

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 042**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2008** **E 08839568 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 2212329**

54 Título: **Nuevos compuestos de miméticos de giro inverso y el uso de los mismos (1)**

30 Prioridad:

15.10.2007 US 974941

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

16.10.2014

73 Titular/es:

**CHOONGWAE PHARMA CORPORATION (100.0%)
698, SINDAEBANG-DONG, DONGJAK-KU
SEOUL 156-757, KR**

72 Inventor/es:

**CHUNG, JAE UK;
JUNG, HEE-KYUNG;
JUNG, KYUNG-YUN;
JEONG, MIN-WOOK;
LA, HYUN-JU;
LEE, SANG-HAK y
KIM, HOE-MOON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 509 042 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

Nuevos compuestos de miméticos de giro inverso y el uso de los mismos (1)

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere, en general, a nuevos compuestos de miméticos de giro inverso que se pueden aplicar en el tratamiento de afecciones médicas, por ejemplo enfermedades cancerosas, y a composiciones farmacéuticas que comprenden los miméticos.

Técnica anterior

10 Durante muchos años se ha realizado la exploración aleatoria de moléculas por su posible actividad como agentes terapéuticos y ha tenido como resultado una serie de descubrimientos farmacológicos importantes. Aunque los avances en biología molecular y química computacional han conducido a un mayor interés en lo que se ha denominado "diseño racional de fármacos", no se ha demostrado que dichas técnicas sean tan fiables o tan rápidas como se predijo inicialmente. Por tanto, en los últimos años se ha producido un renovado interés y un retorno a la exploración aleatoria de fármacos. Con este fin se han dado pasos concretos en nuevas tecnologías basadas en el desarrollo de bibliotecas de química combinatoria y la exploración de dichas bibliotecas en búsqueda de miembros biológicamente activos.

15 Inicialmente, las bibliotecas de química combinatoria se limitaban generalmente a miembros de origen peptídico o nucleotídico.

20 Aunque las bibliotecas combinatorias que contienen miembros de origen peptídico y nucleotídico tienen un valor significativo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de bibliotecas que contienen miembros de origen diferente. Por ejemplo, las bibliotecas tradicionales de péptidos en gran medida simplemente varían la secuencia de aminoácidos para generar miembros de la biblioteca. Aunque está bien reconocido que las estructuras secundarias de los péptidos son importantes para la actividad biológica, dichas bibliotecas peptídicas no imparten una estructura secundaria forzada a sus miembros.

25 Con este fin, algunos investigadores han ciclado péptidos con puentes disulfuro en un intento de proporcionar una estructura secundaria más forzada (Tumelty et al., J. Chem. Soc. 1067-68, 1994; Eichler et al., Peptide Res. 7:300-306, 1994). Sin embargo, dichos péptidos ciclados generalmente todavía son bastante flexibles y están escasamente biodisponibles y, por lo tanto, sólo han presentado un éxito limitado

30 Mas recientemente, se han desarrollado compuestos no peptídicos que reproducen más estrechamente la estructura secundaria de los giros inversos hallados en proteínas o péptidos biológicamente activos. Por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.440.013 concedida a Kahn y las solicitudes PCT publicadas nº WO94/03494, PCT WO01/00210A1 y PCT WO01/16135A2 concedidas a Kahn divulgan cada una compuestos no peptídicos de conformación forzada que reproducen la estructura tridimensional de los giros inversos. Además, la patente de EE.UU. No. 5.929.237 y su continuación en parte, patente de EE.UU. nº 6.013.458, ambas concedidas a Kahn, divulgan compuestos de conformación forzada que reproducen la estructura secundaria de las regiones de giros inversos de péptidos y proteínas biológicamente activos. La síntesis e identificación de miméticos de giro inverso de conformación forzada y su aplicación a enfermedades los ha revisado bien Obrecht (Advances in Med. Chem., 4, 1-68, 1999).

35 Aunque se han realizado avances significativos en la síntesis y la identificación de compuestos miméticos de giro inverso de conformación forzada, existe en la técnica la necesidad de moléculas pequeñas que reproduzcan la estructura secundaria de los péptidos. También existe en la técnica la necesidad de bibliotecas que contengan dichos miembros, así como de técnicas para sintetizar y explorar los miembros de las bibliotecas frente a dianas de interés, particularmente a dianas biológicas, para identificar miembros bioactivos de las bibliotecas.

40 Entretanto, un protooncogén es un gen normal que se ha convertido en oncogén debido a mutaciones o a un incremento de la expresión. Se sabe que c-Myc (MYC) es uno de los protooncogenes y la alteración de su regulación se considera una de una serie de acontecimientos oncogénicos necesarios para la tumorigénesis de mamíferos (Pelengaris S, Khan M. The many faces of c-MYC. Arch Biochem Biophys. 2003; 416:129-136). La alteración de la regulación de MYC a través de varios mecanismos también estaba relacionada con leucemias mieloides (Hoffman B, Amanullah A, Shafarenko M, Liebermann DA. The proto-oncogene c-Myc in hematopoietic development and leukemogenesis. Oncogene. 2002; 21: 3414-3421). Además, se descubrió que c-Myc inducía rápidamente leucemia mieloide aguda (Hui Luo et al. "c-myc induce rápidamente leucemia mieloide aguda en ratones sin indicios de mutaciones antiapoptóticas asociadas con linfomas" Blood, 1 October 2005, volume 106, Number 7, pp 2452-2461).

45 Como c-Myc puede regularse por aumento en la leucemia mieloide aguda, se ha estudiado la función oncogénica de c-Myc y se ha estudiado su función exacta e la leucemogénesis mieloide. Recientemente, algunos científicos han comprobado que Myc estimulaba preferentemente el crecimiento de células progenitoras mieloides en metilcelulosa y han demostrado que Myc es un efector cadena abajo crucial de la leucemogénesis mieloide (cita anterior).

55

El hallazgo de que c-Myc desempeña un papel crucial en la leucemogénesis mieloide indica que al inhibir la activación de la proteína c-Myc se puede curar o prevenir una leucemia mieloide aguda.

Por otro lado, las enzimas de la superfamilia citocromo P450 (CYP) son los principales determinantes de la semivida y ejecutan efectos farmacológicos de muchos fármacos terapéuticos. La superfamilia del citocromo P450 (CYP)3A humano, incluye el CYP3A4, que es más abundante en el hígado humano (- 40%) y metaboliza más del 50% de los fármacos clínicamente usados (Shimada et al 1994; Rendic y Di Carlo 1997).

Debido a la función clave del CYP3A4 en el metabolismo de los fármacos, una inactivación significativa de esta enzima podría tener como resultado interacciones farmacológicas farmacocinéticas marcadas. La inhibición de CYP3A4 puede producir una toxicidad farmacológica grave por la exposición aumentada a fármacos coadministrados (Dresser et al 2000). Por ejemplo, cuando se coadministran inhibidores irreversibles de CYP3A4, tales como eritromicina o claritromicina, con terfenadina, astemizol o pimozida, los pacientes pueden experimentar Torsades de pointes (una arritmia ventricular potencialmente mortal asociada con prolongación del QT) (Spinler et al 1995; Dresser et al 2000). Los pacientes de cáncer, a veces, son sometidos a varios regímenes terapéuticos, lo que incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas y de reacciones adversas a los fármacos.

Por tanto, a la hora de desarrollar agentes terapéuticos, especialmente cuando se van a administrar en combinación con otros fármacos, existe la necesidad de proporcionar compuestos que tengan una actividad inhibitoria del CYP3A4 menor.

Divulgación de la invención

Problema técnico

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos que reproduzcan la estructura secundaria de las regiones de giro inverso de proteínas y péptidos biológicamente activos y que tengan actividad biológica, tal como un efecto anticanceroso.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos que inhiban la señalización de Wnt.

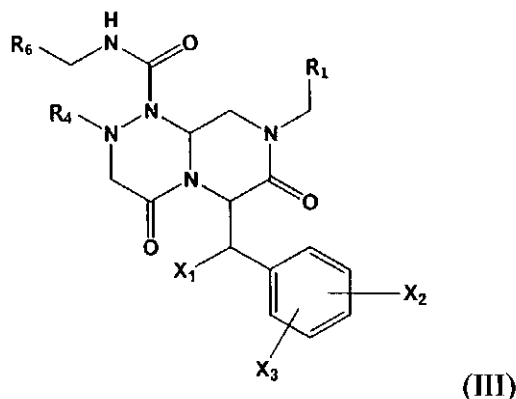
Otro objeto más de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos que se puedan usar como productos farmacéuticos, en particular que tengan una actividad inhibitoria de CYP3A4 menor (CI50 mayor).

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos para un tratamiento o una prevención de la leucemia mieloide aguda a través de la regulación por disminución de la expresión de c-Myc.

Solución técnica

La presente invención está dirigida a un nuevo tipo de compuestos de conformación forzada y derivados, incluidos profármacos de los mismos, que reproducen la estructura secundaria de las regiones de giro inverso de péptidos y proteínas biológicamente activos. La presente invención también divulga bibliotecas que contienen dichos compuestos, así como la síntesis y exploración de los mismos.

Los compuestos de la presente invención tienen la siguiente Fórmula general (III):

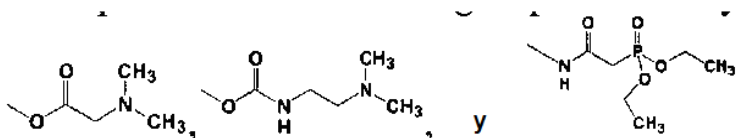


en la que R₁, R₄, R₆, X₁, X₂ y X₃ se definen en la siguiente descripción detallada.

En el presente documento también se describen profármacos que usan las bibliotecas que contienen uno o más compuestos de fórmula (III). Un profármaco normalmente está diseñado para liberar el fármaco activo en el cuerpo durante o después de la absorción mediante hidrólisis enzimática y/o química. El abordaje mediante profármacos es un medio eficaz de mejorar la biodisponibilidad oral o la administración i.v. de fármacos poco hidrosolubles mediante derivatización química o compuestos más hidrosolubles. El abordaje con profármacos más usado para incrementar la

solubilidad acuosa de fármacos que contienen un grupo hidroxilo es producir ésteres que contienen un grupo ionizable; por ejemplo, un grupo fosfato, un grupo carboxilato, un grupo alquilamino (Fleisher et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 115-130, 1996; Davis et al., *Cancer Res.*, 7247-7253, 2002, Golik et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1837-1842, 1996).

- 5 Ejemplos del grupo funcional que se pueden liberar en el organismo pueden incluir fosfato,



pero se puede usar cualquier otro grupo funcional que se usan convencionalmente como grupo ionizable en un profármaco.

- 10 Los profármacos descritos en el presente documento tienen la siguiente fórmula general (IV):



- 15 en la que (III) es la fórmula (III) como se ha descrito anteriormente; uno de R₁, R₄, R₆, X₁, X₂, and X₃ está unido a través de Y; Y es un oxígeno, azufre o nitrógeno en R₁, R₄, o R₆, o un oxígeno en X₁, X₂, o X₃; y R₇ es hidroxialquilo, glicosilo, fosforiloximetiloxicarbonilo, piperidincarboniloxi sustituido o no sustituido, o una sal de los mismos; o Y-R₇ es un residuo de aminoácidos, una combinación de residuos de aminoácidos, fosfato, hemimalato, hemisuccinato, dimetilaminoalquilcarbamato, dimetilaminoacetato o una sal de los mismos; y cuando no está unido a R₇: R₁, R₄, R₆, X₁, X₂ y X₃ se definen en la siguiente descripción detallada.

- 20 En determinadas realizaciones, los profármacos descritos en el presente documento pueden servir como sustrato para una fosfatasa, carboxilasa u otras enzimas y de este modo se convierten en compuestos que tienen la fórmula general (III). En el presente documento también se describen bibliotecas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (III) anterior, así como procedimientos para sintetizar dichas bibliotecas y procedimientos para explorar los mismos para identificar compuestos biológicamente activos.

- 25 En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona adicionalmente compuestos nuevos que tienen menos actividad inhibitora del CYP3A4. La presente invención también proporciona nuevos compuestos que poseen actividad de inhibición contra la señalización de Wnt. La presente invención también proporciona nuevos compuestos que se pueden usar para la preparación de un medicamento para un tratamiento o una prevención de la leucemia mieloide aguda.

Efectos ventajosos

- 30 La presente invención proporciona nuevos compuestos de miméticos de giro inverso. Los compuestos de la presente invención exhiben menos actividad inhibitora de CYP3A4 (CI₅₀ mayor), que permite los compuestos como posibles productos farmacéuticos, especialmente cuando se administran en combinación con otros fármacos. Los compuestos de la presente invención mostraron una fuerte actividad de inhibición contra la señalización de Wnt. Los compuestos inhibieron el crecimiento de las células cancerosas de LMA y se pueden usar en el tratamiento o prevención de una leucemia mieloide aguda.

35 Breve descripción de las figuras

A continuación se hará referencia con detalla a la realización preferida de la presente invención, cuyos ejemplos se ilustran en las figuras adjuntas en el presente documento. Las realizaciones de describen más adelante para explicar la presente invención en referencia a las figuras.

- 40 La Figura 1 proporciona un esquema de síntesis general para preparar miméticos de giro inverso (no solo de acuerdo con la invención).

La Figura 2 muestra un efecto de los compuestos de ensayo (compuestos A, B y C) sobre la actividad de CYP3A4. El gráfico se basa en la medición de la CI₅₀ para los compuestos de la presente invención del ensayo de inhibición de CYP3A4, en el que la inhibición de la actividad de CYP3A4 se midió a varias concentraciones del compuesto para obtener el valor de CI₅₀. En el ejemplo 1 se divulgan procedimientos detallados.

- 45 La Figura 3 muestra los resultados de la medición de la CI₅₀ del compuesto D para células SW480 en el ensayo TopFlash Reporter Gene Bioassay.

La Figura 4 muestra inhibición del crecimiento de las células cancerosas de LMA por los compuestos de ensayo de acuerdo con la concentración de los compuestos de ensayo (compuestos A y C).

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los términos siguientes tienen el significado indicado:

- 5 “Amino” hace referencia al radical $-NH_2$.
 “Amidino” hace referencia al radical $-C(=NH)-NH_2$. Uno o ambos hidrógenos del grupo amino del amidino pueden estar sustituidos por uno o dos grupos alquilo, como se define en el presente documento. Los radicales amidino derivados de alquilo también se denominan “alquilamidino” y “dialquilamidino”, respectivamente.
 “Ciano” hace referencia al radical $-CN$.
 10 “Carboxi” hace referencia al radical $-COOR$, en el que R es hidrógeno o alquilo, como se define en el presente documento.
 “Acilo” hace referencia al radical $-COR$, en el que R es alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, como se define en el presente documento. Por ejemplo, R puede ser metilo, butenilo, ciclopropilo y similares. El alquilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por los sustituyentes como se ha descrito para un grupo alquilo o uno arilo, respectivamente. Ejemplos de grupos acilo incluyen, sin limitaciones, fenilacilo, bencilazilo, acilo C_{1-6} (p. ej., acetilo) y similares.
 15 “Alquilsulfonato” hace referencia al radical $-S(O)_2-OR$, en el que R es alquilo, como se define en el presente documento.
 “Amidosulfonato” hace referencia al radical $-OS(O)_2-NR_2$, siendo cada R de forma independiente hidrógeno o alquilo. Ejemplos de amidosulfonatos incluyen $-OS(O)_2NH_2$, $-OS(O)_2NHMe$.
 20 “Aminocarbonilo” hace referencia al radical $-C(O)NR_2$, cada R es de forma independiente hidrógeno, alquilo, amino, cicloalquilalquilo, heterociclilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, arilalquilo, heterocicilalquilo, o dos R junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, como se define en el presente documento. Cuando uno de los R es hidrógeno, el otro R es alquilo C_{1-4} , aminocarbonilo puede estar representado por “alquilformamidilo C_{1-4} ”, “N-formamidilo” hace referencia al radical $-NHC(O)H$.
 25 “Fenilsulfonilo” hace referencia al radical $-S(O)_2-R$, en el que R es enilo, el fenilo puede estar sustituido además por alquilo o cloro.
 “Fenilsulfonato” hace referencia al radical $-S(O)_2-R$, en el que R es enilo, el fenilo puede estar sustituido además por alquilo o cloro.
 30 “Alquilsulfonilo” hace referencia al radical $-S(O)_2-R$, en el que R es alquilo, como se define en el presente documento. Ejemplos de radicales alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo.
 “Alquiltio” hace referencia al radical $-SR$, en el que R es alquilo, como se define en el presente documento.
 “Arlitio” hace referencia al radical $-SR$, en el que R es arilo, como se define en el presente documento. El grupo arilo del arlitio puede además estar sustituido por alquilo o cloro.
 35 “Arloxi” hace referencia al radical $-OR$, en el que R es arilo, como se define en el presente documento. El grupo arilo puede además estar sustituido por alquilo, alcoxi y similares.
 “Aciloxialquilo” hace referencia al radical $-R'-OC(O)-R$, en el que R es alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, como se define en el presente documento; y R' es un alquilo.
 “Guanidino” hace referencia al radical $-NH-C(=NH)-NH_2$. Uno o ambos hidrógenos del grupo amino del guanidino pueden estar sustituidos por uno o dos grupos alquilo, como se define en el presente documento. Los radicales guanidina derivados de alquilo también se denominan “alquilguanidino” y “dialquilguanidino”, respectivamente.
 40 “Nitro” hace referencia al radical $-NO_2$.
 “Alquilo” hace referencia a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno. Un alquilo puede estar saturado (que contiene carbonos unidos entre sí únicamente por enlaces sencillos) o insaturado (que contiene carbonos unidos entre sí por al menos un doble enlace o un triple enlace). Un alquilo que tiene de uno a doce átomos de carbono también se denomina “restos de alquilo de cadena inferior” y se pueden presentar mediante “alquilo C_{1-12} ”. En otras realizaciones, un alquilo puede comprender de uno a cuatro átomos de carbono y estar representados por “alquilo C_{14} ”. En otras realizaciones, un alquilo puede comprender de dos a cinco átomos de carbono y estar representados por “alquilo C_{2-5} ”. Un alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Ejemplos de alquilos saturados incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil(isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletil(t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. Ejemplos de alquilos insaturados incluyen, entre otros, etenilo (es decir, vinilo), proa-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo (es decir, acitilenilo), prop-1-inilo y similares.
 55 Un alquilo puede también ser un radical de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o unidos en puentes. Un alquilo cíclico también se denomina “cicloalquilo”. En determinadas realizaciones, un cicloalquilo puede comprender de tres a seis átomos de carbono y estar representado por “cicloalquilo C_{3-6} ”. Entre los ejemplos de radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo insaturado contiene un doble enlace interno (es decir, un doble enlace en el anillo). Ejemplos de cicloalquilo insaturado incluyen ciclohexenilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo bicíclicos incluyen, por ejemplo, norbomilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptilo), 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptilo y similares.
 60

A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, con el término “alquilo” se pretende

incluir tanto alquilo como "alquilo sustituido", que hace referencia a un radical alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: acilo, amidino, alquilamidino, dialquilamidino, alcoxi, arilo, ciano, cicloalquilo, guanidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, halo, heterociclilo, hidrazinilo, hidroxilo, nitro, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{11}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{11})_2$ (donde t es 1 o 2) en el que cada R^{11} es de forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, como se ha definido en el presente documento.

"Alcoxi" hace referencia a un radical representado por la fórmula alquil-O-, en la que alquilo es como se ha definido en el presente documento. La porción alquilo puede estar sustituido adicionalmente por uno o más halógenos. Un alcoxi puede estar representado también por el número de carbonos en el grupo alquilo, por ejemplo alcoxi C_{1-6} o alcoxi C_{1-3} .

"Arilo" hace referencia a un radical derivado de un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico comprende de seis a doce átomos de carbono (es decir, arilo C_{6-12}) en la que al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, es decir contiene un sistema de electrones π ($4n + 2$) deslocalizados de acuerdo con la teoría de Hückel. Opcionalmente, uno o dos átomos de anillo del arilo pueden ser heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de radicales arilo incluyen, entre otros, fenilo y naftilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, con el término "arilo" se pretende incluir tanto arilo como "arilo sustituido", que hace referencia a un radical arilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: Alquilo, acilo, amidino, amidosulfonato, alcoxi, arilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, guanidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, halo, hidrazinilo, hidroxilo, nitro, heterociclilo, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{11}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{11})_2$ (donde t es 1 o 2) en el que cada R^{11} es de forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

"Arilalquilo" hace referencia a un radical alquilo en el que uno o más hidrógenos del alquilo están sustituidos por uno o más grupos arilo, como se define en el presente documento. En varias realizaciones, arilalquilos incluyen de 7 a 15 carbonos y pueden estar representados por arilalquilo C_{7-15} . En determinadas realizaciones, arilalquilo es arilalquilo C_{1-4} , en la que el alquilo C_{1-4} está sustituido por un arilo o dos grupos arilo, denominándose el último también "diarilalquilo" o "bisarilalquilo". Ejemplos de arilalquilo C_{1-4} incluyen, entre otros, arilmetilo, ariletilo, arilpropilo, arilbutilo, bisarilmetilo, bisariletilo, bisarilpropilo, bisarilbutilo. Ejemplos de radicales arilalquilo incluyen, entre otros, bencilo, naftilmetilo, difenilmetilo, 3,3-bisfenilpropilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, con el término "arilalquilo" se pretende incluir arilalquilo y "arilalquilo sustituido", en el que la parte alquilo y/o la parte arilo del radical arilalquilo pueden estar sustituidas como "e describe en el presente documento para el radical alquilo y radical arilo, respectivamente.

"Cicloalquilalquilo" hace referencia a un radical alquilo en el que uno o más hidrógenos del alquilo están sustituidos por uno o más grupos c, como se define en el presente documento. En determinadas realizaciones, cicloalquilalquilo es cicloalquil C_{1-2} alquilo, tal como cicloalquilmetilo, cicloalquiletilo y similares. Ejemplos de radicales cicloalquilalquilo incluyen, entre otros, ciclohexilalquilo (p. ej., ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo) y ciclopentilalquilo (p. ej., ciclopentilmetilo y ciclopentiletilo) y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, con el término "cicloalquilalquilo" se pretende incluir cicloalquilalquilo y "cicloalquilalquilo sustituido", en el que la parte alquilo y/o la parte cicloalquilo del radical cicloalquilalquilo pueden estar sustituidas como "e describe en el presente documento para el radical alquilo y radical cicloalquilo, respectivamente.

"Glicosilo" hace referencia a un radical mediante eliminación del grupo hemiacetal hidroxilo de una forma cíclica de un monosacárido (p. ej., glucosa), disacárido, oligosacárido (que comprende de tres a diez monosacáridos) o polisacárido (que comprende más de diez monosacáridos).

"Halo" o "halógeno" se refiere a los radicales flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" hace referencia a un radical alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se define en el presente documento. Ejemplos de haloalquilos incluyen, entre otros: trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo y similares. Un alquilo sustituido con uno o más fluoros también se denomina "perfluoroalquilo", por ejemplo "perfluoroalquilo C_{1-4} ." La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar sustituido opcionalmente como se define en el presente documento para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" hace referencia a un radical anillo heterocíclico estable que comprende de dos a once átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas realizaciones, el heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que puede incluir sistemas de anillo fusionado o en puente. En determinadas realizaciones, el heterociclilo puede ser un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros. En otras realizaciones, el heterociclilo puede ser un anillo bicíclico fusionado de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros. Los heteroátomos en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de

5 nitrógeno, si están presentes, pueden estar opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo puede ser no aromático o aromático (es decir, al menos un anillo en el radical heterociclilo tiene un sistema de electrones π ($4n + 2$) deslocalizados de acuerdo con la teoría de Hückel). EL heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o los anillos. Ejemplos de radicales heterociclilo no aromáticos incluyen, entre otros, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isothiazolidinilo, isoxazolidinilo, morpholinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo (también denominado "piperidilo"), piperazinilo, 4-piperidonilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo y tiamorfolinilo. Ejemplos de radicales heterociclilo aromáticos incluyen, entre otros, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopirazolilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, carbazolilo, cromona, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxirano, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo (también denominado piridilo), pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidrocarbazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazin-2-ilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, con el término "heterociclilo" se pretende incluir heterociclilo y "heterociclilo sustituido", que hace referencia a un radical heterociclilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, acilo, oxo (p. ej., piridinonilo, pirrolidonilo), arilo, arilalquilo, aciloxialquilo, amidino, alcoxi, ciano, guanidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, halo, heterociclilo, hidrazinilo, hidroxilo, nitro, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{11}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{11})_2$ (donde t es 1 o 2) en el que cada R^{11} es de forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

10 "Heterociclilalquilo" hace referencia a un radical alquilo en el que uno o más hidrógenos del alquilo están sustituidos por uno o más grupos heterociclilo, como se define en el presente documento. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. En determinadas realizaciones, la parte alquilo del heterociclilalquilo contiene 1-4 átomos de carbono y puede estar representado por heterociclilalquilo C_{1-4} . Ejemplos de radicales heterociclilalquilo incluyen, entre otros, morfolinilalquilo tal como morfolinilmetilo, piperidilalquilo tal como piperidilmetilo, imidazolidinilalquilo tal como imidazolidinilmetilo y similares. Ejemplos adicionales de radicales heterociclilalquilo, en el que la parte heterociclilo es aromática, incluyen, entre otros: piridilmetilo, piridiletilo, piridilpropilo, piridilbutilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, quinolinilpropilo, quinolinilbutilo, indazolilmetilo, indazoliletilo, indazolilpropilo, indazolilbutilo, benzpirazolilmetilo, benzpirazoliletilo, benzpirazolilpropilo, benzpirazolilbutilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, isoquinolinilpropilo, isoquinolinilbutilo, benzotriazolilmetilo, benzotriazoliletilo, benzotriazolilpropilo, benzotriazolilbutilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, con el término "heterociclilalquilo" se pretende incluir heterociclilalquilo y "heterociclilalquilo sustituido", en el que la parte alquilo y/o la parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo pueden estar sustituidas como se describe en el presente documento para el radical alquilo y radical heterociclilo, respectivamente.

15 Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden, por tanto, dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse en términos de estereoquímica absoluta como (R) o (S) o como (D) o (L), para aminoácidos. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E- y Z- (p. ej., cis o trans). Asimismo, se pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas.

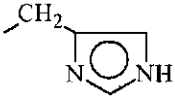
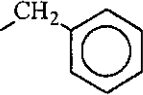
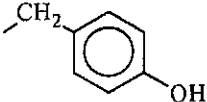
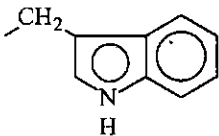
20 Como se usa en el presente documento, con "aminoácido" se pretende incluir α -aminoácidos de origen natural y/o aminoácidos no naturales, tales como β -aminoácidos y homoaminoácidos. Ejemplos de los aminoácidos incluyen, entre otros: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxirolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutílico, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metioninasulfona, terc-butilglicina, 3,5-dibromotirosina y 3,5-diyodotirosina.


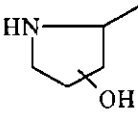
25 "Residuo de aminoácido" o "resto de cadena lateral de aminoácido" hace referencia a una porción de un aminoácido que permanece después de perder una molécula de agua (o alcohol) cuando el aminoácido se condensa con una molécula. Normalmente. Un aminoácido se condensa con una molécula, incluido un compuesto de cualquiera de las

fórmulas (I) – (IV) formando un enlace peptídico. En determinadas realizaciones, el grupo funcional amino del aminoácido se puede condensar con un grupo de ácido carboxílico o su equivalente reactivo (p. ej., anhídrido carboxílico) de la molécula. En otras realizaciones, el grupo funcional ácido carboxílico del aminoácido se puede condensar con un grupo amina de la molécula. Normalmente, una molécula de agua se pierde durante la formación del enlace peptídico. Ejemplos de los “residuos aminoácido” o “resto de cadena lateral de aminoácido” incluyen, entre otros, residuos de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3- metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutílico, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metioninasulfona, terc-butilglicina, 3,5-dibromotirosina, 3,5-diyodotirosina, treonina glicosilada, serina glicosilada y asparagina glicosilada.

Un “derivado de cadena lateral aminoácido” hace referencia a un derivado de cualquiera de los restos de cadena lateral de aminoácido como se describe en la Tabla 1. En determinadas realizaciones, el derivado de la cadena lateral amino es alquilo, acilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, hetrociclilo o heterocicilalquilo, como se define en el presente documento.

[TABLA 1]

Resto de cadena lateral de aminoácido	Aminoácido
-H	glicina
-CH ₃	Alanina
-CH(CH ₃) ₂	Valina
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Leucina
-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	Isoleucina
-(CH ₂) ₄ NH ₃ ⁺	Lisina
-(CH ₂) ₃ NHC(NH ₂)NH ₂ ⁺	Arginina
	Histidina
-CH ₂ COO ⁻	Ácido aspártico
-CH ₂ CH ₂ COO ⁻	Ácido glutámico
-CH ₂ CONH ₂	Asparagina
-CH ₂ CH ₂ CONH ₂	Glutamina
	Fenilalanina
	Tirosina
	Triptófano
-CH ₂ SH	Cisteína
-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Metionina

(continuación)	
Resto de cadena lateral de aminoácido	Aminoácido
-CH ₂ OH	Serina
-CH(OH)CH ₃	Treonina
	Prolina
	Hidroxiprolina

5 Un "estereoisómero" hace referencia a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Por tanto, se contempla que varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que hace referencia a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superpuestas una de otra.

Un "tautómero" hace referencia a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula.

10 Con "profármacos" se pretende indicar un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por tanto, el término "profármaco" hace referencia a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto pero se convierte in vivo en un compuesto activo mediante, por ejemplo, hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

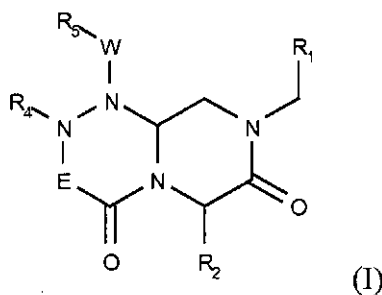
15 En T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press., se proporciona una discusión sobre profármacos.

20 El término "profármaco" también quiere decir cualquier vehículo covalentemente unido que libera el compuesto activo in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, se puede preparar preparando grupos funcionales presentes en el compuesto de un modo tal que las modificaciones se escinden, bien en manipulación rutinaria in vivo, en el compuesto activo parental. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto están unidos a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de los profármacos incluyen, entre otros, derivados acetato succinato, fosfato, hemisuccinato, malato, hemimalato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares. Otros ejemplos de los profármacos incluyen, entre otros, derivados aminoácidos de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

30 La presente invención está dirigida a compuestos de conformación forzada que reproducen la estructura secundaria de regiones de giro inverso de péptidos y proteínas biológicamente activos (también denominados en el presente documento "miméticos de giro inverso") y también está dirigida a bibliotecas químicas relacionadas con los mismos.

35 Las estructuras miméticas de giro inverso de la presente invención son útiles como agentes bioactivos, incluyendo (entre otros) el uso como agentes diagnósticos, profilácticos y/o terapéuticos. Las bibliotecas de estructuras de miméticos de giro inverso descritas en el presente documento son útiles en la identificación de agentes bioactivos que tienen dichos usos. En la práctica, las bibliotecas pueden contener de decenas a cientos a miles (o más) de estructuras de giro inverso individuales (también denominados en el presente documento "miembros").

Se divulga una estructura mimética de giro inverso que tiene la fórmula (I) siguiente (no de acuerdo con la invención):



en la que E es $-ZR_3-$ o $-(C=O)-$, en la que Z es CH o N; W es $-(C=O)-$, $-(C=O)NH-$, $-(C=O)O-$, $-(C=O)S-$, $-S(O)_2-$ o un enlace; y cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es igual o diferente y de forma independiente un resto de cadena lateral aminoácido o un derivado de la cadena lateral de aminoácido. El compuesto mimético de giro interno puede estar presente como un estereoisómero aislado o una mezcla de estereoisómeros o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención, el R_1 de los compuestos de fórmula (I) es indazolilo o indazolilo sustituido.

En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención de los compuestos descritos en el párrafo precedente, el R_1 de los compuestos de fórmula (I) puede ser indazolilo o indazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-12} , arilalquilo C_{7-15} , arilalquilo C_{7-15} sustituido, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, acilo C_{1-1} , amino, halógeno, nitro, aciloxialquilo C_{2-10} , aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo C_{1-3} , morfolinilalquilo C_{1-3} , alcoxilalquilamida y cicloalquilcarbonilo.

En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención, los R_2 , R_4 y R_5 de los compuestos de fórmula (I) son seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en:

alquilo C_{1-12} o alquilo C_{1-12} sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: Halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , amino, guanidino, alquil C_{1-4} guanidino, dialquil C_{1-4} guanidino, amidino, alquil C_{1-4} amidino, dialquil C_{1-4} amidino, alquil C_{1-5} amino, dialquil C_{1-5} amino, aminocarbonilo, morfolinilo, metilpiperazinilo, fenilo e hidroxilo; alquenilo C_{2-12} o alquenilo C_{2-12} sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, guanidino, alquil C_{1-4} guanidino, dialquil C_{1-4} guanidino, amidino, alquil C_{1-4} amidino, dialquil C_{1-4} amidino, alquil C_{1-5} amino, dialquil C_{1-5} amino e hidroxilo; arilo C_{6-12} o arilo C_{6-12} sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: halógeno, amino, guanidino, alquil C_{1-4} guanidino, dialquil C_{1-4} guanidino, amidino, alquil C_{1-4} amidino, dialquil C_{1-4} amidino, alquil C_{1-5} amino, dialquil C_{1-5} amino e hidroxilo; alcoxi C_{1-6} ; dialquil C_{1-5} amino; heterociclilalquilo C_{6-13} , que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heterociclilalquilo C_{6-13} sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: Halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano e hidroxilo; y arilalquilo C_{7-13} o arilalquilo C_{7-13} sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C_{1-4} amino, dialquil C_{1-4} amino, halógeno, perfluoroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, acetileno e hidroxilo, y R_3 es seleccionado del grupo que consiste en:

hidrógeno;

alquilo C_{1-12} o alquilo C_{1-12} sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , amino, guanidino, alquil C_{1-4} guanidino, dialquil C_{1-4} guanidino, amidino, alquil C_{1-4} amidino, dialquil C_{1-4} amidino, alquil C_{1-5} amino, dialquil C_{1-5} amino e hidroxilo;

alquenilo C_{2-12} o alquenilo C_{2-12} sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, guanidino, alquil C_{1-4} guanidino, dialquil C_{1-4} guanidino, amidino, alquil C_{1-4} amidino, dialquil C_{1-4} amidino, alquil C_{1-5} amino, dialquil C_{1-5} amino e hidroxilo;

arilo C_{6-12} o arilo C_{6-12} sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: halógeno, amino, guanidino, alquil C_{1-4} guanidino, dialquil C_{1-4} guanidino, amidino, alquil C_{1-4} amidino, dialquil C_{1-4} amidino, alquil C_{1-5} amino, dialquil C_{1-5} amino e hidroxilo;

alcoxi C_{1-6} ;

heterociclilalquilo C_{6-13} , que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heterociclilalquilo C_{6-13} sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano e hidroxilo; y

arilalquilo C_{7-13} o arilalquilo C_{7-13} sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C_{1-4} , dialquil C_{1-4} amino, halógeno,

perfluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo.

En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención, los R₂, R₄ y R₅ de los compuestos de fórmula (I) son seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en:

- 5 aminoalquil C₂₋₅, guanidinoalquil C₂₋₅, alquil C₁₋₄guanidinoalquil C₂₋₅, dialquil C₁₄guanidino-alquilo C₂₋₅; amidinoalquilo C₂₋₅, alquil C₁₋₄amidinoalquilo C₂₋₅; dialquil C₁₄amidinoalquilo C₂₋₅; alcoxi C₁₋₃; alquilo C₁₋₁₂; arilo C₆₋₁₂; arilalquilo C₆₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂;
- 10 fenilo o fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- 15 naftilo o naftilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- 20 bencilo o bencilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, alquilo C₁₋₄, acetileno e hidroxilo;
- 25 bisfenilmetilo o bisfenilmetilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- 30 piridilo o piridilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- 35 alquil C₁₋₁₂piridilo o alquil C₁₋₁₂piridilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄, dialquil C₁₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- 40 pirimidil alquilo C₁₋₁₂ o pirimidil alquilo C₁₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- 45 triazin-2-ilalquilo C₁₋₄ o triazin-2-ilalquilo C₁₋₄ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- 50 imidazolilalquilo C₁₋₄ o imidazolilalquilo C₁₋₄ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- 55 N-amidinopiperazinil-N-alquilo C₀₋₄, N-amidinopiperidinilalquilo C₁₋₄; y 4-aminociclohexilalquilo C₀₋₂; y R₃ es seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, aminoalquil C₂₋₅, guanidinoalquil C₂₋₅, alquil C₁₋₄guanidinoalquil C₂₋₅, dialquil C₁₄guanidino-alquilo C₂₋₅; amidinoalquilo C₂₋₅, alquil C₁₋₄amidinoalquilo C₂₋₅; dialquil C₁₄amidinoalquilo C₂₋₅; alcoxi C₁₋₃; alquilo C₁₋₁₂; arilo C₆₋₁₂; arilalquilo C₆₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂;
- 60 fenilo o fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- naftilo o naftilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- bencilo o bencilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- bisfenilmetilo o bisfenilmetilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄, dialquil C₁₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- piridilo o piridilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- 60 pirimidil alquilo C₁₋₁₂ o pirimidil alquilo C₁₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;
- triazin-2-ilalquilo C₁₋₄ o triazin-2-ilalquilo C₁₋₄ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

imidazolilalquilo C₁₋₄ o imidazolilalquilo C₁₋₄ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄ amino, dialquil C₁₋₄ amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo; N-amidinopiperazinil-N-alquilo C₀₋₄, N-amidinopiperidinilalquilo C₁₋₄; y 4-aminociclohexilalquilo C₀₋₂.

En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención, el R₁ de los compuestos de Fórmula (I) es indazolilo o indazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de metilo; isopropilo, ciclopropilmetilo; hidroxietilo; ciclo-propilcarbonilo; aminocarbonilo; cianometilo; morfoliniletilo; aminocarbonilmetilo; dimetilaminocarbonilmetilo; metoxietilpropionamida; etoxicarbonilmetilo; acetoxietilo; fenilo; bencilo; y arilalquilo C₇₋₁₅ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de amino y nitro.

En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención, el R₁ de los compuestos de Fórmula (I) es seleccionado del grupo que consiste en 2-metil-2H-indazolilo, 1-metil-1H-indazolilo, 3-ciclopropilcarbonil-1H-indazolilo, 1-hidroxietil-1H-indazolilo, 1H-indazolilo, 2-ciclopropilmetil-2H-indazolilo, 3-amino-1H-indazolilo, 1-bencil-1H-indazolilo, 3-cloro-1H-indazolilo, 6-cloro-1H-indazolilo, 3-fenil-1H-indazolilo, 1-bencil-3-fenil-1H-indazolilo, 1-nitrobencil-1H-indazolilo, 1-aminobencil-1H-indazolilo, 2-metil-3-ciclopropilcarbonil-2H-indazolilo, 1-metil-3-aminocarbonil-1H-indazolilo, carbonil-indazolilo, 2-isopropil-2H-indazolilo, 2-aminocarbonilmetil-2H-indazolilo, 1-cianometil-3-ciclopropilcarbonil-1H-indazolilo, 2-cianometil-3-ciclopropilcarbonil-2H-indazolilo, 1-morfolinil-N-etil-1H-indazolilo, 2-morfolinil-N-etil-2H-indazolilo, 2-dimetilaminocarbonilmetil-2H-indazolilo, 2-metoxietilpropionamida-2H-indazolilo, 1-etoxicarbonilmetil-1H-indazolilo, 2-etoxicarbonilmetil-2H-indazolilo y 1-acetoxietil-1H-indazolilo.

En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención, los R₂, R₄ y R₅ de los compuestos de fórmula (I) son seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en:

alquilo C₁₋₁₂ o alquilo C₁₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de acilo, carboxi, arilitio, aminocarbonilo, morfolinilo, metilpiperazinilo, fenilo, ciano, alquil C₁₋₅ amino, dialquil C₁₋₅ amino, alcoxi C₁₋₆ y fenilsulfonilo;

alquenilo C₂₋₁₂ o alquenilo C₂₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de acilo, carboxi, alquiltio y fenilsulfonilo;

arilo C₆₋₁₂ sustituido con amidosulfonato;

arilaquilo C₁₋₄ o arilaquilo C₁₋₄ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄ amino, dialquil C₁₋₄ amino, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆,

acetilenilo, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ acilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, arilo, ariloxi, (alquil)(arilalquil)amino, heterociclilo, acilo, amidosulfonato, aminocarbonilo, alquilsulfonato, alquilsulfonilo, alquiltio, arilitio, fenilsulfonato, fenilsulfonilo, morfolinilalcoxi C₁₋₃, N-formamidilo y pirrolidonilo; heterociclilo o heterociclilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄, dialquil C₁₋₄ amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

heterociclilalquilo C₁₋₄ o heterociclilalquilo C₁₋₄ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄ amino, dialquil C₁₋₄ amino, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ acilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, arilaquilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, acilo, fenilsulfonilo, cicloalquilalquilo, aciloxialquilo, aminocarbonilo y alquil C₁₋₄ formamidilo;

cicloalquilo o cicloalquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄ amino, dialquil C₁₋₄ amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo; y

cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄ amino, dialquil C₁₋₄ amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo, y R₃ es seleccionado del grupo que consiste en:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₁₂ o alquilo C₁₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de acilo, carboxi, alquiltio y fenilsulfonilo;

alquenilo C₂₋₁₂ o alquenilo C₂₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de acilo, carboxi, alquiltio y fenilsulfonilo;

arilo C₆₋₁₂ sustituido con amidosulfonato;

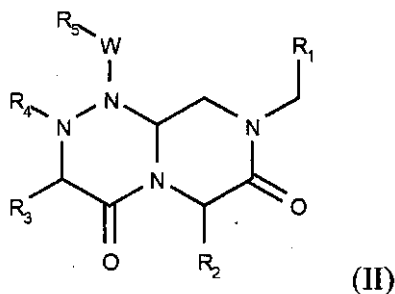
arilaquilo C₁₋₄ o arilaquilo C₁₋₄ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄ amino, dialquil C₁₋₄ amino, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ acilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, arilo, ariloxi (alquil)(arilalquil)amino, heterociclilo, acilo, amidosulfonato, aminocarbonilo, alquilsulfonato, alquilsulfonilo, alquiltio, arilitio, fenilsulfonato, fenilsulfonilo, morfolinilalcoxi C₁₋₃, N-formamidilo y pirrolidonilo; heterociclilo o heterociclilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄, dialquil

5 C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo; heterociclilalquilo C₁₋₄ o heterociclilalquilo C₁₋₄ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄ amino, dialquil C₁₋₄amino, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆acilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, arilalquilo, arilo, heterociclilo, acilo, fenilsulfonilo, cicloalquilalquilo, aciloxialquilo, aminocarbonilo y alquil C₁₋₄formamidilo; cicloalquilo o cicloalquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄ amino, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo; y

10 cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

15 En determinada realización no perteneciente a la invención de los compuestos descritos en el párrafo anterior, arilalquilo C₁₋₄ es bencilo, acetilbencilo, alcoxi bencilo C₁₋₄, hidroxibencilo, bisfenilmetilo, naftilmetilo o 3,3-bisfenilpropilo; y heterociclilalquilo C₁₋₄ es benzotriazolilalquilo C₁₋₄, benzopirazolilalquilo C₁₋₄, indazolilalquilo C₁₋₄, isoquinolilalquilo C₁₋₄, benzotiazolilalquilo C₁₋₄, quinolinilalquilo C₁₋₄, imidazolinilalquilo C₁₋₄, tienilalquilo C₁₋₄, tetrahidrofurilalquilo C₁₋₄, piridinilalquilo C₁₋₄, bencimidazolilalquilo C₁₋₄ o indolilalquilo C₁₋₄.

En la realización no perteneciente a la invención en la que E es CHR₃, el compuesto mimético de giro inverso de la presente invención tiene una estructura de fórmula (II):



20 en la que W es -(C=O)-, -(C=O)NH-, -(C=O)O-, -(C=O)S-, -S(O)₂- o un enlace; y cada uno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es igual o diferente y de forma independiente un resto de cadena lateral aminoácido o un derivado de la cadena lateral de aminoácido.

25 En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención, el R₁ de los compuestos de fórmula (II) es indazolilo o indazolilo sustituido y puede ser indazolilo o indazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂, arilalquilo C₇₋₁₅, arilalquilo C₇₋₁₅ sustituido, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, acilo C₁₋₁, amino, halógeno, nitro, aciloxialquilo C₂₋₁₀, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, alcocicarbonilalquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo C₁₋₃, morfolinilalquilo C₁₋₃, alcioxialquilamida y cicloalquilcarbonilo; R₂, R₄ y R₅ son seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en:

30

alquilo C₁₋₁₂ o alquilo C₁₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, amino, guanidino, alquil C₁₋₄guanidino, dialquil C₁₋₄guanidino, amidino, alquil C₁₋₄amidino, dialquil C₁₋₄amidino, alquil C₁₋₅amino, dialquil C₁₋₅amino, aminocarbonilo, morfolinilo, metilpiperazinilo, fenilo e hidroxilo; alqueno C₂₋₁₂ o alqueno C₂₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, guanidino, alquil C₁₋₄guanidino, dialquil C₁₋₄guanidino, amidino, alquil C₁₋₄amidino, dialquil C₁₋₄amidino, alquil C₁₋₅amino, dialquil C₁₋₅amino e hidroxilo; arilo C₆₋₁₂ o arilo C₆₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: halógeno, amino, guanidino, alquil C₁₋₄guanidino, dialquil C₁₋₄guanidino, amidino, alquil C₁₋₄amidino, dialquil C₁₋₄amidino, alquil C₁₋₅amino, dialquil C₁₋₅amino e hidroxilo; alcoxi C₁₋₆; dialquil C₁₋₅amino; heterociclilalquilo C₆₋₁₃, que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heterociclilalquilo C₆₋₁₃ sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano e hidroxilo; y arilalquilo C₇₋₁₃ o arilalquilo C₇₋₁₃ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄amino, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, alquilo C₁₋₄, acetileno, hidroxilo, fosfato, dimetilaminoacetato, dimetilaminoalquilcarbamato y dietilfosfonoacetamido; y

45 R₃ es seleccionado del grupo que consiste en:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₁₂ o alquilo C₁₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano,

alcoxi C₁₋₆, amino, guanidino, alquil C₁₋₄guanidino, dialquil C₁₋₄guanidino, amidino, alquil C₁₋₄amidino, dialquil C₁₋₄amidino, alquil C₁₋₅amino, dialquil C₁₋₅amino e hidroxilo;
 alqueno C₂₋₁₂ o alqueno C₂₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, guanidino, alquil C₁₋₄guanidino, dialquil C₁₋₄guanidino, amidino, alquil C₁₋₄amidino, dialquil C₁₋₄amidino, alquil C₁₋₅amino, dialquil C₁₋₅amino e hidroxilo;
 arilo C₆₋₁₂ o arilo C₆₋₁₂ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, guanidino, alquil C₁₋₄guanidino, dialquil C₁₋₄guanidino, amidino, alquil C₁₋₄amidino, dialquil C₁₋₄amidino, alquil C₁₋₅amino, dialquil C₁₋₅amino e hidroxilo; alcoxi C₁₋₆;
 heterociclalquilo C₆₋₁₃, que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heterociclalquilo C₆₋₁₃ sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano e hidroxilo; y arilalquilo C₇₋₁₃ o arilalquilo C₇₋₁₃ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquil C₁₋₄, dialquil C₁₋₄amino, halógeno, perfluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo.

En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención de los compuestos descritos en el párrafo precedente, el R₁ de los compuestos de Fórmula (II) puede ser indazolilo o indazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de metilo; isopropilo, ciclopropilmetilo; hidroxietilo; ciclopropilcarbonilo; aminocarbonilo; cianometilo; morfoliniletilo; aminocarbonilmetilo; dimetilaminocarbonilmetilo; metoxietilpropionamida; etoxicarbonilmetilo; acetoxietilo; fenilo; bencilo; y arilalquilo C₇₋₁₅ sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de amino y nitro; y ejemplos específicos de R₁ pueden incluir, entre otros

2-metil-2H-indazolilo, 1-metil-1H-indazolilo, 3-ciclopropilcarbonil-1H-indazolilo, 1-hidroxietil-1H-indazolilo, 1H-indazolilo, 2-ciclopropilmetil-2H-indazolilo, 3-amino-1H-indazolilo, 1-bencil-1H-indazolilo, 3-cloro-1H-indazolilo, 6-cloro-1H-indazolilo, 3-fenil-1H-indazolilo, 1-bencil-3-fenil-1H-indazolilo, 1-nitrobencil-1H-indazolilo, 1-aminobencil-1H-indazolilo, 2-metil-3-ciclopropilcarbonil-2H-indazolilo, 1-metil-3-aminocarbonil-1H-indazolilo, carbonil-indazolilo, 2-isopropil-2H-indazolilo, 2-aminocarbonilmetil-2H-indazolilo, 1-cianometil-3-ciclopropilcarbonil-1H-indazolilo, 2-cianometil-3-ciclopropilcarbonil-2H-indazolilo, 1-morfolinil-N-etil-1H-indazolilo, 2-morfolinil-N-etil-2H-indazolilo, 2-dimetilaminocarbonilmetil-2H-indazolilo, 2-metoxietilpropionamida-2H-indazolilo, 1-etoxicarbonilmetil-1H-indazolilo, 2-etoxicarbonilmetil-2H-indazolilo y 1-acetoxietil-1H-indazolilo;

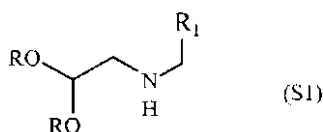
En determinadas realizaciones no pertenecientes a la invención de los compuestos descritos en el párrafo precedente, R₂ y R₅ son, de forma independiente, alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, arilalquilo C₇₋₁₂, heterociclalquilo C₆₋₁₁, hidroxibencilo o bencilo sustituido que tiene un sustituyente seleccionado de fosfato, dimetilaminoacetato, (2-dimetilamino-etil)-carbamato y dietilfosfonoacetamido;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂; y

R₄ es alquilo C₁₋₁₂, arilalquilo C₇₋₁₂ o alqueno C₂₋₁₂.

Estos compuestos se pueden preparar usando moléculas componentes de partida adecuadas (en lo sucesivo en el presente documento denominadas "piezas componentes"). En resumen, en la síntesis de estructuras miméticas de giro inverso descritas en el presente documento, las estructuras miméticas de giro inverso se pueden preparar mediante acoplamiento secuencial de las piezas componentes individuales de forma escalonada en solución o mediante síntesis en fase sólida como habitualmente se practica en la síntesis de péptidos en fase sólida, seguido de ciclado para dar las estructuras miméticas de giro inverso de la presente invención. Como alternativa, las piezas componentes primera y segunda se acoplan para formar un intermedio primero-segundo combinado, en caso necesario, las piezas componentes tercera y/o cuarta acoplan para formar un intermedio tercero-cuarto combinado (o, si está disponible comercialmente, se puede usar un único tercer intermedio), el intermedio primero-segundo combinado y el intermedio tercero-cuarto combinado (o tercer intermedio) se acoplan después para proporcionar un primero-segundo-tercero-cuarto intermedio (o primero-segundo-tercer intermedio), que se cicla para dar las estructuras miméticas de giro inverso de la presente invención.

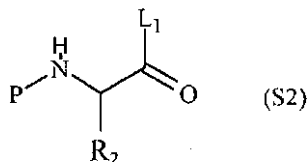
En la Figura 1 se ilustran piezas componente específicas y el montaje de las mismas para preparar compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, una "pieza primer componente" puede tener la siguiente fórmula S1:



en la que R₁ es como se ha definido anteriormente y R es un grupo protector adecuado para usar en la síntesis peptídica, cuando este grupo de protección puede estar unido a un soporte polimérico para permitir la síntesis en fase sólida. Los grupos R adecuados incluyen grupos alquilo y, en una realización preferida, R es un grupo metilo. En la Figura 1, uno de los grupos R es un soporte polimérico (sólido), indicado por "Pol" en la Figura. Dichas primeras piezas componente se pueden sintetizar fácilmente mediante afinación reductora de H₂N- C-R₁ con CH(OR)₂-CHO, o mediante una reacción de desplazamiento entre H₂N-C-R₁ y CH(OR)₂-CH₂-LG (en la que LG hace referencia a un

grupo saliente, por ejemplo un grupo halógeno (Hal)).

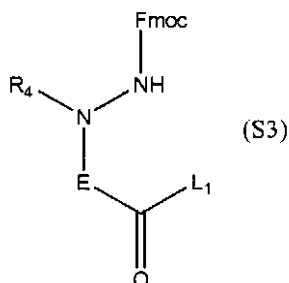
Una "segunda pieza componente" puede tener la siguiente fórmula S2:



5 en la que P es un grupo protector amino adecuado para usar en la síntesis peptídica, L₁ es un grupo de activación hidroxilo o carboxilo y R₂ es como se ha definido anteriormente. Grupos de protección preferidos incluyen t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butiloxycarbonilo (BOC), metiloxycarbonilo (MOC), 9H-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) y aliloxycarbonilo (Alloc). Los aminoácidos N-protegidos están disponibles comercialmente; por ejemplo, los aminoácidos Fmoc están disponibles de diversas fuentes. Con el fin de que la segunda pieza componente sea reactiva con la primera pieza componente, L₁ es un grupo de activación de carboxilo y la conversión de los grupos carboxilo en grupos carboxilo activados puede conseguirse fácilmente mediante procedimientos conocidos en la técnica para la activación de grupos carboxilo. Grupos de ácido carboxílico activado adecuados incluyen haluros ácidos, en los que L₁ es un haluro tal como cloro o bromo, anhídridos ácidos en los que L₁ es un grupo acilo, tal como acetilo, ésteres reactivos tales como ésteres de N-hidroxisuccinimida y ésteres de pentafluorofenilo, y otros intermedios activados tales como el intermedio activo formado en una reacción de acoplamiento usando una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC). De acuerdo con lo anterior, los aminoácidos N-protegidos disponibles comercialmente se pueden convertir en formas carboxílicas activadas por medios conocidos para el experto en la técnica.

En el caso del derivado azido de un aminoácido que sirve como segunda pieza componente, dichos compuestos se pueden preparar a partir del correspondiente aminoácido mediante la reacción divulgada por Zaloom et al. (J. Org. Chem. 46:5173-76, 1981).

20 Una "tercera pieza componente" de la presente invención puede tener la siguiente fórmula S3:



en el que, R₄, E y L₁ son como se ha definido con anterioridad. Terceras piezas componente adecuadas están disponibles comercialmente de una diversidad de fuentes o se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la química orgánica.

25 La Figura 1 ilustra la preparación de compuestos de Fórmula (I).

Por tanto, como se ha ilustrado anteriormente, los compuestos miméticos de giro inverso de fórmula (I) se pueden sintetizar haciendo reaccionar una primera pieza componente con una segunda pieza componente para dar un intermedio primero-segundo combinado, seguido de la reacción del intermedio primero-segundo combinado con las terceras piezas componente secuencialmente para proporcionar un intermedio primero-segundo-tercero-cuarto y, después, ciclar este intermedio para dar la estructura mimética de giro inverso.

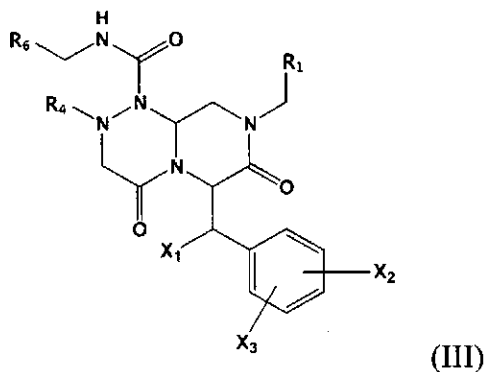
Las síntesis de las piezas componente representativas de la presente invención se describen en los Ejemplos de Preparación.

35 Las estructuras miméticas de giro inverso de las fórmulas (I) y (II) se pueden fabricar mediante técnicas análogas a la síntesis del componente modular divulgada anteriormente pero con las modificaciones adecuadas en las piezas componente.

Las estructuras miméticas de giro inverso de la presente invención son útiles como agentes bioactivos, tales como agentes diagnósticos, profilácticos y/o terapéuticos. Por ejemplo, las estructuras miméticas de giro inverso de la presente invención se pueden usar para modular péptidos relacionados con un factor de transcripción de señalización celular en un animal de sangre caliente mediante un procedimiento que comprende administrar al animal una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (III).

Adicionalmente, las estructuras miméticas de giro inverso de la presente invención también pueden ser eficaces para inhibir la unión del péptido a dominios PTB en un animal de sangre caliente; para modular el receptor acoplado a proteína G (GPCR) y los canales de iones en un animal de sangre caliente; para modular las citocinas en un animal de sangre caliente.

- 5 Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula (III) son eficaces para inhibir o tratar trastornos modulados por la vía de señalización de Wnt, tal como el cáncer.



En la Fórmula (III), R₁ es seleccionado del grupo que consiste en 2-metil-2H-indazolilo, 1-metil-1H-indazolilo, 3-ciclopropilcarbonil-1H-indazolilo, 1-hidroxietyl-1H-indazolilo, 1H-indazolilo, 2-ciclopropilmetil-2H-indazolilo, 3-amino-1H-indazolilo, 1-bencil-1H-indazolilo, 3-cloro-1H-indazolilo, 6-cloro-1H-indazolilo, 3-fenil-1H-indazolilo, 1-bencil-3-fenil-1H-indazolilo, 1-nitrobencil-1H-indazolilo, 1-aminobencil-1H-indazolilo, 2-metil-3-ciclopropilcarbonil-2H-indazolilo, 1-metil-3-aminocarbonil-1H-indazolilo, carbonil-indazolilo, 2-isopropil-2H-indazolilo, 2-aminocarbonilmetil-2H-indazolilo, 1-cianometil-3-ciclopropilcarbonil-1H-indazolilo, 2-cianometil-3-ciclopropilcarbonil-2H-indazolilo, 1-morfolinil-N-etil-1H-indazolilo, 2-morfolinil-N-etil-2H-indazolilo, 2-dimetilaminocarbonilmetil-2H-indazolilo, 2-metoxietilpropionamida-2H-indazolilo, 1-etoxicarbonilmetil-1H-indazolilo, 2-etoxicarbonilmetil-2H-indazolilo y 1-acetoxietil-1H-indazolilo;

R₄ es alilo;

R₆ es fenilo o fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, acetileno y alcoxi C₁₋₆; o piridilo o piridilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

X₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; y

cada uno de X₂ y X₃ es, de forma independiente, hidrógeno, hidroxilo, fosfato, dimetilaminoacetato, (2-dimetilaminoetil)carbamato, dietilfosfonoacetamido o halógeno.

Los profármacos derivados de compuestos que tienen la fórmula general (III) también se divulgan en el presente documento. Los profármacos generalmente aumentan la solubilidad acuosa y, por tanto, la biodisponibilidad de los compuestos que tienen la fórmula general (III). Los profármacos descritos en el presente documento tienen la siguiente fórmula general (IV):



en la que uno de R₁, R₄, R₆, X₁, X₂, and X₃ están unidos a R₇ a través de Y, en la que: Y es un oxígeno, azufre o nitrógeno en R₁, R₄, o R₆, o un oxígeno en X₁, X₂, o X₃; y

R₇ es hidroxialquilo, glicosilo, fosforiloximetiloxicarbonilo, piperidincarbonilo sustituido o no sustituido o una sal de los mismos; o Y-R₇ es un residuo de aminoácido, una combinación de residuos de aminoácidos, fosfato, hemimalato, hemisuccinato, dimetilaminoalquilcarbamato, dimetilaminoacetato o una sal del mismo; y cuando no está unido a R₇: R₁, R₄, R₆, X₁, X₂ y X₃ se definen como están en la Fórmula (III). Las bibliotecas que contienen estructuras miméticas de giro inverso de la presente invención también se divulgan en el presente documento. Una vez montadas, las bibliotecas se pueden explorar para identificar miembros individuales que tienen bioactividad. Dicha exploración de las bibliotecas para los miembros bioactivos puede implicar, por ejemplo, evaluar la actividad de unión de los miembros de la biblioteca o evaluar el efecto que los miembros de la biblioteca tienen sobre un ensayo funcional. La exploración normalmente se realiza poniendo en contacto los miembros de la biblioteca (o una subpoblación de miembros de la biblioteca) con una diana de interés, tal como, por ejemplo, un anticuerpo, una enzima, un receptor o una línea celular. Los miembros de la biblioteca que pueden interactuar con la diana de interés se denominan en el presente documento "miembros de la biblioteca bioactivos" o "miméticos bioactivos". Por ejemplo, un mimético bioactivo puede ser un miembros de la biblioteca que es capaz de unirse a un anticuerpo o receptor o que es capaz de inhibir una enzima o que es capaz de

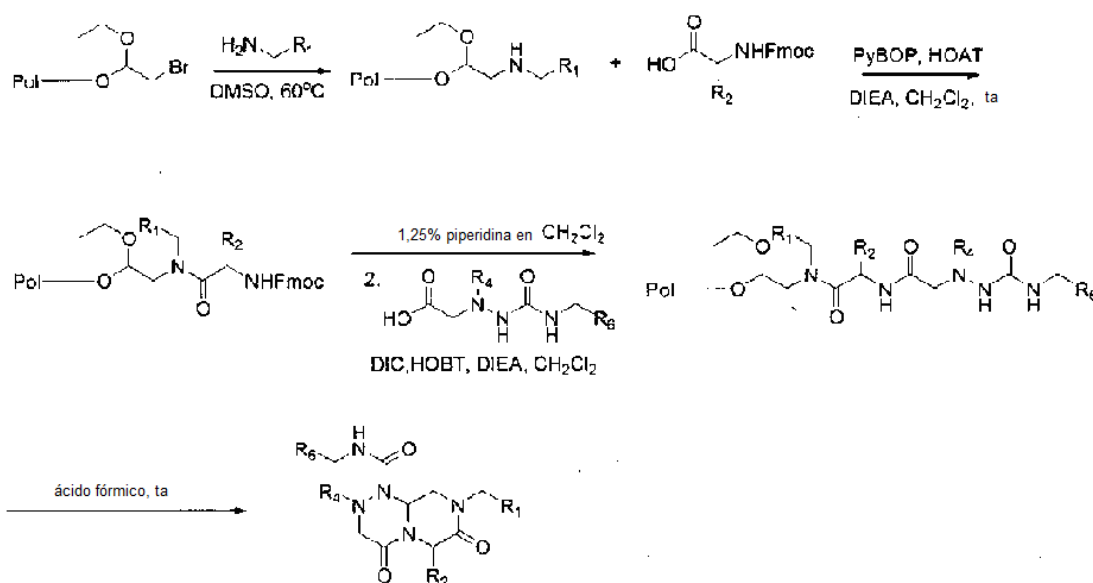
provocar o antagonizar una respuesta funcional asociada con, por ejemplo, una línea celular. En otras palabras, la exploración de las bibliotecas determina qué miembros de la biblioteca son capaces de interactuar con una o más dianas biológicas de interés. Adicionalmente, cuando se produce la interacción, el mimético (o miméticos) bioactivo se puede identificar después de los miembros de la biblioteca. La identificación de un único (o un número limitado) de mimético(s) bioactivo(s) de la biblioteca da estructuras miméticas de giro inverso que son en sí mismos biológicamente activos y, por tanto, son útiles como agentes diagnósticos, profilácticos o terapéuticos, y además se pueden usar para una identificación significativamente avanzada de los principales compuestos en estos campos.

La síntesis de los miméticos peptídicos de la biblioteca se puede conseguir usando técnicas de síntesis peptídica conocidas, en combinación con las piezas componente primera, segunda y tercera de la presente invención. Más específicamente, cualquier secuencia de aminoácidos se puede añadir a los extremos y/o C del mimético de giro inverso de conformación forzada. Con este fin, los miméticos se pueden sintetizar sobre un soporte sólido (tal como resina PAM) mediante técnicas conocidas (véase, por ejemplo, John M. Stewart y Janis D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 1984, Pierce Chemical Comp., Rockford, Ill.) o en una resina unida a sililo mediante unión de alcohol (véase Randolph et al., *J. Am Chem. Soc.* 117:5712-14, 1995).

Además, una combinación de técnicas de síntesis en solución y en fase sólida se puede usar para sintetizar los miméticos peptídicos de la presente invención. Por ejemplo, se puede usar un soporte sólido para sintetizar la secuencia peptídica lineal hasta el punto de que se añade el giro inverso de conformación forzada a la secuencia. Una estructura mimética de giro inverso de conformación forzada adecuada que se ha sintetizado previamente mediante técnicas de síntesis en solución se puede añadir como el siguiente "aminoácido" a la síntesis en fase sólida (es decir, el mimético de giro inverso de conformación forzada, que tiene tanto un extremo N como un extremo C, se puede usar como el siguiente aminoácido a añadir al péptido lineal). Tras la incorporación de las estructuras miméticas de giro inverso de conformación forzada en la secuencia, se pueden añadir aminoácidos adicionales para completar el péptido unido al soporte sólido. Como alternativa, las secuencias peptídicas lineales protegidas en el extremo N y el extremo C se pueden sintetizar sobre un soporte sólido, eliminar del soporte y después acoplar a las estructuras miméticas de giro inverso de conformación forzada en solución usando técnicas de acoplamiento en solución conocidas.

En el presente documento también se divulgan procedimientos para construir las bibliotecas. Las técnicas de química combinatoria tradicionales (véase, por ejemplo, Gallop et al., *J. Med. Chem.* 37:1233-1251, 1994) permiten la rápida preparación de un gran número de compuestos mediante la combinación secuencial de reactivos con un armazón molecular básico. Las técnicas combinatorias se han usado para construir bibliotecas peptídicas derivadas de los aminoácidos de origen natural. Por ejemplo, tomando 20 mezclas de 20 aminoácidos protegidos adecuadamente y diferentes y acoplando cada uno con uno de los 20 aminoácidos se crea una biblioteca de 400 (es decir, 20^2) dipéptidos. Repitiendo el procedimiento siete veces da lugar a la preparación de una biblioteca peptídica compuesta por aproximadamente 26 billones (es decir, 20^8) de octapéptidos.

Específicamente, la síntesis de los miméticos peptídicos de la biblioteca descritos en el presente documento se puede realizar usando técnicas de síntesis peptídica conocidas, por ejemplo, el Esquema general de la biblioteca de miméticos de giro inverso, del siguiente modo:



La síntesis de los miméticos peptídicos de las bibliotecas se realizó usando un FlexChem Reactor Block que tiene placas de 96 pocillos mediante técnicas conocidas. En el esquema anterior, "Pol" representa una resina de

bromoacetal (Advanced ChemTech) y un procedimiento detallado se ilustra a continuación.

Etapa 1

5 Una resina de bromoacetal (37 mg, 0,98 mmol/kg) y una solución de R₁-amina en DMSO (1,4 ml) se introdujeron en un bloque de Robbins (FlexChem) que tiene placas de 96 pocillos. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C usando un horno rotatorio [Robbins Scientific] durante 12 horas. La resina se lavó con DMF, MeOH y después con DCM.

Etapa 2

A la resina se añadió una solución en DMF de Fmoc-NH-CH(R₂)-COOH (4 equiv.), PyBob (4 equiv.), HOAt (4 equiv.), y DIEA (12 equiv.) disponibles comercialmente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, la resina se lavó con DMF, MeOH, y después con DCM.

10 Etapa 3

A la resina hinchada con DMF antes de la reacción se añadió 25% de piperidina en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta etapa de desprotección se repitió de nuevo y la resina se lavó con DMF, metanol y después con DCM. A la resina se añadió una solución de hidracina ácida (4 equiv.), HOBt (4 equiv.) y DIC (4 equiv.) en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF, MeOH y después con DCM.

Etapa 4

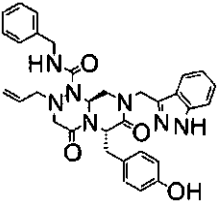
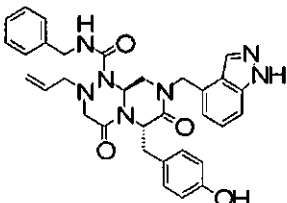
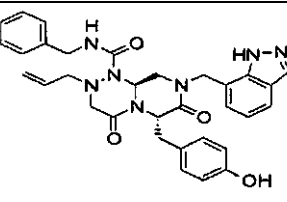
20 La resina obtenida en la etapa 3 se trató con ácido fórmico (1,2 ml cada pocillo) durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar la resina mediante filtración, el filtrado se condensó a presión reducida usando SpeedVac [SAVANT], para dar el producto como un aceite. El producto se diluyó con 50% de agua/acetonitrilo y después se liofilizó después de congelar.

Para generar estas bibliotecas de bloques, los ácidos de hidracina intermedios clave se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Ejemplo de Preparación 1.

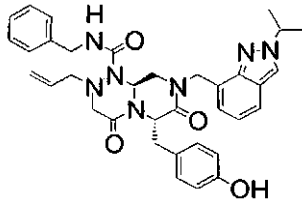
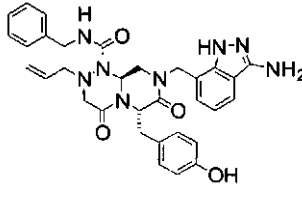
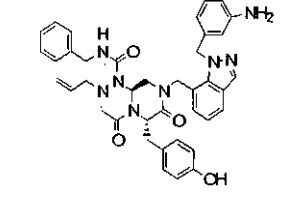
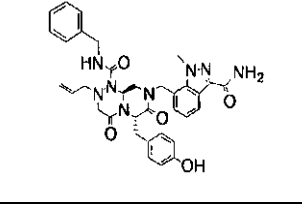
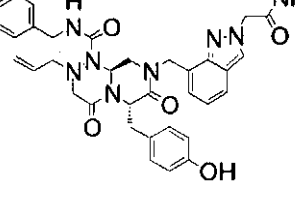
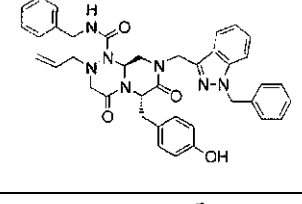
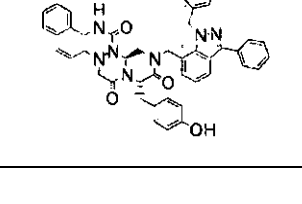
La Tabla 2 muestra los compuestos que se prepararon, siendo los compuestos 1 - 28, 30 - 33 y 35 - 48 de los mismos de acuerdo con la presente invención, cuya preparación representativa se proporciona en los ejemplos de preparación.

25

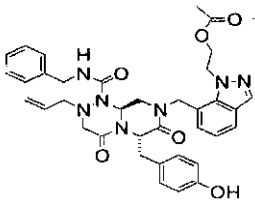
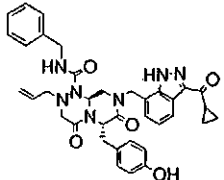
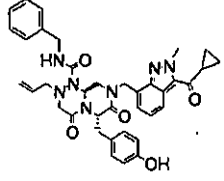
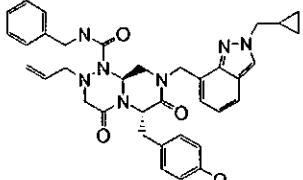
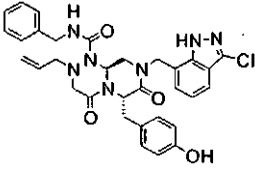
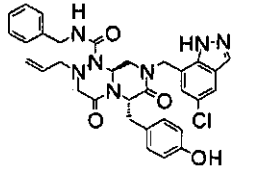
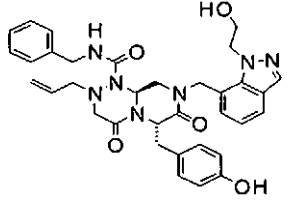
[Tabla 2]

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
1		579,65 C ₃₂ H ₃₃ N ₇ O ₄	580
2		579,65 C ₃₂ H ₃₃ N ₇ O ₄	580
3		579,65 C ₃₂ H ₃₃ N ₇ O ₄	580

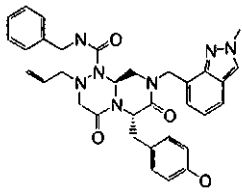
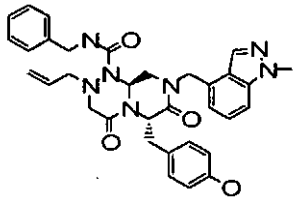
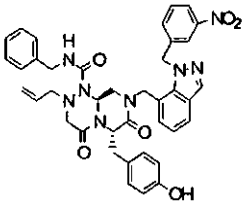
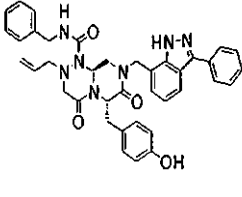
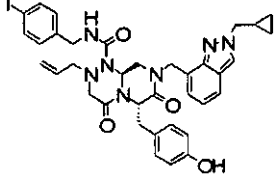
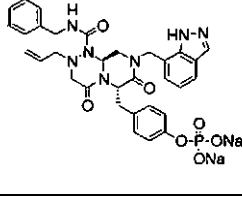
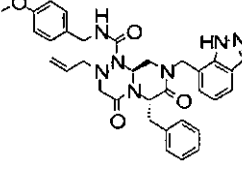
(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
4		621,73 C ₃₅ H ₃₉ N ₇ O ₄	622
5		594,66 C ₃₂ H ₃₄ N ₈ O ₄	595
6		684,79 C ₃₉ H ₄₀ N ₈ O ₄	685
7		636,70 C ₃₄ H ₃₆ N ₈ O ₅	637
8		636,7 C ₃₄ H ₃₆ N ₈ O ₅	637
9		669,77 C ₃₉ H ₃₉ N ₇ O ₄	670
10		745,87 C ₄₅ H ₄₃ N ₇ O ₄	746

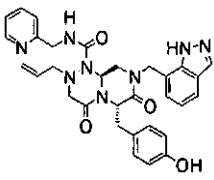
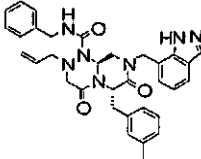
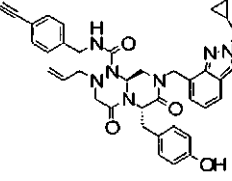
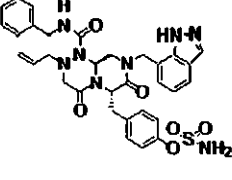
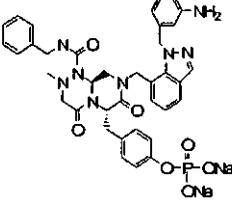
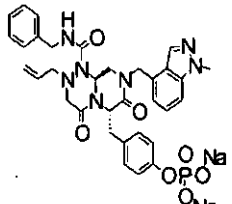
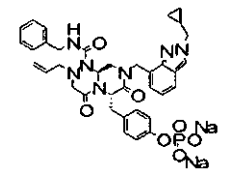
(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
11		665,74 C ₃₆ H ₃₉ N ₇ O ₆	666
12		647,72 C ₃₆ H ₃₇ N ₇ O ₅	648
13		661,75 C ₃₇ H ₃₉ N ₇ O ₅	662
14		633,74 C ₃₆ H ₃₉ N ₇ O ₄	634
15		614,09 C ₃₂ H ₃₂ ClN ₇ O ₄	615
16		614,09 C ₃₂ H ₃₂ ClN ₇ O ₄	615
17		623,70 C ₃₄ H ₃₇ N ₇ O ₅	624

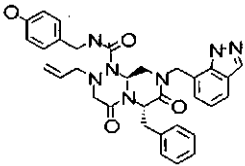
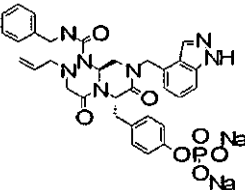
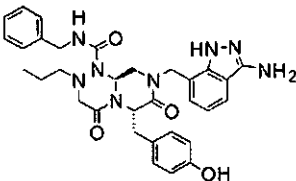
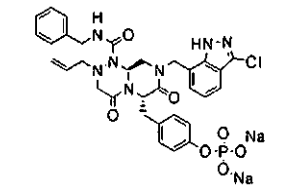
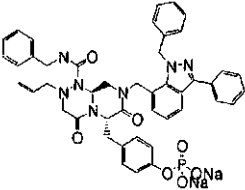
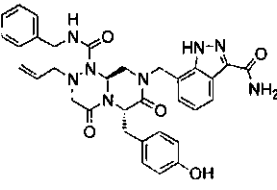
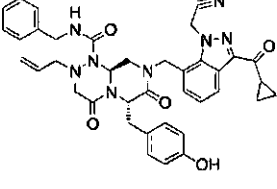
(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
18		593,68 C33H35N7O4	594
19		593,68 C33H35N7O4	594
20		714,77 C39H38N8O6	715
21		655,75 C38H37N7O4	656
22		759,64 C36H38N7O4	760
23		703,59 C32H32N7Na2O7P	704
24		593,68 C33H35N7O4	594

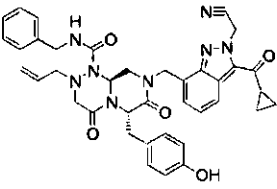
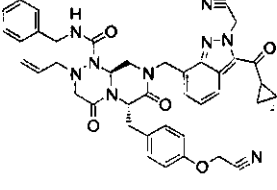
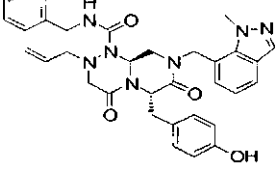
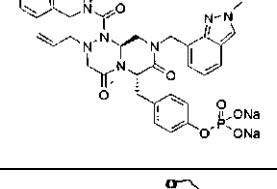
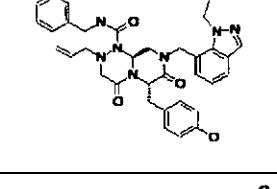
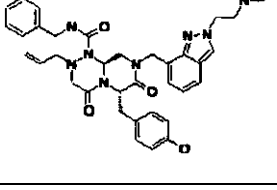
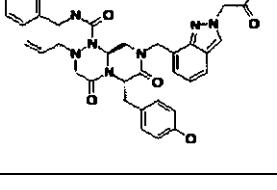
(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
25		580,64 C ₃₁ H ₃₂ N ₈ O ₄	581
26		577,68 C ₃₃ H ₃₅ N ₇ O ₃	578
27		657,76 C ₃₈ H ₃₉ N ₇ O ₄	658
28		658,73 C ₃₂ H ₃₄ N ₈ O ₆ S	659
29		782,69 C ₃₇ H ₃₇ N ₈ Na ₂ O ₇ P	783
30		717,62 C ₃₃ H ₃₄ N ₇ Na ₂ O ₇ P	718
31		757,68 C ₃₆ H ₃₈ N ₇ Na ₂ O ₇ P	758

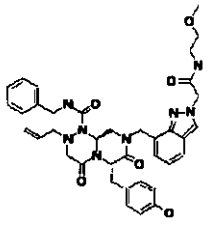
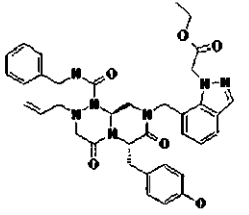
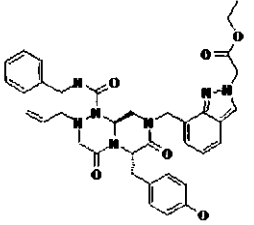
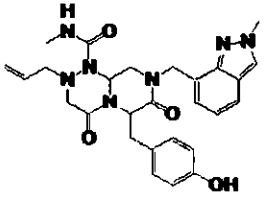
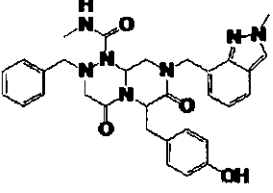
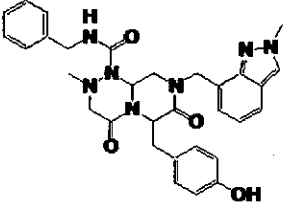
(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
32		579,65 C ₃₂ H ₃₃ N ₇ O ₄	580
33		703,59 C ₃₂ H ₃₂ N ₇ Na ₂ O ₇ P	704
34		596,68 C ₃₂ H ₃₆ N ₈ O ₄	597
35		738,04 C ₃₂ H ₃₁ ClN ₇ O ₇ P	739
36		869,81 C ₄₅ H ₄₂ N ₇ Na ₂ O ₇ P	870
37		622,67 C ₃₃ H ₃₄ N ₈ O ₅	624
38		686,76 C ₃₈ H ₃₈ N ₈ O ₅	688

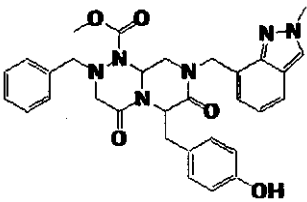
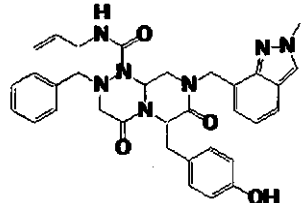
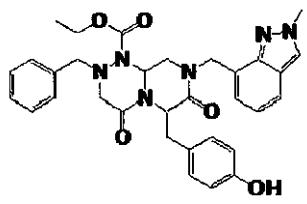
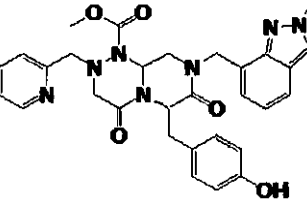
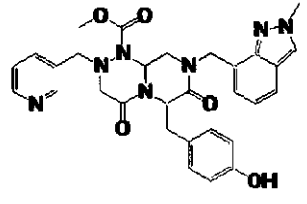
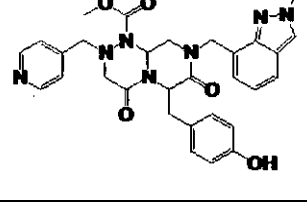
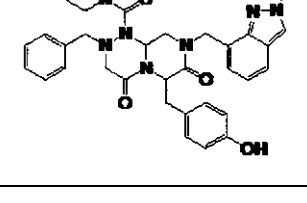
(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
39		686,76 C ₃₈ H ₃₈ N ₈ O ₅	688
40		725,8 C ₄₀ H ₃₉ N ₉ O ₅	727
41		593,68 C ₃₃ H ₃₅ N ₇ O ₄	595
42		717,62 C ₃₃ H ₃₄ N ₇ Na ₂ O ₇ P	719
43		692,82 C ₃₈ H ₄₄ N ₈ O ₅	694
44		692,82 C ₃₈ H ₄₄ N ₈ O ₅	694
45		664,76 C ₃₆ H ₄₀ N ₈ O ₅	666

(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
46		694,79 C ₃₇ H ₄₂ N ₈ O ₆	696
47		665,76 C ₃₆ H ₃₉ N ₇ O ₆	667
48		665,75 C ₃₆ H ₃₉ N ₇ O ₆	667
49		517,58 C ₂₇ H ₃₁ N ₇ O ₄	519
50		567,64 C ₃₁ H ₃₃ N ₇ O ₄	569
51		567,64 C ₃₁ H ₃₃ N ₇ O ₄	569

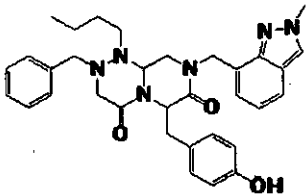
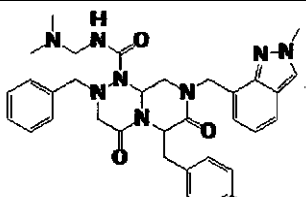
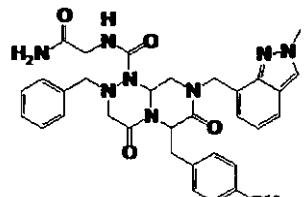
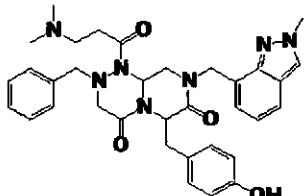
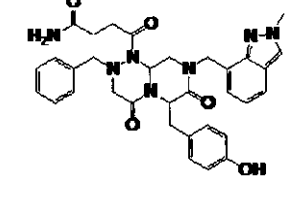
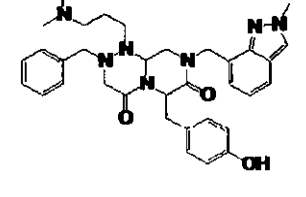
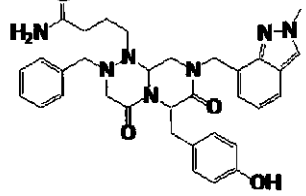
(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
52		568,62 C ₃₁ H ₃₂ N ₆ O ₅	570
53		593,68 C ₃₃ H ₃₅ N ₇ O ₄	595
54		582,65 C ₃₂ H ₃₄ N ₆ O ₅	584
55		569,61 C ₃₀ H ₃₁ N ₇ O ₅	571
56		569,61 C ₃₀ H ₃₁ N ₇ O ₅	571
57		569,61 C ₃₀ H ₃₁ N ₇ O ₅	571
58		581,67 C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₄	583

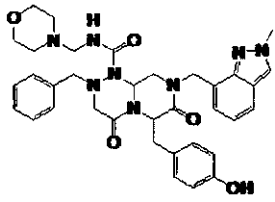
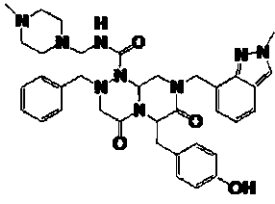
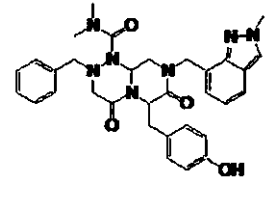
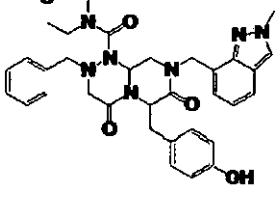
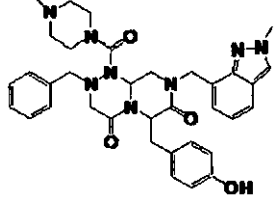
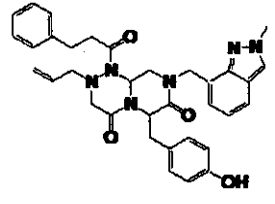
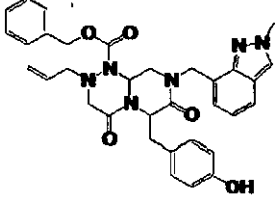
(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
59		552,62 C ₃₁ H ₃₂ N ₆ O ₄	554
60		566,65 C ₃₂ H ₃₄ N ₆ O ₄	568
61		580,68 C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₄	582
62		594,70 C ₃₄ H ₃₈ N ₆ O ₄	596
63		524,61 C ₃₀ H ₃₂ N ₆ O ₃	526
64		538,64 C ₃₁ H ₃₄ N ₆ O ₃	540
65		552,67 C ₃₂ H ₃₆ N ₆ O ₃	554

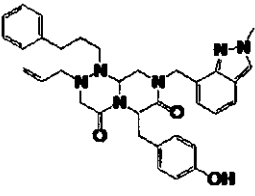
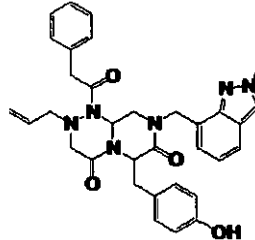
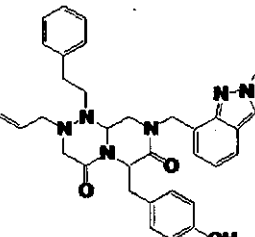
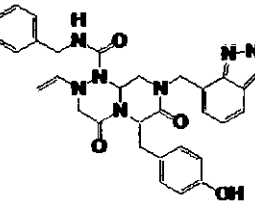
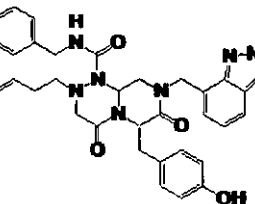
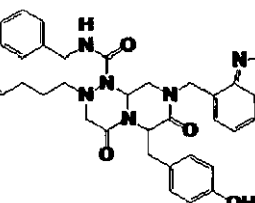
(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
66		556,69 C ₃₃ H ₃₈ N ₆ O ₃	558
67		610,71 C ₃₃ H ₃₈ N ₈ O ₄	612
68		610,66 C ₃₂ H ₃₄ N ₈ O ₅	612
69		609,72 C ₃₄ H ₃₉ N ₇ O ₄	611
70		609,68 C ₃₃ H ₃₅ N ₇ O ₅	611
71		595,73 C ₃₄ H ₄₁ N ₇ O ₃	597
72		595,69 C ₃₃ H ₃₇ N ₇ O ₄	597

(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
73		652,74 C ₃₅ H ₄₀ N ₈ O ₅	654
74		665,78 C ₃₆ H ₄₃ N ₉ O ₄	667
75		581,67 C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₄	583
76		623,70 C ₃₄ H ₃₇ N ₇ O ₅	625
77		636,74 C ₃₅ H ₄₀ N ₈ O ₄	638
78		592,69 C ₃₄ H ₃₆ N ₆ O ₄	594
79		594,26 C ₃₃ H ₃₄ N ₆ O ₅	596

(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
80		578,70 C ₃₄ H ₃₈ N ₆ O ₃	580
81		578,66 C ₃₃ H ₃₄ N ₆ O ₄	580
82		564,68 C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₃	566
83		579,65 C ₃₂ H ₃₃ N ₇ O ₄	581
84		607,70 C ₃₄ H ₃₇ N ₇ O ₄	609
85		621,73 C ₃₅ H ₃₉ N ₇ O ₄	623

(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE GIRO INVERSO			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
86		610,71 C ₃₃ H ₃₈ N ₈ O ₄	612
87		624,73 C ₃₄ H ₄₀ N ₈ O ₄	626
88		624,69 C ₃₃ H ₃₆ N ₈ O ₅	626
89		606,67 C ₃₃ H ₃₄ N ₈ O ₄	608
90		625,72 C ₃₄ H ₃₉ N ₇ O ₅	627
91		611,69 C ₃₃ H ₃₇ N ₇ O ₅	613

A continuación se exponen los datos de RMN de algunos de los compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento anterior:

5 **(6S,9aS)-8-((1H-indazol-7-il)metil)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1(6H)-carboxamida (Compuesto nº 3 en la Tabla 2)**

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,09 (s, 1H), δ 7,73 (d, J = 3,0 Hz, 1H), δ 7,37~7,22 (m, 5H), δ 7,11-7,03 (m, 2H),

δ 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), δ 6,74 (d, J = 6,0 Hz, 1H), δ 6,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), δ 5,65-4,56 (m, 1H), δ 5,48-5,35 (m, 1H), δ 5,31 (t, J = 3,0 Hz, 1H), δ 5,16-4,95 (m, 3H), δ 4,55 (d, J = 15,0 Hz, 1H), δ 4,40-4,12 (m, 2H), δ 3,46-3,23 (m, 8H)

5 **(6S,9aS)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-((1-(3-nitrobencil)-1H-indazol-7-il)metil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1(6H)-carboxamida (Compuesto nº 20 en la Tabla 2)**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,24 (s, 1H), δ 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), δ 7,83~7,12 (m, 3H), δ 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), δ 7,32-7,17 (m, 4H), δ 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), δ 6,92-6,83 (m, 3H), δ 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), δ 5,79-5,68 (m, 1H), δ 5,41-5,36 (m, 1H), δ 5,12-4,88 (m, 4H), δ 4,65 (d, J = 18,0 Hz, 1H), δ 4,28-4,18 (m, 2H), δ 3,55-3,40 (m, 4H), δ 3,25-3,07 (m, 3H), δ 2,85 (dd, J = 3,0 Hz, J = 12,0 Hz, 1H)

10 **(6S,9aS)-2-alil-8-((1-(3-aminobencil)-1H-indazol-7-il)metil)-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxohexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1(6H)-carboxamida (Compuesto nº 6 en la Tabla 2)**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,09 (s, 1H), δ 7,73-7,68 (m, 1H), δ 7,38~7,21 (m, 5H), δ 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), δ 7,00-6,95 (m, 4H), δ 6,69-6,64 (m, 3H), δ 6,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), δ 6,23-6,18 (m, 2H), δ 5,71 (s, 2H), δ 5,59-5,49 (m, 1H), δ 5,41-5,34 (m, 1H), δ 5,18-5,13 (m, 2H), δ 5,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), δ 4,84 (t, J = 15,0 Hz, 2H), δ 4,45-4,25 (m, 2H), δ 3,44-3,22 (m, 6H), δ 2,99-2,95 (m, 2H)

15

4-(((6S,9aS)-8-((1H-indazol-7-il)metil)-2-alil-1-(bencilcarbamoi)-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilfosfato sódico (Compuesto nº 23 en la Tabla 2)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (s, 1H), δ 7,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), δ 7,34~7,09 (m, 6H), δ 7,00-6,92 (m, 3H), δ 5,56-5,47 (m, 1H), δ 5,40-5,36 (m, 1H), δ 5,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), δ 4,92-4,57 (m, 5H), δ 4,33-4,14 (m, 2H), δ 3,61-3,48 (m, 2H), δ 3,28-3,14 (m, 5H)

20

Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(1H-indazol-4-ilmetil) -4,7-dioxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 2 en la Tabla 2)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,17-7,48 (m, 8H), 6,85 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,72-5,77 (m, 1H), 5,36-5,41 (dd, J = 3,6 Hz, 10,8 Hz, 1H), 4,89-5,09 (m, 5H), 4,64 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,13-4,22 (m, 2H), 3,39-3,60 (m, 2H), 3,02-3,25 (m, 8H)

25

(6S,9aS)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-((2-metil-2H-indazol-7-il)metil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1(6H)-carboxamida (Compuesto nº 18 en la Tabla 2)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,88 (s, 1H), 8 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), δ 7,38-7,22 (m, 4H), δ 7,12-7,03 (m, 2H), δ 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), δ 6,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), δ 6,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), δ 5,61-5,49 (m, 2H), δ 5,35 (t, J = 6,0 Hz, 1H), δ 5,11-4,91 (m, 1H), δ 4,40-4,34 (m, 2H), δ 4,17 (s, 3H), δ 3,40-3,25 (m, 6H)

30

Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(1-metil-1H-indazol-4-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 19 en la Tabla 2)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (s, 1H), 7,21-7,38 (m, 8H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,62-6,69 (m, 3H), 5,40-5,59 (m, 2H), 5,34 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,17-5,23 (m, 1H), 5,07 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,67-4,96 (m, 2H), 4,26-4,45 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,23-3,44 (m, 9H)

35

Sal disódica de éster mono-{4-[(6S, 9aS) 2-alil-1-bencilcarbamoi-8-(1-metil-1H-indazol-4-ilmetil)-4,7-dioxo-octahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-ilmetil]-fenil} de ácido fosfórico

RMN de ^1H (D_2O , 300 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,09-7,44 (m, 12H), 6,91 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,58-5,61 (m, 2H), 5,32 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,96-5,01 (m, 2H), 4,63-4,77 (m, 2H), 4,23-4,46 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,52-3,82 (m, 3H), 3,25-3,37 (m, 6H)

40

Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-8-(2-ciclopropilmetil-2H-indazol-7-ilmetil)-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 14 en la Tabla 2)

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,041 (s, 1H), 7,641-7,599 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 7,371-6,957 (m, 9 H), 6,723~6,669 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,613~6,585 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,652~5,561 (dt, J = 3,9 Hz, J = 10,5 Hz, 2 H), 5,162~4,853 (m, 4 H), 4,444~4,287 (dt, J = 6,0 Hz, J = 15,0 Hz, 2 H), 4,266~4,242 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,682~3,537 (m, 8 H)

45

Sal disódica de éster mono-{4-[(6S, 9aS) 2-alil-1-bencilcarbamoi-8-(2-ciclopropil-metil-2H-indazol-7-ilmetil)-4,7-dioxo-octahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-ilmetil]-fenil} de ácido fosfórico (Compuesto nº 31 en la Tabla 2)

RMN de ^1H (D_2O): δ 8,179 (s, 1 H), 7,629~7,604 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,341~7,002 (m, 11 H), 5,666~5,433 (m, 2 H), 5,298~5,257 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,070~5,019 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,834~4,723 (m, 1 H), 4,517~4,460 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,419~4,367 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,245~4,136 (m, 3 H), 3,656~3,598 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 3,539~3,463 (f, J = 11,7 Hz, 1 H), 3,384~3,151 (m, 6 H), 1,330~1,239 (tt, J = 7,5 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 0,546~0,323 (m, 4 H),

50

Sal disódica de éster mono-{4-[(6S, 9aS) 2-alil-1-bencilcarbamoi-8-(1H-indazol-4-ilmetil)-4,7-dioxo-octahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-ilmetil]-fenil} de ácido fosfórico (Compuesto nº 33 en la Tabla 2)

55

RMN de ^1H (D_2O , 300 MHz) δ 8,18 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31-7,52 (m, 6H), 7,06-7,14 (m, 6H), 5,53-5,65 (m, 2H), 5,34 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 5,01-5,16 (m, 2H), 4,67-4,90 (m, 3H), 4,28-4,47 (m, 2H), 3,57-3,75 (m, 2H), 3,32-3,43 (m, 7H)

5 **Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-8-(3-amino-1H-indazol-7-ilmetil)-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 5 en la Tabla 2)**

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), δ 7,53~7,25 (m, 5H), δ 7,13 (d, J = 6,9 Hz, 1H), δ 7,01 (t, J = 7,5 Hz, 1H), δ 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), δ 6,65 (t, J = 5,7 Hz, 1H), δ 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), δ 5,70~5,61 (m, 1H), δ 5,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), δ 5,21 (d, J = 10,2 Hz, 1H), δ 5,09 (d, J = 17,1 Hz, 1H), δ 4,95~4,91 (m, 2H), δ 4,55 (d, J = 14,4 Hz, 1H), δ 4,45 (dd, J = 6,3 Hz, J = 14,7 Hz, 1H), δ 4,34 (dd, J = 6,0 Hz, J = 15,0 Hz, 1H), δ 3,52~3,27 (m, 7H)

15 **Éster 2-[7-[(6S, 9aS) 2-alil-1-bencilcarbamoi-6-(4-hidroxi-bencil)4,7-dioxo-octahidro-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-8-ilmetil]-indazol-1-il]-etilico de ácido acético (Compuesto nº 11 en la Tabla 2)**

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22-7,38 (m, 6H), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 3H), 6,68-6,71 (m, 3H), 5,30-5,56 (m, 4H), 4,99-5,06 (m, 2H), 4,75-4,88 (m, 3H), 4,27-4,47 (m, 4H), 3,25-3,47 (m, 9H), 1,91 (s, 3H)

20 **Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indazol-7-ilmetil]-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 17 en la Tabla 2)**

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21-7,38 (m, 5H), 6,99-7,12 (m, 5H), 6,66-6,69 (m, 3H), 5,44-5,55 (m, 3H), 5,35 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,90-5,01 (m, 2H), 4,56-4,77 (m, 3H), 4,24-4,44 (m, 2H), 4,03-4,11 (m, 2H), 3,17-3,48 (m, 8H), 3,02 (t, J = 5,7 Hz, 1H)

25 **Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-8-(3-cloro-1H-indazol-7-ilmetil)-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 15 en la Tabla 2)**

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 11,506 (s, 1 H), 7,697~7,670 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,392~7,096 (m, 8 H), 6,912~6,884 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,738~6,698 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,556~6,529 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,682~5,549 (dt, J = 6,3 Hz, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,366~5,291 (m, 2 H), 5,187~5,153 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,075~5,039 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 5,028~4,982 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 4,572~4,4524 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,462~4,294 (dt, J = 6,0 Hz, J = 15,0 Hz, 2 H), 3,439~3,253 (m, 8 H)

30 **Sal disódica de éster mono-{4-[(6S, 9aS) 2-alil-1-bencilcarbamoi-8-(3-cloro-1H-indazol-7-ilmetil)-4,7-dioxo-octahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-ilmetil]-fenil} de ácido fosfórico (Compuesto nº 35 en la Tabla 2)**

30 RMN de ^1H (D_2O): δ 7,604~7,574 (t, J = 9,0 Hz, 1 H) 7,369~7,166 (m, 7 H), 7,071~6,991 (q, J = 6,0 Hz, 4 H), 5,640~5,447 (m, 2 H), 5,262~5,223 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,965~4,931 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,894~4,683 (m, 3 H), 4,392~4,183 (dd, J = 15,6 Hz, J = 47,4 Hz, 2 H), 3,678~3,250 (m, 8 H)

35 **Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-8-(1-bencil-3-fenil-1H-indazol-7-ilmetil)-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 10 en la Tabla 2)**

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,538~7,186 (m, 17 H), 7,110~6,951 (m, 3 H), 6,979~6,951 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,738~6,697 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,622~6,593 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,676~5,499 (m, 4 H), 5,367~5,329 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 5,120~4,984 (q, J = 15,0 Hz, 2 H), 5,059~5,034 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,984~4,884 (d, J = 30 Hz, 1 H), 4,478~4,303 (dt, J = 6,0 Hz, J = 15,0 Hz, J = 26,3 Hz, 2 H), 3,766~3,601 (m, 2 H), 3,452~3,224 (m, 6 H)

40 **Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-8-(3-fenil-1H-indazol-7-ilmetil)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 21 en la Tabla 2)**

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,037~8,012 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,997~7,973 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,522~7,472 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,522~7,100 (m, 10 H), 6,926~6,898 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,726~6,686 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,557~6,529 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,690~5,539 (dt, J = 6,0 Hz, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,374~5,292 (m, 2 H), 5,175~5,141 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 5,110~5,062 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 5,027~4,970 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,614~4,566 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,458~4,284 (ddd, J = 6,0 Hz, J = 14,7 Hz, J = 20,7 Hz, 2 H), 3,491~3,228 (m, 8 H)

50 **Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-8-(1-bencil-1H-indazol-3-ilmetil)-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 9 en la Tabla 2)**

50 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,984~7,957 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,397~7,129 (m, 14 H), 6,938~6,910 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,695~6,654 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,480~6,452 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,688~5,538 (dt, J = 6,6 Hz, J = 16,8 Hz, 1 H), 5,405~5,356 (dd, J = 5,1 Hz, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,326~5,287 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,174~5,126 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 5,115~5,079 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 4,996~4,938 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 4,890~4,841 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 4,459~4,283 (ddd, J = 6,3 Hz, J = 15,0 Hz, J = 31,8 Hz, 2 H), 3,550~3,212 (m, 8 H)

55 **Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-8-(5-cloro-1H-indazol-7-ilmetil)-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 16 en la Tabla 2)**

55 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,064 (s, 1 H), 7,735-7,730 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,404-7,245 (m, 8 H), 7,124-7,119 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,932-6,904 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,730-6,690 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,578-6,550 (d, J = 8,4 Hz, 2 H),

5,708-5,575 (dt, J = 6,3 Hz, J = 12, 6 Hz, 1 H), 5,393-5,300 (m, 2 H), 5,230-5,197 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 5,064-5,005 (d, J = 17,7 Hz, 2 H), 4,563-4,516 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 4,474-4,297 (ddd, J = 6,0 Hz, J = 14,7 Hz, J = 20, 7 Hz, 2 H), 3,458-3,255 (m, 8 H)

5 **Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-8-(3-ciclopropanocarbonol-1H-indazol-7-ilmetil)-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 12 en la Tabla 2)**

10 RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ 8,32-8,29(dd, J=2,0Hz, J=2,0Hz, 1H) 8 7,34-7,14(m, 8H) 8 6,84(d, J=8,3Hz, 2H) 8 6,70(t, J=5,9Hz, 1H) 8 6,49(d, J=8,4Hz, 2H) 8 5,60-5,49(m, 1H) 8 5,34-5,24(m, 2H) 8 5,12(d, J=10,3Hz, 2H) 8 4,93(d, J=17,1Hz, 1H) 8 4,42-4,25(m, 2H) 8 3,35(d, J=7,8Hz, 2H) 8 3,31-3,27(m, 2H) 8 3,25-3,17(m, 2H) 8 1,28-1,15(m, 3H) 8 1,04-0,97(m, 2H)

15 **Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(1H-indazol-3-ilmetil) -4,7-dioxo -hexahidro -pirazino[2,1- c][1,2,4]triazin-1-carboxílico (Compuesto nº 1 en la Tabla 2)**

15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,55 (s, 1H), 8,00 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 8H), 6,80 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,68 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 5,58-5,68 (m, 1H), 5,02-5,31 (m, 5H), 4,75 (d, J= 14,7 Hz, 1H), 4,23-4,40 (m, 2H), 3,27-3,57 (m, 8H)

20 **Sal disódica de éster mono-{4-[(6S, 9aS) 2-alil-1-bencilcarbamoil-8-(1-bencil-2-fenil-1H-indazol -3-ilmetil)-4,7-di- oxo-octahidro-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-ilmetil]-fenil} de ácido fosfórico (Compuesto nº 36 en la Tabla 2)**

20 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,02-3,36(m, 1H), 3,28-3,36(m, 4H), 3,48(d, J=17,1Hz, 1H), 3,62(dd, J=11,3 Hz, J=21,7 Hz, 2H), 3,80(dd, J=3,6 Hz, J=11,5 Hz, 1H), 4,25(dd, J=4,7 Hz, J=15,2 Hz, 1H), 4,33-4,38(m, 1 H), 4,40(dd, J=6,7 Hz, J=15,1 Hz, 1H), 4,83(d, J=14,8 Hz, 1 H), 4,98(d, J=14,8 Hz, 1H), 5,11(t, J=10,5 Hz, 2H), 5,18(dd, J=2,6 Hz, J=6,3 Hz, 1H), 5,46-5,58(m, 2H), 6,69(t, J=6,4 Hz, NH), 6,79(d, J=8,4 Hz, 2H), 6,92-6,95(m, 4H), 7,12-7,29(m, 10H), 7,42-7,55(m, 6H).

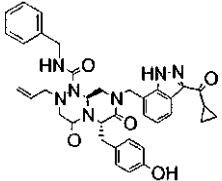
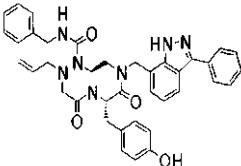
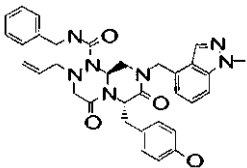
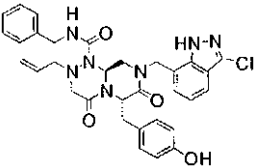
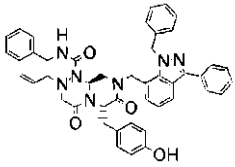
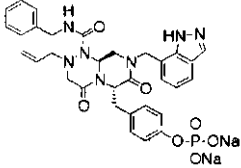
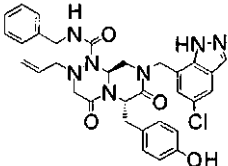
25 Las bibliotecas de la presente invención se exploraron en busca de bioactividad mediante varias técnicas y procedimientos. En general, el ensayo de exploraciones puede realizar (1) poniendo en contacto los miméticos de una biblioteca con una diana biológica de interés, tal como un receptor, para permitir la unión entre los miméticos de la biblioteca y la diana, y (2) detectando el acontecimiento de unión mediante un ensayo adecuado, tal como el ensayo calorimétrico divulgado por Lam et al. (Nature 354:82-84, 1991) o Griminski et al. (Biotechnology 12:1008-1011, 1994) (ambas incorporadas en el presente documento por referencia). En una realización preferida, los miembros de la biblioteca están en solución y la diana está inmovilizada en una fase sólida. Como alternativa, la biblioteca se puede inmovilizar en una fase sólida y se puede sondar poniéndolo en contacto con la diana en solución.

35 La actividad de la inhibición contra la señalización de Wnt se midió mediante el indicador TopFlash. El valor menor de CI50 significa la actividad de inhibición más alta. Un compuesto se puede clasificar como activo si la CI50 es 10 μM o inferior. Cuando la CI50 es 5 ~ 10 μM, el compuesto puede ser un candidato para un producto farmacéutico. Se considera que un compuesto es fuerte si la CI50 es 1 ~ 5 μM y se considera que un compuesto es muy fuerte si la CI50 1μM o inferior.

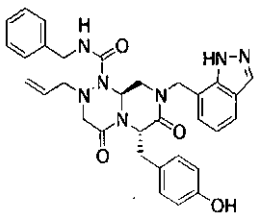
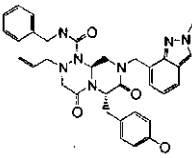
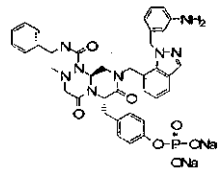
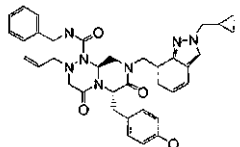
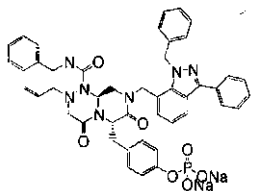
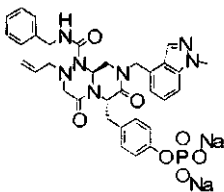
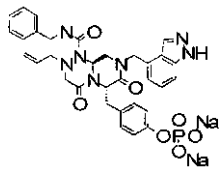
La mayoría de los compuestos de la presente invención mostraron CI de 5 μM o inferiores, lo que significa que tiene una actividad de inhibición fuerte contra la señalización de Wnt.

40 En la Tabla 3 a continuación se muestran los compuestos para el ensayo de bioactividad seleccionado de la biblioteca de la presente invención (no estando el compuesto 10 de acuerdo con la invención) y los valores CI50 de los mismos, que se midieron mediante el ensayo del gen Indicador como se describe en el Ejemplo 2.

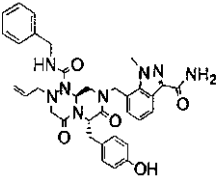
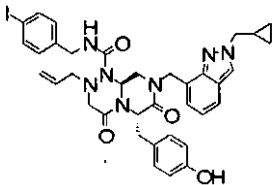
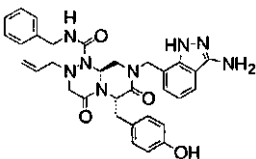
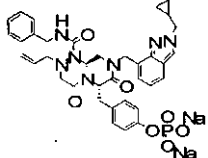
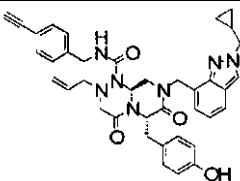
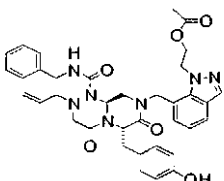
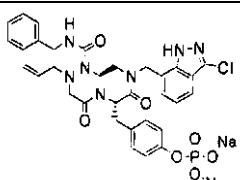
[Tabla 3]

CI50 (μM) MEDIDA MEDIANTE EL ENSAYO DEL GEN INDICADOR TopFlash DE COMPUESTOS DE BIBLIOTECAS SELECCIONADAS			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	RGA, CI50 (μM)
			TopF
1		647,72 C ₃₆ H ₃₇ N ₇ O ₅	0,08 \pm 0,01
2		655,75 C ₃₈ H ₃₇ N ₇ O ₄	0,11 \pm 0,03
3		593,68 C ₃₃ H ₃₅ N ₇ O ₄	0,26 \pm 0,057
4		614,09 C ₃₂ H ₃₂ ClN ₇ O ₄	0,30 \pm 0,40
5		745,87 C ₄₅ H ₄₃ N ₇ O ₄	0,42 \pm 0,21
6		703,59 C ₃₂ H ₃₂ N ₇ Na ₂ O ₇ P	0,62 \pm 0,12
7		614,09 C ₃₂ H ₃₂ ClN ₇ O ₄	0,66 \pm 0,07

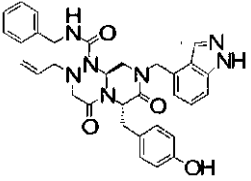
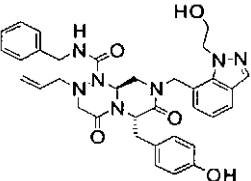
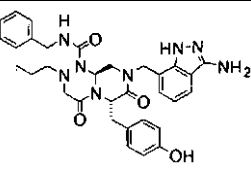
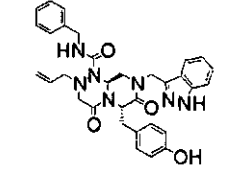
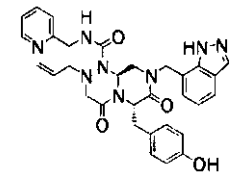
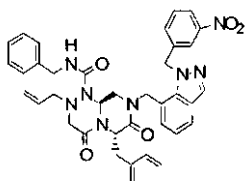
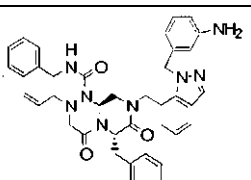
(continuación)

CI50 (μM) MEDIDA MEDIANTE EL ENSAYO DEL GEN INDICADOR TopFlash DE COMPUESTOS DE BIBLIOTECAS SELECCIONADAS			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	RGA, CI50 (μM)
			TopF
8		579,65 C32H33N7O4	0,68 \pm 0,09
9		593,68 C33H35N7O4	0,68 \pm 0,18
10		782,69 C37H37N8Na2O7P	0,79 \pm 0,4
11		633,74 C36H39N7O4	0,82 \pm 0,13
12		869,81 C45H42N7Na2O7P	0,89 \pm 0,24
13		717,62 C33H34N7Na2O7P	0,95 \pm 0,17
14		703,59 C32H32N7Na2O7P	1,43 \pm 0,25

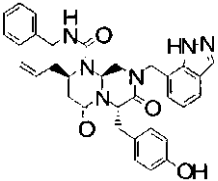
(continuación)

CI50 (μM) MEDIDA MEDIANTE EL ENSAYO DEL GEN INDICADOR TopFlash DE COMPUESTOS DE BIBLIOTECAS SELECCIONADAS			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	RGA, CI50 (μM)
			TopF
15		636,70 C34H36N8O5	1,56 \pm 0,42
16		759,64 C36H38IN7O4	1,59 \pm 0,14
17		594,66 C32H34N8O4	1,62 \pm 0,35
18		757,68 C36H38N7Na2O7P	1,68 \pm 0,26
19		657,76 C38H39N7O4	1,74 \pm 0,16
20		665,74 C36H39N7O6	1,97 \pm 0,52
21		738,04 C32H31ClN7O7P	12,72 \pm 2,13

(continuación)

CI50 (µM) MEDIDA MEDIANTE EL ENSAYO DEL GEN INDICADOR TopFlash DE COMPUESTOS DE BIBLIOTECAS SELECCIONADAS			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	RGA, CI50 (µM)
			TopF
22		579,65 C32H33N7O4	2,18 ± 0,44
23		623,70 C34H37N7O5	4,04 ± 0,74
24		596,68 C32H36N8O4	4,51 ± 0,89
25		579,65 C32H33N7O4	4,76 ± 0,75
26		580,64 C31H32N8O4	5,87 ± 1,36
27		714,77 C39H38N8O6	7,99 ± 1,12
28		684,79 C39H40N8O4	9,25 ± 1,26

(continuación)

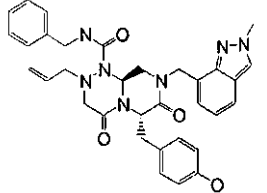
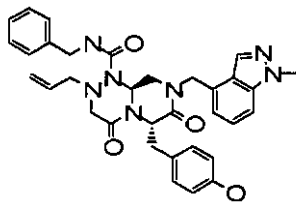
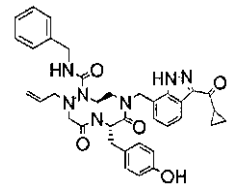
CI50 (μM) MEDIDA MEDIANTE EL ENSAYO DEL GEN INDICADOR TopFlash DE COMPUESTOS DE BIBLIOTECAS SELECCIONADAS			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	RGA, CI50 (μM)
			TopF
29		578,66 C33H34N6O4	3,17 ± 0,56

Se ha hallado de acuerdo con la presente invención que los compuestos de fórmula general (III) tienen menos actividad inhibidora de CYP3A4 (CI50 mayor). Los detalles de la medición menor de la actividad inhibidora de CYP3A4 se divulgan en el ejemplo 1. Menos actividad inhibidora de CYP3A4 significa que los compuestos de la presente invención son más farmacológicamente favorables en términos de reacciones adversas.

5

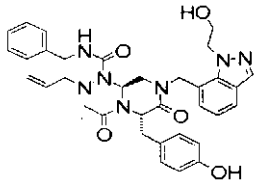
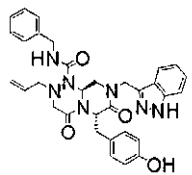
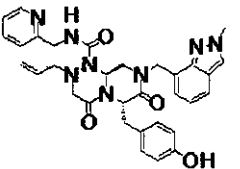
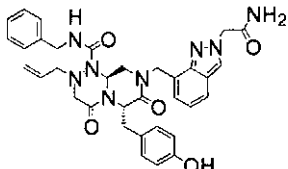
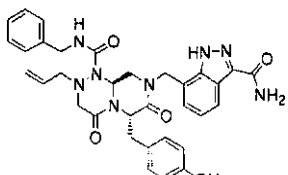
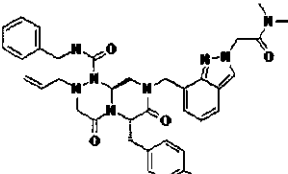
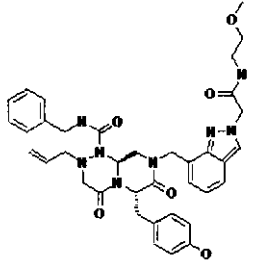
La Tabla 4 a continuación muestra los compuestos del ensayo de bioactividad seleccionado de la biblioteca de la presente invención y los valores de CI50 de los mismos, que se midieron mediante la Exploración de la Actividad Inhibidora de P450 CYP3A4 como se describe en el ejemplo 1.

[Tabla 4]

CI50 (μM) MEDIDA MEDIANTE EXPLORACIÓN DE LA ACTIVIDAD INHIBIDORA DE P450 CYP3A4 DE DETERMINADOS COMPUESTOS DE LA BIBLIOTECA			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	Inhibición de CYP3A4, CI50 (μM) Ensayo de fluorescencia
1		593,68 C33H35N7O4	11,6
2		593,68 C33H35N7O4	5,24
3		647,72 C36H37N7O5	9,59

10

(continuación)

CI50 (µM) MEDIDA MEDIANTE EXPLORACIÓN DE LA ACTIVIDAD INHIBIDORA DE P450 CYP3A4 DE DETERMINADOS COMPUESTOS DE LA BIBLIOTECA			
Nº	Estructura	P.M. Fórmula	Inhibición de CYP3A4, CI50 (µM) Ensayo de fluorescencia
4		623,70 C34H37N7O5	7,13
5		579,65 C32H33N7O4	5,46
6		594,66 C32H34N8O4	25,30
7		636,7 C34H36N8O5	7,02
8		622,67 C33H34N8O5	12,9
9		664,76 C36H40N8O5	4,95
10		694,79 C37H42N8O6	4,52

La presente invención también está relacionada con procedimientos para prevenir o tratar una leucemia mieloide aguda que comprende administrar al sujeto el compuesto que tiene la fórmula (III) anterior.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que inhiben la formación de un complejo de β -catenina, p300 u TCF que se une a la proteína c-Myc y la formación de un complejo de β -catenina, p300 y TCF que se une al promotor de la survivina. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos que controlan la proteína c-Myc.

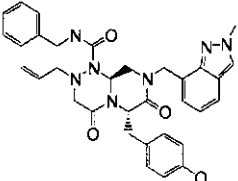
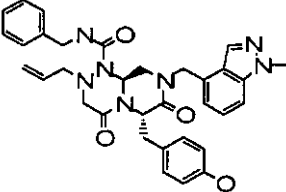
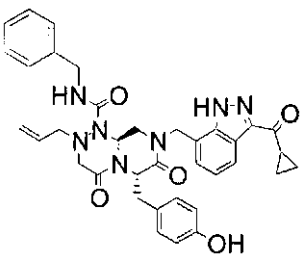
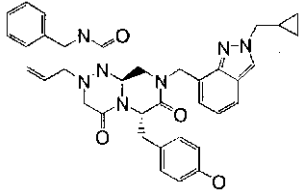
Se ha hallado de acuerdo con la presente invención que los compuestos de fórmula general (III) afectan a la proliferación celular e inhiben el crecimiento de las células cancerosas de LMA, como se describe en el Ejemplo 3.

10 GI50 de MV-4-11 muestra actividad de inhibición del crecimiento celular contra células de cáncer de LMA. El valor menor de GI50 significa mayor actividad de inhibición. Un compuesto se puede clasificar como activo si la GI50 es 10 μ M o inferior. Cuando la GI50 es 5 ~ 10 μ M, el compuesto puede ser un candidato para un producto farmacéutico. Un compuesto se considera fuerte si la GI 50 es 1~5 μ M, y un compuesto se considera muy fuerte si la GI 50 es 1 μ M o inferior.

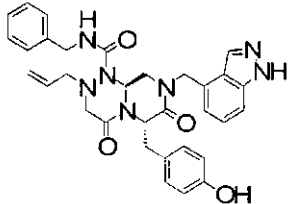
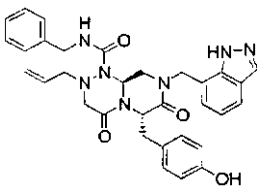
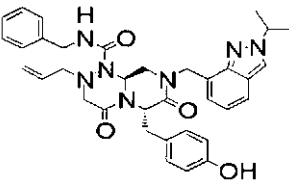
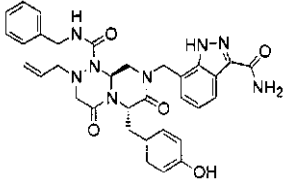
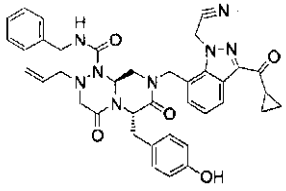
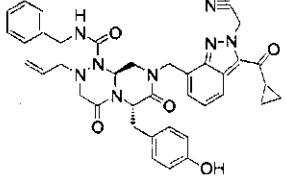
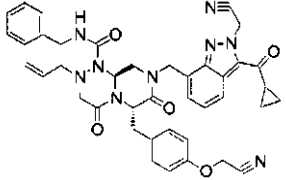
15 La mayoría de los compuestos de la presente invención mostraron GI50 de 5 μ M o inferiores, lo que significa que tiene una actividad de inhibición fuerte contra las células cancerosas de LMA.

La Tabla 5 a continuación muestra los compuestos del ensayo de bioactividad seleccionado de la biblioteca de la presente invención y los valores de GI50 de los mismos, que se midieron mediante el Ensayo de Inhibición del Crecimiento Celular como se describe en el ejemplo 3.

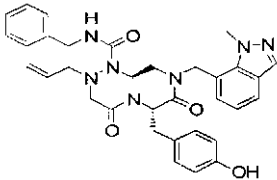
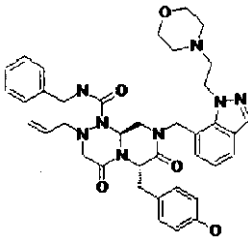
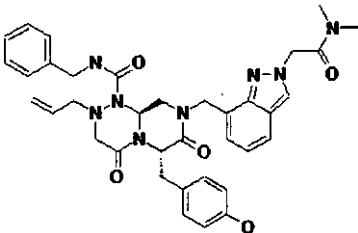
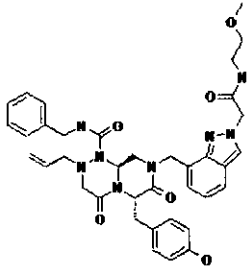
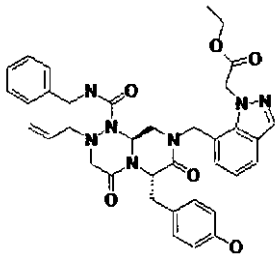
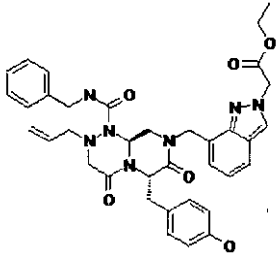
[Tabla 5]

ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR (GI50) EN CÉLULAS CANCEROSAS DE LMA O DETERMINADOS COMPUESTOS DE BIBLIOTECA		
Nº	Estructura	MV-4-11, GI50 (μ M)
1		0,22
2		0,15
3		0,025
4		1,2

(continuación)

ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR (GI50) EN CÉLULAS CANCEROSAS DE LMA O DETERMINADOS COMPUESTOS DE BIBLIOTECA		
Nº	Estructura	MV-4-11, GI50 (µM)
5		0,24
6		0,07
7		0,76 ± 0,37
8		0,04
9		6,75 ± 2,89
10		0,12 ± 0,01
11		47,18 ± 12,92

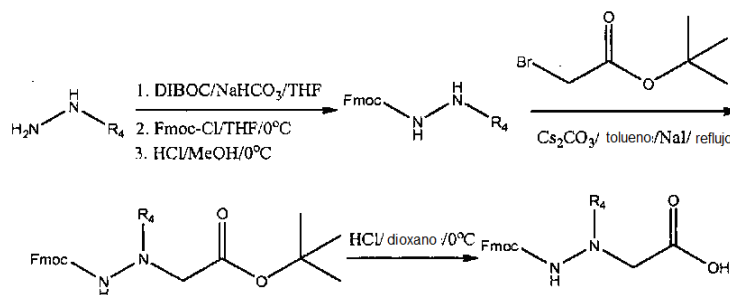
(continuación)

ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR (GI50) EN CÉLULAS CANCEROSAS DE LMA O DETERMINADOS COMPUESTOS DE BIBLIOTECA		
Nº	Estructura	MV-4-11, GI50 (µM)
12		0,11 ± 0,01
13		0,13
14		0,05
15		0,04
16		0,4
17		0,23

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los compuestos y el uso de la presente invención.

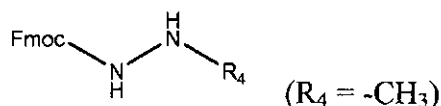
Ejemplo de preparación 1

Preparación de ácido (N-Fmoc-N'-R₄-hidrazino)-acético



5

(1) Preparación de N-Fmoc-N'-Metil Hidrazina



Un matraz de 2 l, dos bocas y fondo redondo se equipó con una tapa de vidrio y un tubo de calcio. Una solución de R₄-hidrazina (20 g, 139 mmol, cuando R₄ es metilo) en THF (300 ml) se añadió y se añadió una solución de DiBoc (33 g, 153 mmol) en THF. Gota a gota se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (500ml) mediante un embudo de adición durante 2 horas con agitación enérgica. Tras 6 horas, lentamente se añadió una solución de Fmoc-Cl (39 g, 153 mmol) en THF. La suspensión resultante se agitó durante 6 horas a 0°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (EA, 500 ml) y la capa orgánica se retuvo. La solución se secó con sulfato sódico y se evaporó al vacío. La etapa siguiente procedió sin purificación.

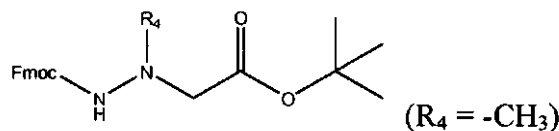
10

15

Un matraz de 1 l, dos bocas y fondo redondo se equipó con una tapa de vidrio y un tubo de calcio. Se añadió la solución del producto de la etapa anterior en MeOH (300mL) y lentamente se añadió HCl conc. (30 ml, 12 N) mediante un embudo de adición con agitación magnética en agua helada y se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con EA (1000 ml) y la capa orgánica se retuvo. La solución se secó con sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante recristalización con n-hexano y EA, dando N-Fmoc-N'- metilhidrazina (32,2 g, 83 %). RMN de ¹H (DMSO- D₆) δ 7,90-7,88 (d, J=6 Hz, 2H,), δ 7,73-7,70 (d, J=9 Hz, 2H,), 7,44~7,31 (m, 4H), 4,52~4,50 (d, J=6 Hz, 2H), 4,31-4,26 (t, J=6 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H),

20

(2) Preparación de éster t-butílico del ácido (N-Fmoc-N'-R₄-hidrazino)-acético

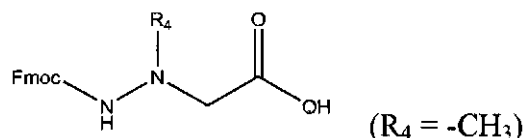


Un matraz de 1 l, dos bocas y fondo redondo se equipó con una tapa de vidrio y un condensador de reflujo conectado a un tubo de calcio. Se añadió una solución de N-Fmoc-N'-R₄ hidrazina (20 g, 75 mmol) en tolueno (300 ml). Lentamente se añadió una solución de acetato de t-butilbromo (22 g, 11 mmol) en tolueno (50 ml). Se añadió Cs₂CO₃ (49 g, 149 mmol) lentamente. Lentamente se añadió NaI (11 g, 74 mmol) con agitación enérgica. La mezcla de reacción se agitó a reflujo temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla del producto se filtró y se extrajo con EA (500 ml). La solución se secó con sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía con hexano: EA = 2 : Para dar el éster t-butílico del ácido (N-Fmoc-N'-metil-hidrazino)-acético (19,8 g, 70 %). RMN de ¹H (CDCl₃-d) δ 7,78~7,75 (d, J=9 Hz, 2H,), δ 7,61~7,59 (d, J=6 Hz, 2H,), 7,43~7,26 (m, 4H), 4,42~4,40 (d, J=6 Hz, 2H), 4,23 (b, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,50 (s, 9H),

25

30

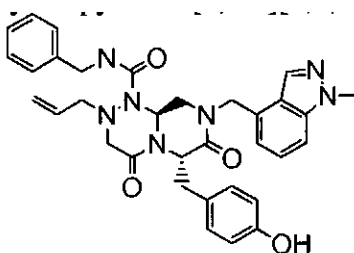
(3) Preparación de ácido (N-Fmoc-N'-metil-hidrazino)-acético



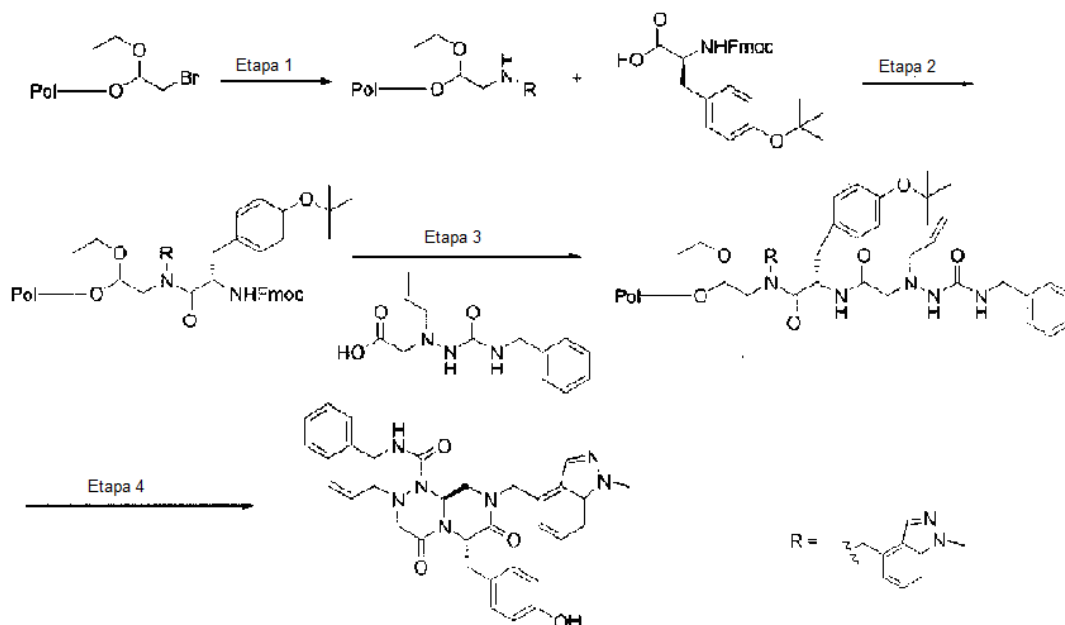
Un matraz de 1 l, dos bocas y fondo redondo se equipó con una tapa de vidrio y un condensador de reflujo conectado a un tubo de calcio. Se añadió éster t-butílico del ácido (N-Fmoc-N'-R₄-hidrazino)-acético (20 g, 52 mmol). Una solución de HCl (150 ml, 4 M solución en dioxano) se añadió lentamente con agitación enérgica en un baño de agua helada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La solución se concentró completamente a presión reducida a 40°C. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) y la capa acuosa se lavó con éter dietílico (100 ml). Gota a gota se añadió lentamente HCl conc. A 0°C (pH 2-3). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se retuvo (500 ml, MC). La solución se secó con sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante recristalización con n-hexano y acetato de etilo, dando (N-Fmoc-N'- metilhidrazina)-ácido acético (12 g, 72 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,56 (b, 1H), 7,89~7,86 (d, J=9 Hz, 2H,), 7,70~7,67 (d, J=9 Hz, 2H,), 7,43~7,29 (m, 4H), 4,29~4,27 (d, J=6 Hz, 2H), 4,25~4,20 (t, J=6 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,56 (s, 3H),

Ejemplo de preparación 2

Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(1-metil-1H-indazol-4-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1- c][1,2,4]triazin-1-carboxílico



Para preparar el compuesto del título, se ha realizado el esquema general de la biblioteca de miméticos de giro inverso que se describe en la presente memoria en lo que te antecede mediante el esquema siguiente:



20

En el esquema anterior, "Pol" representa una resina de bromoacetal (Advanced ChemTech) y un procedimiento detallado se ilustra a continuación.

Etapa 1

Una resina de bromoacetal (37 mg, 0,98 mmol/kg) y una solución de 1-metil-1H-indazol-4-il)metanamina en DMSO (1,4 ml) se introdujeron en un bloque de Robbins (FlexChem) que tiene placas de 96 pocillos. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C usando un horno rotatorio [Robbins Scientific] durante 12 horas. La resina se lavó con DMF, MeOH y después con DCM.

Etapa 2

A la resina se añadió una solución en DMF de Fmoc-Tyr(OtBu)-OH (4 equiv.), PyBob (4 equiv.), HOAt (4 equiv.), y DIEA (12 equiv.) disponibles comercialmente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, la resina se lavó con DMF, MeOH, y después con DCM.

Etapa 3

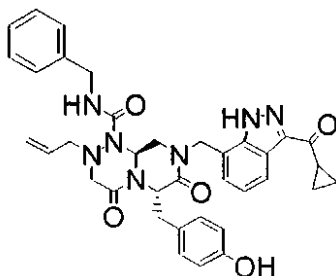
A la resina hinchada con DMF antes de la reacción se añadió 25% de piperidina en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta etapa de desprotección se repitió de nuevo y la resina se lavó con DMF, metanol y después con DCM. Una solución de hidracina ácida (4 equiv.), HOBT (4 equiv.), y DIC (4 equiv.) en DMF se añadieron a la resina y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF, MeOH y después con DCM.

Etapa 4

La resina obtenida en la etapa 3 se trató con ácido fórmico (1,2 ml cada pocillo) durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar la resina mediante filtración, el filtrado se condensó a presión reducida usando SpeedVac [SAVANT], para dar el producto como un aceite. El producto se diluyó con 50% de agua/acetonitrilo y después se liofilizó después de congelar. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ~ 8,08 (s, 1H), 7,21-7,38 (m, 8H), 6,99 (d, J= 8,4 Hz), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,62-6,69 (m, 3H), 5,40-5,59 (m, 2H), 5,34 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 5,17-5,23 (m, 1H), 5,07 (d, J= 10,5 Hz, 1H), 4,67-4,96 (m, 2H), 4,26-4,45 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,23-3,44 (m, 9H)

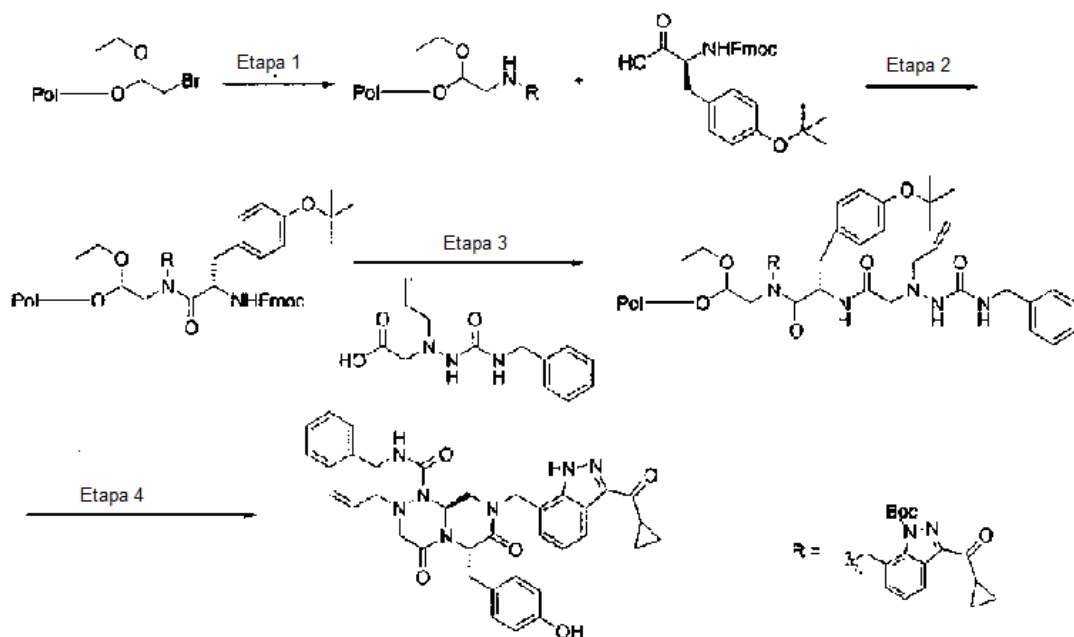
Ejemplo de preparación 3

Preparación de bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-8-(3-ciclopropanocarbonol-1H- indazol-7-ilmetil)-6-(4-hidroxi-bencil)-4,7-dioxo-hexahidro- pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico



PM: 647,72

Para preparar el compuesto del título, se ha realizado el esquema general de la biblioteca de miméticos de giro inverso que se describe en la presente memoria en lo que te antecede mediante el esquema siguiente:



En el esquema anterior, "Pol" representa una resina de bromoacetal (Advanced ChemTech) y un procedimiento detallado se ilustra a continuación.

Etapa 1

- 5 Una resina de bromoacetal (37 mg, 0,98 mmol/kg) y una solución de 7-(aminometil)3-(ciclopropanoabonil)-1H-indazol-1-cabroxilato de terc-butilo en DMSO (1,4 ml) se introdujeron en un bloque de Robbins (FlexChem) que tiene placas de 96 pocillos.

La mezcla de reacción se agitó a 60 °C usando un horno rotatorio [Robbins Scientific] durante 12 horas. La resina se lavó con DMF, MeOH y después con DCM.

10 Etapa 2

A la resina se añadió una solución en DMF de Fmoc-Tyr(OtBu)-OH (4 equiv.), PyBob (4 equiv.), HOAt (4 equiv.), y DIEA (12 equiv.) disponibles comercialmente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, la resina se lavó con DMF, MeOH, y después con DCM.

Etapa 3

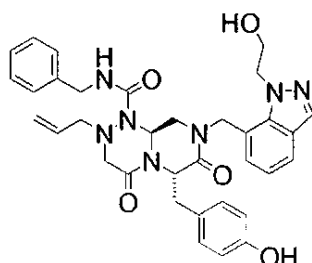
- 15 A la resina hinchada con DMF antes de la reacción se añadió 25% de piperidina en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta etapa de desprotección se repitió de nuevo y la resina se lavó con DMF, metanol y después con DCM. Una solución de hidracina ácida (4 equiv.), HOBT (4 equiv.), y DIC (4 equiv.) en DMF se añadieron a la resina y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF, MeOH y después con DCM.

20 Etapa 4

- La resina obtenida en la etapa 3 se trató con ácido fórmico (1,2 ml cada pocillo) durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar la resina mediante filtración, el filtrado se condensó a presión reducida usando SpeedVac [SAVANT], para dar el producto como un aceite. El producto se diluyó con 50% de agua/acetonitrilo y después se liofilizó después de congelar. RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ 8,32~8,29(dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=2,0\text{Hz}$, 1H) δ 7,34~7,14(m, 8H) δ 6,84(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H) δ 6,70(t, $J=5,9\text{Hz}$, 1H) δ 6,49(d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) δ 5,60~5,49(m, 1H) δ 5,34~5,24(m, 2H) δ 5,12(d, $J=10,3\text{Hz}$, 2H) δ 4,93(d, $J=17,1\text{Hz}$, 1H) δ 4,42~4,25(m, 2H) δ 3,35(d, $J=7,8\text{Hz}$, 2H) δ 3,31~3,27(m, 2H) δ 3,25~3,17(m, 2H) δ 1,28-1,15(m, 3H) δ 1,0~0,97(m, 2H)

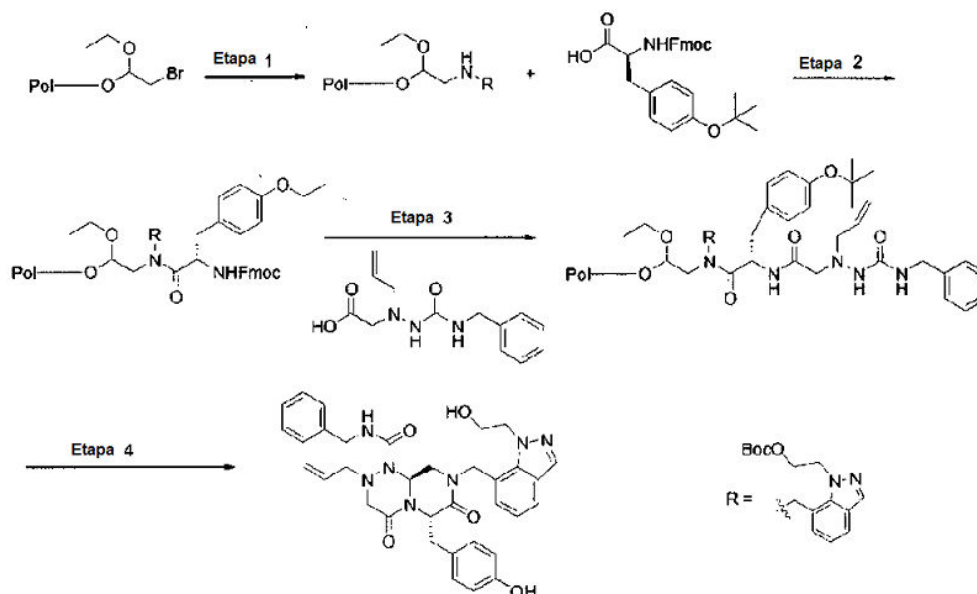
Ejemplo de preparación 4

Preparación de Bencilamida de ácido (6S, 9aS) 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-[1-(2-hidroxi-etil) -1H-indazol -7-ilmetil] -4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1- c][1,2,4]triazin-1-carboxílico



PM: 623,70

- 5 Para preparar el compuesto del título, se ha realizado el esquema general de la biblioteca de miméticos de giro inverso que se describe en la presente memoria en lo que te antecede mediante el esquema siguiente:



En el esquema anterior, "Pol" representa una resina de bromoacetal (Advanced ChemTech) y un procedimiento detallado se ilustra a continuación.

10 Etapa 1

Una resina de bromoacetal (37 mg, 0,98 mmol/kg) y una solución de carbonato de 2-(7-aminometil)-1H-indazol-1-il)etilerc-butílico en DMSO (1,4 ml) se introdujeron en un bloque de Robbins (FlexChem) que tiene placas de 96 pocillos. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C usando un horno rotatorio [Robbins Scientific] durante 12 horas. La resina se lavó con .DMF, MeOH, y después con DCM.

15 Etapa 2

A la resina se añadió una solución en DMF de Fmoc-Tyr(OtBu)-OH (4 equiv.), PyBob (4 equiv.), HOAt (4 equiv.), y DIEA (12 equiv.) disponibles comercialmente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, la resina se lavó con DMF, MeOH, y después con DCM.

Etapa 3

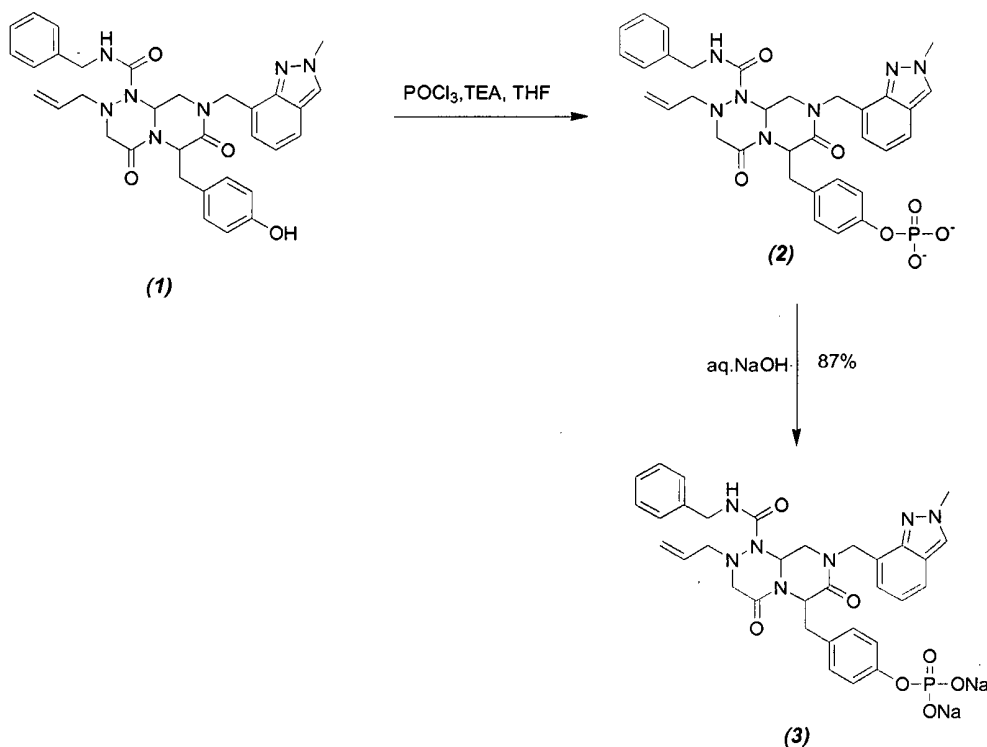
- 20 A la resina hinchada con DMF antes de la reacción se añadió 25% de piperidina en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta etapa de desprotección se repitió de nuevo y la resina se lavó con DMF, metanol y después con DCM. Una solución de hidracina ácida (4 equiv.), HOBT (4 equiv.), y DIC (4 equiv.) en DMF se añadieron a la resina y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF, MeOH y después con DCM.

Etapa 4

La resina obtenida en la etapa 3 se trató con ácido fórmico (1,2 ml cada pocillo) durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar la resina mediante filtración, el filtrado se condensó a presión reducida usando SpeedVac [SAVANT], para dar el producto como un aceite. El producto se diluyó con 50% de agua/acetonitrilo y después se liofilizó después de congelar. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,21-7,38 (m, 5H), 6,99-7,12 (m, 5H), 6,66-6,69 (m, 3H), 5,44-5,55 (m, 3H), 5,35 (t, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,90-5,01 (m, 2H), 4,56-4,77 (m, 3H), 4,24-4,44 (m, 2H), 4,03-4,11 (m, 2H), 3,17-3,48 (m, 8H), 3,02 (t, $J=5,7$ Hz, 1H)

Ejemplo de preparación 5

Preparación de 4-((2-alil-1-(bencilcarbamoyl)-8-((2-metil-2H-indazol-7-il)metil)-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato disódico (2)

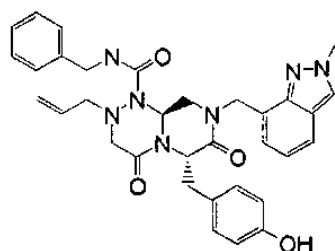


A una solución de 2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-8-((2-metil-2H-indazol-7-il)metil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1(6H)-carboxamida (1) (1.0 eq.) en THF (10ml/mmol) se añadió POCl_3 (4.0 eq.) y TEA (3.0 eq.) a 0°C . Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución de NaHCO_3 acuosa saturada de 1 hora se vertió lentamente y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se lavó con EtOAc y después se acidificó la capa acuosa con una solución de HCL acuoso 1N a 0°C y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó con EtOAc y n-hexano, dando un compuesto intermedio (2) como un sólido blanco. El sólido se ajustó con una solución de NaOH 0,1 N ac. hasta un pH 11,0 y se liofilizó para dar el compuesto deseado (3) (87%).

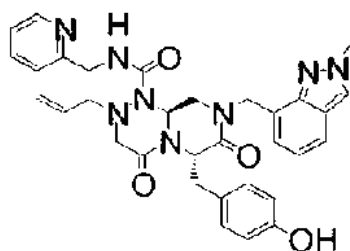
Ejemplo 1

Exploración de la actividad inhibidora de P450 CYP3A4

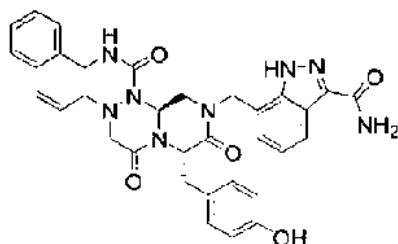
Compuestos de ensayo:



Compuesto A



Compuesto B



Compuesto C

El ensayo se realizó en un volumen de 200 μ l en placas de microtitulación de 96 pocillos usando CYP3A4 hepático humano expresado con ADNc (supersome, BD Gentest™ #456202). Se usó 7-benciloxi-4-trifluorometil-coumarina (BFC) como sustrato para CYP3A4. Los artículos de ensayo y el BFC sustrato se disolvieron en 100% de acetonitrilo. El volumen final de acetonitrilo en la mezcla de incubación fue inferior al 1% (volumen/volumen). A cada pocillo se añadieron tampón fosfato potásico (pH 7,4, concentración final, 0,1M), $MgCl_2$ (concentración final, 8,3 mM), EDTA (concentración final, 1,67mM), una solución madre del artículo de ensayo, un supersoma CYP3A4 y NADPH (concentración final, 0,25 mM). La reacción se inició mediante la adición de sustrato (BFC, concentración final, 30 M) tras 10 minutos de preincubación a 37 °C. Después de 10 minutos de incubación a 37°C, la reacción se finalizó mediante la adición de 75 μ l de acetonitrilo : Tris 0,5M-base =4:1 (volumen/volumen). Después se midió la señal de fluorescencia usando un fluorímetro. Se midió el metabolito BFC, 7-hidroxi-4-trifluoromeril-coumarina, usando una longitud de onda de excitación de 409 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. La figura 2 muestra la CI_{50} del compuesto A Del ensayo de inhibición de CYP3A4. Los compuestos A, B y C mostraron una inhibición débil de una enzima de CYP3A4.

15

[Tabla 6]

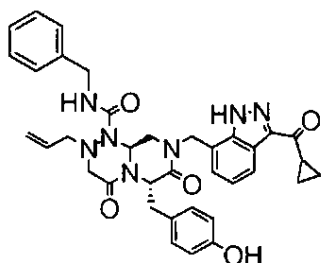
Valores de CI_{50} de los compuestos A, B y C contra la actividad de CYP3A4

Compuestos de ensayo	CI_{50} (μ M)
Compuesto A	11,6
Compuesto B	25,3
Compuesto C	12,9

Ejemplo 2

Bioensayo de genes indicadores TopFlash para la medición de la CI_{50} contra las células SW480

El compuesto de ensayo (Compuesto D) usado en este ejemplo se preparó en el Ejemplo de preparación 3.



Compuesto D

- 5 Se transfectaron células SW480 con el uso del reactivo de transfección Superfect™ (Qiagen, 301307). Las células se digirieron brevemente con tripsina 1 día antes de la transfección y se sembraron en placas de 6 pocillos (5×10^5 células/pocillo) para que presentaran una confluencia de 50-80% el día de la transfección.

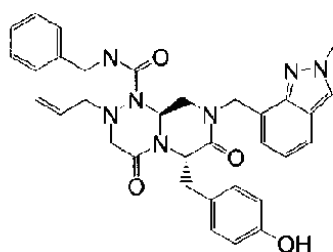
- 10 Se diluyeron cuatro microgramos (TopFlash) y un microgramo (pRL-null) de ADN en 150 μ l de medio exento de suero y se añadieron 30 μ l del reactivo de transfección Superfect™. Se incubó la mezcla de ADN-Superfect a temperatura ambiente durante 15 minutos y, a continuación, a este complejo se añadió 1 ml de DMEM-FBS al 10% durante 3 horas adicionales de incubación. Mientras se formaban los complejos, las células se lavaron dos veces con PBS sin antibióticos.

- 15 Los complejos de ADN-reactivo de transfección Superfect™ se aplicaron a las células antes de realizar una incubación a 37°C y en CO_2 al 5% durante 3 horas. Después de la incubación, se añadió medio de recuperación con FBS al 10% para llevar el volumen final a 1,18 ml. Después de 3 horas de incubación, se recolectaron las células y se volvieron a sembrar en placas de 96 pocillos (3×10^4 células/pocillo). Después de una incubación durante la noche a 37°C y en CO_2 al 5%, las células se trataron con el compuesto D durante 24 horas. Por último, se analizó la actividad por medio del ensayo de la luciferasa (Promega, E1960). La Figura 3 ilustra los resultados de la medición de la CI_{50} del compuesto D para las células SW480. La CI_{50} fue $0,083 \pm 0,007 \mu$ M.

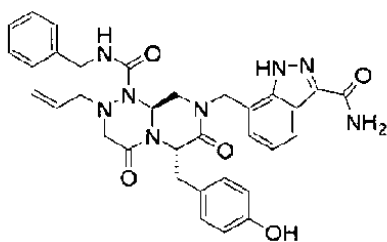
20 **Ejemplo 3**

Actividad de inhibición del crecimiento celular en células cancerosas de LMA (ensayo de inhibición del crecimiento celular)

Compuestos de ensayo:



Compuesto A



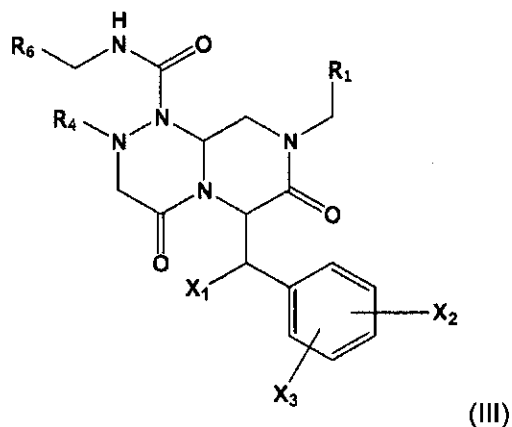
Compuesto C

- 25 El ensayo de nhibición del crecimiento celular se realizó con el fin de investigar la velocidad de inhibición de la proliferación celular mediante los compuestos de ensayo. Células MV-4-11 (línea celular de leucemia mieloide aguda

humana) se cultivaron en medio Dulbecco modificado de Iscove (IMDM) con 10% de suero bovino fetal al 10% (FBS), 1x de penicilina/estreptomicina (10.000 unidades/ml de penicilina, 10.000 g/ml de estreptomicina en 0,85% de NaCl). Las células MV-4-11 se recolectaron con medio IMDM y 5×10^4 células/pocillo se transfirieron a cada pocillo de las placas de cultivo de 96 pocillos (Nunc, #167008). Los compuestos se trataron con diluciones en serie y se duplicaron para cada concentración. Para la dilución en serie, los compuestos de ensayo se diluyeron repetidamente con el mismo volumen de media en un bloque de ensayo de 96 pocillos (costar, #3956). Tras la dilución, cada compuesto se añadió a cada pocillo. La absorbancia de fondo también se midió durante el tratamiento de los compuestos de ensayo añadiendo el medio IMDM en sustitución del compuesto de ensayo a la placa control negativo. Las placas se incubaron durante 3 días (72 horas) a 37°C en el incubador humidificado que contiene CO₂ al 5%. El último día se añadieron 20 µL de la solución CellTiter 96 Aqueous One Solution (Promega #G3581) al cultivo en cada una de los pocillos y las placas se incubaron durante unas horas a 37°C en el incubador humidificado que contiene 5% de CO₂. Después de la incubación se midió la absorbancia de cada célula a 490 nm usando EnVision (Perkinelmer, EE.UU.). Los valores de GI₅₀ se calcularon usando un programa Prism 3.0. Los resultados mostraron que los compuestos de ensayo afectaban a la proliferación celular e inhibieron el crecimiento de las células cancerosas de LMA. La Figura 4 muestra el resultado de la inhibición del compuesto A. Las GI₅₀ del Compuesto A y el Compuesto C fueron 0,220 µM y 0,037 µM, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (III):



en la que:

- 5 R₁ es seleccionado del grupo que consiste en 2-metil-2H-indazolilo, 1-metil-1H-indazolilo, 3-ciclopropilcarbonil-1H-indazolilo, 1-hidroxietil-1H-indazolilo, 1H-indazolilo, 2-ciclopropilmetil-2H-indazolilo, 3-amino-1H-indazolilo, 1-bencil-1H-indazolilo, 3-cloro-1H-indazolilo, 6-cloro-1H-indazolilo, 3-fenil-1H-indazolilo, 1-bencil-3-fenil-1H-indazolilo, 1-nitrobencil-1H-indazolilo, 1-aminobencil-1H-indazolilo, 2-metil-3-ciclopropilcarbonil-2H-indazolilo, 1-metil-3-aminocarbonil-1H-indazolilo, carbonil-indazolilo,
- 10 2-isopropil-2H-indazolilo, 2-aminocarbonilmetil-2H-indazolilo, 1-cianometil-3-ciclopropilcarbonil-1H-indazolilo, 2-cianometil-3-ciclopropilcarbonil-2H-indazolilo, 1-morfolinil-N-etil-1H-indazolilo, 2-morfolinil-N-etil-2H-indazolilo, 2-dimetilaminocarbonilmetil-2H-indazolilo, 2-metoxietilpropionamida-2H-indazolilo, 1-etoxicarbonilmetil-1H-indazolilo, 2-etoxicarbonilmetil-2H-indazolilo y 1-acetoxietil-1H-indazolilo;
- 15 R₄ es alilo;
- R₆ es fenilo o fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, acetilenilo y alcoxi C₁₋₆; o piridilo o piridilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de: Halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;
- 20 X₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; y cada uno de X₂ y X₃ es, de forma independiente, hidrógeno, hidroxilo, fosfato, dimetilaminoacetato, (2-dimetilaminoetil)carbamato, dietilfosfonoacetamido o halógeno.

2. Un uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una leucemia mieloide aguda.

FIGURA 1

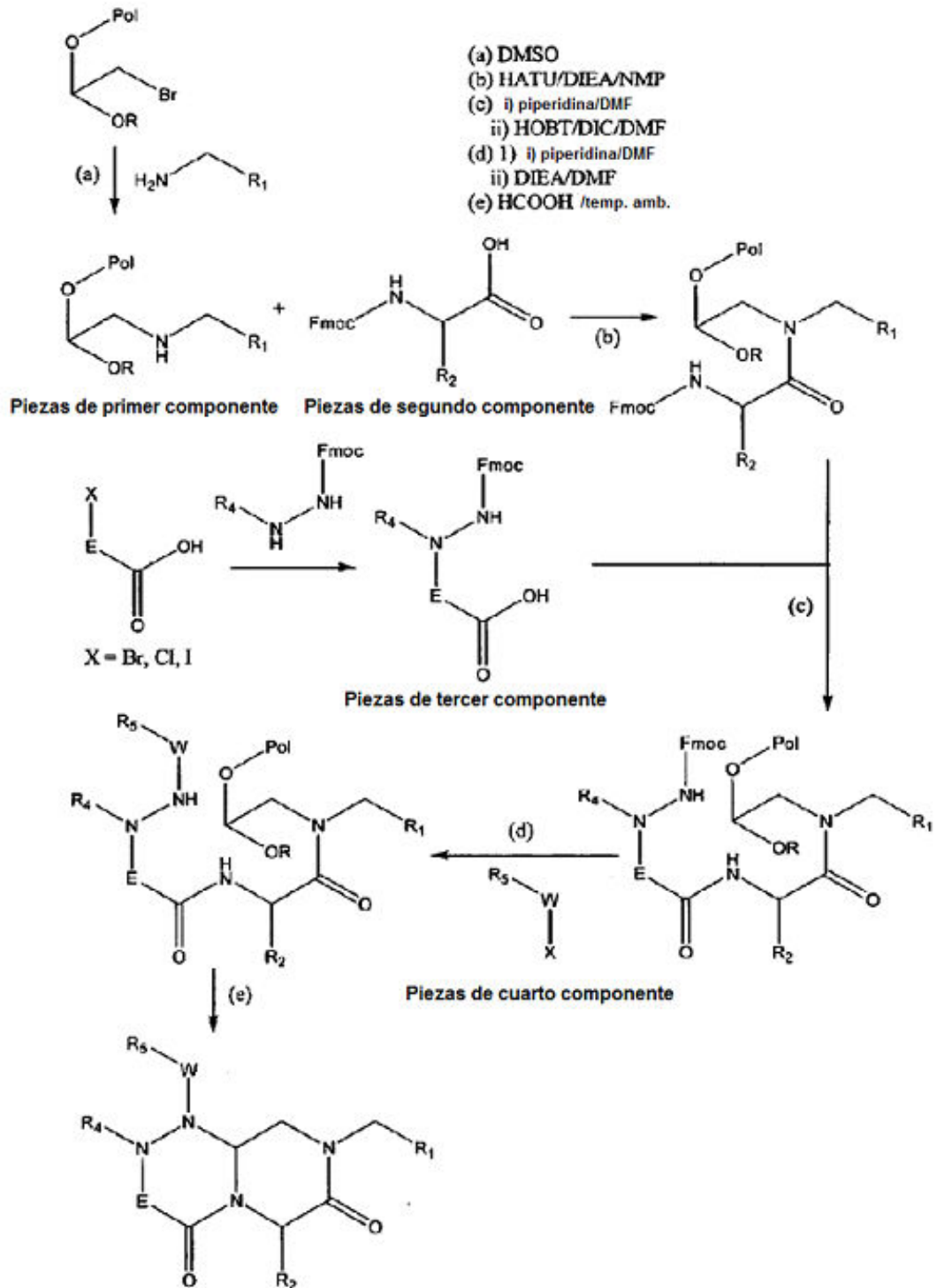
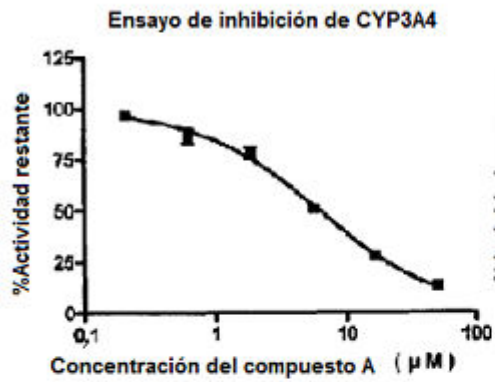
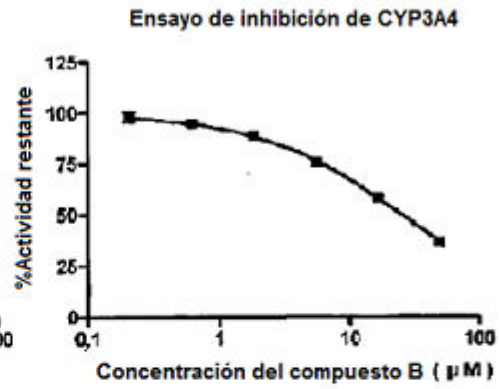


FIGURA 2

(A) Compuesto A



(B) Compuesto B



(C) Compuesto C

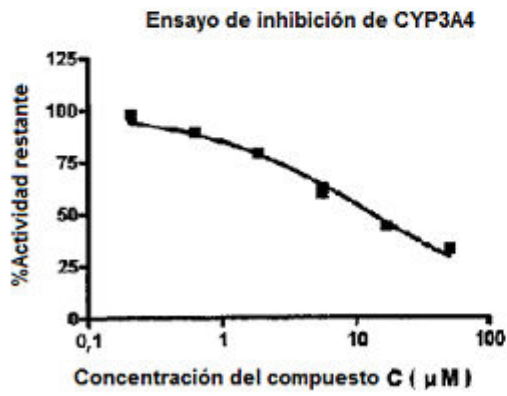


FIGURA 3

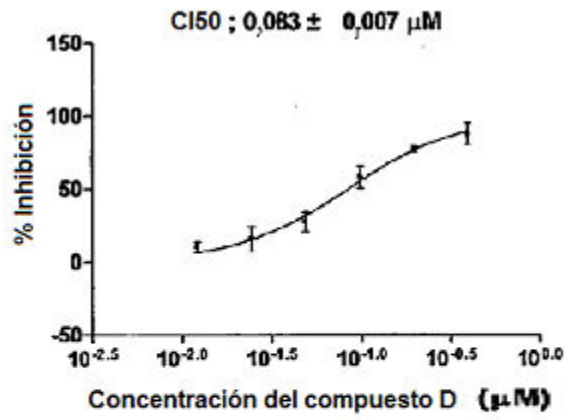
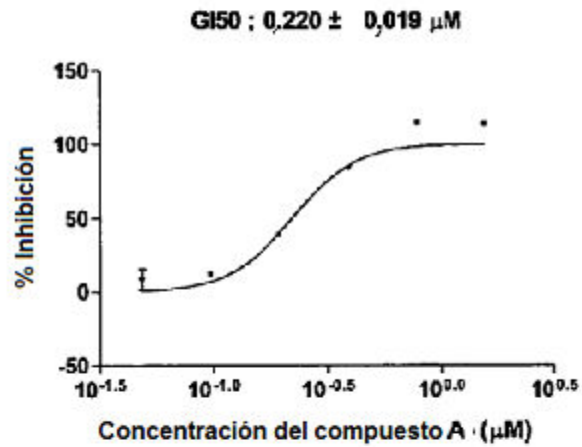


FIGURA 4

(A) Compuesto A



(B) Compuesto C

