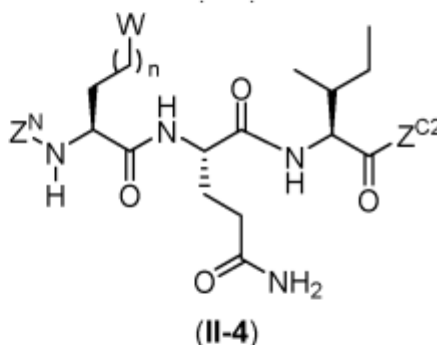
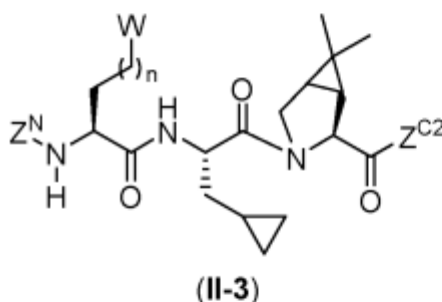
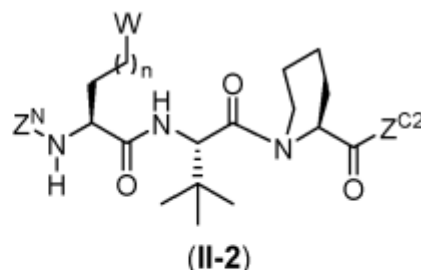
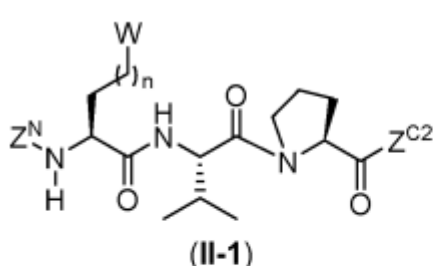
L^9 y L^{10} son independientes entre sí: un enlace covalente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CO-$, $-CH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-COCH=CH-$, $-COO-$, $-O-CO-$, $-CH_2CO_2-$, $-CO_2CH_2-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CH_2CONH-$, $-CONHCH_2-$, $-CSNH-$, $-NHCS-$, $-SO_2-$, $-SO_2CH_2-$, $-SO_2NH-$ o $-SO_2NHCH_2-$;

o diastereómero, enantiómero, mezcla de diastereómeros, mezcla de enantiómeros, racematos, solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que se excluya el siguiente compuesto:



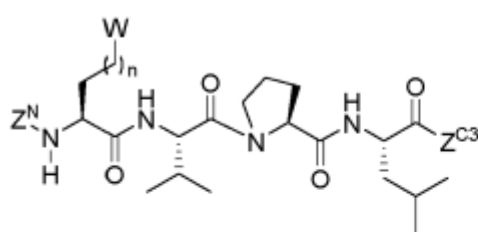
2. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene cualquiera de las fórmulas (II-1)-(II-5):



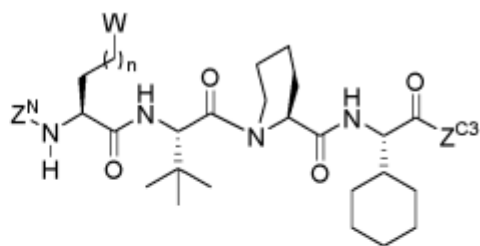
en la que

Z^{C2} representa $-E^C$, $-AS^{C3}E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}E^C$ o $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}E^C$; Z^N representa E^N , E^N-AS^{N1} , $E^N-AS^{N2}-AS^{N1}$, $E^N-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$ o $E^N-AS^{N4}-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$; preferentemente, Z^N es E^N , o E^N-AS^{N1} ; y E^C , E^N , n , $AS^{C3}-AS^{C8}$, $AS^{N1}-AS^{N4}$ y W tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1.

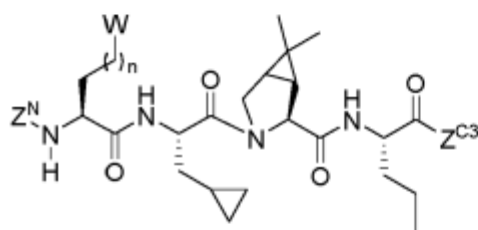
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2 que tiene cualquiera de las fórmulas (III-1)-(III-5):



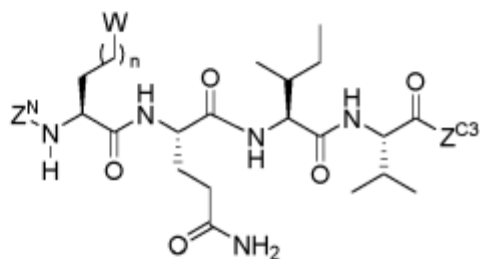
(III-1)



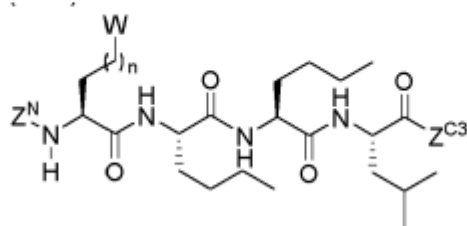
(III-2)



(III-3)



(III-4)

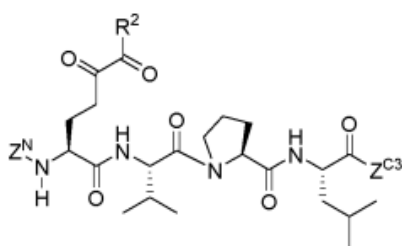


(III-5)

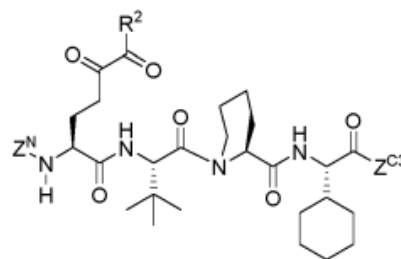
Donde

Z^{C3} representa $-E^C$, $-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-E^C$ o $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-AS^{C7}-AS^{C8}-E^C$; Z^N representa E^N , E^N-AS^{N1} , $E^N-AS^{N2}-AS^{N1}$, $E^N-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$ o $E^N-AS^{N4}-AS^{N3}-AS^{N2}-AS^{N1}$; y E^C , E^N , n , AS^{C4} , AS^{C8} , AS^{N1} - AS^{N4} y W tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1.

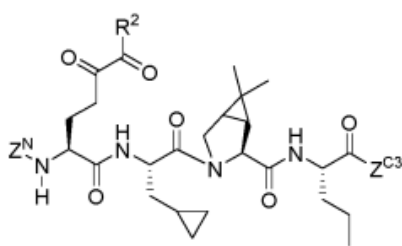
4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene cualquiera de las fórmulas (VI-1)-(VI-5):



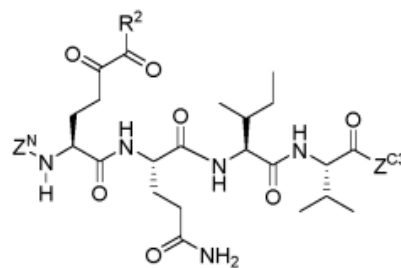
(VI-1)



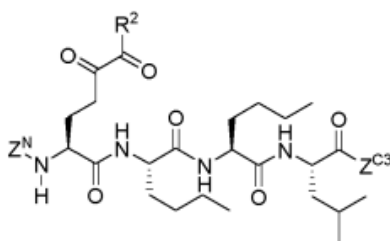
(VI-2)



(VI-3)



(VI-4)



(VI-5)

donde

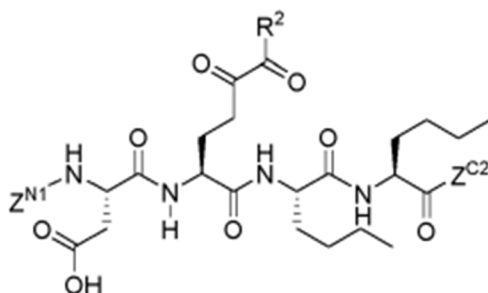
Z^N representa E^N , o E^N-AS^{N1} ;

Z^{C3} representa $-E^C$, $-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$ o $-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$;

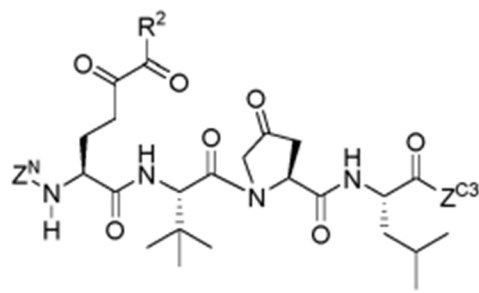
R^2 representa $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NH$ -ciclo- C_3H_5 o $-NHCH_2Ph$; y

AS^{C4} - AS^{C6} , AS^{N1} , E^C y en tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1.

5. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 que tiene cualquiera de las fórmulas (VII-3)-(VII-4):



(VII-3)

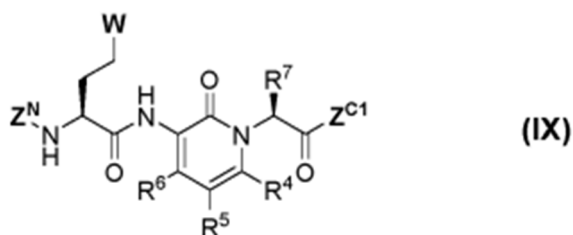


(VII-4)

donde

R^2 representa $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NH$ -ciclo- C_3H_5 o $-NHCH_2Ph$; y Z^{N1} representa E^N , o E^N-AS^{N2} ; Z^{C2} representa $-E^C$, $-AS^{C3}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-E^C$, $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-E^C$ o $-AS^{C3}-AS^{C4}-AS^{C5}-AS^{C6}-E^C$; AS^{C3} - AS^{C6} , AS^{N2} , E^C y en tienen los mismos significados definidos en la reivindicación 1.

6. Compuestos de fórmula (IX):

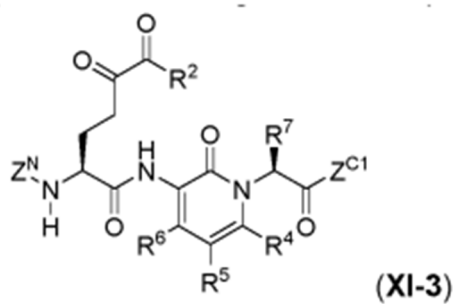


donde

Z^{C1} representa $-E^C$ o $-AS^{C2}-E^C$;

AS^{C2} , E^C , R^4 - R^7 , W y Z^N tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1.

7. El compuesto según la reivindicación 6 que tiene la fórmula (XI-3):



en la que

Z^{C1} representa $-E^C$;

Z^N representa E^N - o E^N-AS^{N1} ;

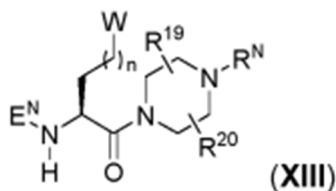
R^2 representa $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-ciclo-C_3H_5$, $-Ph$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-ciclo-C_3H_5$, $-NH-CH_2Ph$, $-NC(CH_3)_3$, $-NH-C_5H_{11}$, $-NHCH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CO_2OCH_3$ o $-NH-OCH_2-ciclo-C_5H_9$;

y R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente entre sí: $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-ciclo-C_3H_5$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-COCH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2Me$, $-OCOCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCF_3$, $-NH-SO_2CH_3$, $-NH-SO_2CF_3$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$ o $-SO_2N(CH_3)_2$;

R^7 representa $-H$ o $-CH_2CH_2CO_2H$;

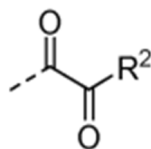
y AS^{N1} , E^C y E^N tienen los mismos significados definidos en la reivindicación 1.

8. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (XIII):



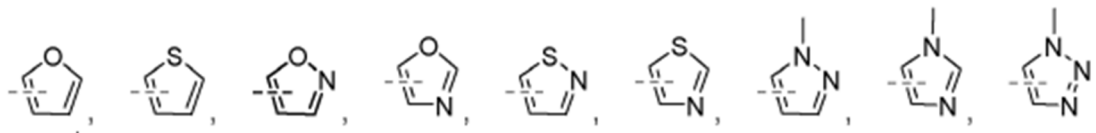
en la que n es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

W representa

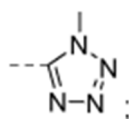


R² representa -R¹, -OR¹, -NH₂, -NH(R¹) o -N(R¹)(R³);

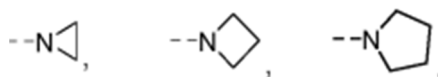
R¹ y **R³** representan independientemente entre sí -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(C₂H₅)₂, -CH₂CH(C₂H₅)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₄H₇, -CH₂-ciclo-C₅H₉, -CH₂-ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂-(4-metil-fenilo)



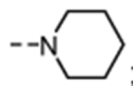
O



o
-N(R¹)(R³) forma



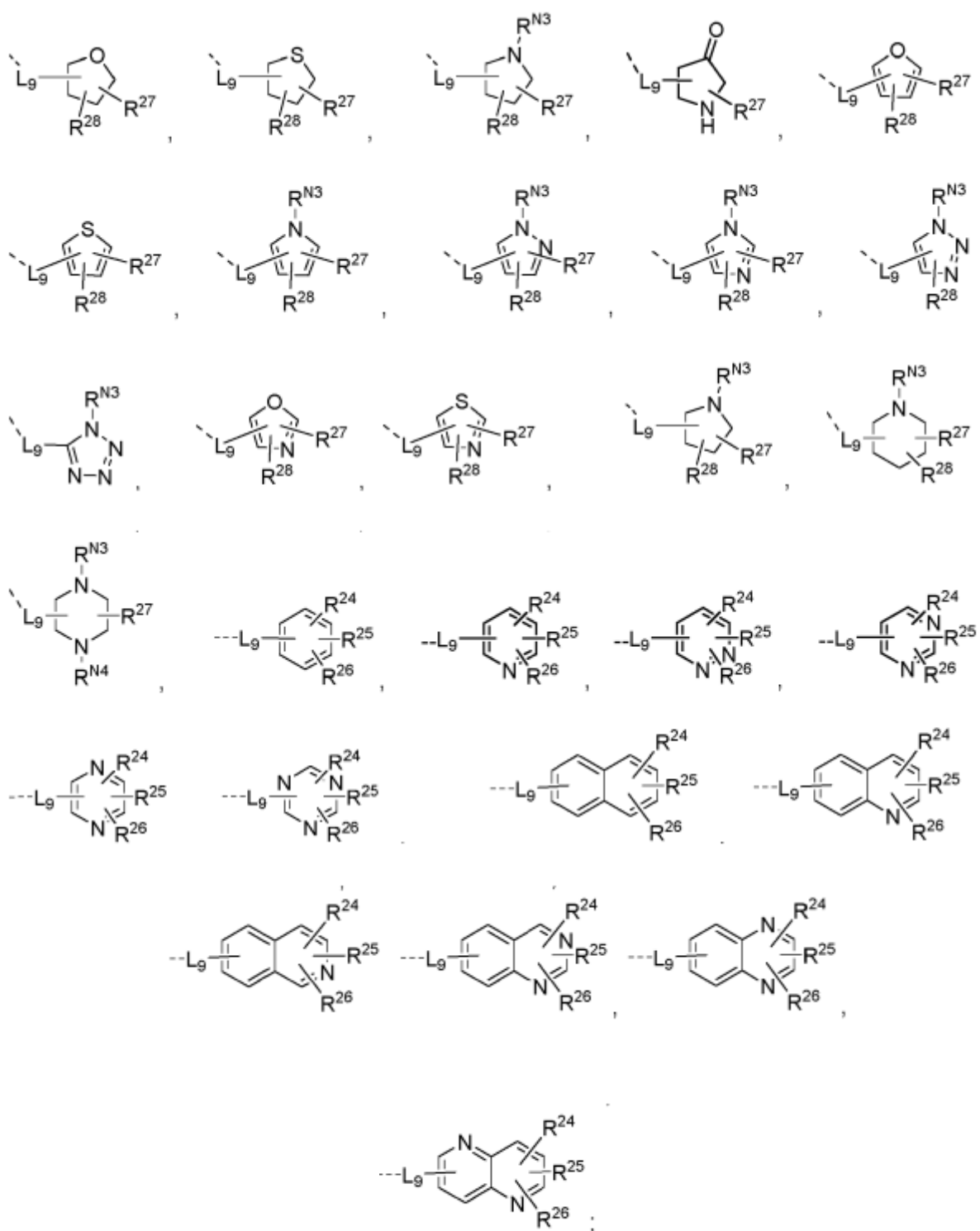
o



R¹⁹ - **R²⁰** representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH₂-ciclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-ciclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-ciclo-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂C₃H₇, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C=CH, -C≡CCH₃, o -CH₂-C≡CH;

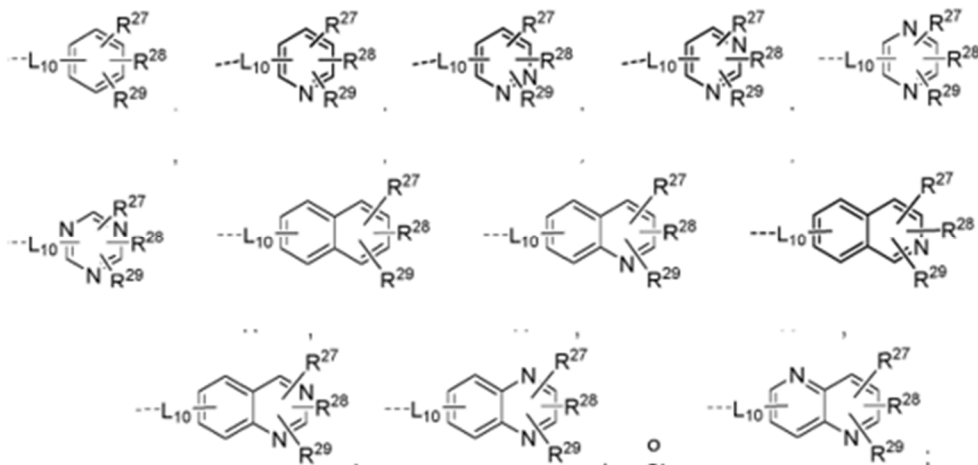
E^N se selecciona de **N grupos terminales** que consisten en:

-H, -COCH₃, -COCF₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃,

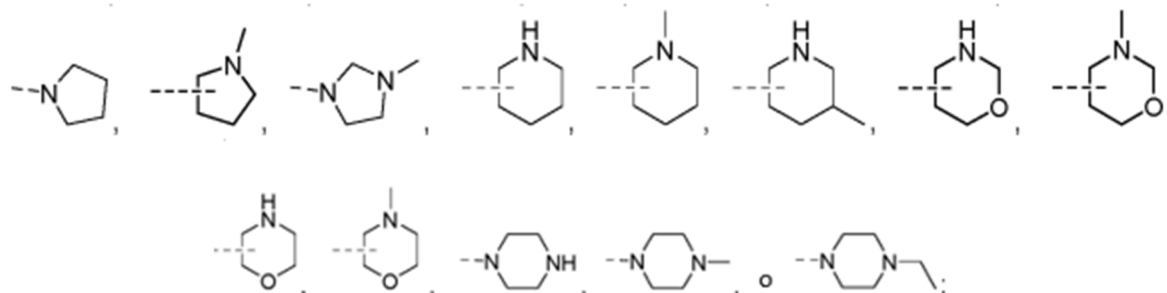


y

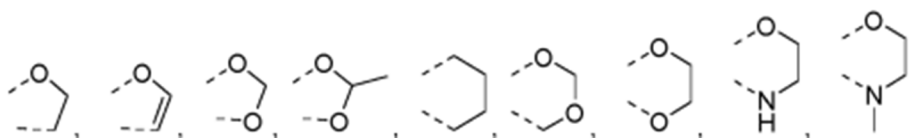
R^N representa -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -cicloC₃H₅, -CH₂-cicloC₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃,



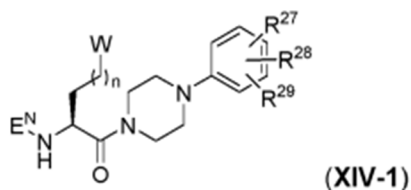
$R^{27} - R^{29}$ representa independientemente entre sí
 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -
 ciclo-C₃H₅, -CH₂-ciclo-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl,
 -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅,
 -OCH₂OCH₃, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH₂-ciclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-ciclo-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -
 COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -
 OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOCCH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -
 NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -
 NHCOC₃H₇, -NHCOCCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -
 CONHciclo-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -
 SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂,
 -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂CF₃, -NH₂SO₂C₂H₅, -
 NH₂SO₂C₃H₇, -NH₂SO₂CH(CH₃)₂, -NH₂SO₂C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-
 CH₃, -CH₂-C≡CH, -Ph, -O-Ph, -O-CH₂-Ph,



o R^{24} y R^{25} , R^{25} y R^{26} , R^{27} y R^{28} , R^{28} y R^{29} pueden formar juntos los cinco o seis anillos siguientes, cuando R^{24} - R^{29} están
 sustituidos en el anillo de seis miembros:



9. El compuesto según la reivindicación 8 que tiene la fórmula (XIV-1)



en la que

n, W, en y R²⁷-R²⁹ tienen el mismo significados como se define en la reivindicación 8.

10. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

5

(S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-acetamido-6-amino-5,6-dioxohexanamido)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato (E01),
 (S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S)-6-amino-2-(benciloxycarbonilamino)-5,6-dioxo-hexanamido)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-metilpentanoato (E02),
 10 (S)-2-acetamido-N1-((S)-5-amino-1-((2S,3R)-1-((S)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1,5-dioxopentan-2-il)-5-oxohexanodiamida (E03),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E04),
 15 (S)-2-(2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxamido)-N1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida (E05),
 (S)-5-acetamido-6-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-2,6-dioxohexanamida (E06), (S)-1-acetil-N-((S)-6-amino-1-(4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1,5,6-trioxohexano-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (E07),
 (S)-1-((S)-2-((S)-1-((4R,7S,10S,13S,16S)-7-(4-amino-3,4-dioxobutil)-10,13-dibutil-4-(carboximetil)-18-metil-2,5,8,11,14-pentaóxido-3,6,9,12,15-pentaazanonadecanocarbonilo ácido)pirrolidin-2-carboxamido)-3-(1H-indol-3-il)propanoil)pirrolidin-2-carboxílico (E08),
 20 (S)-N1-((S)-1-((R)-2-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-2-(6-hidroxi-5-nitronicotinamido)-5-oxohexanodiamida (E09),
 ácido 3-((2S)-6-amino-1-((2S)-3-ciclopropil-1-((1R,2S)-2-((2S)-1-((2S)-2-(1-(2,6-dimetilfenoxi)propan-2-ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)-1-oxopentan-2-ilcarbamoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)-5-nitrobenzoico (E10),
 25 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxo-2-(pirazina-2-carboxamido)hexanodiamida (E11),
 (S)-2-benzamido-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida (E12),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-metil-5-nitrobenzamido)-5-oxohexanodiamida (E13),
 30 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(4-metiltiazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E14),
 (S)-2-(5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamido)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida (E15),
 35 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E16),
 (S)-N1-etil-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E17),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxo-N6-pentilhexanodiamida (E18),
 40 (S)-N1-ciclopropil-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E19),
 (S)-N1-bencil-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E20),
 45 (S)-N1-terc-butil-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E21),
 (S)-2-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxo-N6-pentilhexanodiamida (E22),
 (S)-2-benzamido-N6-ciclopropil-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-oxohexanodiamida (E23),
 50 (S)-metil 2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-benzamido-6-(ciclopropilamino)-5,6-dioxohexano-amido)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentanoato (E24),
 ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E25),
 55 ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(etilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E26),
 ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(pentilamino)hexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E27),
 60 ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(ciclopropilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E28),
 65 ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(bencilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico

(E29),

ácido 4-((S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-(terc-butilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E30),

ácido 4-((S)-6-amino-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoil)nicotínico (E31),

ácido (S)-N1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-1-ciclohexil-2-oxoetilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-N6-ciclopropil-2-(2-metiltiazol-4-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E32),

(S)-N1-((S)-1-((2R,3S)-1-((S)-1-((S)-1-((S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-N6-ciclopropil-2-(2-metiltiazol-4-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E33),

(S)-2-(2-acetamidoacetamido)-N1-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1-oxohexan-2-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E34),

(S)-2-(2-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)acetamido)-N1-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1-oxohexan-2-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E35),

(S)-2-(2-((S)-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidina-2-carboxamido)acetamido)-N1-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1-oxohexan-2-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E36),

(S)-2-(2-((S)-1-(2-((S)-2-acetamido-4-metilpentanamido)acetil)pirrolidina-2-carboxamido)acetamido)-N1-((S)-1-((2S,3S)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-1-oxohexan-2-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E37),

(S)-metil 2-(6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2,6-dioxohexanamido)acetato (E38),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino))-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-(metoximetil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E39),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxo-N6-(tiazol-5-il)hexanodiamida (E40),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxo-N6-(tosilmetil)hexanodiamida (E41),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E42),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E43),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E44),

(S)-N1-(5-cloro-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E45),

(S)-N1-(5-bromo-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E46),

(S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E47),

(S)-1-metil-N-(6-(metilamino)-1,5,6-trioxo-1-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)hexan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxamida (E48),

(S)-N1-(1-bencilpiperidin-4-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E49),

(S)-N1-(1-(2-(diethylamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E50),

(S)-N1-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N6-(1-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetilo)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxohexanodiamida (E51),

(S)-etil 2-(3-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-6-(metilamino)-5,6-dioxohexanamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato (E52),

(S)-2-metoxietil 2-(3-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-6-(metilamino)-5,6-dioxohexanamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato (E53),

(S)-N1-(1-(2-(metoximetilamino))-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E54),

(S)-N1-(1-(2-(dimetilamino)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E55),

(S)-N1-(1-(2-(etilsulfonamido)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E56),

(S)-bencil 1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoilato (E57),

(S)-terc-butil 1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamoilato (E58),

ácido (S)-4-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (E59),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-((S)-4-oxopirrolidina-2-carboxamido)hexanodiamida (E60),
 5 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(furan-3-carboxamido)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E61),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(oxazol-5-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E62),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metilpiperidina-4-carboxamido)-5-oxohexanodiamida (E63),
 10 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-(pirimidina-5-carboxamido)hexanodiamida (E64),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-(quinoxalina-2-carboxamido)hexanodiamida (E65),
 15 (S)-2-(2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamido)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E66),
 (S)-2-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamido)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E67),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-sulfonamido)-5-oxohexanodiamida (E68),
 20 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-(3-fenilureido)hexanodiamida (E69),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N6-metil-5-oxo-2-(3-feniltioureido)hexanodiamida (E70),
 25 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N7-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-6-oxoheptanodiamida (E71),
 (S)-N1-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-N7-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonilo)fenil)-2-oxoheptanodiamida (E72),
 (S)-N1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N8-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxooctanodiamida (E73),
 30 (S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxoheptan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E74),
 (S)-N-(6-ciclopropil-1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E75),
 35 (S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,5,6-trioxo-6-fenilhexan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E76),
 (S)-metil 6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2,6-dioxohexanoato (E77),
 (S)-2-metoxietil 6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2,6-dioxohexanoato (E78),
 40 (S)-N1-(ciclopentilmetoxi)-N6-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-2-oxohexanodiamida (E79),
 (S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-8-metil-1,5,6-trioxononan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E80),
 45 (S)-N-(1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,5,6-trioxohexan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (E81),
 (2S)-N1-((S)-1-((S)-1-((S)-3-carbamoi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-(5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)acetamido)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E82),
 50 (S)-N1-(3-((S)-3-(bifenil-4-il)-1-((2S,4R)-2-carbamoi-4-fenoxipirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoi)fenil)-2-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)acetamido)-N6-metil-5-oxohexanodiamida (E83), e
 isopropilo (S)-1-((S)-1-(1-((2S,4R)-2-carbamoi-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-5-guanidino-1-oxopentan-2-ilamino)-6-(metilamino)-1,5,6-trioxohexan-2-ilcarbamato (E84) son especialmente
 55 preferidos.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 para uso en medicina.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 para uso en el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis, enfermedad celíaca, enfermedad de Duhring-Brocq, ataxia por gluten, fibrosis tisular, fibrosis quística, fibrosis renal y nefropatía diabética, fibrosis hepática, trombosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cataratas, ictiosis, acné, psoriasis, envejecimiento de la piel y candidiasis.

13. Método para producir un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido que tiene una cabeza explosiva química;

Paso 1C: desproteger un grupo protector de amino PG² y un grupo protector de carboxilo PG³;

Paso 1C':

- 5 (a) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 1C con un bloque de construcción de aminoácido C-terminal correspondiente $H_2AS^{Cl}-OPG^4$;
 (b) desproteger el grupo protector PG^4 ;
 190 (c) repetir los pasos (a) y (b) *i* veces, donde *i* es 1-8;
 Paso 2C: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción C-terminal E^C-H ;
 Paso 3C: desproteger un grupo protector de amino PG^1 ;
 10 Paso 4C: realizar la reacción de acoplamiento con un bloque de construcción N-terminal E^N-AG^1 ;
 para producir el compuesto de fórmula (I).

14. Método según la reivindicación 13 que comprende además el Paso 3C' entre el paso 3B y el paso 4C: Paso 3C':

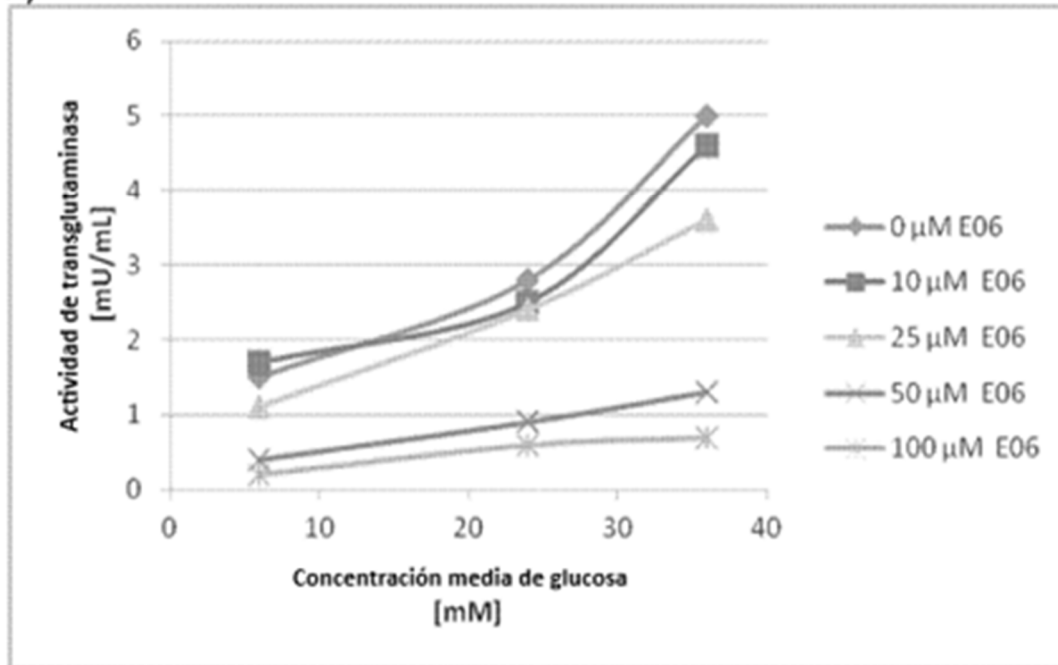
- 15 (d) realizar la reacción de acoplamiento de un compuesto resultante del Paso 3C con un bloque de construcción de aminoácido N-terminal correspondiente $(PG^5)HAS^{Nl}-OH$;
 (e) desproteger el grupo protector PG^5 ;
 (f) repetir los pasos (a) y (b) *j* veces, donde *j* es 1-4.

15. Método para producir un compuesto según la reivindicación 1 que comprende:

- 20 Paso (0): proporcionar un aminoácido protegido (1C') que tiene un precursor de ojiva química (W');
 Paso 1D: realizar la reacción de acoplamiento del aminoácido protegido (1C') con un bloque de construcción de péptido C-terminal (CP) o un bloque de construcción C-terminal (E^C-H) para obtener un compuesto 1D-1 o 1D-2;
 Paso 2D: desproteger un grupo protector de amino PG^1 ;
 25 para obtener un compuesto 2D-1 o 2D-2;
 Paso 3D: realizar la reacción de acoplamiento del compuesto 2D-1 o 2D-2 con un bloque de construcción peptídico N-terminal (NP) o un bloque de construcción N-terminal (E^N-H);
 para obtener un compuesto 3D-1, 3D-2, 3D-3 o 3D-4;
 Paso 4D: convertir el precursor de la ojiva química (W') del compuesto 3D-1, 3D-2, 3D-3 o 3D-4 En una ojiva
 30 química (W) para producir un compuesto 4D-1, 4D-2, 4D-3, o 4D-4 como compuesto de fórmula (I).

Figura 1

A)



B)

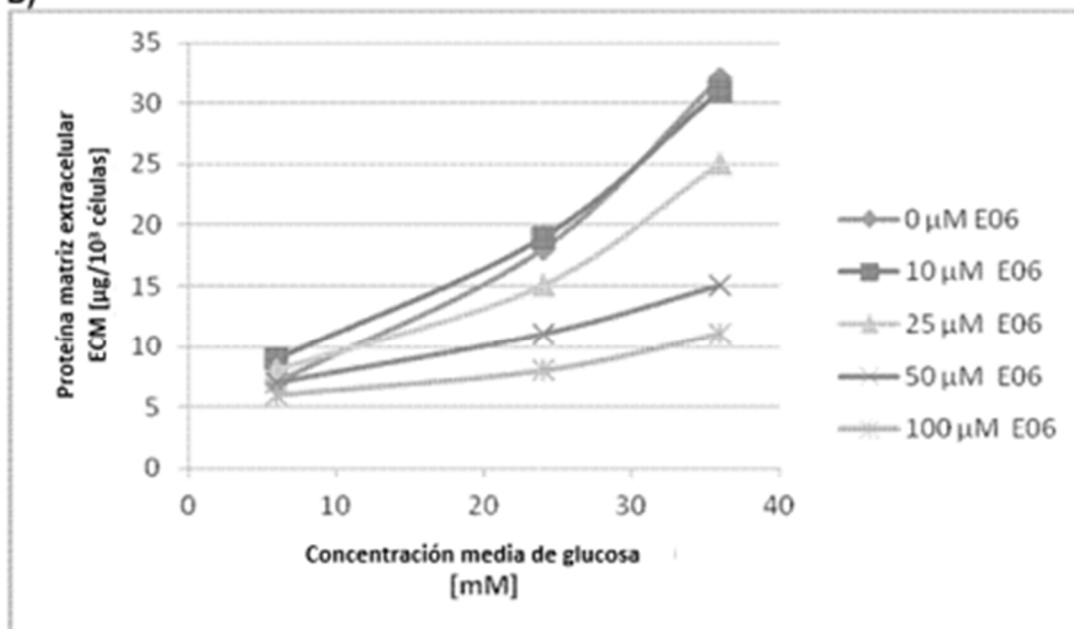
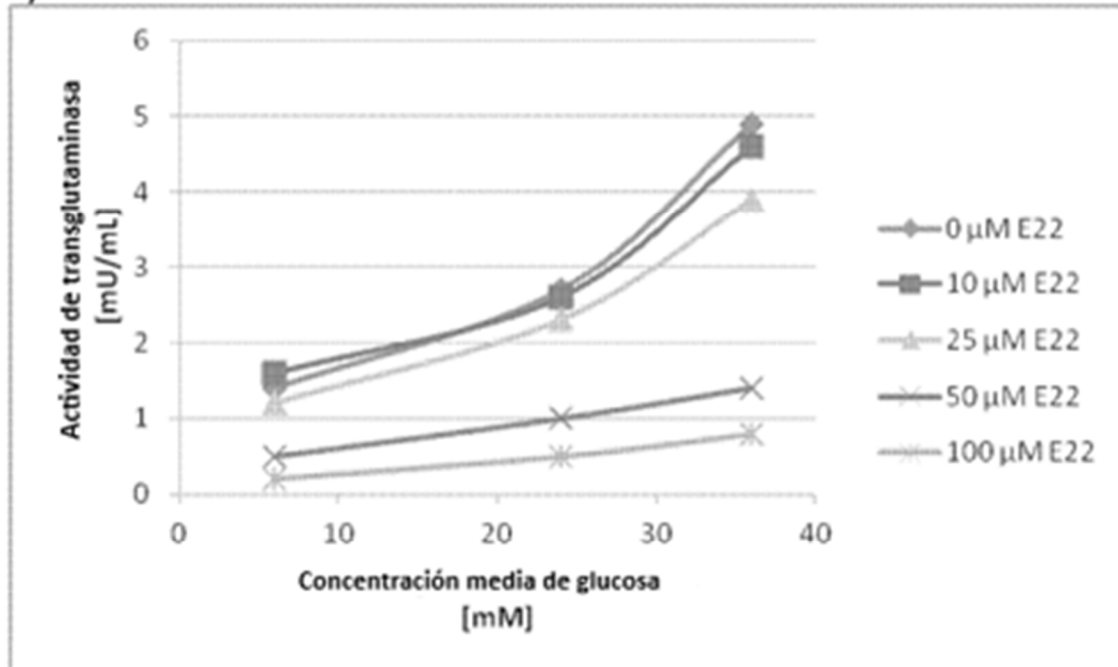


Figura 2

A)



B)

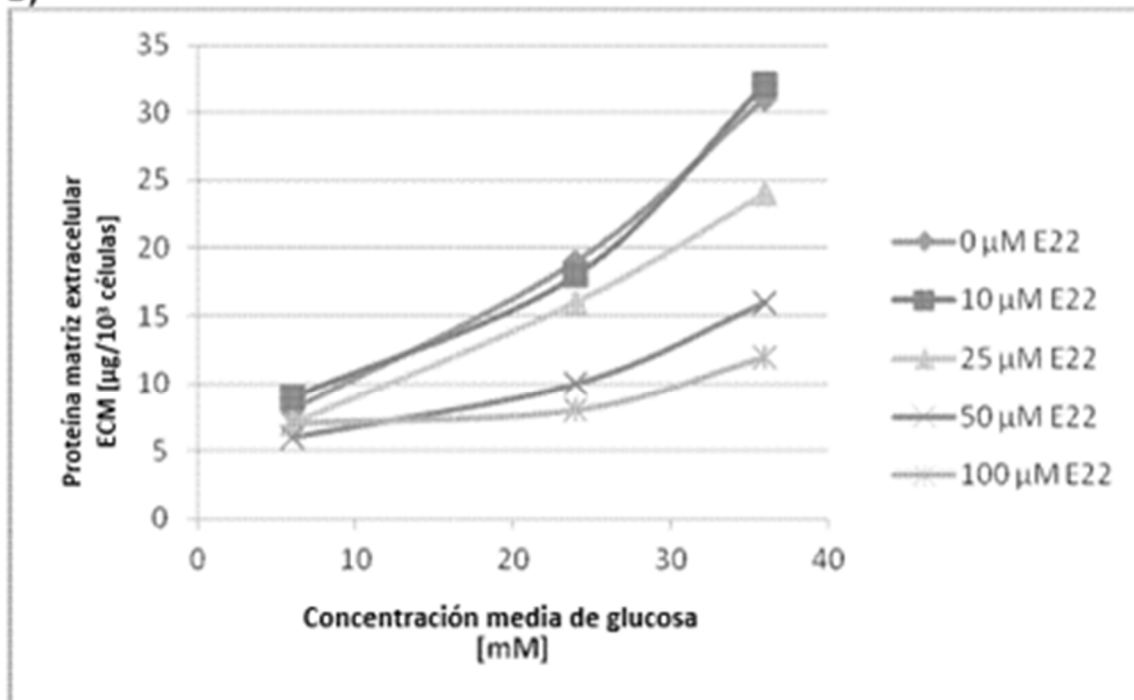
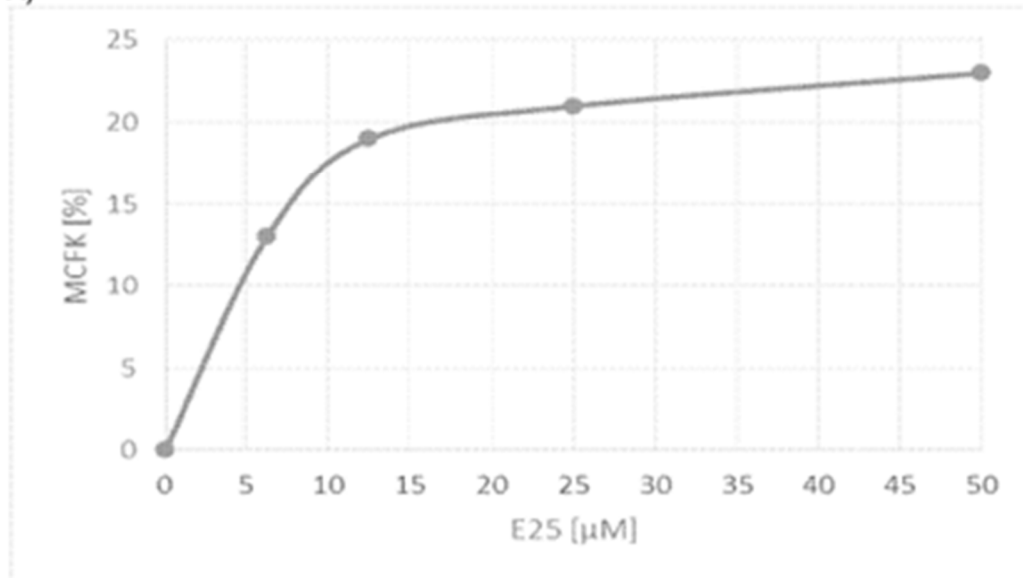


Figura 3

A)



B)

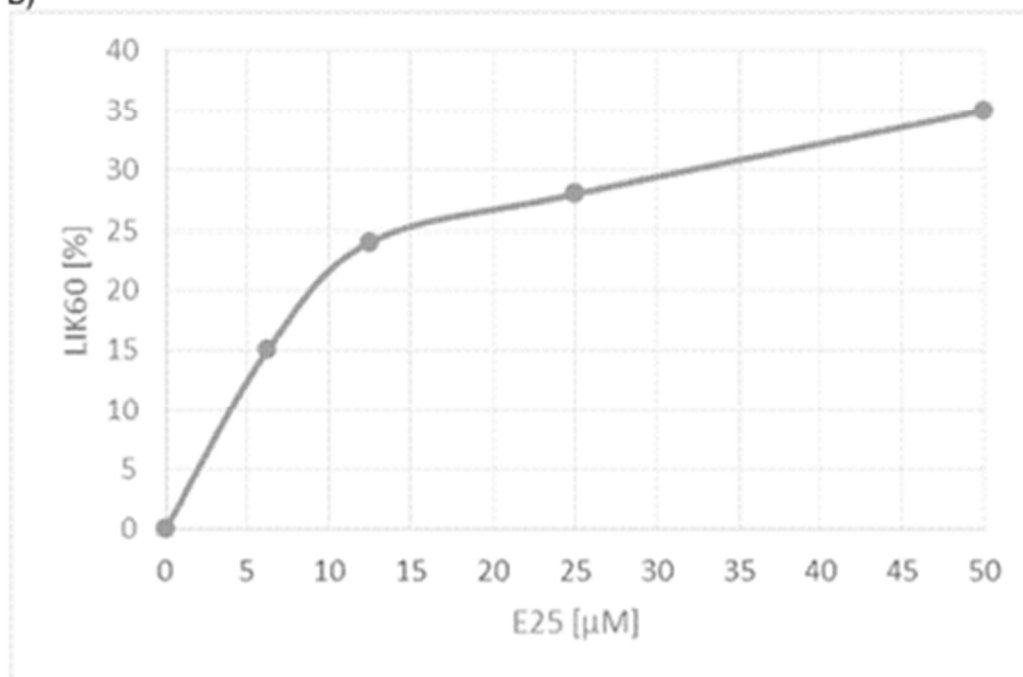
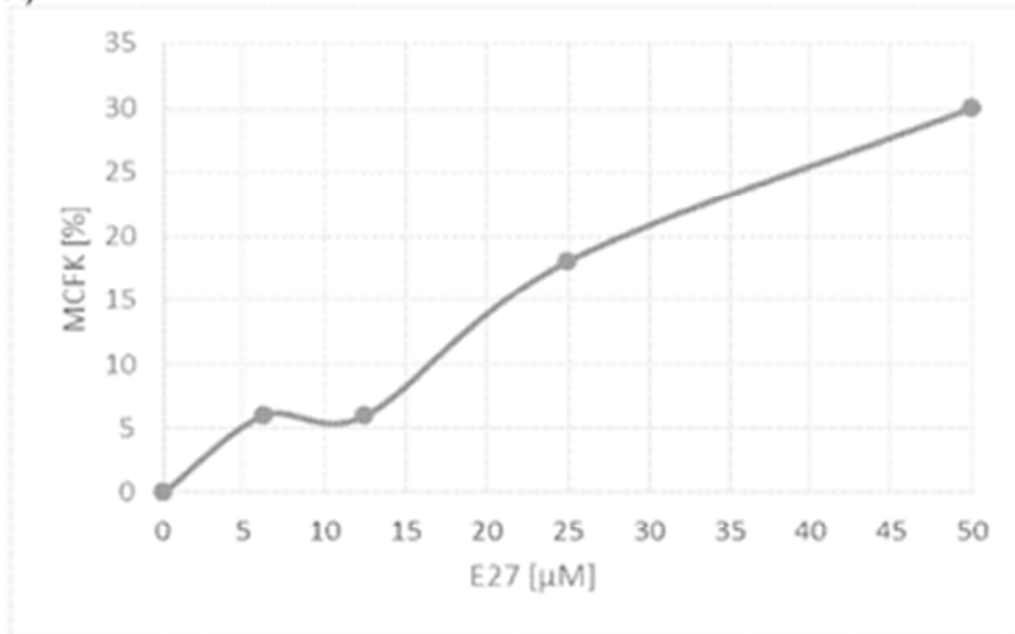


Figura 4

A)



B)

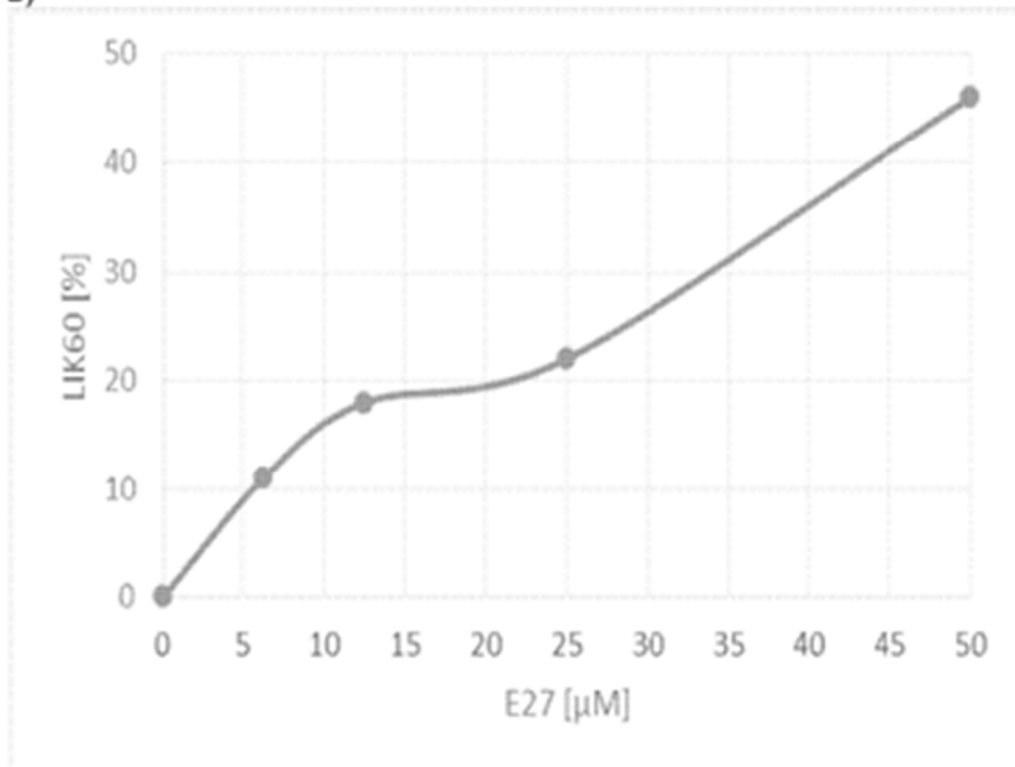


Figura 5

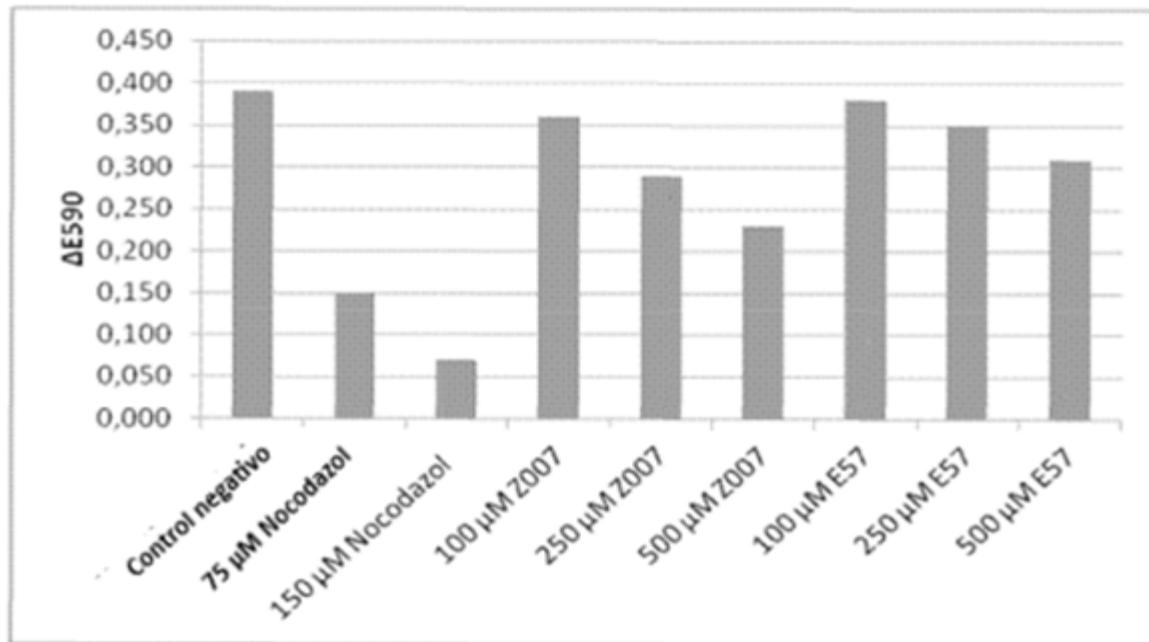


Figura 6

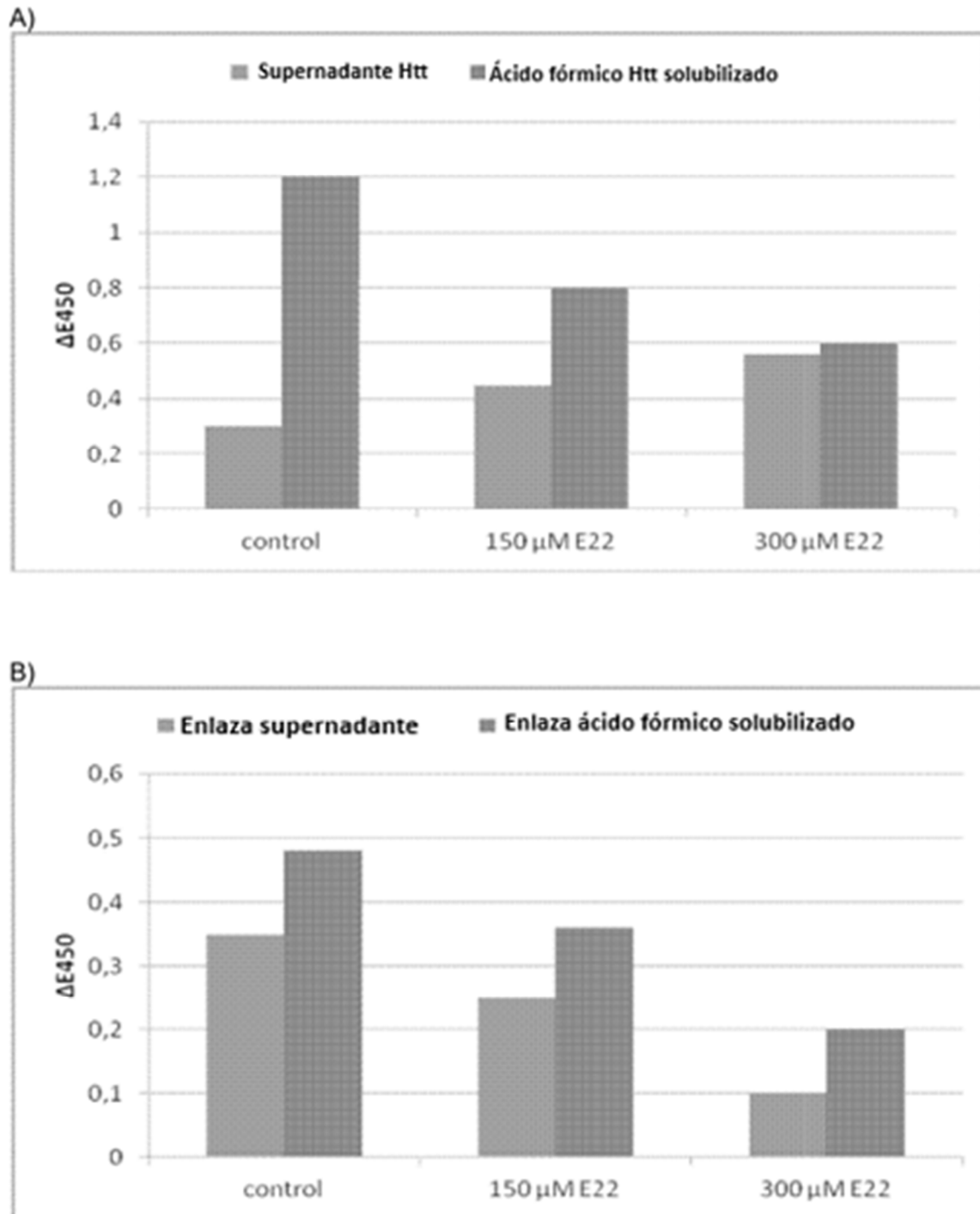
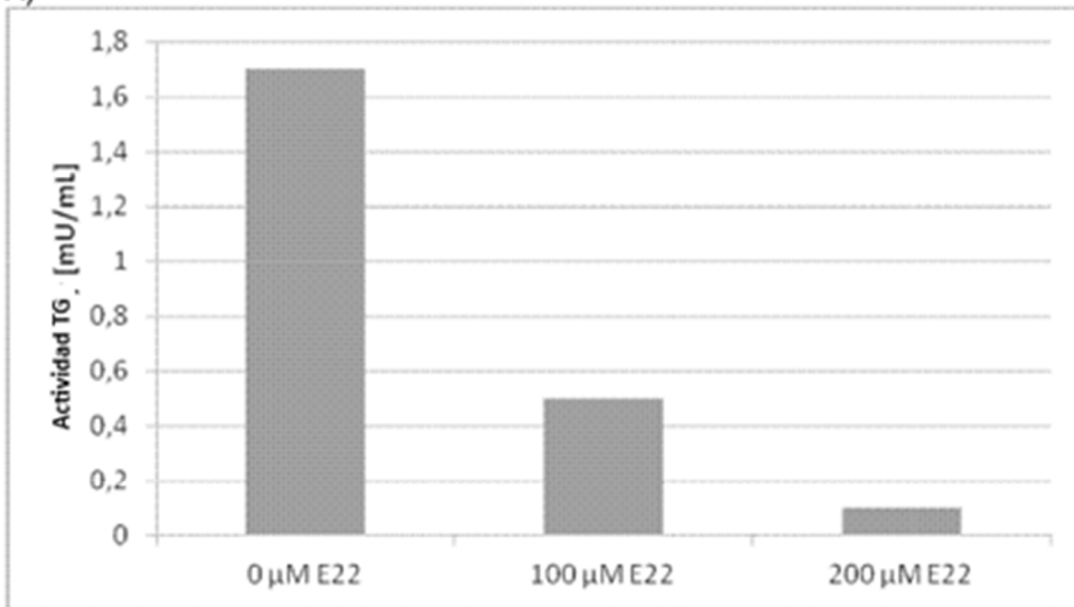


Figura 7

A)



B)

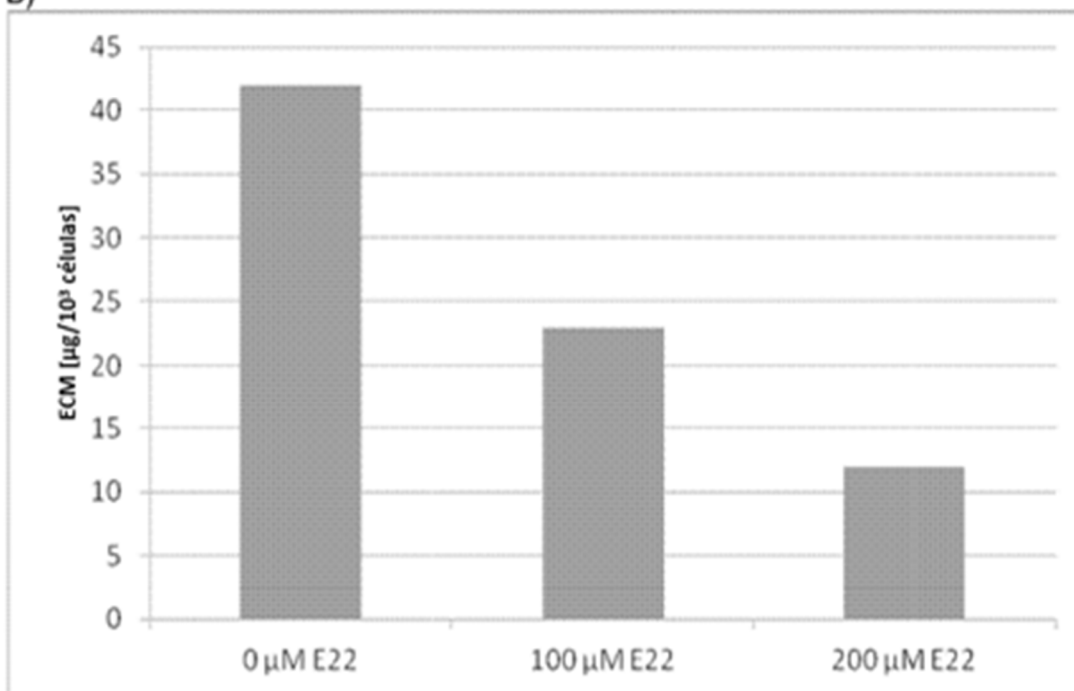
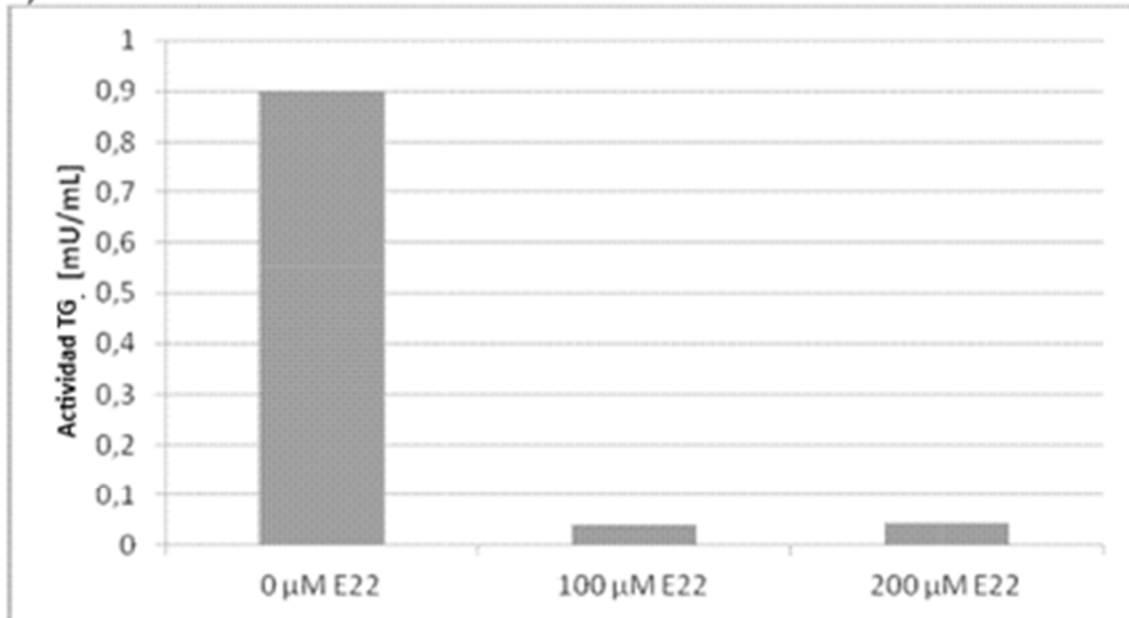


Figura 8

A)



B)

