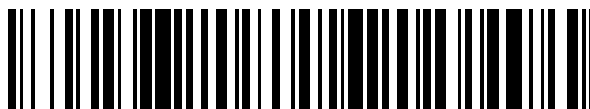


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 262**

51 Int. Cl.:

C07K 5/08 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2007 E 07846304 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2086993**

54 Título: **Sistemas de Michael como inhibidores de transglutaminasa**

30 Prioridad:

08.11.2006 DE 102006052755
12.12.2006 US 874246 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2015

73 Titular/es:

ZEDIRA GMBH (100.0%)
RÖSSLERSTRASSE 83
64293 DARMSTADT, DE

72 Inventor/es:

OERTEL, KAI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 538 262 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).

Sistemas de Michael como inhibidores de transglutaminasa

DESCRIPCIÓN

- 5 La invención se refiere a derivados de péptido y peptidomiméticos como inhibidores de transglutaminasas, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos así como a usos de los inhibidores de transglutaminasa.
- 10 Las transglutaminasas pertenecen a la clase de las transferasas, según la nomenclatura EC de forma más correcta "proteína-glutamina: amina- γ -glutamyltransferasas" y poseen el número EC, EC 2.3.2.13.
- Enlazan el grupo ϵ -amino del aminoácido lisina con el grupo γ -glutamilo del aminoácido glutamina con liberación de amoníaco hasta dar un enlace isopeptídico.
- 15 Las transglutaminasas desempeñan un papel en la estabilización de la matriz extracelular (por ejemplo, Aeschlimann y Paulsson, *Thromb. Haemostasis*, 71, pág. 402-415, 1994) y en la muerte celular programada (apoptosis) en células de mamífero (por ejemplo, Fesus *et al.*, *FEBS Lett.*, 284, pág. 109 -11, 1991).
- 20 Además, las transglutaminasas desempeñan un gran papel en muchos campos de indicación tales como, por ejemplo, en el sistema cardiovascular (trombosis), enfermedades autoinmunitarias (celiaquía, enfermedad de Duhning), enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington), enfermedades dermatológicas (ictiosis, psoriasis, acné), así como en la cicatrización y en enfermedades inflamatorias (fibrosis tisular) (J. M. Wodzinska, *Mini-Reviews in medical chemistry*, 2005, 5, 279-292).
- 25 Sin embargo, una de las indicaciones más importantes es la intolerancia al gluten, la celiarquía. La celiarquía es una inflamación crónica de la mucosa del intestino delgado. Los epitelios intestinales se destruyen sucesivamente en los pacientes afectados después de la ingestión de alimentos que contienen gluten, lo que conlleva una resorción alterada de nutrientes y tiene efectos masivos sobre los pacientes afectados y va acompañado, por ejemplo, de pérdida de peso, anemia, diarrea, vómitos, pérdida de apetito y cansancio. Por tanto, basándose en estos conocimientos existe una gran necesidad de desarrollar inhibidores para estas enzimas.
- 30 La presente invención se basa en el objetivo de poner a disposición nuevos inhibidores para transglutaminasas así como formulaciones farmacéuticas que contengan estos inhibidores y vías de síntesis para estos inhibidores. Además se indican nuevos usos de estos inhibidores.
- 35 Este objetivo se resuelve mediante la enseñanza técnica de las reivindicaciones independientes. Resultan otras configuraciones, aspectos y detalles ventajosos de la invención a partir de las reivindicaciones dependientes.
- 40 Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos y, en particular, derivados de péptido y estructuras similares a péptidos tales como, por ejemplo, peptidomiméticos, que presentan al menos un doble enlace sustituido con aceptor, son inhibidores particularmente buenos de transglutaminasas. Tales dobles enlaces sustituidos con aceptor son, preferentemente, sistemas de Michael (MS) de una función carbonilo ($C=O$) así como un doble enlace carbono-carbono ($C=C$) conjugado con esto, es decir, un sistema de aceptor de Michael del tipo $C=C-C=O$. Sin embargo, básicamente no se necesita ningún sistema conjugado. Los compuestos con al menos un doble enlace olefínico, llevando el doble enlace al menos un grupo aceptor de electrones, son adecuados de forma excelente como inhibidores de transglutaminasa. Probablemente, en el caso de estos compuestos con doble enlace sustituido con aceptor o con sistema de Michael se trata de inhibidores suicidas que se unen de forma irreversible a las transglutaminasas. Además, se prefiere que el doble enlace sustituido con aceptor esté unido a través de un grupo etileno ($-C_2H_4-$) o un grupo carboniletieno ($-CO-C_2H_4-$) a un armazón de base, presentando el armazón de base preferentemente una estructura peptídica, similar a péptido o peptidomimética. El resto de acuerdo con la invención del armazón de base tiene la siguiente estructura:
- doble enlace sustituido con aceptor- C_2H_4 -armazón de base
- 55 o doble enlace sustituido con aceptor- $CO-C_2H_4$ -armazón de base.
- Por la expresión "doble enlace sustituido con aceptor" se ha de entender un doble enlace que se encuentra en conjugación con un grupo aceptor de electrones (tal como, por ejemplo $C=O$, $C=S$, $C=N$, $P=O$, $P=S$, $N=O$, $S=O$, $N=N$, $C=N$) y que está en disposición de establecer una adición nucleófila con nucleófilos y configurar con átomos tales como, por ejemplo, oxígeno, azufre y nitrógeno, un enlace covalente.
- 60 A las transglutaminasas humanas pertenecen TG1, TG2, TG3, TG4, TG5, TG6, TG7 y FXIII o FXIIIa. Adicionalmente, pueden ser interesantes también transglutaminasas no humanas como dianas al combatir parásitos.
- 65 Los compuestos adecuados de acuerdo con la invención como inhibidores de transglutaminasa, por tanto, se pueden representar mediante la siguiente estructura general [TG1]:

doble enlace sustituido con aceptor-(CO)_m-C₂H₄-armazón de base

refiriéndose

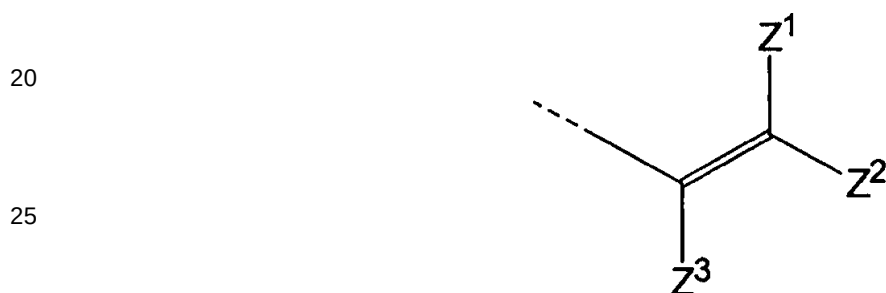
m a 0 o 1 y

5 llevando el doble enlace sustituido con aceptor al menos un resto aceptor de electrones con capacidad de conjugación, preferentemente con una electronegatividad $\geq 2,20$, preferentemente $\geq 2,50$, de forma particularmente preferente $\geq 2,80$ y

10 siendo el armazón de base un péptido de al menos dos aminoácidos y/o presentando el armazón de base al menos un enlace amida y disponiendo el armazón de base que lleva el doble enlace sustituido con aceptor de al menos un grupo carbonilo vecinal con respecto al átomo de carbono que lleva la cadena lateral con el doble enlace sustituido con aceptor. En este caso, el armazón de base se denomina también resto A.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general [TGI1] como medicamento así como a su uso en medicina.

15 En el presente documento, el doble enlace sustituido con aceptor se denomina también del siguiente modo:



30 donde al menos uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 y Z^3 representa un grupo aceptor de electrones y con capacidad de conjugación y dos de los tres sustituyentes Z^1 , Z^2 y Z^3 pueden significar también hidrógeno o se refieren a otros restos cualesquiera aceptores de electrones y donadores de electrones. Por tanto, la fórmula general [TGI2] de los inhibidores de transglutaminasas se puede representar también del siguiente modo:

35
$$(Z^1)(Z^2)C=C(Z^3HCO)_m-C_2H_4\text{-armazón de base,}$$

donde m y Z^1 , Z^2 y Z^3 tienen el significado descrito en el presente documento, representando sin embargo al menos uno de los restos Z^1 , Z^2 y Z^3 un grupo aceptor de electrones y con capacidad de conjugación.

40 Si el doble enlace sustituido con aceptor presenta dos o tres restos distintos de hidrógeno, que se denominan Z^1 , Z^2 y Z^3 , entonces se prefiere que la electronegatividad promediada de los dos o tres restos ascienda a $\geq 2,20$, preferentemente $\geq 2,40$ y, de forma particularmente preferente, $\geq 2,60$. Al calcular la electronegatividad no se tiene en cuenta el enlazador que lleva al armazón de base en forma del grupo etileno o del grupo carboniletileno.

45 El armazón de base es, preferentemente, un péptido de 2 a 20 aminoácidos, comprendiendo los aminoácidos también aminoácidos no proteínógenos o un peptidomimético de 2 a 20 aminoácidos, pudiendo estar contenidos en el peptidomimético de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5 y, de forma particularmente preferente, de 1 a 3 miméticos de aminoácidos. Además, el armazón de base contiene preferentemente de 1 a 10 enlaces amida, más preferentemente de 1 a 10 enlaces amida, aún más preferentemente de 1 a 6 enlaces amida y, de forma particularmente preferente, de 1 a 4 enlaces amida.

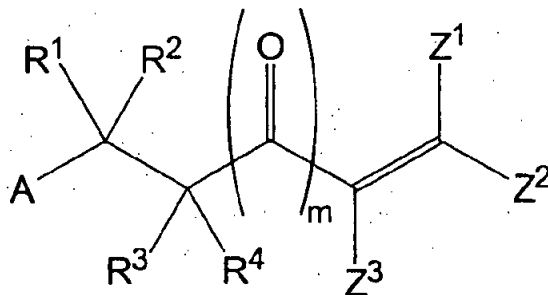
55 El grupo vinilo (grupo aceptor de Michael) sustituido con al menos un grupo aceptor de electrones parece ser una unidad esencial de los inhibidores de transglutaminasa y conduce, en combinación con el armazón de base peptídico o al menos similar a péptido, a potentes inhibidores de transglutaminasa. Se ha comprobado sorprendentemente que esta combinación de un armazón de base preferentemente peptídico, similar a péptido o peptidomimético de, preferentemente, sólo pocos aminoácidos o derivados o análogos de aminoácidos junto con el grupo lateral que lleva el doble enlace sustituido con aceptor presenta una mayor actividad al igual que selectividad en comparación con inhibidores conocidos con sistemas de Michael. Por tanto, parece ser importante no sólo la presencia de un sistema de aceptor de Michael o un doble enlace sustituido con aceptor, sino también su estructura concreta. Ha resultado muy ventajoso que el grupo lateral con doble enlace sustituido con aceptor o con sistema de Michael sea bioisostérico con respecto a la glutamina.

60 Como armazón de base para el al menos un sistema de Michael son adecuados péptidos, derivados de péptido así como peptidomiméticos. El armazón de base peptídico o similar a péptido puede estar compuesto de dos a 20 aminoácidos o miméticos de aminoácidos que están enlazados entre sí preferentemente a través de enlaces

peptídicos o, por ejemplo, también enlaces éster, enlaces carbonato, enlaces uretano, enlaces carbamato y/o enlaces urea. El armazón de base que lleva el sistema de Michael debería disponer de al menos un grupo carbonilo vecinal con respecto al átomo de carbono que lleva la cadena lateral con el sistema de Michael.

Como se muestra en la siguiente estructura, se ha hallado de forma sorprendente que para la potencia inhibidora de los inhibidores de transglutaminasa de acuerdo con la invención al parecer son esenciales tres características: por un lado, la presencia de un doble enlace sustituido con aceptor electrófilo que, además, está unido a través de un enlazador de etileno o un enlazador de carboniletileno a un armazón de base y en tercer lugar el armazón de base presenta una estructura similar a péptido o proteinógena.

El grupo de acuerdo con la invención con doble enlace sustituido con aceptor tiene la siguiente estructura general:



presentando el compuesto al menos una olefina sustituida con aceptor con los restos Z^1 , Z^2 y Z^3 que está unida a través de un grupo etileno con los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 o a través de un grupo carboniletileno con los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 a un grupo A sustituido al menos de forma secundaria, representando A un resto peptídico, un derivado de péptido o un resto peptidomimético y presentando al menos dos aminoácidos y/o un enlace amida,

refiriéndose m a 0 o 1;

refiriéndose los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 , independientemente entre sí, a los siguientes grupos: -H, -CO-(alquilo-C₁-C₆), -CO-R⁶, -CO-R⁷, -CO-(haloalquilo-C₁-C₆), -CO-(heteroarilo-C₃-C₁₀), -CO-(arilo-C₆-C₁₅), -COO-(haloalquilo-C₁-C₆), -COO-(heteroarilo-C₃-C₁₀), -COO-(arilo-C₆-C₁₅), -COO-(alquilo-C₁-C₆), -COO-R⁸, -COO-R⁹, -CN, -COOH, -CO-NH(alquilo-C₁-C₆), -CO-N(alquilo-C₁-C₆)(alquilo-C₁-C₆), -CO-NR¹⁰R¹¹, -CO-NH₂, -CO-N(CR¹²R¹³R¹⁴)(CR¹⁵R¹⁶R¹⁷), -NO₂, -CS-(alquilo-C₁-C₆), -CS-R¹⁸, -CS-R¹⁹, -CS-O-(alquilo-C₁-C₆), -CS-O-R²⁰, -CS-O-R²¹, -CS-N(alquilo-C₁-C₆)(alquilo-C₁-C₆), -CS-NR²²R²³, -CS-NH₂, -CS-N(CR²⁴R²⁵R²⁶)(CR²⁷R²⁸R²⁹), -SO-R³⁰, -SO-R³¹, -SO₂-R³², -SO₂-R³³, -SO-CR³⁴R³⁵R³⁶, -SO-CR³⁷R³⁸R³⁹, -SO₂-CR⁴⁰R⁴¹R⁴², -SO₂-CR⁴³R⁴⁴R⁴⁵, -SO-N(alquilo-C₁-C₆)(alquilo-C₁-C₆), -SO-NR⁴⁶R⁴⁷, -SO-NH₂, -SO-N(CR⁴⁸R⁴⁹R⁵⁰)(CR⁵¹R⁵²R⁵³), -SO₂-N(alquilo-C₁-C₆)(alquilo-C₁-C₆), -SO₂-NR⁵⁴R⁵⁵, -SO₂-NH₂, -SO₂-N(CR⁵⁶R⁵⁷R⁵⁸)(CR⁵⁹R⁶⁰R⁶¹), -SO₂-OH, -SO₂-OR⁶², -SO₂-CR⁶³R⁶⁴R⁶⁵, -SO₂-OCR⁶⁶R⁶⁷R⁶⁸, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(OR⁶⁹)(OR⁷⁰), -O-P(O)(O-alquilo-C₁-C₆)(O-alquilo-C₁-C₆), -P(O)(OR⁷¹)(OR⁷²), -P(O)(O-alquilo-C₁-C₆)(O-alquilo-C₁-C₆), -CF₂-P(O)(OR⁷³)(OR⁷⁴), -CF₂-P(O)(O-alquilo-C₁-C₆)(O-alquilo-C₁-C₆), siendo al menos uno de los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 distinto de hidrógeno;

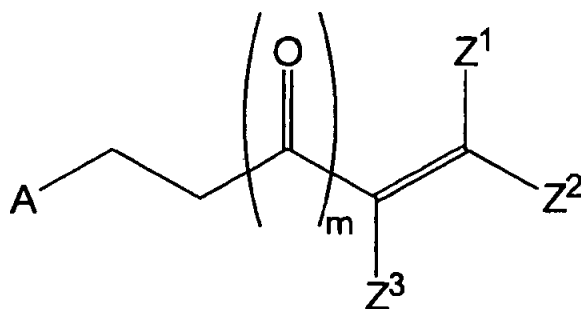
pudiendo significar los restos Z^1 y Z^2 conjuntamente también un resto -CO-O-CO-CH₂-, -CO-O-CH₂-CH₂-,

pudiendo significar los restos Z^2 y Z^3 conjuntamente también un resto -CO-Z'-CH₂-, -CO-O-CH₂-, -CO-CH₂-CH₂-, -CO-O-CO- o -CO-NH-CO-, donde

Z' se refiere a uno de los siguientes grupos: -CH₂-, -CF₂-, -C₂H₄-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -NH- o -NH-CH₂-;

y los restos R^1 - R^{74} significan, independientemente entre sí, uno de los grupos descritos más adelante.

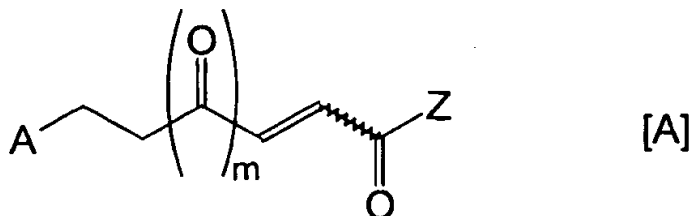
R^1 , R^2 , R^3 y R^4 significan hidrógeno, de tal manera que resulta la siguiente fórmula general [G] en la que los restos A y Z^1 a Z^3 tienen el anterior significado y m se refiere a 0 o 1.



Fórmula [G]

En el caso de que $m = 1$, no es obligado que Z^1 o Z^2 o Z^3 represente un grupo con capacidad de conjugación, debido a que un grupo carbonilo ya se encuentra en conjugación con respecto al doble enlace. En un caso de este tipo se prefiere que al menos uno de los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 signifique un grupo aceptor de electrones. Sin embargo, son compuestos preferentes también en particular aquellos en los que $m = 1$ y al menos uno de los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 , preferentemente Z^1 o Z^2 , signifique otro grupo con capacidad de conjugación.

Una forma preferente del doble enlace sustituido con aceptor es un sistema de Michael de una función carbonilo en conjugación con un doble enlace que tiene la siguiente estructura general [A]:



en la que

Z significa un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquil- C_1 - C_6 -amino ($-NH(\text{alquilo-}C_1-C_6)$), grupo dialquil- C_1 - C_6 -amino ($-N(\text{alquilo-}C_1-C_6)(\text{alquilo-}C_1-C_6)$), grupo alcoxi C_1 - C_6 ($-O(\text{alquilo-}C_1-C_6)$), grupo alquilo- C_1 - C_6 , grupo haloalquilo C_1 - C_6 , grupo heteroarilo C_3 - C_{10} o un grupo arilo C_6 - C_{15} y

m se refiere a 0 o 1 y

A indica el resto del compuesto al que está unido el sistema de Michael.

A es, por tanto, el armazón de base peptídico o similar a péptido derivado del mismo, no teniendo que contener A sin embargo ningún aminoácido o enlace peptídico, sino pudiendo ser también un armazón de base de carbono opcionalmente con heteroátomos, compuestos aromáticos, compuestos heteroaromáticos, heterociclos o carbociclos y pudiendo presentar, opcionalmente, análogos de aminoácidos o análogos de péptidos. El resto A puede contener hasta 30, preferentemente 20 heteroátomos, tales como N, S, O, P, F, Cl, Br y comprender hasta 80, preferentemente hasta 70, más preferentemente hasta 60 y, de forma particularmente preferente, hasta 50 átomos de carbono que pueden estar contenidos en cadenas de carbono lineales, ramificadas, saturadas, insaturadas así como sustituidas así como en ciclos de carbono o heterociclos.

El resto A comprende, preferentemente, un átomo sustituido de forma secundaria, preferentemente un átomo de carbono al cual están unidas las cadenas laterales olefinicas. A este átomo de carbono sustituido preferentemente de forma secundaria está unido preferentemente un grupo carbonilo ($C=O$). El átomo de carbono que lleva la cadena lateral del resto A puede estar sustituido también de forma terciaria y está unido preferentemente a tres o incluso cuatro átomos de carbono, perteneciendo uno de estos átomos de carbono a la cadena lateral. Además, la cadena lateral puede unirse también a un átomo de azufre o nitrógeno del resto A .

El enlace en zigzag significa que la fórmula general [A] abarca ambas formas isoméricas (isómero Z , isómero E), es decir, que están comprendidos los siguientes dos isómeros:



Por la expresión usada en el presente documento "grupo alquilo C_1 - C_6 " se entiende los siguientes restos: $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-ciclo-C_5H_9$ y $-ciclo-C_6H_{11}$.

Se prefieren los restos $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$ y $-C_5H_{11}$. En particular se prefieren los restos $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$ y $-CH(CH_3)_2$.

Como grupo alcoxi C_1 - C_6 se denomina un grupo $-O(\text{alquilo-}C_1-C_6)$ y grupo alquil- C_1 - C_6 -amino se refiere a grupo $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_6)$. El grupo dialquil- C_1 - C_6 -amino indica un grupo $-N[(\text{grupo alquilo } C_1-C_6)(\text{grupo alquilo } C_1-C_6)]$.

pudiendo ser los dos restos alquilo iguales o distintos uno de otro. Como grupo alquilo C_1-C_6 se prefiere $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$ y $-C_4H_9$. En particular se prefiere $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$.

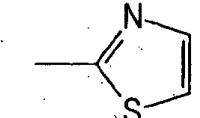
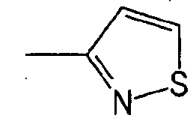
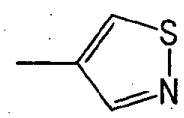
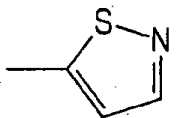
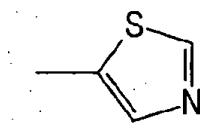
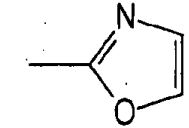
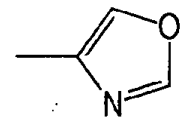
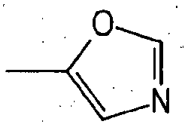
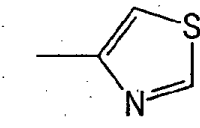
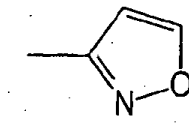
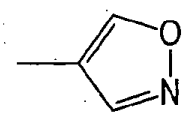
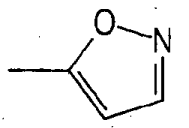
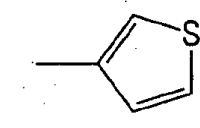
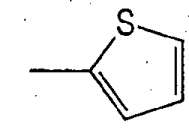
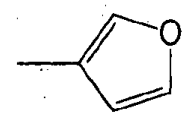
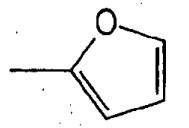
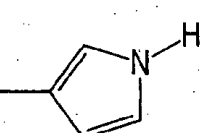
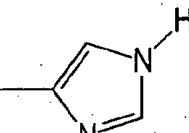
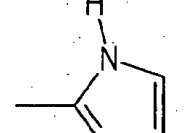
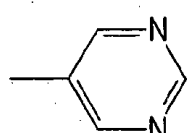
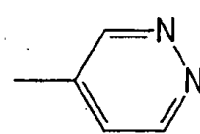
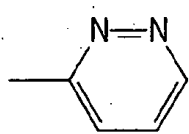
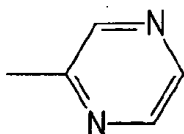
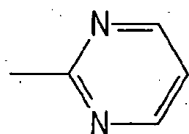
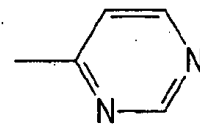
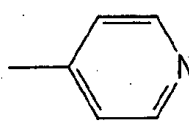
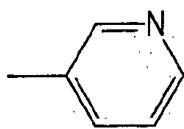
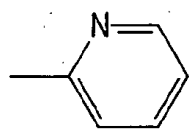
Como grupo haloalquilo C_1-C_6 se denomina un grupo alquilo C_1-C_6 en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco hasta todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno ($-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$). Se prefieren: $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$, $-NH$ -ciclo- C_3H_5 , $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(C_3H_7)_2$, $-N$ (ciclo- C_3H_5) $_2$.

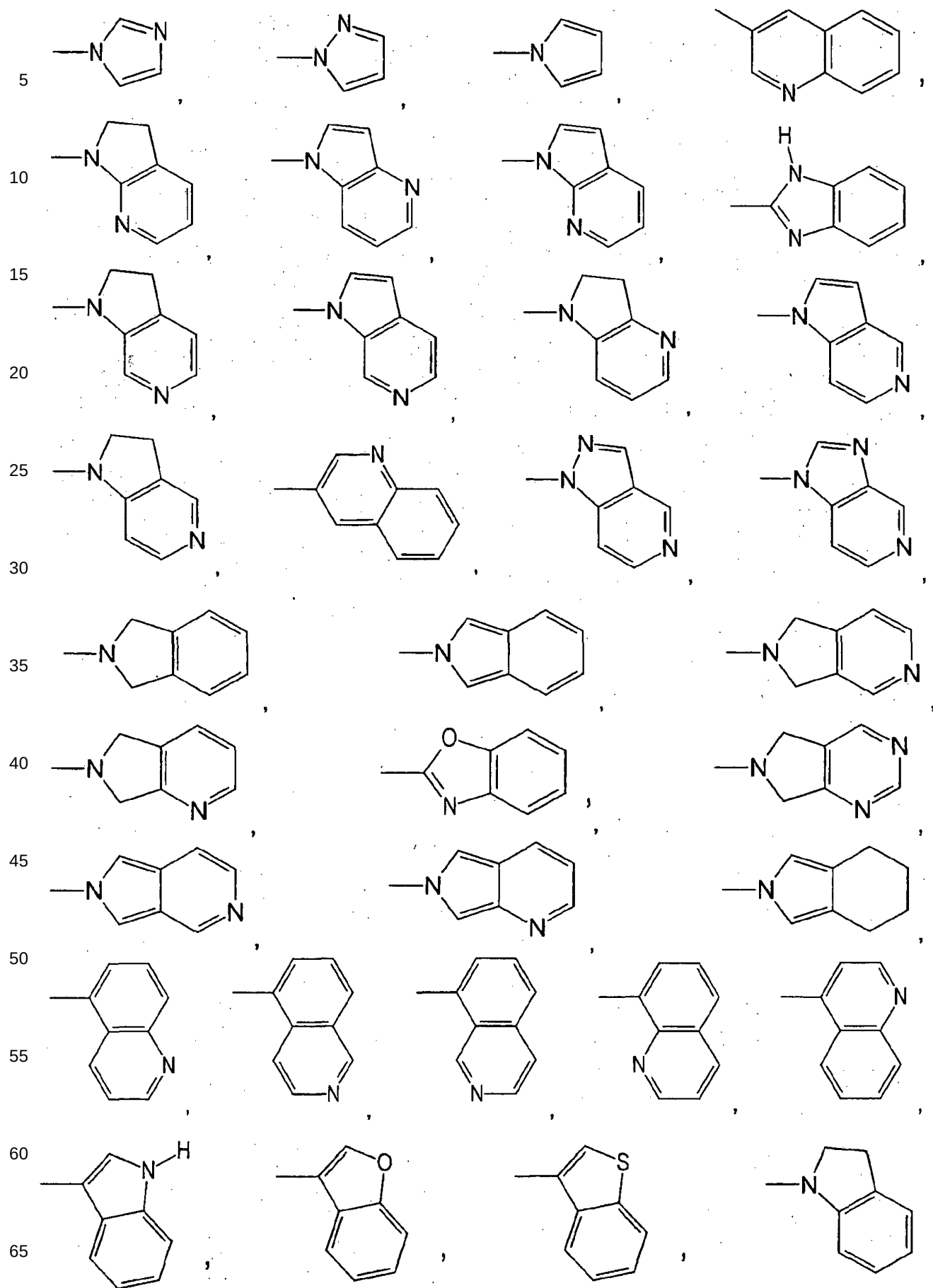
Grupo arilo C_6-C_{15} indica, preferentemente, un grupo fenilo, tolilo, bencilo, estirilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, dimetilbencilo, trimetilbencilo o naftilo que puede estar sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados del grupo de los restos R^6 a R^{50} . Los sustituyentes R^6 a R^{50} se definen más adelante.

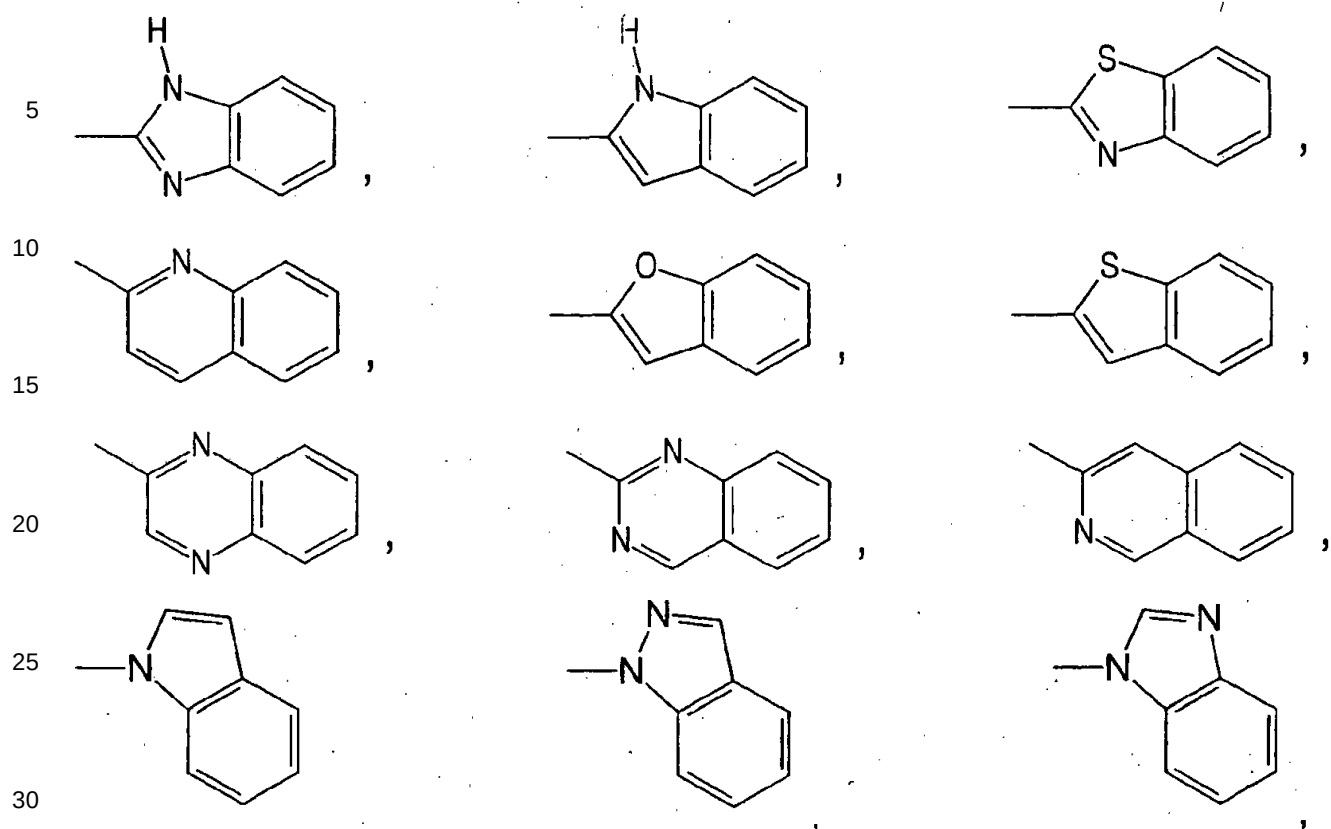
El grupo Z puede significar los siguientes restos: $-CR^7R^8R^9$, $-CR^{10}R^{11}-CR^{12}R^{13}R^{14}$, $-CR^{15}R^{16}-CR^{17}R^{18}-CR^{19}R^{20}R^{21}$, $-O-CR^{22}R^{23}R^{24}$, $-O-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}R^{29}$, $-O-CR^{30}R^{31}-CR^{32}R^{33}-CR^{34}R^{35}R^{36}$, $-NH-CR^{37}R^{38}R^{39}$, $-NH-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}R^{44}$, $-NH-CR^{45}R^{46}-CR^{47}R^{48}-CR^{49}R^{50}$, pudiéndose seleccionar los sustituyentes R^7 a R^{45} , independientemente entre sí, de la lista indicada más adelante.

Un grupo heteroarilo C_3-C_{10} se refiere a restos aromáticos cíclicos, bicíclicos o tricíclicos con al menos tres átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y/o azufre.

Son ejemplos preferentes de grupos heteroarilo C_3-C_{10} :

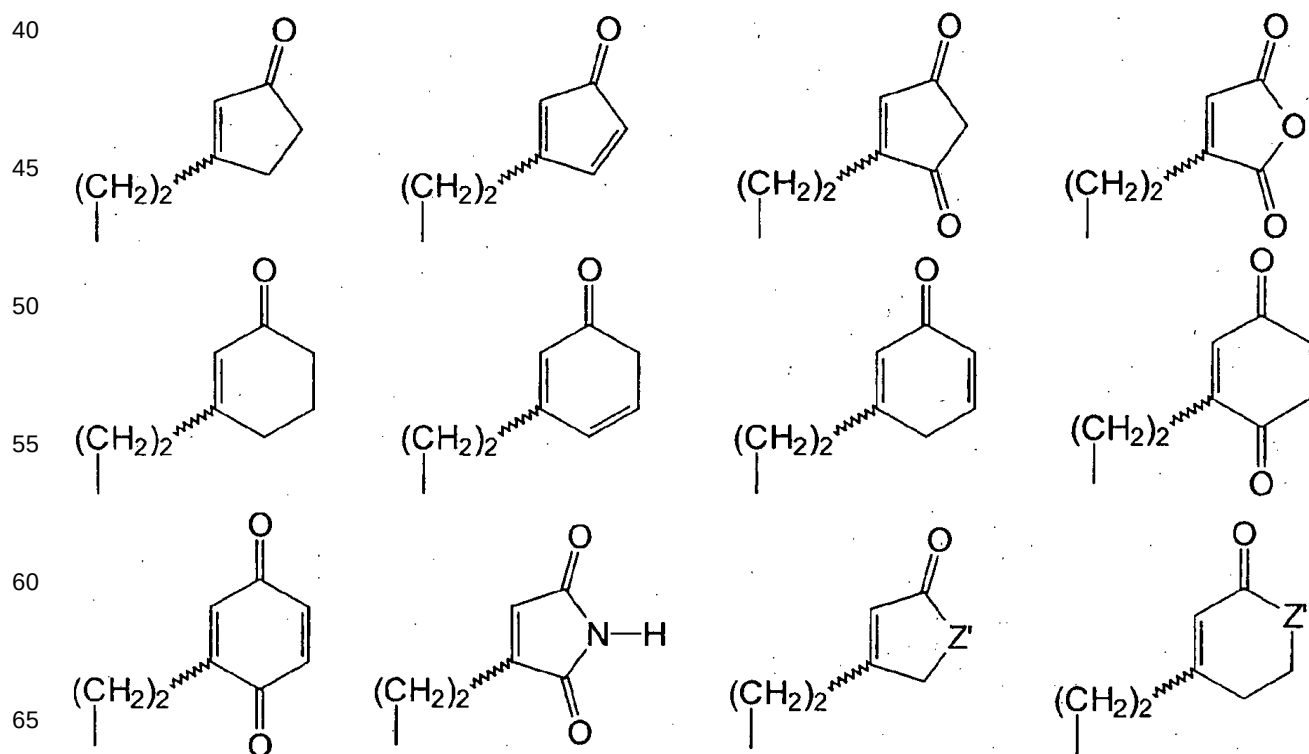


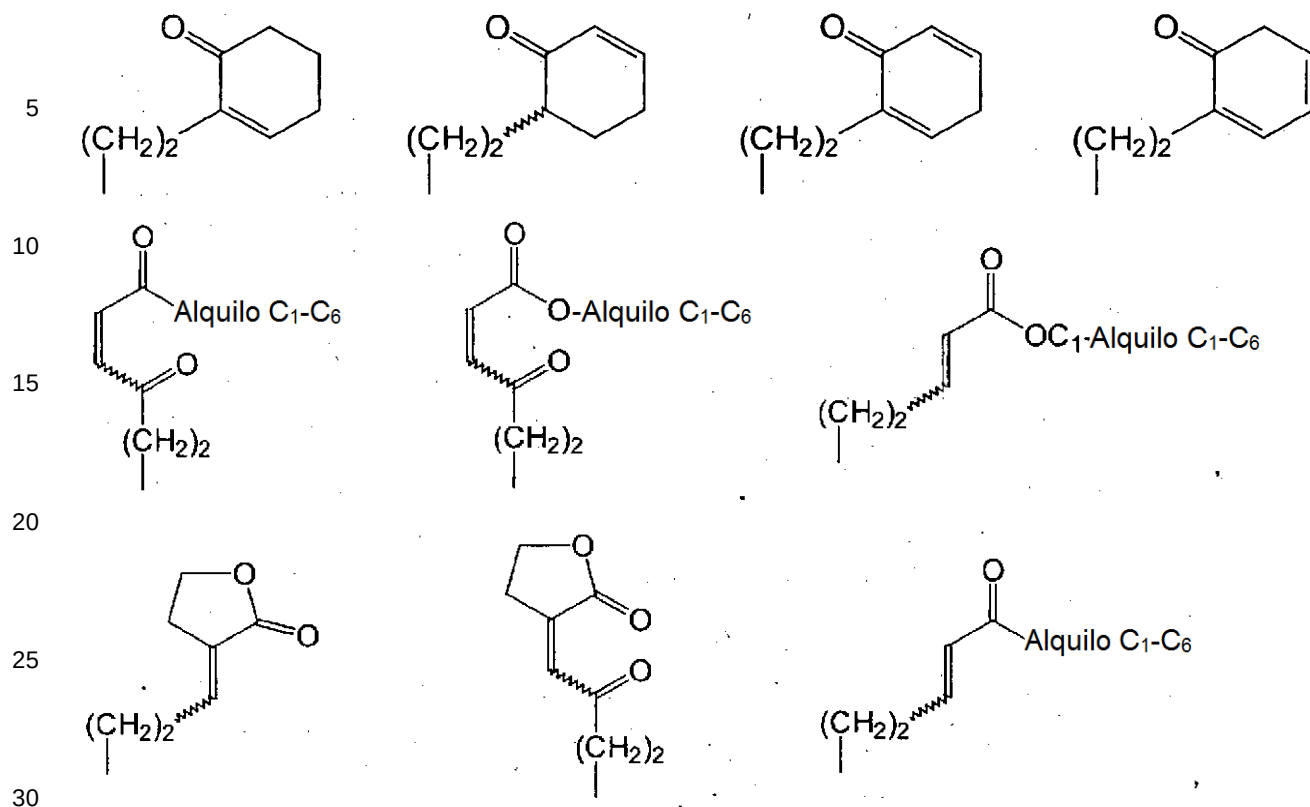




35 pudiendo estar sustituidos estos grupos con hasta 5 sustituyentes R^{52} a R^{56} o R^{80} a R^{84} seleccionados de la lista indicada más adelante.

Otros sistemas de Michael preferentes tienen la siguiente estructura:



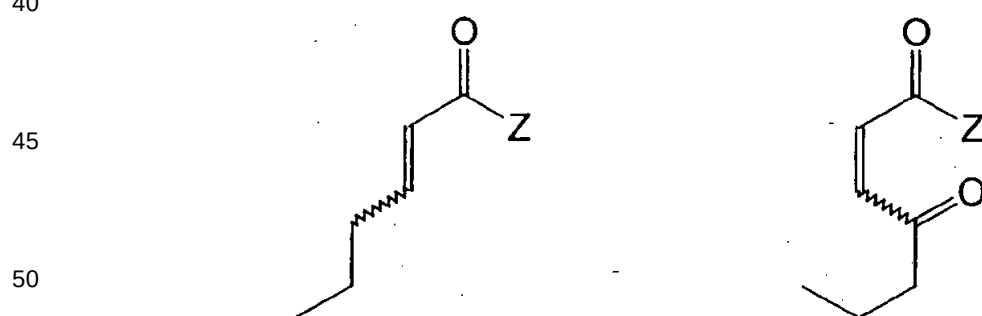


donde

Z' se refiere a uno de los siguientes grupos: -CH₂-, -CF₂-, -C₂H₄-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -NH- o -NH-CH₂-.

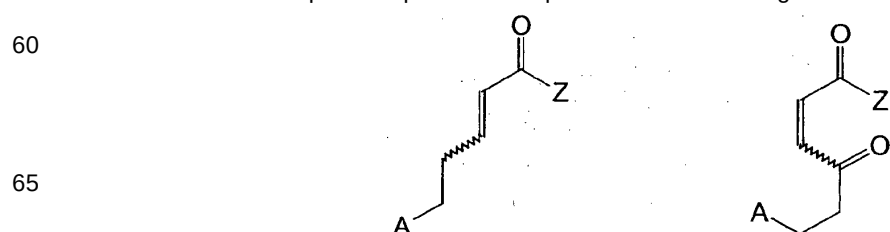
El enlace con picos debe simbolizar que la configuración del doble enlace puede ser tanto de tipo junto (*zusammen* en alemán) "Z" como de tipo opuesto (*entgegen* en alemán) "E".

Si se observan los sistemas de Michael particularmente preferentes de la siguiente estructura:



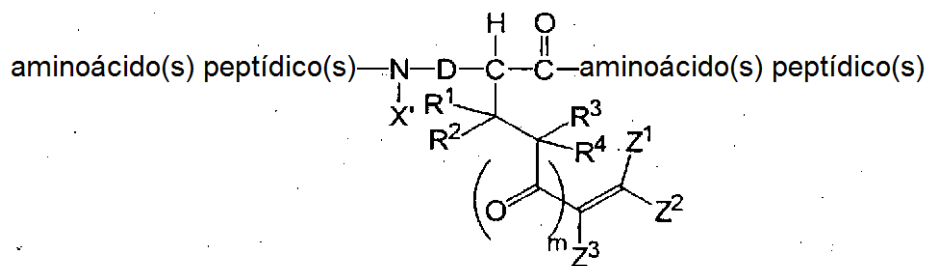
donde Z tiene el significado definido en el presente documento, entonces el sistema de Michael representa la cadena lateral de un aminoácido o de un derivado o análogo de aminoácido, formando el aminoácido una parte del resto peptídico o similar a péptido de la molécula.

Toda la molécula se puede representar esquemáticamente del siguiente modo:

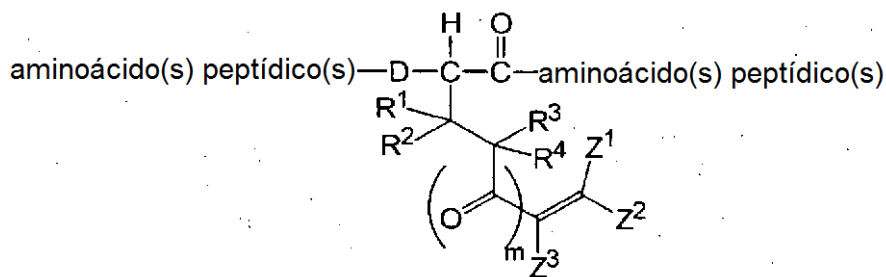


donde A representa el péptido, derivado de péptido o peptidomimético y el compuesto se podría reproducir del siguiente modo:

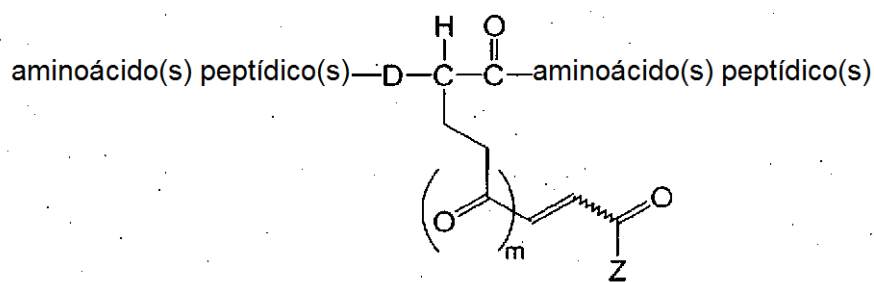
R⁷ o X o



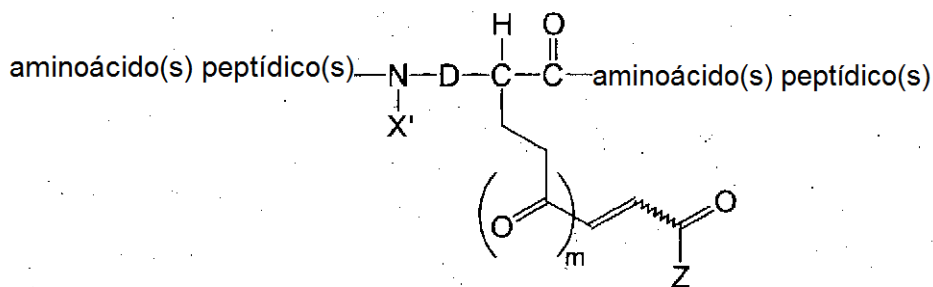
o
R⁷ o X o



o Y
o
R⁷ o X o

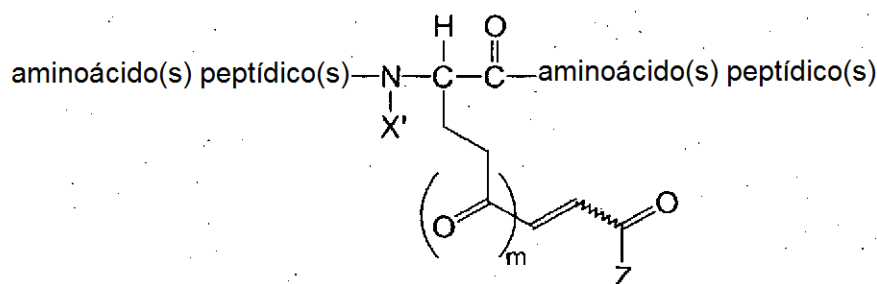


o
X o



o Y, donde D puede referirse a un enlace químico o a uno de los siguientes grupos: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CL}^1\text{L}^2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CHQ}-\text{C}_2\text{H}_4-$, $-\text{CHQ}-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CHQ}-\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CHQ}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CHQ}-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CHQ}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CHQ}-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CHQ}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CHQ}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{NH}-$, $-\text{CHQ}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{O}-$, $-\text{CHQ}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{S}-$, $-\text{CHQ}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{CH}_2-$ o $-\text{CHQ}-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-$, significando L^1 , L^2 y Q, independientemente entre sí, un resto de cadena lateral de un aminoácido natural o un resto $-\text{R}^{59}$, $-\text{R}^{60}$, $-\text{R}^{61}$ y teniendo los restos R^1 a R^4 y R^{59} , R^{60} R^{61} , X, X' e Y el significado tal como se define más adelante. La variable m se puede referir a 0 o 1.

En el caso de que D represente un enlace químico, resulta, entre otras cosas, la siguiente fórmula:



O Y.

El grupo A representa el cuerpo de base del péptido, derivado de péptido o peptidomimético al cual está unida al menos una olefina sustituida con aceptor (MS) o un sistema de Michael (MS) del tipo indicado en el presente documento.

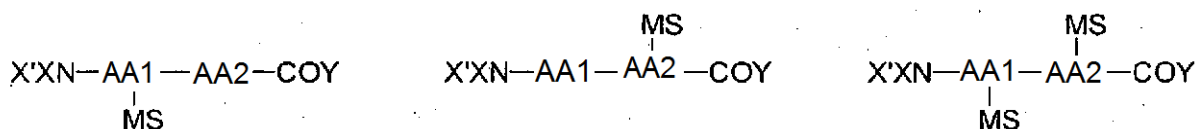
Desde luego es posible que un compuesto peptídico o similar a péptido presente también dos o tres olefinas sustituidas con aceptor o sistemas de Michael iguales o diferentes. La cadena o cadenas laterales que llevan el aceptor de Michael o la cadena o cadenas laterales con olefina sustituida con aceptor puede/pueden estar unidas en una posición cualquiera de A.

A representa en la forma de realización más sencilla preferentemente un dipéptido o derivado de dipéptido, simbolizado por los dos aminoácidos AA1 y AA2, que están unidos a través de un enlace peptídico (enlace amida) entre sí: AA1-AA2.

AA1 o AA2 o AA1 y AA2 llevan como cadena lateral una olefina sustituida con aceptor (MS), preferentemente un sistema de Michael, y el dipéptido (derivado de dipéptido) presenta en el extremo C terminal preferentemente un grupo Y y en el extremo N terminal preferentemente los grupos X y X'.

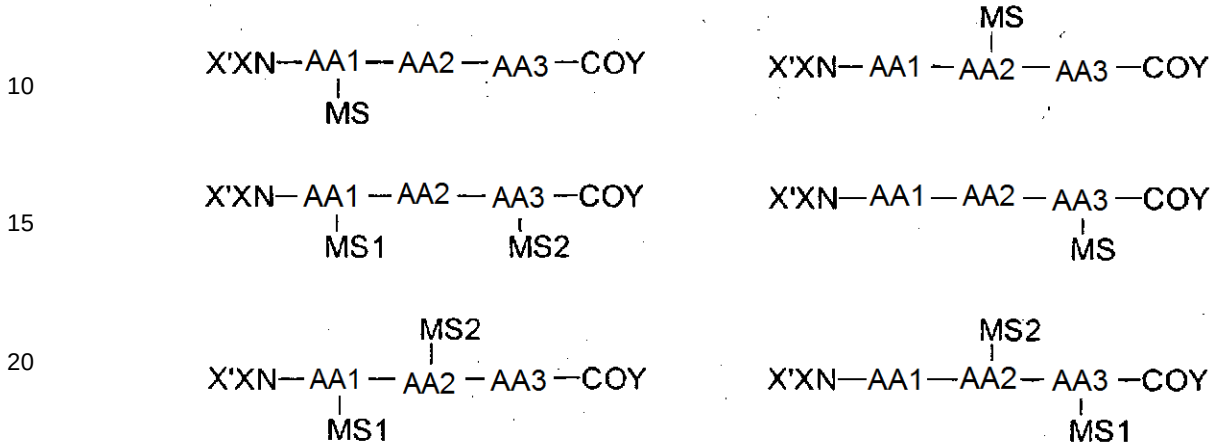
Los péptidos, derivados de péptido y también los peptidomiméticos se reproducen en la notación habitual desde el extremo N terminal en dirección al extremo C terminal.

Por tanto, el dipéptido se puede representar del siguiente modo:



De acuerdo con la invención es posible también el uso de tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona- y deca péptidos así como hasta péptidos de hasta 20 aminoácidos o compuestos similares a aminoácidos. Sin embargo, se prefieren tripéptidos, tetrapéptidos y pentapéptidos y se prefieren en particular los tetrapéptidos.

5 Los tripéptidos (derivados de tripéptido) pueden presentar la siguiente estructura:

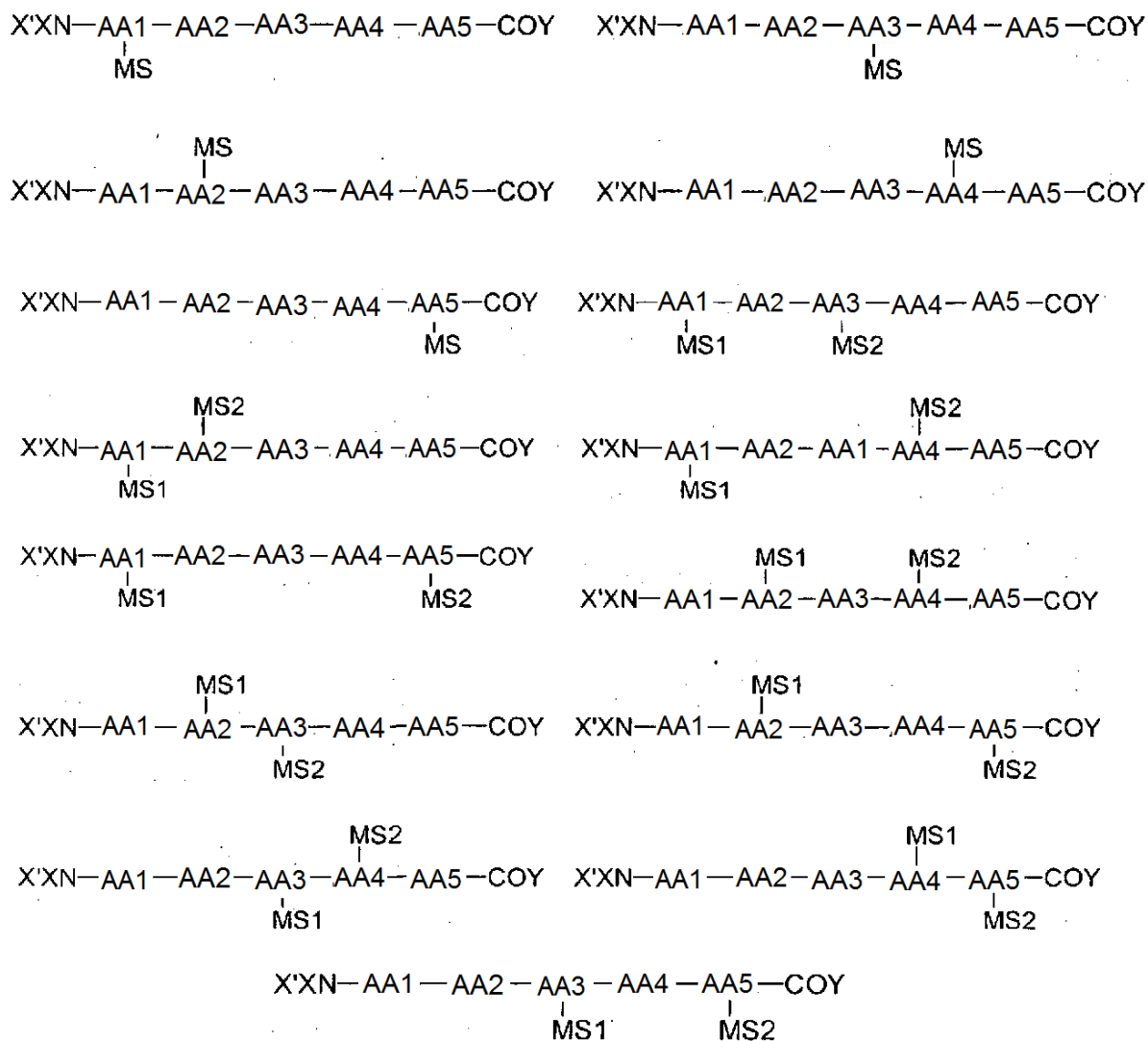


25 Los tetrapéptidos (derivados de tetrapéptido) pueden presentar la siguiente estructura:



60 Los pentapéptidos (derivados de pentapéptido) pueden presentar la siguiente estructura:

65



MS1 y MS2 pueden ser dos olefinas sustituidas con aceptor iguales o incluso dos diferentes y los tri-, tetra- y pentapéptidos pueden llevar naturalmente también más de dos olefinas sustituidas con aceptor y, preferentemente, más de dos sistemas de Michael.

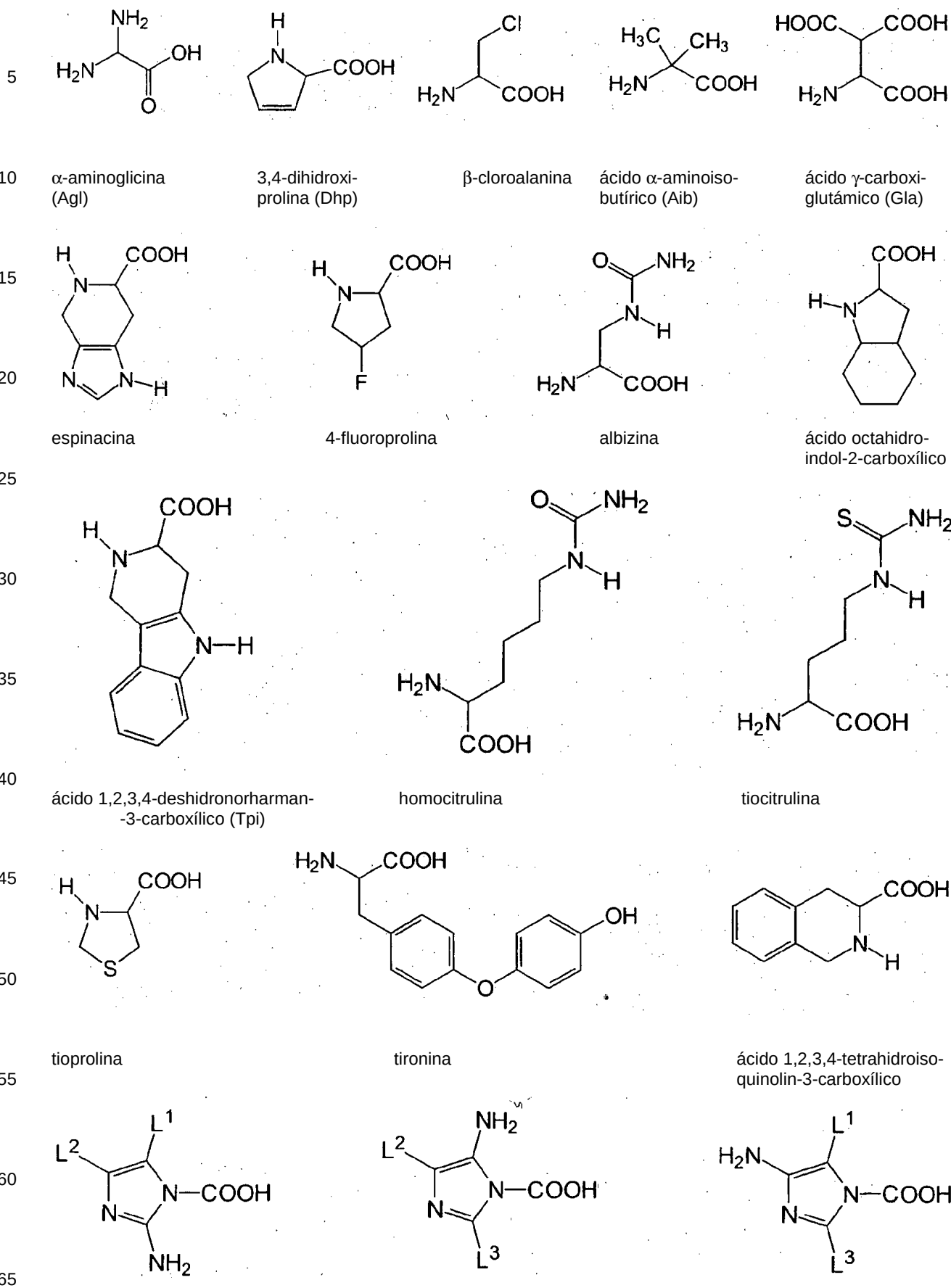
Sin embargo, por aminoácido en todos los péptidos, derivados de péptido o péptidomiméticos está presente con preferencia como máximo una olefina sustituida con aceptor o sistema de Michael.

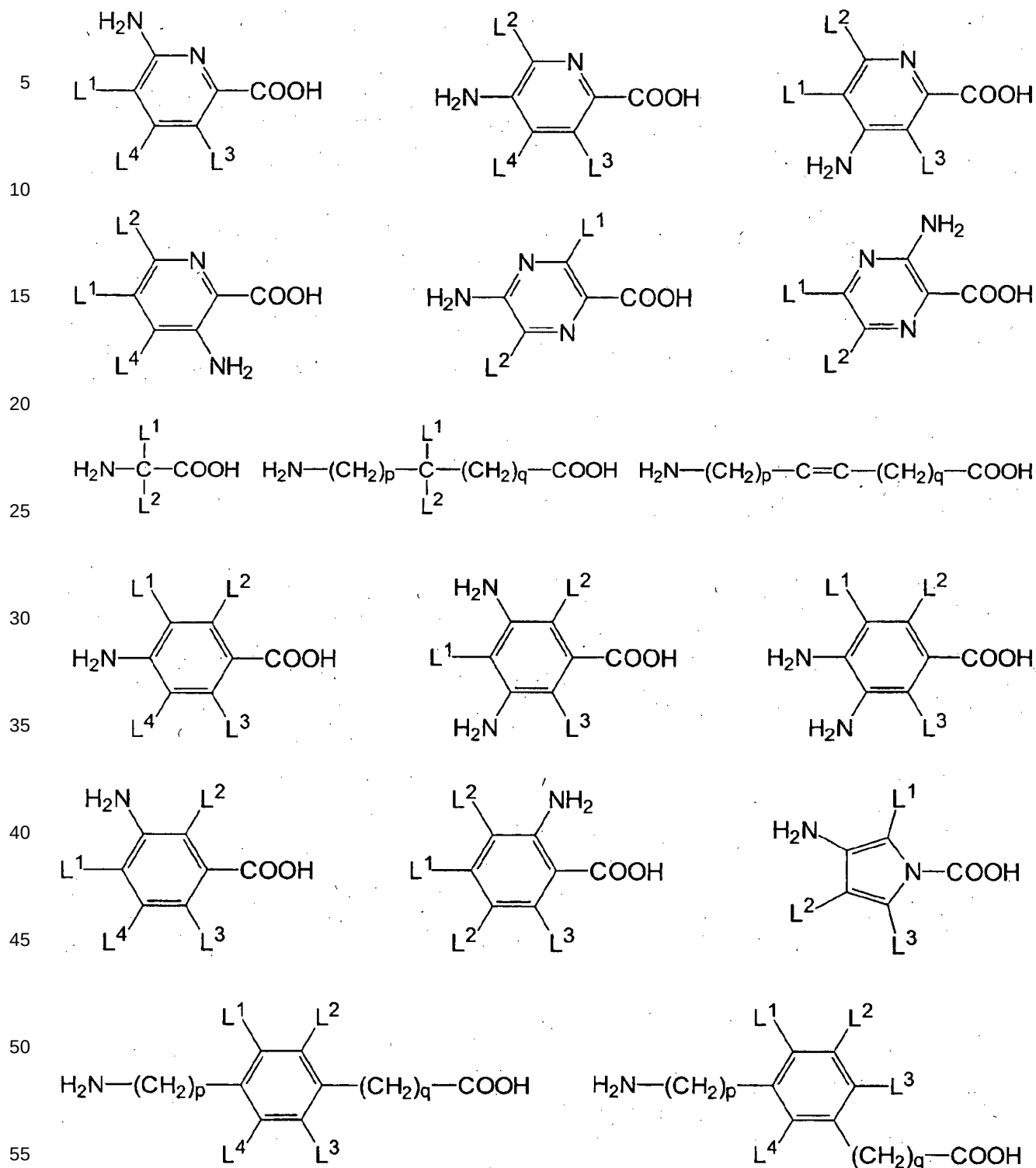
Como aminoácidos (AA, AA1, AA2, AA19, AA20) se pueden usar los aminoácidos naturales tales como, por ejemplo, alanina (Ala, A), cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E), fenilalanina (Phe, F), glicina (Gly, G), histidina (His, H), isoleucina (Ile, I), lisina (Lys, K), leucina (Leu, L), metionina (Met, M), asparagina (Asn, N), prolina (Pro, P), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), serina (Ser, S), treonina (Thr, T), valina (Val, V), triptófano (Trp, W) y tirosina (Tyr, Y) al igual que derivados de aminoácidos tales como, por ejemplo, 4-hidroxiprolina, N,N,N-trimetilisina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, O-fosfoserina, γ -carboxiglutamato, ϵ -N-acetil-lisina, ω -N-metilarginina, citrulina u ornitina.

Además de los L-aminoácidos se pueden usar también los D-aminoácidos así como combinaciones de L- y D-aminoácidos en un péptido o derivado de péptido.

Por el término "aminoácido" o "aminoácidos" se debe entender no solamente los aminoácidos naturales o derivados de los mismos, sino de forma muy general un compuesto químico que presenta al menos una función amino o al menos una función amonio y al menos una función ácido carboxílico o al menos una función carboxilato. Tales compuestos deberían o tienen que estar en disposición de formar una estructura de betaína y/o deberían o tienen que estar en disposición de configurar enlaces peptídicos o enlaces amida.

Por lo tanto, en el término "aminoácido" o "aminoácidos" se incluyen, por ejemplo, también compuestos de la fórmula



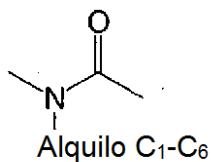


donde

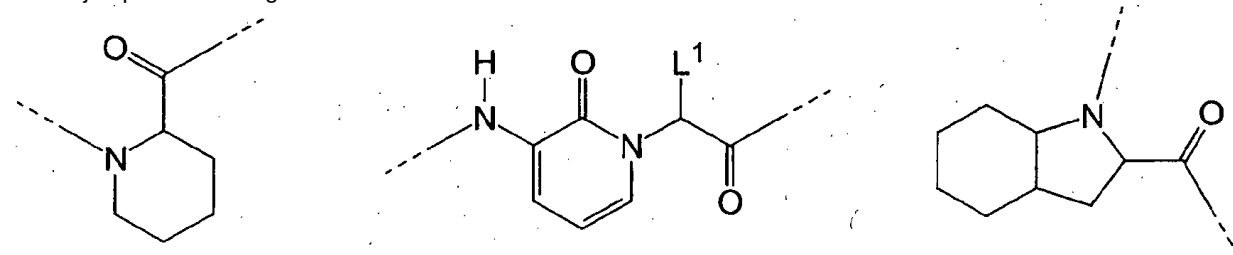
p y q significan, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3, 4, 5,

L^1, L^2, L^3, L^4 significan, independientemente entre sí, un resto de cadena lateral de un aminoácido natural o incluso un resto $-R^{57}, -R^{59}, -R^{60}, -R^{61}, -CR^{62}R^{63}R^{64}, -CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{69}, -CR^{70}R^{71}-CR^{72}R^{73}-CR^{74}R^{75}R^{76}$, donde R^{57} a R^{76} tienen los significados indicados más adelante. En una forma de realización, los restos L^1 a L^4 significan hidrógeno.

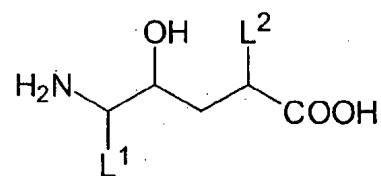
En los peptidomiméticos se sustituye preferentemente el enlace amida (-NH-CO-) por otra funcionalidad. Por ejemplo, se puede alquilar el nitrógeno de amida, de tal manera que los peptidomiméticos contienen el siguiente fragmento estructural:



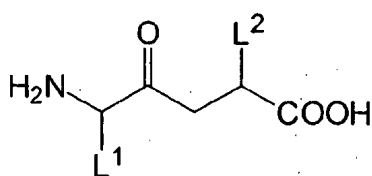
Como análogos de aminoácidos que se pueden emplear como constituyente de aminoácido en el armazón de base peptídico se tienen que mencionar, por ejemplo, aminoácidos de tiocarbonilo, β-aminoácidos, γ-aminoácidos o δ-aminoácidos, denominándose fundamentalmente los aminoácidos no proteinógenos análogos de aminoácidos. Son otros ejemplos de análogos de aminoácidos:



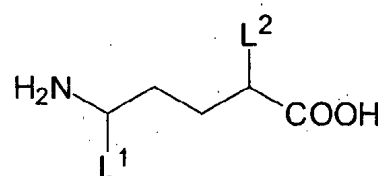
Además, los peptidomiméticos pueden contener aminoácidos de la siguiente forma, que se denominan también análogos de dipéptido:



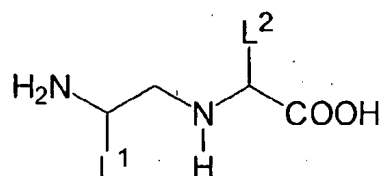
análogo de dipéptido de hidroxietileno



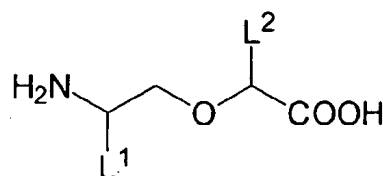
análogo de dipéptido de cetometileno



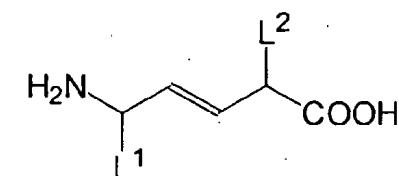
análogo de carba-dipéptido



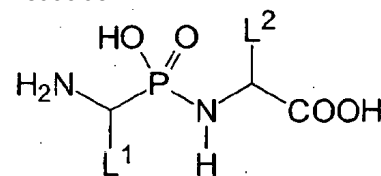
análogo de dipéptido reducido



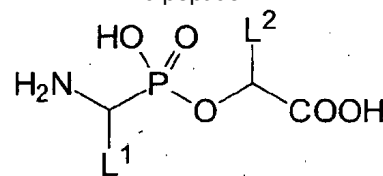
análogo de metiloxi-dipéptido



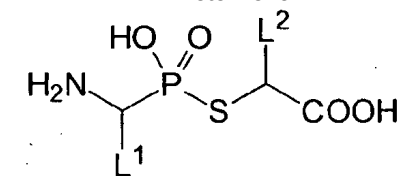
análogo de dipéptido de etenileno



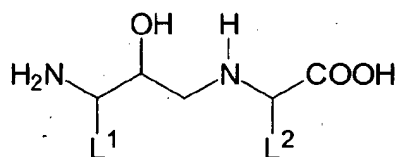
análogo de dipéptido de fosfonamida



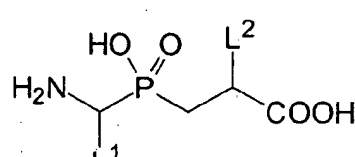
análogo de dipéptido de fosfonato



análogo de dipéptido de fosfotionato



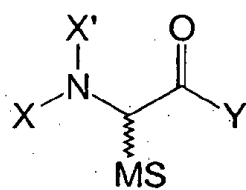
análogo de dipéptido de hidroxietilamina



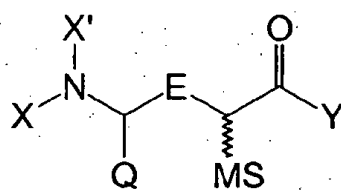
análogo de dipéptido de fosfinato

Los restos L^1 y L^2 tienen, independientemente entre sí, el significado que se ha indicado anteriormente en los "aminoácidos". Los compuestos que se han mencionado anteriormente se denominan análogos de dipéptido y en el presente documento, sin embargo, se deben contar como un aminoácido (AA). Un resto definido en el presente documento de 4 aminoácidos puede comprender, por tanto, 4 de los análogos de dipéptido que se han mencionado anteriormente y no sólo como máximo 2 de esos análogos de dipéptido, ya que un análogo de dipéptido no se tiene que contar como 2 aminoácidos, sino sólo como un aminoácido.

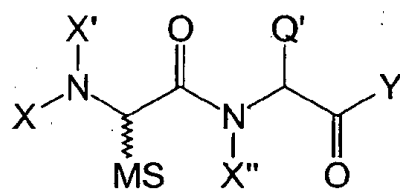
La estereoquímica en los aminoácidos naturales, los aminoácidos no naturales al igual que en los análogos de péptido o, por consiguiente, la estereoquímica en los péptidos o peptidomiméticos de acuerdo con la invención puede ser L al igual que D o R al igual S, de tal manera que las formas enantioméricas al igual que las formas diastereoméricas al igual que mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se incluyen en la definición de los péptidos, derivados de péptido y peptidomiméticos de acuerdo con la invención desvelados en el presente documento. Se prefieren péptidos de acuerdo con la invención así como el uso de los siguientes péptidos de acuerdo con la invención como inhibidores de transglutaminasa, tratándose en el caso del péptido o peptidomimético de un compuesto de la siguiente fórmula general (I), (II) o (III):



(I)



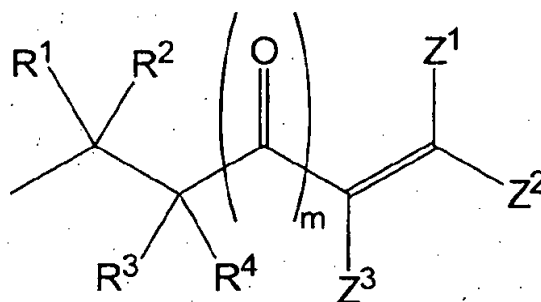
(II)



(III)

donde

MS es la olefina sustituida con aceptor, preferentemente sistema de Michael, de la siguiente estructura:



y

E significa el siguiente grupo $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-C_2H_4-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-O-$, $-CH(OH)-CH_2-NH-$, $-P(=O)(OH)-NH-$, $-P(=O)(OH)-O-$, $-P(=O)(OH)-S-P(=O)(OH)-CH_2-$, $-CH(OH)-CH_2-NH-$, $-C(=O)-NH-$, $-C(=O)-O-$ o $-C(=O)-NX''-$;

Q y Q' representan, independientemente entre sí, un resto de cadena lateral de un aminoácido natural o Q junto con X' forman un resto propilenilo o Q' junto con X'' forman un resto propilenilo;

Y significa un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquil- C_1-C_6 -amino, grupo dialquil- C_1-C_6 -amino, grupo alcoxi C_1-C_6 , grupo arilo C_6-C_{19} , grupo alquilo C_1-C_6 , grupo haloalquilo C_1-C_6 , grupo heteroarilo C_3-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{15} o Y se refiere a un resto peptídico unido a través de un enlace amida de hasta 6 aminoácidos, cuya función carbonilo C terminal lleva un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquil- C_1-C_6 -amino, grupo dialquil- C_1-C_6 -amino, grupo alcoxi C_1-C_6 , grupo alquilo C_1-C_6 , grupo haloalquilo C_1-C_6 , grupo heteroarilo C_3-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{15} o Y se refiere a un resto peptidomimético de hasta 60 átomos de carbono, preferentemente de hasta 30 átomos de carbono y

X'' se refiere a hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; y

-NXX' significa un grupo amino, $-NH-CHO$, grupo alquil- C_1-C_{10} -amino, grupo alcoxi- C_1-C_8 -carbonilamino, grupo aralquilo- C_6-C_{12} -carbonilamino, grupo dialquil- C_1-C_{10} -amino, heterociclo de nitrógeno C_2-C_6 o un grupo heteroarilo de nitrógeno C_3-C_5 o el grupo -NXX' es parte de un resto peptidomimético de hasta 60 átomos de carbono, preferentemente de hasta 30 átomos de carbono

o

X' se refiere a hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; y

X se refiere a un resto peptídico unido a través de un enlace amida de hasta 6 aminoácidos, cuyo extremo N terminal lleva un grupo amino, $-NH-CHO$, grupo alquil- C_1-C_{10} -amino, grupo alcoxi- C_1-C_8 -carbonilamino, grupo aralquilo- C_6-C_{12} -carbonilamino, grupo dialquil- C_1-C_{10} -amino, heterociclo de nitrógeno C_2-C_6 o un grupo heteroarilo de nitrógeno C_3-C_5 ; pudiendo estar sustituido cada uno de los grupos alcoxi C_1-C_6 , grupos alquilo C_1-C_6 , grupos alquil- C_1-C_{10} -amino, grupo alcoxi- C_1-C_8 -carbonilamino, grupo aralquilo- C_6-C_{12} -carbonilamino, grupos dialquil- C_1-C_{10} -amino, heterociclos de nitrógeno C_2-C_6 así como grupos heteroarilo de nitrógeno C_3-C_5 , independientemente entre sí, con hasta 5 restos seleccionados de R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 .

Los restos R¹ a R⁸⁴ así como los restos L¹, L², L³, L⁴ significan, independientemente entre sí, los siguientes grupos:

- 5 -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃,
 -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -SC₃H₇, -S-ciclo-C₃H₅, -SCH(CH₃)₂, -SC(CH₃)₃, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -OCN, -NCO,
 -SCN, -NCS, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COCN,
 -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-C₂H₅,
 -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇,
 -CONH-ciclo-C₃H₅, -CONH[CH(CH₃)₂], -CONH[C(CH₃)₃], -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂,
 10 -CON(ciclo-C₃H₅)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇,
 -NHCO-ciclo-C₃H₅, -NHCO-CH(CH₃)₂, -NHCO-C(CH₃)₃, -NHCO-OCH₃, -NHCO-OC₂H₅, -NHCO-OC₃H₇, -NH-
 CO-O-ciclo-C₃H₅, -NHCO-OCH(CH₃)₂, -NHCO-OC(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅,
 -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂,
 15 -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO-ciclo-C₃H₅, -SOCH(CH₃)₂, -SOC(CH₃)₃, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇,
 -SO₂-ciclo-C₃H₅, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂C(CH₃)₃, -SO₃H, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -SO₃C₃H₇, -SO₃-ciclo-C₃H₅,
 -SO₃CH(CH₃)₂, -SO₃C(CH₃)₃, -OCF₃, -OC₂F₅, -O-COOCH₃, -O-COOC₂H₅, -O-COOC₃H₇, -O-COO-ciclo-C₃H₅,
 -O-COOCH(CH₃)₂, -O-COOC(CH₃)₃, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NHCH₃, -NH-CO-NHC₂H₅, -NH-CO-NHC₃H₇, -NH-
 CO-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-CO-NH[CH(CH₃)₂], -NH-CO-NH[C(CH₃)₃], -NH-CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-N(C₂H₅)₂, -NH-
 CO-N(C₃H₇)₂, -NH-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CO-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-CO-N[C(CH₃)₃]₂, -NH-CS-NH₂, -NH-CS-
 20 NHCH₃, -NH-CS-NHC₂H₅, -NH-CS-NHC₃H₇, -NH-CS-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-CS-NH[CH(CH₃)₂], -NH-CS-
 NH[C(CH₃)₃], -NH-CS-N(CH₃)₂, -NH-CS-N(C₂H₅)₂, -NH-CS-N(C₃H₇)₂, -NH-CS-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CS-
 N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-CS-N[C(CH₃)₃]₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHCH₃, -NH-C(=NH)-NHC₂H₅, -NH-
 C(=NH)-NHC₃H₇, -OC₆H₄-OCH₃, -NH-C(=NH)-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-C(=NH)-NH[CH(CH₃)₂], -CF₂Cl, -NH-
 C(=NH)-NH[C(CH₃)₃], -NH-C(=NH)-N(CH₃)₂, -NH-C(=NH)-N(C₂H₅)₂, -NH-C(=NH)-N(C₃H₇)₂,
 25 -NH-C(=NH)-N(ciclo-C₃H₅)₂, -OC₆H₄-CH₃, -NH-C(=NH)-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-C(=NH)-N[C(CH₃)₃]₂, -O-CO-NH₂,
 -O-CO-NHCH₃, -O-CO-NHC₂H₅, -O-CO-NHC₃H₇, -O-CO-NH-ciclo-C₃H₅, -O-CO-NH[CH(CH₃)₂],
 -O-CO-NH[C(CH₃)₃], -O-CO-N(CH₃)₂, -O-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-N(C₃H₇)₂, -O-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂,
 -O-CO-N[CH(CH₃)₂]₂, -O-CO-N[C(CH₃)₃]₂, -O-CO-OCH₃, -O-CO-OC₂H₅, -O-CO-OC₃H₇, -O-CO-O-ciclo-C₃H₅,
 -O-CO-OCH(CH₃)₂, -O-CO-OC(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂,
 30 -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃,
 ciclo-C₈H₁₅, -Ph, -CH₂-Ph, -CPh₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅,
 -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃,
 -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₅H₁₃, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉,
 -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂,
 35 -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH=CH₂,
 -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -C₇H₁₅, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C₂H₅,
 -CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₃H₆-CH=CH₂,
 -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -CH=CH-C₃H₇, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH₃,
 -CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-C(CH₃)=CH₂,
 40 -CH₂-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-CH₃,
 -CH(CH₃)-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH(CH₃)₂, -CH=C(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)=CH-C₂H₅, -C(CH₃)=C(CH₃)₂,
 -C(CH₃)₂-CH=CH₂, -CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂,
 -C₄H₈-CH=CH₂, -C₃H₆-CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -CH=CH-C₄H₉, -C₃H₆-C(CH₃)=CH₂,
 -CH₂-CH₂-CH₂-OCH₃, -C₂H₄-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH₂NH₂,
 45 -CH(CH₃)-C₂H₄-CH=CH₂, -C₂H₄-CH=C(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-CH=CH-CH₃,
 -CH(CH₃)-CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂OH, -CH₂SH, -CH₂-CH=CH-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=C(CH₃)-C₂H₅,
 -CH₂-CH₂-CH₂NH₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH₂NH₂, -CH=CH-CH₂-CH(CH₃)₂,
 -CH=CH-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH=C(CH₃)-C₃H₇, -C(CH₃)=CH-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH₂SH,
 -CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH₂-CH₂-CH₂OH, -CH₂-C(CH₃)₂-CH=CH₂,
 50 -C(CH₃)₂-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-CH=CH-CH₃,
 -CH₂-CH₂-CH₂SH, -CH(CH₃)-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂,
 -C(CH₃)=C(CH₃)C₂H₅, -CH=CH-C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(C₂H₅)-C(CH₃)=CH₂,
 -C(CH₃)(C₂H₅)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-C(C₂H₅)=CH₂, -CH₂-C(C₃H₇)=CH₂, -CH₂-C(C₂H₅)=CH-CH₃,
 -CH(C₂H₅)-CH=CH-CH₃, -C(C₄H₉)=CH₂, -C(C₃H₇)=CH-CH₃, -C(C₂H₅)=CH-C₂H₅, -C(C₂H₅)=C(CH₃)₂,
 55 -C[C(CH₃)₃]=CH₂, -C[CH(CH₃)(C₂H₅)]=CH₂, -C[CH₂-CH(CH₃)₂]=CH₂, -C₂H₄-CH=CH-CH=CH₂, -C₆H₄-OCH₃,
 -C₆H₄-OH, -CH₂CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₄-CH=CH₂, -C≡C-CH(CH₃)-C≡CH,
 -CH₂-CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-OCH₃, -CH=CH-CH=CH-C₂H₅,
 -CH₂-CH₂-CH₂OH, -CH₂-CH₂OH, -CH₂-CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH₂-OCH₃,
 -CH(CH₃)-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-C₆H₄-OCH₃, -CH=CH-CH(CH₃)-CH=CH₂,
 60 -CH=C(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH(C≡CH)₂, -C(CH₃)=CH-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH=C(CH₃)₂,
 -CH(C≡CH)-CH₂-C≡CH, -CH=CH-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-CH=CH-CH₃, -CH₂-C₆H₄-OH,
 -C(CH₃)=CH-CH=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -CH(C≡CH)-C≡C-CH₃, -C(CH₃)=CH-C(CH₃)=CH₂,
 -C(CH₃)=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH=CH₂, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH,
 -CH₂-C≡CCH₃, -C≡C-C₂H₅, -C₃H₆-C≡CH, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -C≡C-C₃H₇, -CH(CH₃)-C≡CH,
 65 -CH₂-CH(CH₃)-C≡CH, -CH(CH₃)-C≡CH, -CH(CH₃)-C≡C-CH₃, -C₄H₈-C≡CH, -C₃H₆-C≡C-CH₃, -C₂H₄-C≡C-
 C₂H₅, -CH₂-C≡C-C₃H₇, -C≡C-C₄H₉, -C≡C-C(CH₃)₃, -C₂H₄-CH(CH₃)-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C≡CH, -CH₂-C≡C-

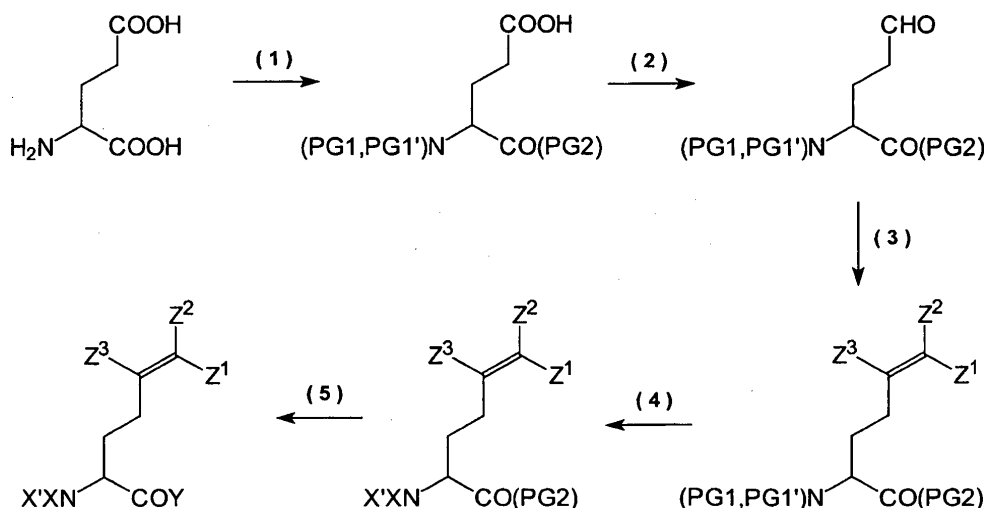
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})_2-\text{CH}_3$;

así como formas estereoisoméricas, isómeros E/Z, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos, tautómeros, anómeros, formas ceto-enólicas, formas betaína, solvatos, hidratos al igual que sales farmacológicamente compatibles de los compuestos que se han mencionado anteriormente.

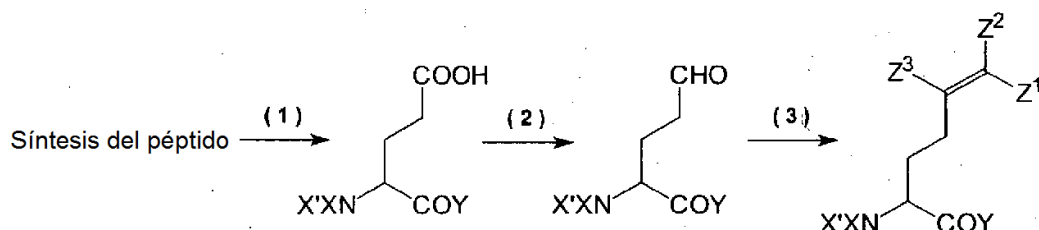
No se reivindica una protección de sustancia absoluta para los compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), donde X y X' significan hidrógeno e Y representa un grupo hidroxil así como para el compuesto H-fenilalanil-[2-(4-etoxicarbonil-3-buten)-glicil]-leucin-amida.

En particular, para los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 se prefiere que ninguno, uno, dos, tres o los cuatro restos signifiquen flúor y los restantes restos signifiquen hidrógeno.

Los compuestos de acuerdo con la invención con $m = 0$ se pueden preparar al proveer el aminoácido Glu (ácido glutámico) en el extremo C terminal y en el extremo N terminal de un grupo protector (PG1 y PG2) (1), al reducirse después la función carboxilo de la cadena lateral hasta el aldehído (2) y al traspasarse el aldehído obtenido en un doble enlace electrófilo sustituido con aceptor (3). A continuación se retiran los grupos protectores y el extremo N terminal se prolonga en caso deseado (opcionalmente) con un fragmento peptídico o peptidomimético (4). Después de la activación de la función carbonilo C terminal se puede prolongar también el extremo C terminal opcionalmente con un fragmento peptídico o peptidomimético (5). El desarrollo de síntesis sistemático está representado en el siguiente esquema.

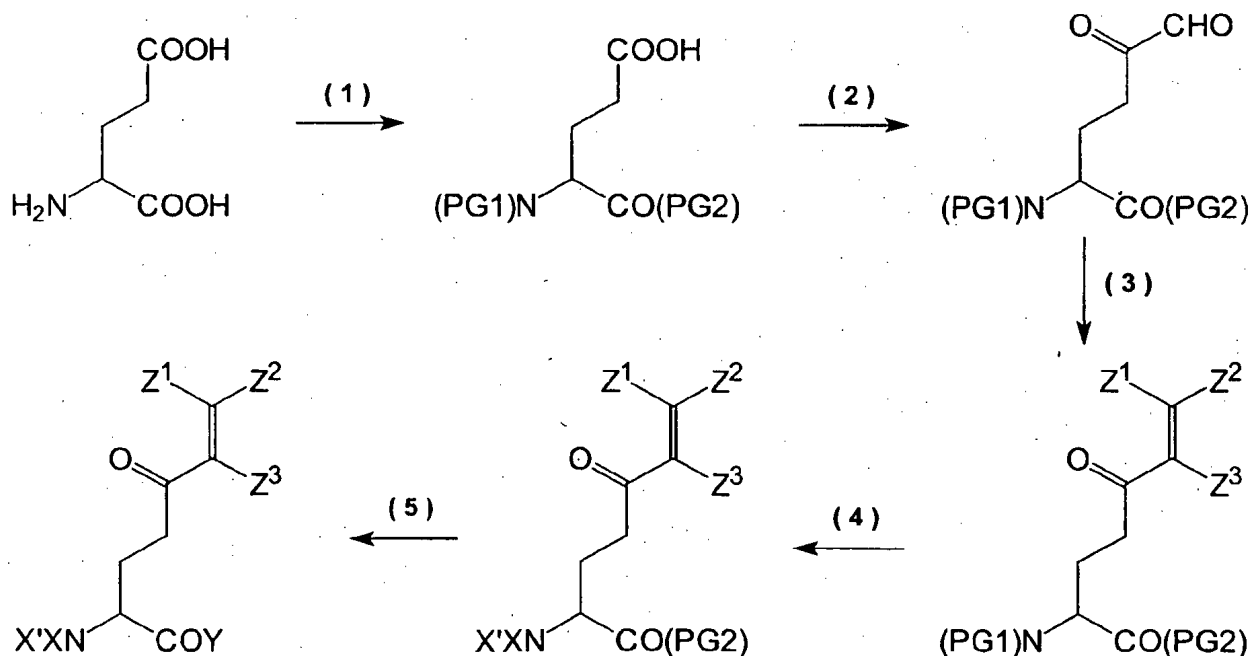


Como alternativa también se puede configurar en primer lugar el armazón de base y después generarse el doble enlace electrófilo sustituido con aceptor en la cadena lateral del ácido glutámico. Para esto se prepara un péptido o peptidomimético protegido de forma C terminal y N terminal (1), se reduce la función carboxilo de la cadena lateral del ácido glutámico hasta el aldehído (2) y el aldehído obtenido se traspasa en un doble enlace electrófilo sustituido con aceptor (3). Finalmente se puede realizar también la escisión de los grupos protectores (4).

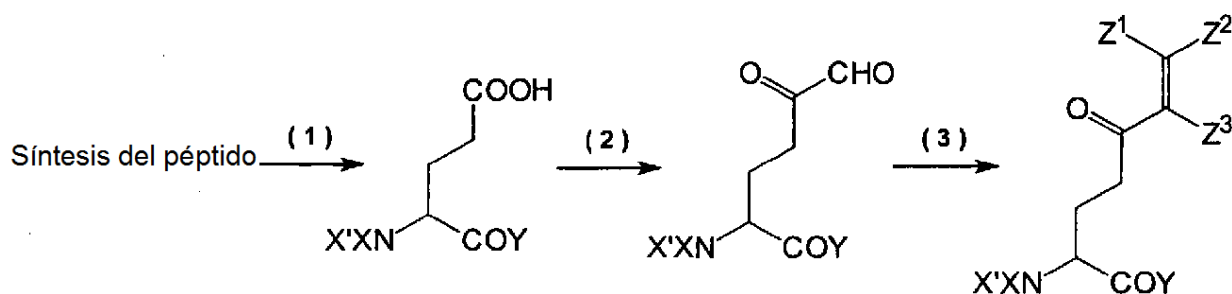


Los compuestos de acuerdo con la invención con $m = 1$ se pueden preparar al proveerse el aminoácido Glu (ácido glutámico) en el extremo C terminal y el extremo N terminal de un grupo protector (PG1 y PG2) (1), al traspasarse después la función carboxilo de la cadena lateral en un grupo diceto (2) y al traspasarse la función carbonilo terminal del grupo diceto obtenido en un doble enlace electrófilo sustituido con aceptor (3). A continuación se retiran los

grupos protectores y se prolonga el extremo N terminal en caso deseado (opcionalmente) con un fragmento peptídico o peptidomimético (4). Después de la activación de la función carbonilo C terminal se puede prolongar también el extremo C terminal opcionalmente con un fragmento peptídico o peptidomimético (5). El desarrollo de síntesis sistemático está representado en el siguiente esquema.

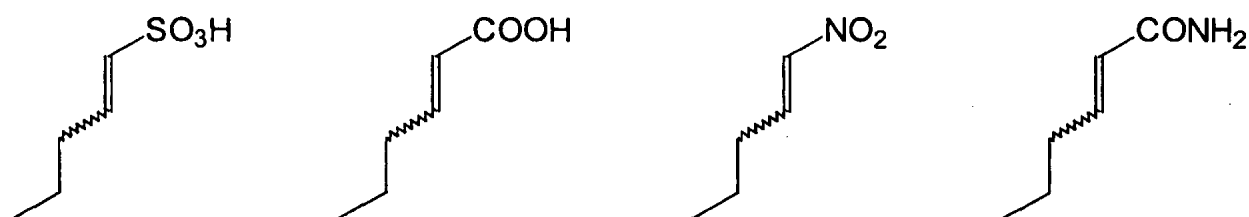


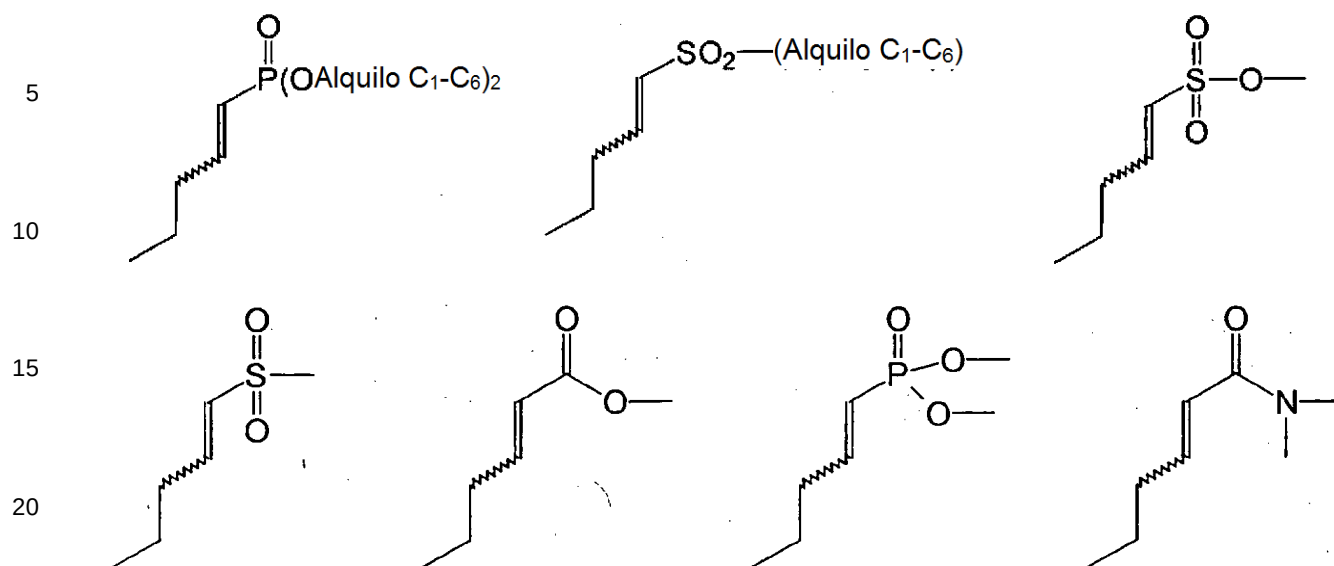
Como alternativa se puede configurar también en primer lugar el armazón de base y generarse después el doble enlace electrófilo sustituido con aceptor en la cadena lateral del ácido glutámico. Para esto se prepara un péptido o peptidomimético protegido de forma C terminal y N terminal (1), se hace reaccionar la función carboxilo de la cadena lateral del ácido glutámico hasta dar el grupo diceto (2) y se traspa la función carbonilo terminal del grupo diceto obtenido en un doble enlace electrófilo sustituido con aceptor (3). Finalmente puede realizarse también la escisión de los grupos protectores (4).



Como olefinas sustituidas con aceptor se prefieren en particular sistemas de Michael de al menos un doble enlace conjugado y una función carbonilo y en particular aquellos que se seleccionan de los tipos de sistemas de Michael que se han mencionado anteriormente.

Otras olefinas sustituidas con aceptor (MS) preferentes de acuerdo con la invención poseen la siguiente estructura:



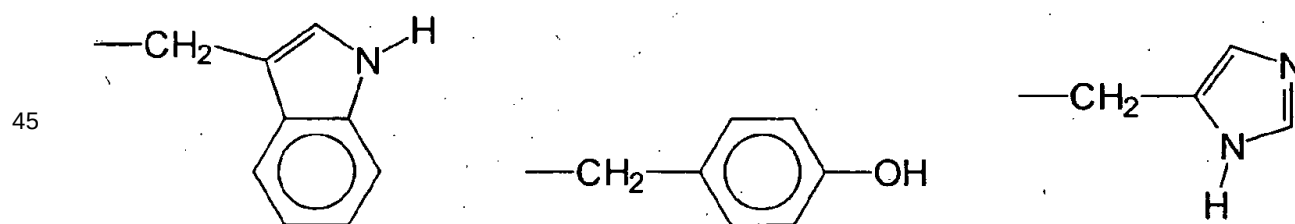


25 Los grupos sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster, amida y fosfonato con capacidad de conjugación pueden estar provistos de otros restos cualesquiera, prefiriéndose restos alquilo, restos arilo y restos alcarilo. La presencia de otros restos incluyendo hidrógeno se indica en las anteriores estructuras químicas mediante otra unión en el átomo de azufre, nitrógeno y oxígeno.

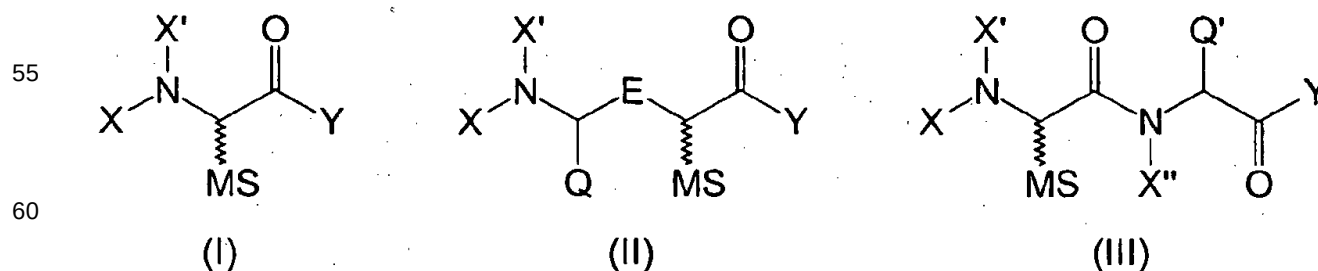
30 Los restos peptidomiméticos pueden contener heteroátomos tales como S, N, O, P así como heterociclos, carbociclos, compuestos aromáticos, compuestos heteroaromáticos al igual que grupos funcionales seleccionados de la lista de R¹ a R⁸⁴ y estar compuestos de hasta 80, preferentemente de hasta 60, más preferentemente de hasta 50 y, de forma particularmente preferente, de hasta 40 átomos de carbono.

35 En particular se prefiere que los grupos L¹ - L⁴, R⁶ - R⁷⁶ y Q, Q', Q'', Q''', Q'''' representen, independientemente entre sí, una cadena lateral de un aminoácido natural o un derivado obtenido del mismo.

40 En el caso de estas cadenas laterales particularmente preferentes se trata de: -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂- (cadena de prolina), -CH₂-Ph, -CH₂-OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂-CO-NH₂, -CH₂-CH₂-CO-NH₂, -CH₂-SH, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=NH)-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH,



55 Los péptidos o peptidomiméticos de acuerdo con la invención tienen la Fórmula general (I), (II) o (III)



comprendiendo

la Fórmula (I) al menos un aminoácido que lleva el sistema aceptor de Michael o el doble enlace sustituido con

aceptor (MS). El resto Y puede comprender una cadena de aminoácidos (resto peptídico) de 1 a 6 aminoácidos o análogos de aminoácidos, preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 1 a 3 y, de forma particularmente preferente, de 1 a 2 aminoácidos o análogos de aminoácidos. Se denominan análogos de aminoácidos también los análogos de dipéptido que se han descrito anteriormente. Si se usa al menos un análogo de aminoácido o derivado de aminoácido, entonces se obtiene el resto peptidomimético Y que puede comprender de 2 a 40 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 30, más preferentemente de 4 a 25 y, de forma particularmente preferente, de 5 a 20 átomos de carbono. Por otro lado, Y puede representar también un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquil-C₁-C₆-amino, grupo dialquil-C₁-C₆-amino, grupo alcoxi C₁-C₆, grupo ariloxi C₆-C₁₉, grupo alquilo C₁-C₆, grupo halogenoalquilo C₁-C₆, grupo heteroarilo C₃-C₁₀ o un grupo arilo C₆-C₁₅ tal como se ha definido anteriormente y, preferentemente, un grupo alcoxi C₁-C₄.

Se denominan grupo ariloxi C₆-C₁₉ preferentemente los siguientes restos: -Ph, -CL⁵L⁶-Ph, donde L⁵ y L⁶ se seleccionan, independientemente entre sí, de: -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -Ph y -CH₂-Ph.

En caso de Y se refiera a un resto peptídico, entonces el extremo C terminal del resto peptídico puede llevar también uno de los grupos que se han mencionado anteriormente.

Tal como ya se ha indicado, el término "aminoácido" tal como se usa en el presente documento comprende no sólo aminoácidos naturales, sino también derivados de aminoácidos naturales así como análogos de aminoácidos tales como los análogos de dipéptido que se han descrito anteriormente.

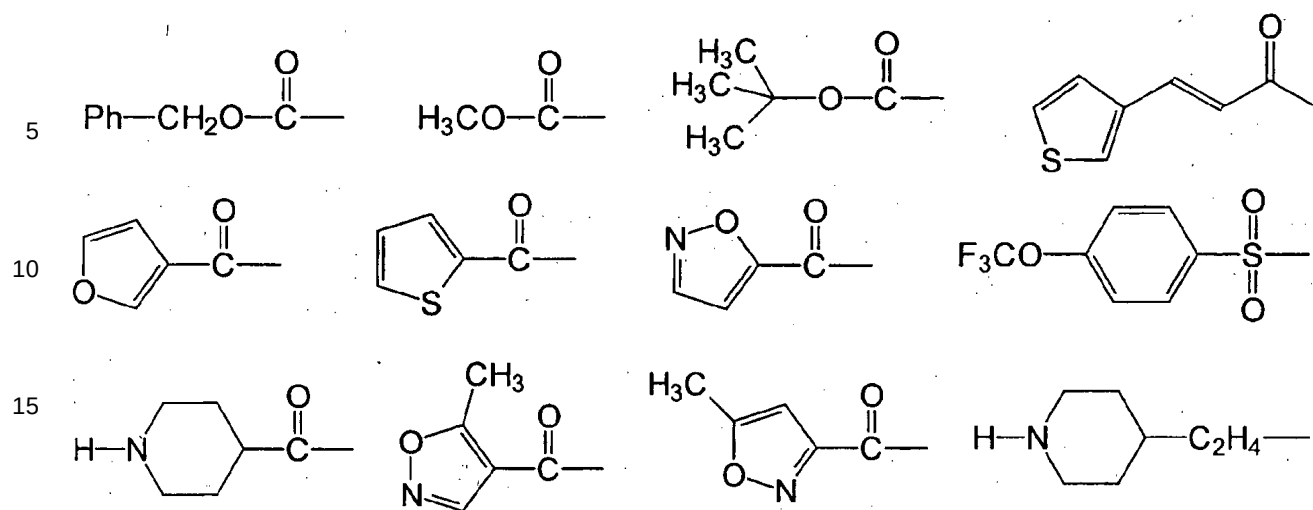
Se denominan derivados de aminoácido o análogos de aminoácido, por un lado, en particular aminoácidos naturales cuya cadena lateral se ha modificado al igual que aminoácidos con cadenas laterales no naturales tales como, por ejemplo, cadena lateral alilo o propinilo. Son otros ejemplos de cadenas laterales modificadas -CH₂-CH₂-S-(alquilo C₂-C₆), -CH₂-S-(alquilo C₁-C₆), sustitución de la cadena -CH₂-CH₂-CH₂ de prolina cíclica por una cadena -CH₂-CH₂ o cadena -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, sustitución en el resto fenilo de fenilalanina por uno o varios nucleófilos, eterificación o esterificación del grupo hidroxilo de tirosina, treonina y serina hasta dar -CH₂-O-(alquilo C₁-C₆), -CH₂-O-CO-(alquilo C₁-C₆), -CH₂-O-CO-O-(alquilo C₁-C₆), -CH₂-O-CO-NH-(alquilo C₁-C₆), -CH(CH₃)-O-(alquilo C₁-C₆), -CH(CH₃)-O-CO-(alquilo C₁-C₆), -CH(CH₃)-O-CO-O-(alquilo C₁-C₆), -CH(CH₃)-O-CO-NH-(alquilo C₁-C₆), orto-, meta- o para-CH₂-C₆H₄-O-(alquilo C₁-C₆), orto-, meta- o para-CH₂-C₆H₄-O-CO-(alquilo C₁-C₆), orto-, meta- o para-CH₂-C₆H₄-O-CO-O-(alquilo C₁-C₆), orto-, meta- o para-CH₂-C₆H₄-O-CO-NH-(alquilo C₁-C₆), sustitución en el anillo imidazol de histidina, sustitución en el anillo fenilo de triptófano o adición en el heterociclo de triptófano, reducción de asparagina o glutamina hasta dar -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, derivatización de asparagina o glutamina hasta dar -CH₂-CO-NH(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CO-NH(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CO-N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CO-N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), derivatización de lisina hasta dar -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CO-(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CO-O-(alquilo C₁-C₆), derivatización de arginina hasta dar -CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=NH)-NH(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=NH)-N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-NH(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, o ciclación del grupo guanidinio hasta dar imidazol, esterificación o reducción de ácido aspártico y ácido glutámico hasta dar -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-O-(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-O-(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-O-CO-(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-O-CO-(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-O-CO-NH(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-O-CO-NH(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-O-CO-N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-CH₂-O-CO-N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CH₂-COO(alquilo C₁-C₆), -CH₂-CH₂-COO(alquilo C₁-C₆).

Algo similar que para el grupo Y, que representa el extremo C terminal de los compuestos de acuerdo con la invención, se aplica también para el grupo -NXX', que representa el extremo N terminal de los compuestos de acuerdo con la invención.

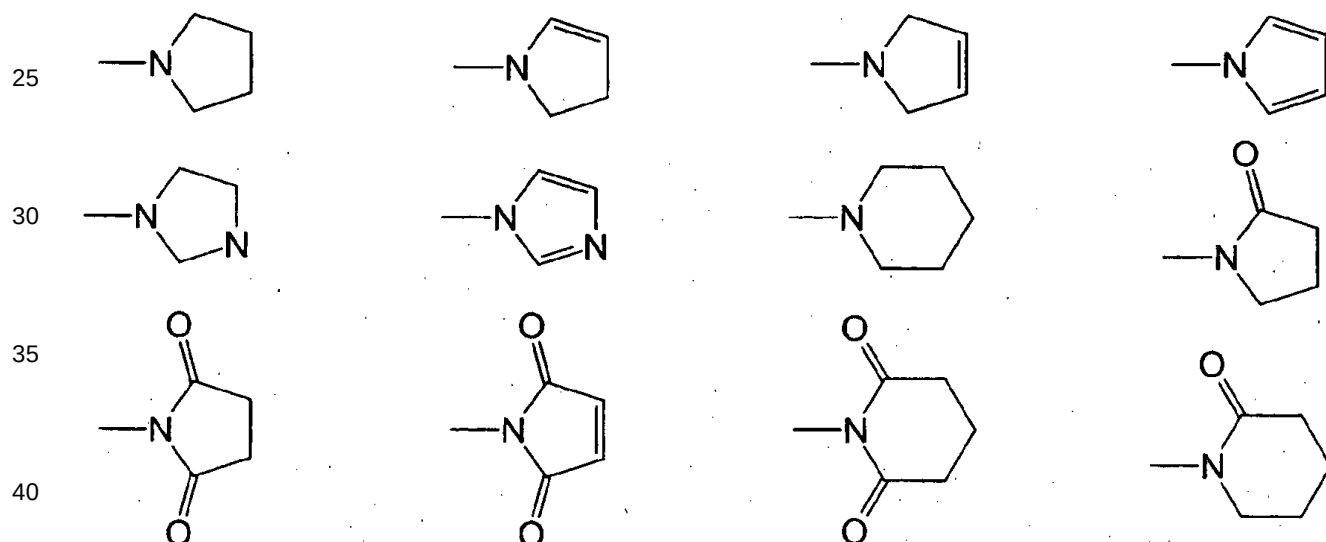
Los grupos X, X', X'', X''' y X'''' pueden representar átomos de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y el grupo -NXX' puede significar un grupo amino, grupo alquil-C₁-C₁₀-amino, grupo aralquilo-C₆-C₁₂-carbonilamino, grupo dialquil-C₁-C₁₀-amino, heterociclo de nitrógeno C₂-C₆ o un grupo heteroarilo de nitrógeno C₃-C₅, teniendo los restos el significado que se ha definido anteriormente y comprendiendo las definiciones para por ejemplo los restos alquilo C₁-C₆. Como resto C₇ se prefiere un resto heptilo, como resto C₈ un resto octilo, como resto C₉ un resto nonilo y como resto C₁₀ un resto decilo, pudiendo ser posibles también otros restos alquilo así como restos cicloalquilo y restos alquilo ramificados.

Se prefieren para el grupo -NXX' amidas al igual que grupos protectores amino tales como, por ejemplo, acetilamidas, amidas de ácido benzoico o ácidos carboxílicos que llevan heterociclos. X puede referirse además a un resto benciloxicarbonilo (Z), terc-butiloxicarbonilo (Boc), ciclopentiloxicarbonilo, etiltiocarbonilo, isopropiltiocarbonilo, benciltioscarbonilo, metiltiocarbonilo, etiltiocarbonilo, isopropilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, 2-piridiltiometilcarbonilo, hidroxietilcarbonilo, tiofen-3-carbonilo, isoxazol-5-carbonilo o ácido nicotínico.

Además se prefiere que X se refiere a los siguientes restos:



si el grupo -NXX' es un heterociclo de nitrógeno, entonces se prefieren los siguientes heterociclos de nitrógeno:

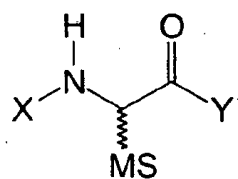


Se ha hallado, sorprendentemente, que el grupo '-NXX' no debe ser un grupo amino (-NH_2) no sustituido siempre que se encuentre en proximidad directa con respecto al sistema de Michael, es decir, cuando el grupo amino ('-NXX') y el enlazador de etileno que lleva al doble enlace electrófilo están unidos al mismo átomo de carbono de un aminoácido o de un análogo de aminoácido. Si el enlazador de etileno y el grupo amino '-NXX' se encuentran en el mismo átomo de carbono, entonces al menos uno de los restos X y X' debería ser distinto de hidrógeno y representar preferentemente un grupo alquilo o grupo acilo tal como se ha mostrado, por ejemplo, anteriormente para X.

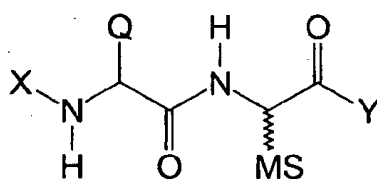
Además, el grupo -NXX' puede ser parte de un resto peptidomimético que puede estar compuesto de 2 a 30 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 40, más preferentemente de 3 a 30, aún más preferentemente de 4 a 25 y, de forma particularmente preferente, de 5 a 20 átomos de carbono. Además, X puede referirse a un resto peptídico unido a través de un enlace amida de 1 a 6 aminoácidos o análogos de aminoácidos, preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 1 a 3 y, de forma particularmente preferente, de 1 a 2 aminoácidos o análogos de aminoácidos, pudiendo llevar el extremo N de este resto peptídico o resto peptidomimético un grupo amino, -NH-CHO, grupo alquil-C₁-C₁₀-amino, grupo alquiloxi-C₁-C₈-carbonilamino, grupo aralquiloxi-C₆-C₁₂-carbonil-amino, grupo dialquil-C₁-C₁₀-amino, heterociclo de nitrógeno C₂-C₆ o un grupo heteroarilo de nitrógeno C₃-C₅, pudiendo estar sustituido cada uno de los grupos alcoxi C₁-C₆, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquil-C₁-C₁₀-amino, grupo alquiloxi-C₁-C₈-carbonilamino, grupo aralquiloxi-C₆-C₁₂-carbonilamino, grupos dialquil-C₁-C₁₀-amino, heterociclos de nitrógeno C₂-C₆ así como grupos heteroarilo de nitrógeno C₃-C₅ independientemente entre sí con hasta 5 restos seleccionados de R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴ tal como se ha definido anteriormente.

Siempre que Y y X representen restos peptídicos o restos peptidomiméticos, se prefiere un número total de los aminoácidos contenidos en X e Y de 1 a 5, más de 1 a 4, en particular de 2 a 3.

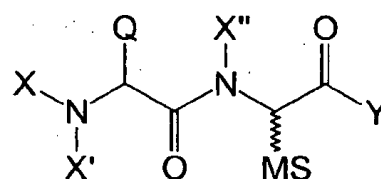
Son otras fórmulas generales preferentes para los compuestos de acuerdo con la invención:



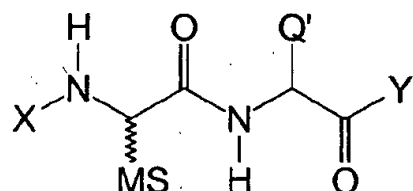
(IA)



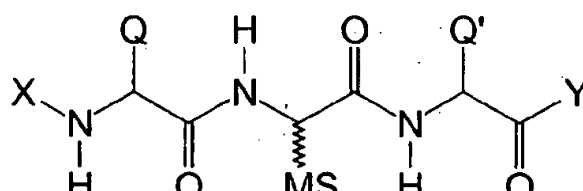
(IIA)



(IIB)



(IIC)

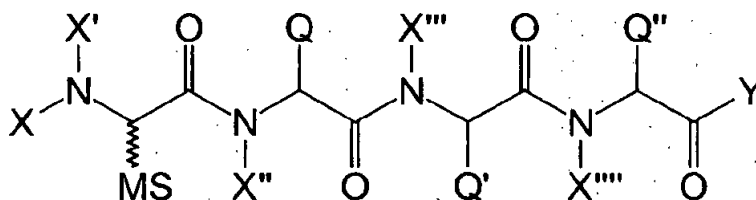


(IIIA)

donde MS, E, Q, Q', X e Y tienen el significado desvelado en el presente documento.

En una forma de realización particular, los restos de cadena lateral Q o Q', Q'', Q''' y/o Q'''' con el átomo de nitrógeno vecinal forman un anillo pirrolidina, de tal manera que en el compuesto de acuerdo con la invención está presente al menos un aminoácido prolina o un derivado de prolina o mimético de prolina. Pueden estar contenidos también dos, tres, cuatro o más aminoácidos prolina en un compuesto de acuerdo con la invención, prefiriéndose un AA como prolina.

En particular, se prefieren tri- y tetrapéptidos, de tal manera que además la presente solicitud se refiere también preferentemente a péptidos de la Fórmula general (IV) así como a tetrapéptidos derivados de los mismos.



(IV)

donde

MS es una olefina sustituida con aceptor, tal como se describe en el presente documento, y preferentemente MA es un sistema de Michael de al menos un doble enlace conjugado y una función carbonilo tal como se describe en el presente documento;

Q, Q' y Q'' representan, independientemente entre sí, un resto de cadena lateral de un aminoácido natural o Q junto con X'' forman un resto propilenilo o Q' junto con X''' forman un resto propilenilo o Q'' junto con X'''' forman un resto propilenilo;

Y significa un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquil-C₁-C₆-amino, grupo dialquil-C₁-C₆-amino, grupo alcoxi C₁-C₆, grupo arilo C₆-C₁₉, grupo alquilo C₁-C₆, grupo halogenoalquilo C₁-C₆, grupo heteroarilo C₃-C₁₀ o un grupo arilo C₆-C₁₅ o Y se refiere a un resto peptídico unido a través de un enlace amida de hasta 6 aminoácidos, cuya función carbonilo C terminal lleva un grupo hidroxilo, grupo amino, alquil-C₁-C₆-amino, grupo dialquil-C₁-C₆-amino, grupo alcoxi C₁-C₆, grupo alquilo C₁-C₆, grupo halogenoalquilo C₁-C₆, grupo heteroarilo C₃-C₁₀ o un grupo arilo C₆-C₁₅ o Y se refiere a un resto peptidomimético de hasta 60 átomos de carbono, preferentemente de hasta 30 átomos de carbono y

X'', X''', X'''' se refieren, independientemente entre sí, a hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

-NXX' significa un grupo amino, -NH-CHO, grupo alquil-C₁-C₁₀-amino, grupo alquilo-C₁-C₈-carbonilamino, grupo aralquilo-C₆-C₁₂-carbonilamino, grupo dialquil-C₁-C₁₀-amino, heterociclo de nitrógeno C₂-C₆ o un grupo heteroarilo de nitrógeno C₃-C₅ o el grupo -NXX' es parte de un resto peptidomimético de hasta 60 átomos de carbono

o

X' se refiere a hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

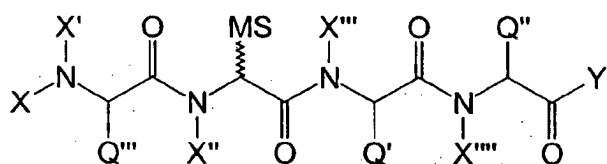
X se refiere a un resto peptídico unido a través de un enlace amida de hasta 6 aminoácidos, cuyo extremo N lleva un grupo amino, -NH-CHO, grupo alquil-C₁-C₁₀-amino, grupo alquilo-C₁-C₈-carbonilamino, grupo aralquilo-C₆-C₁₂-

carbonilamino, grupo dialquil-C₁-C₁₀-amino, heterociclo de nitrógeno C₂-C₆ o un grupo heteroarilo de nitrógeno C₃-C₅;

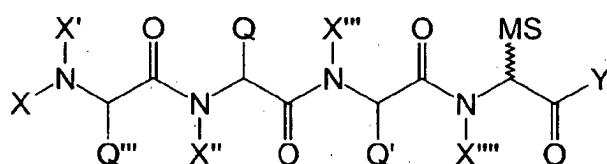
pudiendo estar sustituido cada uno de los grupos alcoxi C₁-C₆, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquil-C₁-C₁₀-amino, grupo alquiloxi-C₁-C₆-carbonilamino, grupo aralquiloxi-C₆-C₁₂-carbonilamino, grupos dialquil-C₁-C₁₀-amino, heterociclos de nitrógeno C₂-C₆ así como grupos heteroarilo de nitrógeno C₃-C₅, independientemente entre sí, con hasta 5 restos seleccionados de R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, teniendo los restos R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, independientemente entre sí, el anterior significado.

En el caso de que ni X ni Y representen un resto peptídico o resto de aminoácido (que comprende análogos de aminoácidos y restos peptidomiméticos), a partir de la Fórmula (IV) se obtienen tetrapéptidos con una estructura preferente.

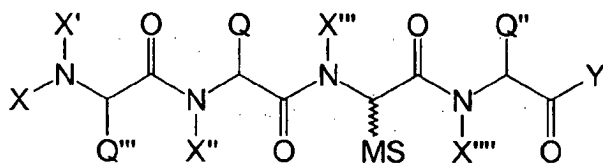
De acuerdo con la Fórmula (IV) está presente sólo una olefina sustituida con aceptor (MS) o sólo un sistema de Michael (MS), que se encuentra en posición terminal el extremo N terminal del compuesto de acuerdo con la invención. Sin embargo, pueden estar presentes también dos, tres o cuatro olefinas sustituidas con aceptor o sistemas de aceptor de Michael iguales o diferentes. Además, la olefina sustituida con aceptor o el sistema de Michael se puede encontrar también en cada uno de los otros aminoácidos como muestran las siguientes fórmulas generales IVA – IVD:



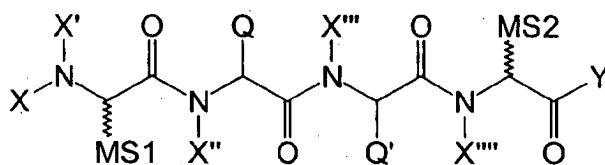
IVA



IVB



IVC



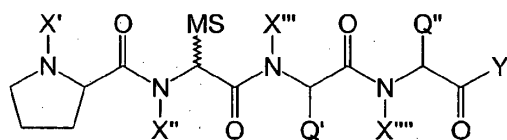
IVD

La cadena lateral Q puede configurar junto con el resto X'', el nitrógeno unido a X'' y el carbono unido a Q un anillo pirrolidina, de tal manera que los compuestos de acuerdo con la invención contienen un aminoácido prolina.

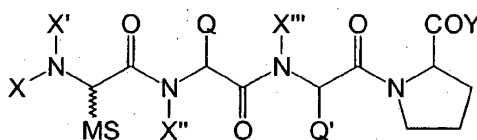
Del mismo modo, la cadena lateral Q' junto con el grupo X''' y el nitrógeno unido a X''' y el carbono unido a Q' puede configurar un anillo pirrolidina.

La cadena lateral Q'' puede configurar junto con el resto X''', el nitrógeno unido a X''' y el carbono unido a Q'' un anillo pirrolidina al igual que Q''' con el átomos de carbono quiral unido a Q''' y el grupo X así como el átomo de nitrógeno unido a X, pueden formar un resto heterociclilo.

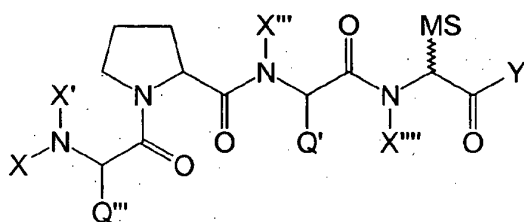
Se obtienen los siguientes tetrapéptidos VA a VD con un aminoácido prolina:



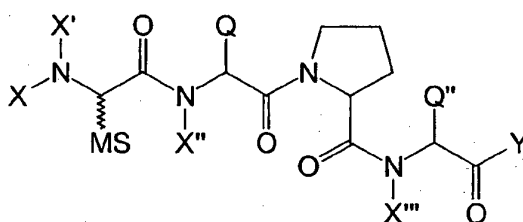
VA



VB

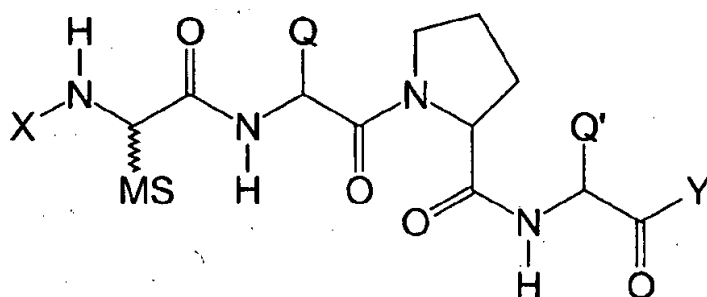


VC



VD

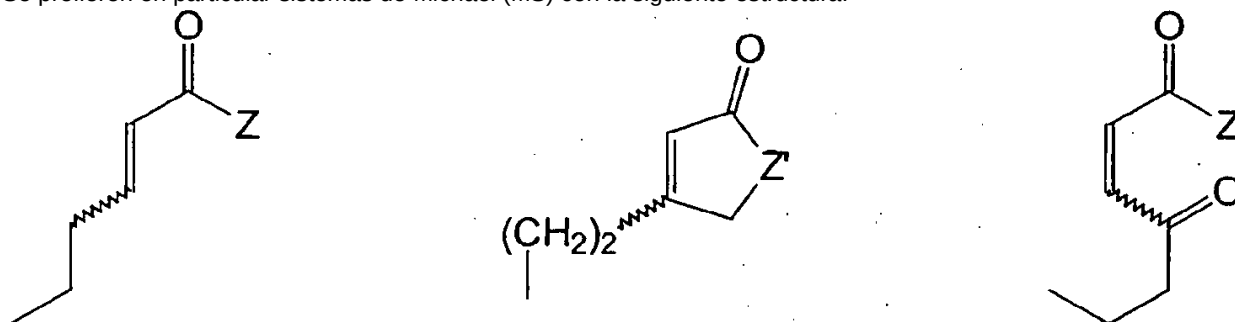
Además se prefieren en particular tetrapéptidos de la Fórmula general (V):



donde

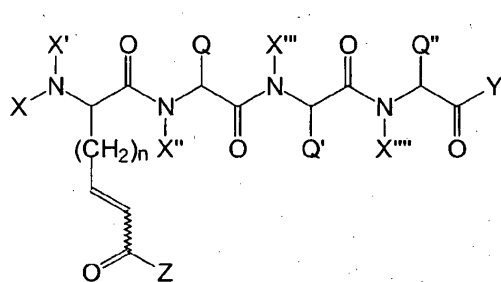
MS, Q, Q', X, X' e Y tienen el significado descrito en el presente documento.

Se prefieren en particular sistemas de Michael (MS) con la siguiente estructura:

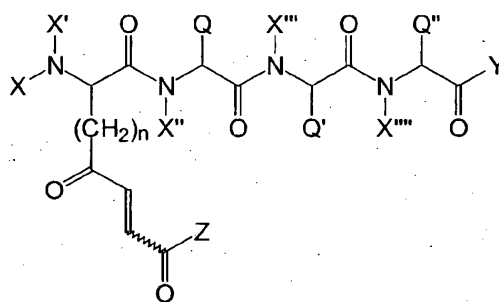


donde Z y Z' tienen el significado descrito en el presente documento.

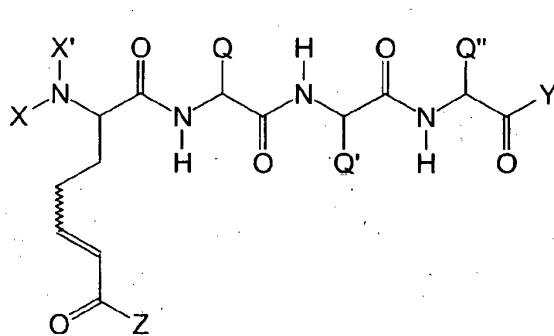
Otras estructuras preferentes son:



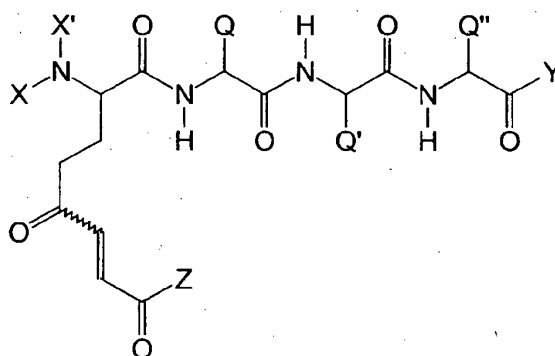
IVE



IVF



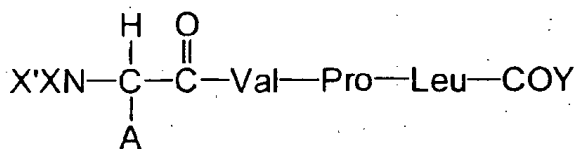
IVG



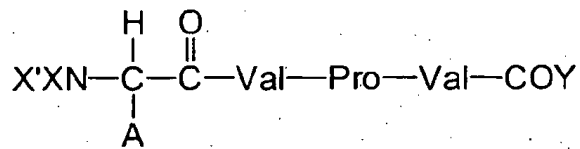
IVH

Además se prefiere que los péptidos, derivados de péptido o peptidomiméticos contengan el aminoácido glutamina, prolina, valina y/o leucina y en particular la secuencia prolina-leucina.

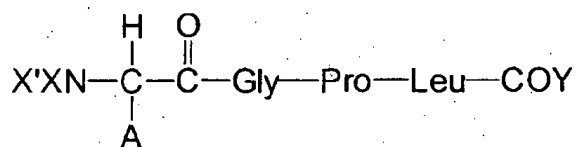
Se prefieren las siguientes subestructuras de las fórmulas generales VE a V:



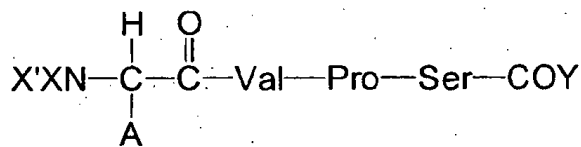
VE



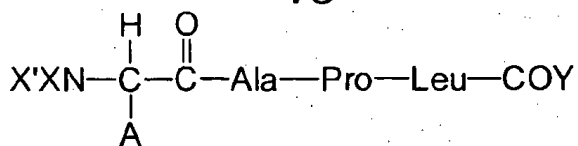
VF



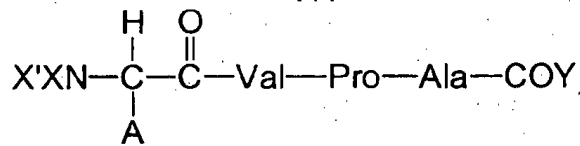
VG



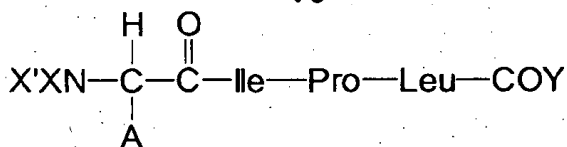
VH



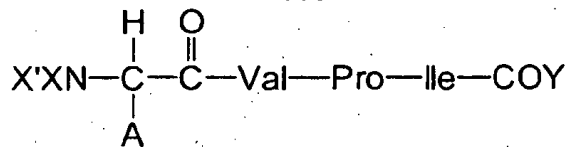
VJ



VK



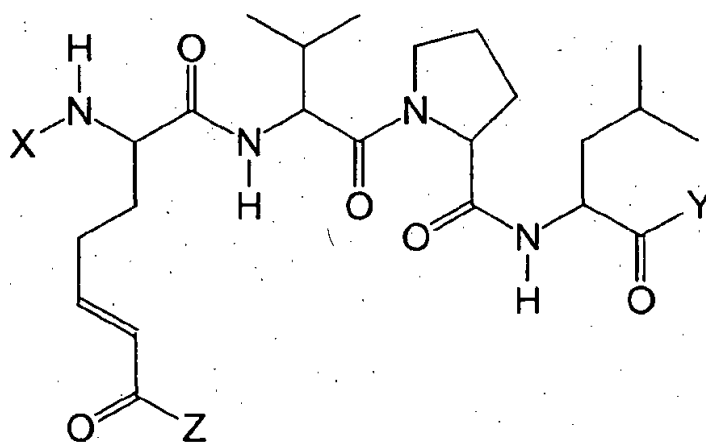
VL



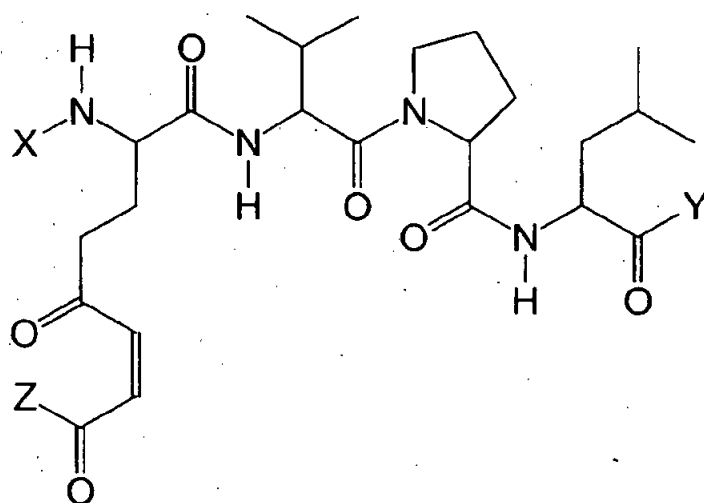
VM

Y es preferentemente un grupo hidroxilo, grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo arilo C₆-C₁₉. X' preferentemente es hidrógeno y X preferentemente es un grupo fenilo o alquilo oxycarbonilo.

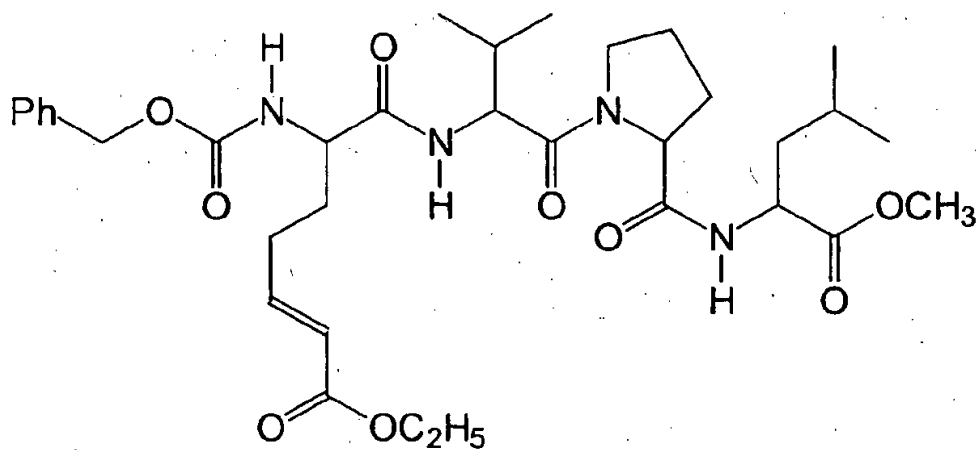
Se prefieren en particular los compuestos de las fórmulas VN y VO así como los compuestos 1 y 2:



VN

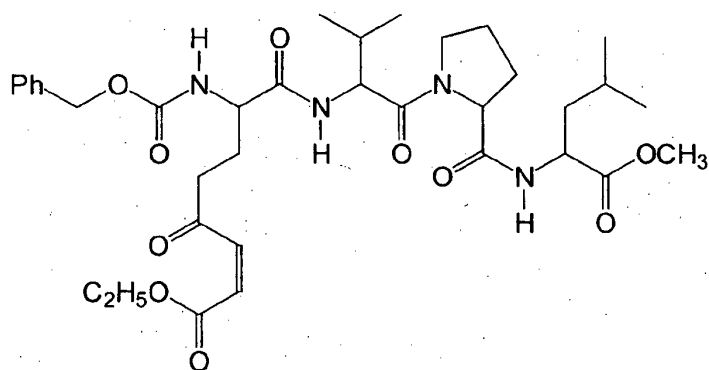


VO



Compuesto 1

N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster



Compuesto 7

N^α-acetil-L-asparaginil-[[ácido(E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutamyl-L-alaninil-L-valinmetiléster

5

Otros compuestos de acuerdo con la invención se mencionan por su nombre a continuación:

- 10 N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (compuesto 2);
N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-fenilalaninmetiléster (compuesto 3);
N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutaminil-L-prolinmetiléster (compuesto 4);
15 N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-isopentilamida (compuesto 5);
[ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinmetiléster (compuesto 6);
N^α-acetil-L-leucinil-glicinil-L-prolinil-glicinil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-serinil-L-leucinil-L-valinil-L-isoleucinil-glicinmetiléster (compuesto 8);
20 N^α-benciloxycarbonil-[[ácido L-7-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinil-leucinmetiléster (compuesto 9);
N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutaminil-L-glutamyl-L-alaninmetiléster (compuesto 10);
N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutaminil-L-glutamylmetiléster (compuesto 11);
25 N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetil-éster (compuesto 12);
N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (compuesto 13);
N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-(p-fluoro)-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (compuesto 14);
30 N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-(p-fluoro)-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (compuesto 15);
[ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico-1-etanoil]-L-valinil-L-homoprolinil-L-leucinmetiléster (compuesto 16);
35 [ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico-1-etanoil]-L-ciclohexilglicinil-L-homoprolinil-L-leucinmetiléster (compuesto 17);
[ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico-1-etanoil]-L-ciclohexilglicinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (compuesto 18);
N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolin-L-tirosinmetiléster (compuesto 19);
40 N^α-benciloxycarbonil-L-fenilalaninil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (compuesto 20);
N^α-benciloxycarbonil-L-glutaminil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-leucinil-L-prolinil-L-glutaminmetiléster (Compuesto 21);
45 N^α-acetil-[[ácido L-7-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 22);
N^α-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-[[ácido L-7-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico]-1-isopropanoil]-L-valinil-L-prolinil-leucinmetiléster (Compuesto 23);
N^α-(2-fluorobenzoil)-[[ácido L-7-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-valinil-L-4-fluoroprolinil-leucinisopropiléster (Compuesto 24).
50 N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 25);
N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-glicinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 26);
55 N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-alaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 27);
N^α-terc-butiloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 28);
N^α-tiofen-2-carbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 29);
60 N^α-furan-3-carbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 30);
N^α-isoxazol-5-carbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 31);

- N^α-(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 33);
 N^α-(trans-3-(3-tienil)acrilol)-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 34);
 5 N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 35);
 N^α-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 36);
 10 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-ciclohexilglicin-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 37);
 N^α-benciloxicarbonil-[[[(E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-homoprolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 38);
 etiléster de ácido (E)-(S)-6-benciloxicarbonilamino-6-[3-((R)-2-fenilcarbamoil-pirrolidin-1-carbonil)-fenilcarbamoil]-hex-2-enoico (Compuesto 39);
 15 isopropiléster de ácido (E)-(S)-6-benciloxicarbonilamino-6-[1-[(S)-3-carboxi-1-(3-metil-butylcarbamoil)-propil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilcarbamoil]-hex-2-enoílico (Compuesto 40);
 N^α-benciloxicarbonil-[[[(E)-(L)-2-amino-6-metansulfonil]-hex-5-enil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetil-éster (Compuesto 3.2.1);
 N^α-benciloxicarbonil-[(E)-(L)-2-amino-6-dimetilsulfamoil]-hex-5-enil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetil-éster (Compuesto 3.2.2);
 20 N^α-benciloxicarbonil-[(L)-2-amino-4-(3)-oxo-ciclopent-1-enil]-butiril-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetil-éster (Compuesto 3.2.3);
 N^α-benciloxicarbonil[(L)-2-amino-5-(2-oxo-dihidrofuran-(3E)-iliden)]-pentanoil-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 3.2.4);
 25 N^α-benciloxicarbonil-[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 3.2.5);
 N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-pentilamido]-L-glutaminil-L-asparatil-L-prolinmetiléster (Compuesto 3.2.6);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-isopropanoil]-L-(p-fluoro-fenilalaninil)-L-prolina (Compuesto 3.2.7);
 30 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-benzoil]-L-fenilalaninil-L-homoprolinil-L-leucinilamida (Compuesto 3.2.8);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-7-amino-2-oxo-oct-3-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-fenilalaninmetiléster (Compuesto 3.2.9);
 35 N^α-benciloxicarbonil-[ácido(Z)-(L)-2-amino-7-oxo-oct-5-enoico]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucin-metiléster (Compuesto 3.2.10);
 N^α-benciloxicarbonil-[ácido(Z)-(L)-2-amino-6-ciano-hex-5-enoico]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucin-metiléster (Compuesto 3.2.11);
 40 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-(octahidroindol-2-carboxil)-L-leucinilamida (Compuesto 4.1);
 N^α-(piperidinil-4-carbonil)-[[[(E)-(L)-2-amino-6-fenilsulfonil]-hex-5-enil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-1-ciclo-pentilmetil-2-oxo-2-(1H-tetrazol-5-il)-etilamida (Compuesto 4.2);
 N^α-benciloxicarbonil-[(E)-(L)-2-amino-6-benciloxisulfonil-hex-5-enil]-L-valinil-L-prolinilbencilsulfonamida (Compuesto 4.3);
 45 isopropiléster de ácido (E)-(S)-6-[(S)-1-((S)-2-etilcarbamoil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-6-(2-piperidin-4-il-etilamino)-hex-2-enoico (Compuesto 5.1);
 metiléster de ácido (S)-2-[[[(S)-1-((E)-2R,5S)-2-(4-fluorobencil)-9-metanosulfonil-5-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-4-oxo-non-8-enoil]-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico (Compuesto 5.3.b);
 50 isopropiléster de ácido (E)-(6R,9S)-9-benciloxicarbonilamino-6-[2-(2-etilcarbamoil-octahidroindol-1-il)-1-metil-2-oxoetilcarbamoil]-8-oxo-10-fenil-dec-2-enílico (Compuesto 5.4);
 piperidin-4-carbonil-[(E)-(S)-5-bencilsulfonil-1-[2-[2-((S)-2-bencilsulfonilaminocarbonil-octahidro-indol-1il)-2-oxo-etilamino]-acetil]-4-enil)-amida (Compuesto 5.6);
 (E)-5-(N'-acetil-N-carboxi-hidrazino)-[(pent-2-enoil)-1-etanolil]-L-valinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 5.7).

Los compuestos descritos en el presente documento con al menos una olefina sustituida con aceptor o al menos un sistema de Michael de un doble enlace conjugado y una función carbonilo así como los compuestos de acuerdo con la Fórmula General [A], [B], [C], [D], [E], [F], [I], [II], [III] y [IIB] son adecuados en particular para el tratamiento y la profilaxis de celiarquía así como otras enfermedades asociadas a transglutaminasas.

La celiarquía se denomina también esprue, esprue no tropical o enfermedad celiaca, enteropatía inducida por gluten, intolerancia al gluten o infantilismo intestinal. La celiarquía es una intolerancia del "gluten" que conduce a una enfermedad crónica de la mucosa del intestino delgado.

El gluten es una goma de trigo de prolamina y glutenina que aparece en muchas variedades de cereales tales como, por ejemplo, trigo, bulgur (variedad de trigo), espelta (variedad de trigo), escanda (variedad de trigo), farro (variedad de trigo), Kamet (variedad de trigo), cebada, harina de escanda, avena, centeno, triticale (cruce de trigo-centeno). Estas variedades de cereales poseen un contenido proteico de aproximadamente el 7-15 % que está compuesto en aproximadamente el 90 % de gluten. La prolamina se denomina gliadina en el trigo y secalina en el centeno, hordeína en la cebada y avenina en la avena.

A las otras enfermedades asociadas a transglutaminasas pertenecen, entre otras, fibrosis, trombosis, enfermedades neurodegenerativas, cataratas, acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo y candidosis.

Los ejemplos más importantes de enfermedades neurodegenerativas son Corea de Huntington, Parkinson (enfermedad de Parkinson) y Alzheimer (enfermedad de Alzheimer), habiéndose de mencionar sin embargo también hemiatrofia-hemiparkinson, síndrome de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia, demencia debida a SIDA, demencia senil, retinitis pigmentaria, atrofia muscular, atrofia muscular de la columna vertebral, degeneración cerebelar paraneoplásica (PCD), atrofia cerebelar, atrofia extrapiramidal, ataxia, esclerosis múltiple, facomatosis, FXTAS (síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil), denominado también síndrome de X frágil, parálisis supranuclear progresiva (PSP: *progressive supranuclear palsy*), degeneración nigroestriatal (SND), degeneración oligoponto-cerebelar (OPCD), síndrome de Shy Drager (SDS), degeneración cortico-basal, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad por cuerpos de Lewy, degeneración nigroestriatal (SND), hipotensión ortostática idiopática (IOH), atrofia multisistémicas, demencia frontotemporal, enfermedad de Lytico-Bodig (parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica), atrofia palidal progresiva, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distonía asociada a cromosoma x (enfermedad de Lubag), citopatía mitocondrial con necrosis estriatal, neuroacantocitosis, síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Wilson al igual que atrofia multisistémica (MSA), polineuropatías, enteropatías inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, inflamaciones, enfermedades reumatoides, SHDA (síndrome de hiperactividad con déficit de atención) como ejemplos de enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar mediante los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento tienen en su mayor parte propiedades tanto básicas como ácidas y se encuentran la mayoría de las veces en su estructura de betaína. Por tanto, se prefiere el empleo de sales de los péptidos, derivados de péptido y peptidomiméticos descritos en el presente documento.

Por tanto, los compuestos descritos en el presente documento de la Fórmula (I) o [A] se pueden administrar correspondientemente a la propia presente invención o en forma de una sal farmacológicamente eficaz. Ya que los compuestos de la Fórmula general [A] o (I) pueden poseer tanto propiedades básicas como propiedades ácidas, se pueden preparar según métodos habituales sales de esos compuestos.

Los ejemplos adecuados de estas sales de los compuestos de las Fórmulas [A], [B], [C], [D], [E], [F], (I), (II), (III) y (IIB) comprenden sales de adición de ácido, sales de metal alcalino así como sales con aminas. De este modo se pueden mencionar sales de metal alcalino tales como la sal de sodio, la sal de potasio, la sal de litio o la sal de magnesio, la sal de calcio, sales de alquilamino o sales de aminoácidos, por ejemplo, con aminoácidos tales como metionina, triptófano, lisina o arginina. Como ácidos que forman una sal de adición de ácido de los compuestos de las Fórmulas [A], [B], [C], [D], [E], [F], (I), (II), (III) y (IIB) se pueden mencionar los siguientes: ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido nítrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido glucónico, (ácido glicónico, ácido dextrónico), ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido tartrónico (ácido hidroximalónico, diácido hidroxipropanoico), ácido fumárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido malónico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido (o-, m-, p-) toluílico, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalensulfónico, ácido naftilaminosulfónico, ácido sulfanílico, ácido alcanforsulfónico, ácido quínico (ácido quinínico), ácido o-metil-mandélico, ácido hidrogenobencenosulfónico, ácido picríco (2,4,6-trinitrofenol), ácido adípico, ácido d-o-toliltartárico, aminoácidos tales como metionina, triptófano, arginina y en particular aminoácidos ácidos tales como ácido glutámico o ácido aspártico.

En el caso de la mayor parte de los compuestos desvelados en el presente documento se pueden generar sales también mediante adición de bases. De este modo se puede formar, por ejemplo, sales con bases inorgánicas así como orgánicas tales como, por ejemplo, NaOH, KOH, NH₄OH, hidróxido de tetraalquilamonio y similares.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula General [A], [B], [C], [D], [E], [F], (I), (II), (III), (IIB) y/o sales farmacológicamente compatibles de los mismos y al menos un soporte farmacológicamente compatible, coadyuvante, o al menos un disolvente farmacológicamente compatible.

Las composiciones farmacéuticas se pueden facilitar en forma de gotas, pulverizador bucal, pulverizador nasal, píldoras, comprimidos, comprimidos con recubierta pelicular, comprimidos estratificados, óvulos, geles, pomadas,

jarabe, polvos para inhalación, granulados, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, cápsulas, polvos o soluciones para inyección.

Además son posibles preparados de combinación con otros principios activos, administrándose el o los principios activos adicionales con al menos un compuesto desvelado en el presente documento de la Fórmula General [A], [B], [C], [D], [E], [F], (I), (II), (III) o (IIB) mezclados o en combinación. Preferentemente, los bloqueantes de la transglutaminasa se dan para respaldar la alimentación sin gluten. Naturalmente puede estar indicada una complementación con vitaminas, minerales y oligoelementos. También es razonable un respaldo de preparados enzimáticos en los que se usan, por ejemplo, prolilendopeptidasas u otras peptidasas. Además se consideran combinaciones con inhibidores de la inflamación (esteroideos y no esteroideos), con silenciadores de linfocitos T o citocinas o con anticuerpos monoclonales o zonulina.

Las composiciones farmacéuticas se emplean en particular para el tratamiento y la profilaxis de celiaquía así como otras enfermedades asociadas a transglutaminasas o causadas por transglutaminasas.

Los compuestos de la Fórmula General [A], [B], [C], [D], [E], [F], (I), (II), (III) o (IIB) se pueden administrar además en forma de sus sales farmacéuticamente activas opcionalmente mediante el uso de vehículos, coadyuvantes o diluyentes farmacéuticamente compatibles esencialmente no tóxicos. Las medicaciones se preparan en un soporte sólido o líquido convencional o diluyentes y un coadyuvante farmacéuticamente compatible convencional con una dosificación adecuada de forma conocida. Las preparaciones preferentes se encuentran en una forma que se puede administrar que es adecuada para la aplicación oral tal como, por ejemplo, píldoras, comprimidos, comprimidos con recubierta pelicular, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, depósitos y formas de liberación prolongada.

Las formulaciones farmacéuticas preferentes son comprimidos, comprimidos con recubierta pelicular, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina y cápsulas opacas. Cada composición farmacéutica contiene al menos un compuesto de la Fórmula General [A], [B], [C], [D], [E], [F], (I), (II), (III) o (IIB) y/o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos en una cantidad de 5 mg a 500 mg, preferentemente de 10 mg a 250 mg y de forma mucho más preferente en una cantidad de 10 a 100 mg por formulación.

Además, el objeto de la presente invención incluye también preparaciones farmacéuticas para aplicación oral, parenteral, dérmica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravasal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrabucal, percutánea, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, transdérmica o inhalada que adicionalmente a vehículos y diluyentes típicos contienen un compuesto de la Fórmula General [A], [B], [C], [D], [E], [F], (I), (II), (III) o (IIB) y/o una sal farmacéuticamente compatible de los mismos como un constituyente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen uno de los péptidos o peptidomiméticos desvelados en el presente documento como constituyente activo, típicamente en una mezcla con materiales de soporte adecuados, seleccionados en vista de la forma pretendida de la administración, es decir, comprimidos administrables por vía oral, cápsulas (llenas de forma sólida, llenas de forma semisólida o llenas de forma líquida), polvos, geles administrables por vía oral, elixires, granulados dispersables, jarabes, suspensiones y similares en concordancia con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en la forma de comprimidos o cápsulas, el componente de principio activo se puede combinar con un soporte inerte farmacéuticamente compatible no tóxico oral cualquiera, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Además en función de la necesidad se pueden añadir aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados también a la mezcla. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso de la composición inventiva de estos soportes inertes.

Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, alginato sódico, carboximetil-celulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes se pueden mencionar para el uso en estas formas de dosificación ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma de guar y similares. Los edulcorantes y saporíferos y conservantes también pueden estar incluidos en caso de que sea útil. Algunas de las expresiones que se han indicado anteriormente, en concreto disgregantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares se discuten con más detalle más adelante.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención se pueden formular en una forma con liberación retardada para facilitar la liberación controlada en cuanto a la velocidad de un componente o constituyente activo cualquiera o varios componentes o constituyentes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad antihistamínica y similares. Las formas de dosificación adecuadas para una liberación retardada incluyen los comprimidos estratificados que contienen capas con velocidades de degradación variables o matrices poliméricas con liberación controlada que están impregnadas con los componentes activos y que están diseñados en forma de comprimido o cápsulas que incluyen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo se puede mencionar agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes y

opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente compatible, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

Para la preparación de supositorios en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como, por ejemplo, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, tal como, por ejemplo, manteca de cacao y el constituyente activo se dispersa homogéneamente en su interior mediante agitación o mezcla similar. Entonces, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes dimensionados en forma adecuada, se deja enfriar y, por ello, solidificar.

Además están incluidas preparaciones en forma sólida que justo antes del uso se transforman en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la presente invención además se pueden administrar por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones.

El término cápsula se refiere a un recipiente o una carcasa especial que está producido a partir de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas desnaturalizadas o almidón, donde se pueden incluir los principios activos. Las cápsulas de cubierta dura típicamente son mezclas de huesos y gelatinas de piel de cerdo con una fuerza de gel relativamente alta. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades decolorantes, opacificantes, plastificantes y conservantes.

Un comprimido significa una forma de dosificación comprimida o sólida colada que contiene los constituyentes activos con diluyentes adecuados. El comprimido se puede producir mediante compresión de mezclas o granulados que se han obtenido mediante granulación en húmedo, granulación en seco o mediante compactación que son conocidos por los expertos.

Los geles orales se refieren a los constituyentes activos que están dispersados o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila.

Los polvos para composiciones se refieren a mezclas en polvo que incluyen los constituyentes activos y diluyentes adecuados que se pueden suspender en agua o zumos.

Los diluyentes adecuados son sustancias que habitualmente representan una gran parte de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares, tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyentes en la composición puede extenderse de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % en peso de toda la composición, preferentemente de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 75 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 % en peso.

El término disgregante se refiere a materiales que se añaden a la composición para respaldarla durante la ruptura (disgregación) y liberación de los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones, almidones modificados "solubles en agua fría" tales como almidón de carboximetilo sódico, gomas naturales y sintéticas tales como harina de semilla de algarrobo, karaya, guar, tragacanto y agar, derivados de celulosa, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa sódica, alginatos, tales como ácido algínico y alginato sódico, tierras arcillosas tales como bentonitas y mezclas que forman espuma. La cantidad de disgregantes en la composición se puede extender de aproximadamente 2 a aproximadamente al 20 % en peso de la composición y más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente el 10 % en peso.

Los aglutinantes caracterizan sustancias que unen o "adhieren" los polvos unos a otros y, por tanto, sirven de "adhesivos" en la formulación. Los aglutinantes añaden un almidón de cohesión que ya está disponible en los diluyentes o en el agente de fermentación. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patatas, gomas naturales tales como goma arábica, gelatina y tragacanto, derivados de algas marinas tales como ácido algínico, alginato sódico y alginato de amonio-calcio, materiales de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropil-metilcelulosa, polivinilpirrolidona y compuestos inorgánicos tales como silicato de magnesio-aluminio. La cantidad de los aglutinantes en la composición se puede extender de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20 % en peso de la composición, más preferentemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 10 % en peso y de forma aún más preferente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 6 % en peso.

Los lubricantes se refieren a una sustancia añadida a la forma de dosificación para posibilitar que el comprimido, granulado, etc. después de que se hayan comprimido, se liberen del molde de moldeo o molde de prensado mediante reducción de la fricción o el rozamiento. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales

como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio, ácido esteárico, ceras con un alto punto de fusión y lubricantes solubles en agua tales como cloruro sódico, benzoato sódico, acetato sódico, oleato sódico, polietilenglicoles y D,L-leucina. Los lubricantes se añaden habitualmente en la última etapa antes de la compresión, ya que tienen que estar presentes sobre las superficies de los granulados y entre las mismas y las partes de la prensa de comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición se puede extender de aproximadamente del 0,2 a aproximadamente el 5 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2 % en peso y más preferentemente de aproximadamente del 0,3 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso.

Los lubricantes son materiales que evitan un apelmazamiento y mejora las características de flujo de granulados, de tal manera que el flujo es liso y uniforme. Los lubricantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de lubricante en la composición se puede extender de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 % en peso de toda la composición y, preferentemente, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2 % en peso.

Los colorantes son coadyuvantes que facilitan una coloración a la composición o a la forma de dosificación. Tales coadyuvantes pueden incluir colorantes con calidad alimentaria y colorantes con calidad alimentaria que están adsorbidos sobre un agente de adsorción adecuado, tal como tierra arcillosa u óxido de aluminio. La cantidad del colorante puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 % en peso de la composición y, preferentemente, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1 % en peso.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad farmacéuticamente eficaz" de un inhibidor de transglutaminasa es la cantidad o la actividad que es eficaz para conseguir el resultado fisiológico deseado en células tratadas *in vitro* o en un paciente tratado *in vivo*. Específicamente, una cantidad farmacéuticamente eficaz es una cantidad que es suficiente para inhibir durante un cierto periodo de tiempo uno o varios de los procesos patológicos clínicamente definidos que están asociados a la transglutaminasa. La cantidad eficaz puede variar dependiendo del inhibidor específico y además depende de una diversidad de factores y estados que están relacionados con el sujeto que se debe tratar y la gravedad de la enfermedad. Cuando, por ejemplo, se debe administrar *in vivo* un inhibidor, entonces los factores tales como la edad, el peso y la salud del paciente al igual que las curvas de dosis-reacción y los datos de toxicidad que se han obtenido de estudios preclínicos en animales se encuentran entre los factores que se tienen que tener en cuenta. En caso de que el inhibidor en forma de los péptidos o peptidomiméticos descritos en el presente documento se tenga que poner en contacto *in vivo* con las células, además se desarrollarían diversos estudios *in vitro* preclínicos para determinar parámetros tales como absorción, semivida, dosis, toxicidad, etc. La determinación de una cantidad farmacéuticamente eficaz para un principio activo farmacéutico dado pertenece a las habilidades normales de un experto.

Los siguientes ejemplos deben aclarar la invención en compuestos seleccionados, sin embargo, sin limitar el alcance de protección del presente derecho de protección a estos ejemplos concretos. Para un experto es evidente que los compuestos análogos y los compuestos producidos según rutas de síntesis análogas se incluyen en el alcance de protección del presente derecho de protección.

Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra el esquema de síntesis para la preparación de derivados de ácido L-2-amino-hept-5-endicarboxílico.

La Figura 2 muestra el esquema de síntesis para una preparación alternativa de derivados de ácido L-2-amino-hept-5-endicarboxílico.

La Figura 3 muestra dos variantes de una síntesis general de compuestos de acuerdo con la invención en el Ejemplo de etiléster de ácido L-2-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico, llevándose a cabo en la variante 1 la modificación de la cadena lateral hasta dar el sistema de Michael esencial (es decir, el doble enlace sustituido con aceptor) en el ácido glutámico después de la síntesis del almacén de base en el almacén base protegido y preparándose en la variante 2 en primer lugar un constituyente aminoácido con el sistema de Michael esencial (es decir, el doble enlace sustituido con aceptor) y enlazándose este constituyente en su extremo C terminal y/o extremo N terminal a través de un enlace amida con otros aminoácidos u oligopéptidos. En la Figura 3, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados:

EWG: (grupo aceptor de electrones; elektron withdrawing group)

TBTU: tetrafluoro borato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

DIPEA: N-etildisopropilamina

TFA: ácido trifluoroacético

DMD: dimetildioxirano



- La Figura 4 muestra la preparación de inhibidores con aminoácidos no proteinógenos. HATU: hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio.
- La Figura 5 muestra la preparación de péptidos que contienen piridona.
- La Figura 6 muestra la preparación de compuestos de aceptor de Michael con doble enlace endocíclico.
- 5 La Figura 7 muestra la preparación de compuestos de aceptor de Michael de acuerdo con la invención con doble enlace exocíclico.
- La Figura 8 muestra la preparación de derivados de ácido sulfónico vinílicos de acuerdo con la invención.
- La Figura 9 muestra la síntesis en fase sólida de inhibidores de acuerdo con la invención con un resto C terminal variable. Ancla significa, por ejemplo, tritilo (X=O), 2-clorotritilo (X=O), amida de tamiz (X=NH).
- 10 La Figura 10 muestra sustitutos de grupo carbonilo y la síntesis del resto C terminal en el ejemplo de tetrazoles (10a) y sulfonamidas (10b).
- La Figura 11 muestra la síntesis convergente de inhibidores de acuerdo con la invención que contienen sustitutos de ácido carboxílico.
- La Figura 12 muestra la visión general de la reacción para la preparación del compuesto: 5.1.
- 15 La Figura 13 muestra la visión general de la reacción para la preparación de inhibidores de acuerdo con la invención con compuestos isostéricos de hidroximetileno (5.2.a) o cetometileno (5.2.b).
- La Figura 14 muestra la visión general de la reacción para la preparación de los compuestos: 5.3.a y 5.3.b.
- La Figura 15 muestra la visión general de la reacción para la preparación del compuesto: 5.4.
- La Figura 16 muestra un esquema de síntesis general para la preparación de compuestos isostéricos de hidroxietilamino de acuerdo con la invención.
- 20 La Figura 17 muestra la visión general de la reacción para la preparación del compuesto: 5.6.
- La Figura 18 muestra la visión general de la reacción para la preparación del compuesto: 5.7.
- La Figura 19 muestra los valores de medición de la densidad óptica DO₄₅₀ en el ELISA anti-TG2 con el fin de la determinación de la concentración de anticuerpos y autoanticuerpos. En el ELISA anti-TG2 se pudo medir una DO₄₅₀ de 1,285 para el control de medio. En el sobrenadante con biopsia estimulada con PT-gliadina se midió una concentración de anticuerpos claramente mayor (DO₄₅₀ = 2,144), mientras que en la biopsia preincubada con el inhibidor (1) con DO₄₅₀ = 1,401 existía sólo un ligero aumento de la concentración de autoanticuerpos.
- 25 En pacientes con celiaquía, el consumo de gliadina (proteína de cereales, por ejemplo, pan) conduce a una producción aumentada de autoanticuerpos frente a la TG2. La extinción debida en el ELISA anti-TG2 (DO₄₅₀) se correlaciona con la concentración de autoanticuerpos en la muestra. La concentración de autoanticuerpos claramente aumentada después del tratamiento con PT-gliadina muestra que el modelo de biopsia con respecto a la producción de autoanticuerpos es estimable y, por tanto, es adecuado para la evaluación de inhibidores de transglutaminasa.
- 30 El ligero aumento de la DO₄₅₀ y, por tanto, de la concentración de autoanticuerpos después de la preincubación con el inhibidor (1) muestra que los inhibidores muestran el efecto deseado en el modelo biológico. Reducen inequívocamente la estimulación de la producción de anticuerpos después del tratamiento con PT-gliadina.
- 35 La Figura 20 muestra los valores de medición en el ELISA de interferón- γ con el fin de la determinación de los valores de interferón- γ .
- 40 En la biopsia preincubada con inhibidor (1) a pesar de la estimulación después de 24 h se pudieron medir sólo 86 pg/ml de interferón- γ , después de 48 h únicamente eran 426 pg/ml.
- Con el ELISA de interferón- γ se establece la concentración en una muestra de interferón- γ .
- 45 El interferón-gamma pertenece a las denominadas citocinas principales (mensajeros) para reacciones inflamatorias. Para pacientes con celiaquía esto significa que después del consumo de proteínas de cereales se produce la citoquina principal interferón- γ . Concentraciones aumentadas de interferón-gamma conducen a la inflamación de la mucosa del intestino delgado, un síntoma fundamental de la celiaquía.
- En la Fig. 20 está representado que la incubación de las biopsias conduce a la producción de interferón- γ , teniendo una incubación más prolongada según lo esperado una mayor concentración de interferón como consecuencia. La preincubación con inhibidor de transglutaminasa (1) conduce a una espectacular reducción de la concentración de interferón- γ , tanto después de 24 como después de 48 h. Por tanto, en el modelo de biopsia se ha podido mostrar que el inhibidor de transglutaminasa (1) inhibe la producción de la citoquina principal interferón-gamma.
- 50 Junto con los datos del Ejemplo 1, por tanto, se muestra la prueba de concepto para la terapia de celiaquía con inhibidores de transglutaminasa.
- 55

Descripción general de síntesis

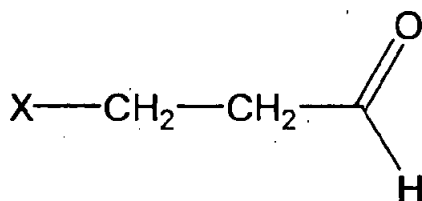
- 60 Formación del sistema de aceptor de Michael de acuerdo con la invención

Los aceptores de Michael son olefinas que se encuentran en conjugación con al menos sustituyente atrayente de electrones. Por tanto, para la estructura de tales aceptores de Michael son adecuadas todas las reacciones que generan una olefina de este tipo. A modo ejemplo pero sin limitación se mencionan para esto reacciones de alquienilación en organilos de metal, reacciones de Corey-Winter, reacciones de Horner-Wadworth-Emmons,

65

reacciones de Knoevenagel, reacciones de Wittig, reacciones de Wittig-Horner, reacciones de Julia-Lytgoe y olefinaciones de Peterson. Éstas y otras reacciones formadoras de olefinas son bien conocidas por el experto. A este respecto se prefieren en particular las reacciones en las que un aldehído reacciona con un iluro de fosforilo sustituido de forma adecuada o un fosfonato correspondiente (reacción de Wittig, reacción de Wittig-Horner, reacción de Horner-Wadworth-Emmons). Dragovich *et al* muestran la extensa aplicabilidad de este tipo de reacción para la formación de sistemas de aceptor de Michael (Dragovich *et al.*, J. Med. Chem., 1998, 41,15, 2806-2818). Los reactivos necesarios para esto están disponibles en el mercado ampliamente (por ejemplo, Sigma-Aldrich) o están descritos en la bibliografía. A continuación se da una instrucción de síntesis general para estas reacciones de olefinación de aldehídos. Más adelante están indicados ejemplos de realización concretos.

Se parte de un aldehído sustituido de forma adecuada, es decir, de un aldehído con estructura general, en la que X es un resto cualquiera:



Este aldehído se puede preparar a modo de ejemplo a partir de derivados del ácido glutámico tal como se desvela en el presente documento para el compuesto 1.4.

Un equivalente del iluro de fósforo (por ejemplo, iluro de trifenilfosfonio) se disuelve en un disolvente adecuado (por ejemplo, benceno, tolueno o DMF) y se desprotona con una base (por ejemplo, NaH, n-BuLi, NaNH₂). Después de la reacción finalizada se añade un equivalente del respectivo aldehído. Después de la reacción finalizada se retira al vacío el disolvente y la olefina obtenida se purifica mediante métodos cromatográficos.

Instrucciones generales 1:

Instrucciones de síntesis generales para compuestos con un sistema de Michael de alquiloxicarboniletenilo:

Se parte del aminoácido Glu (ácido glutámico) que se provee de grupos protectores en el extremo C terminal y en el extremo N terminal. Como grupos protectores se pueden usar grupos protectores lábiles a ácidos tales como, por ejemplo, terc-butiloxidocarbonilo, éster de terc-butilo o éster de 2-fenilisopropilo. Mediante hidruro de diisobutilaluminio se reduce la cadena lateral selectivamente hasta dar el aldehído y después se hace reaccionar con un fosforano con el fin de la generación de sistema de Michael. Después de la escisión inducida por ácido, por ejemplo, mediante ácido trifluoroacético de los grupos protectores se incluye en el extremo N terminal un resto peptídico o análogo de péptido o análogo de aminoácido o uno o dos restos alquilo. Esto se realiza preferentemente mediante un ácido carboxílico activado, por ejemplo como éster activo o anhídrido de ácido carboxílico y después el extremo C terminal se hace reaccionar con un grupo amino de un resto peptídico o un análogo de péptido o un análogo de aminoácido o se lleva a cabo una esterificación. Estas reacciones se pueden emplear de forma universal, son bien conocidas por el experto y, por tanto, se pueden añadir al aminoácido con el sistema de Michael restos peptídicos o similares a péptidos cualesquiera tanto en el extremo C terminal como en el extremo N terminal.

En lugar de generar en primer lugar en el aminoácido ácido glutámico el sistema de Michael y modificar después el extremo N terminal y entonces el extremo C terminal tal como se ha expuesto anteriormente, también se puede sintetizar en primer lugar un péptido deseado que entonces se provee de grupos protectores y después de lo cual se realiza entonces la modificación de la cadena lateral del ácido glutámico o de las cadenas laterales del ácido glutámico hasta dar el sistema de Michael o hasta dar varios sistemas de Michael. Después de la generación del o de los sistemas de Michael se pueden eliminar parcial o completamente los grupos protectores.

Instrucciones generales 2:

Instrucciones de síntesis generales para compuestos con un sistema de Michael de alquiloxicarboniletenilcarbonilo:

Se parte también del aminoácido Glu (ácido glutámico) que se provee de un grupo protector en el extremo C terminal y en el extremo N terminal y la cadena lateral se traspasa mediante diazometano y después mediante dimetildioxirano en un compuesto diceto vecinal (glioxal). Después, las cadenas laterales diceto se hacen reaccionar con un fosforano deseado con el fin de la generación del sistema de Michael. Después de la escisión inducida por ácido, por ejemplo mediante ácido trifluoroacético de los grupos protectores se incluye en el extremo N terminal un resto peptídico o análogo de péptido o análogo de aminoácido o uno o dos restos alquilo. Eso se realiza preferentemente mediante un ácido carboxílico activado, por ejemplo, como éster activo o anhídrido de ácido carboxílico y el extremo C terminal entonces se hace reaccionar con un grupo amino de un resto peptídico o un análogo de péptido o un análogo de aminoácido o se lleva a cabo una esterificación. Estas reacciones se pueden

emplear de forma universal, son bien conocidas por el experto y, por tanto, se pueden añadir al aminoácido con el sistema de Michael restos peptídicos o similares a péptido cualesquiera tanto en el extremo C terminal como en el extremo N terminal.

En lugar de generar en primer lugar en el aminoácido ácido glutámico el sistema de Michael y modificar después el extremo N terminal y entonces el extremo C terminal tal como se ha expuesto anteriormente, también se puede sintetizar en primer lugar un péptido deseado que después se provee de grupos protectores y después de lo cual se realiza entonces la modificación de la cadena lateral del ácido glutámico o de las cadenas laterales del ácido glutámico hasta dar el sistema de Michael o hasta dar varios sistemas de Michael. Después de la generación del o de los sistemas de Michael se pueden retirar parcial o completamente los grupos protectores.

Ejemplos

Método general para la inactivación de transglutaminasa tisular humana

Se reconstituyen 200 µg de transglutamina tisular humana recombinante marcada con His (His₆-rh-TG2) liofilizada mediante adición de 150 µl de agua. (Tampón resultante NaH₂PO₄ 50 mM, NaCl 150 mM, pH = 8).

Se prepara una solución madre de inhibidor 10 mM en DMSO y se diluye respectivamente con tampón (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 10 mM, DTT 5 mM, pH = 7,5) hasta veinte veces la concentración deseada en la preparación de inhibición (sin embargo mínimo dilución 1/50 resultando una concentración de DMSO del 2 %).

Se disponen 900 µl de una solución de ensayo compuesta de Tris 55,56 mM, CaCl₂ 11,11 mM, el 0,11 % de PEG₈₀₀₀, DTT 5,56 mM, metiléster de glicina 5,56 mM y Abz-APE(CAD-DNP)QEA-OH 50 µM, (número de Patente:), pH = 7,5 en una cubeta y se atempera en la celda de medición de un espectrofotómetro a 37 °C. A esta solución se añaden 50 µl de la respectiva solución de inhibidor (resultando una concentración de menos del 0,2 % de DMSO en la preparación).

Se diluyen 7 µl de la solución de transglutaminasa que se ha reconstituido anteriormente con 51 µl de tampón (Tris 50 mM, NaCl 100 mM, DTT 5 mM, pH = 7,5). 50 µl de esta solución enzimática (10 µg de His₆-rhTG2) se añaden a la solución de ensayo que contiene la respectiva concentración de inhibidor. Se incuba durante 5 min a 37 °C antes de que se inicie la medición (λ_{exc} = 313 nm y λ_{em} = 418 nm, 15 min).

La evaluación de la actividad enzimática resultante se realiza mediante la pendiente de la recta obtenida por el aumento de la fluorescencia.

Para determinar la actividad enzimática no inhibida se usan DMSO en lugar de solución de madre de inhibidor. Se determinan los valores de Cl₅₀ al representarse la actividad enzimática resultante frente al logaritmo de la concentración de inhibidor. La Cl₅₀ está definida como la concentración de inhibidor a la que resulta el 50 % de la actividad enzimática después de 5 min de preincubación.

Ejemplo de biopsia 1

Se conservaron biopsias con un diámetro de aproximadamente 2 mm después de la extracción del duodeno profundo de pacientes con celiaquía durante como máximo 30 min en PBS helada. Entonces, las biopsias individuales se transfirieron a los pocillos de una placa de cultivo celular de 24 pocillos y se recubrieron con 500 µl de medio Trowell T8.

Para la preincubación, el inhibidor de transglutaminasa (1) se añadió con una concentración final de 5 µM a las biopsias y se incubó durante 30 min a 37 °C en la estufa de incubación con gasificación con CO₂ (5 %). Después se realizó la estimulación con gliadina digerida con pepsina-tripsina (PT-gliadina) que se empleó en una concentración final de 1 mg/ml. La PT-gliadina se preparó según la instrucción de Wieser y Belitz (Wieser H y Belitz HD (1992). Z Lebenm Unters Forsch 194: 229-234). Mediante el tratamiento con las proteasas pepsina y tripsina se simula la digestión en el tracto gastrointestinal de tal manera que los péptidos de gliadina producidos se corresponden con aquellos que aparecen también en el intestino delgado después de la ingestión de proteína de cereales. Ahora se incuban las biopsias durante otras 48 h en las anteriores condiciones en la estufa de incubación.

Se preincubaron controles con medio sin inhibidor así como sin o con PT-gliadina.

Después de 48 h se extrajeron muestras de 50 µl y se analizaron con un kit de ELISA anti-TG2.

En el ELISA anti-TG2 se pudo medir una DO₄₅₀ de 1,285 para el control de medio. En el sobrenadante de la biopsia estimulada con PT-gliadina se midió una concentración claramente elevada de anticuerpos (DO₄₅₀ = 2,144), mientras que en la biopsia preincubada con el inhibidor (1) con DO₄₅₀ = 1,401 existía sólo un ligero aumento de la concentración de autoanticuerpos (véase la Fig. 19).

Ejemplo de biopsia 2

Se cultivaron y trataron biopsias tal como se ha descrito en el ejemplo de biopsia 1. Después de 24 y 48 h, de la biopsia estimulada con PT-gliadina y de la biopsia preincubada con el inhibidor (1), que después se estimuló también con PT-gliadina, se extrajeron 50 µl de muestra y se analizaron con un ELISA de interferón-γ. En la biopsia estimulada con PT-gliadina se pudo medir incluso después de 24 h un valor de interferón-γ muy elevado de 653 pg/ml que aumentó a 1177 pg/ml después de 48 h. En la biopsia preincubada con inhibidor (1), a pesar de la estimulación, después de 24 h se pudieron medir sólo 86 pg/ml de interferón-γ, después de 48 h únicamente eran 426 pg/ml (véase la Fig. 20).

Formación de las secuencias peptídicas necesarias:

Para la formación de las secuencias peptídicas no modificadas se usan procedimientos convencionales. Básicamente, para la formación de los péptidos es posible el empleo de todos los métodos conocidos en la bibliografía. (Véase para esto también: Bodanzky M, Bodanzky A., *The practice of peptide synthesis*, Springer Verlag, 1994). A modo de ejemplo se indican dos métodos que se emplean con mayor frecuencia.

1. Formación de una secuencia peptídica en solución: Función α-amino de los aminoácidos que se deben acoplar protegidos con el grupo protector terc-butiloxycarbonilo (grupo protector Boc), acoplamiento a amina libre con hexafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y N,N-diisopropilamina), escisión del grupo protector Boc mediante ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM). A continuación acoplamiento del siguiente aminoácido.

2. Formación de una secuencia peptídica en fase sólida: Partiendo de aminoácidos de partida disponibles en el mercado, unidos a un polímero de enlazador de 2-clorotritilo se acoplan correspondientemente aminoácidos protegidos con 9-fluorenilmetil (Fmoc) de la secuencia. Como reactivos se emplean además TBTU, HOBt y DIPEA. El experto conoce las condiciones de reacción. Para informaciones más exhaustivas véase por ejemplo: *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, A practical approach*, Chan, W.C., White P.D., Oxford University Press.

A continuación se indican algunos péptidos de ejemplo que se necesitan para la formación de distintos inhibidores.

L-valinil-L-prolinil-isopentilamida (5.1)

Boc-L-prolinil-isopentilamida

Se disuelven 479 mg (5,5 mmol) de isopentilamida en 5 ml de DMF. A esta solución se añade una solución de 1,06 g de Boc-prolina (5 mmol), 1,57 g de TBTU (4,9 mmol), 675 mg de HOBt (5 mmol) y 1,71 ml de DIPEA (10 mmol) en 15 ml de DMF. Después de una hora se retira al vacío el disolvente y el residuo oleoso se recoge en 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava orgánica respectivamente tres veces con respectivamente 50 ml de ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ al 10 % y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se retira al vacío el disolvente. Rendimiento: 1,38 g.

Escisión del grupo protector N^α-terc-butiloxycarbonilo

El compuesto intermedio preparado de este modo se disuelve en 25 ml de diclorometano y se añaden 25 ml de TFA. Se agita durante una hora a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y los restos de TFA se retiran mediante co-distilación con metanol y secado al alto vacío.

Boc-L-valinil-prolinil-isopentilamida

La sal de trifluoroacetato que se ha obtenido anteriormente (TFA*Pro-isopentilamida) se disuelve en DMF y se añade una solución de 1,15 g de Boc-valina (5,33 mmol), 1,6 g de TBTU (5,1 mmol), 719 mg de HOBt (5,33 mmol) y 1,88 ml de DIPEA (11 mmol) en 20 ml de DMF. Después de una hora se retira al vacío el disolvente y el residuo oleoso se recoge en 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava respectivamente tres veces con respectivamente 50 ml de ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ al 10 % y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se retira al vacío el disolvente. La escisión del grupo protector N^α-terc-butiloxycarbonilo proporciona el compuesto 5.a rendimiento: 1,75 g. IEN-EM: 284,2 [M+H]⁺

Metiléster de L-serinil-L-leucinil-L-valinil-L-isoleucinil-glicina (8.1)

El compuesto del título se forma según el método convencional que se ha mencionado anteriormente partiendo de metiléster de glicina en solución.

A modo de ejemplo se describe a continuación el primer acoplamiento. Los siguientes acoplamientos se llevan a

cabo en condiciones idénticas.

Metiléster de N^α-butiloxicarbonil-L-isoleucinil-glicina

- 5 Se disuelven 850 mg de N^α-terc-butiloxicarbonil-L-isoleucina (3,68 mmol) en 10 ml de DMF junto con 1,18 g de TBTU (3,68 mmol) y 497 mg de HOBt (3,68 mmol). Mediante adición de 1,9 ml de DIPEA (11,1 mmol) se ajusta la solución a pH ~ 11 y se mezcla la preparación de reacción con una solución de 461,4 mg de clorhidrato de metiléster de glicina (3,68 mmol) en 5 ml de DMF. A temperatura ambiente se agita durante 45 min y después se retira al vacío el disolvente. El residuo oleoso obtenido se recoge en 200 ml de acetato de etilo y se lava respectivamente tres veces con respectivamente 50 ml de ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ al 10 % y agua. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se retira al vacío el disolvente. Se obtiene un sólido incoloro.
- 10 Rendimiento: 1,08 g (97 % de valor teórico)

Escisión del grupo protector N^α-terc-butiloxicarbonilo

- 15 El péptido protegido se disuelve en diclorometano y se mezcla con el mismo volumen de ácido trifluoroacético. Después de una hora se retira al vacío disolvente. Se retiran los restos de ácido mediante codestilación con metanol varias veces. La amina libre obtenida de este modo se puede acoplar directamente con el siguiente aminoácido.

- 20 El compuesto de título (8.1) se obtiene mediante reacciones reiteradas de acoplamiento y desprotección en forma de sólido marrón claro.
IEN-EM: 502,2 [M+Na]⁺

N^α-acetil-L-leucinil-glicinil-L-prolinil-glicina (8.2)

- 25 El compuesto del título se forma mediante síntesis peptídica en fase sólida. Partiendo de éster de H-glicina-2-clorotritilo (unido a polímero) disponible en el mercado se acoplan con TBTU, HOBt y DIPEA los aminoácidos protegidos con Fmoc de la secuencia correspondientemente. Después de conocer las condiciones de reacción. Para informaciones más exhaustivas véase, por ejemplo: Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, A practical approach, Chan, W.C., White P.D., Oxford University Press.
- 30

Después de la escisión de soporte polimérico y purificación del producto en bruto obtenido mediante el lavado con éter de dietilo se obtiene el compuesto de título en forma pura.
IEN-EM: 407,2 [M+Na]⁺

- 35 A continuación se describe la síntesis de los inhibidores. Los péptidos usados a este respecto se preparan según uno de los métodos que se han descrito anteriormente a menos que se señale de otro modo.

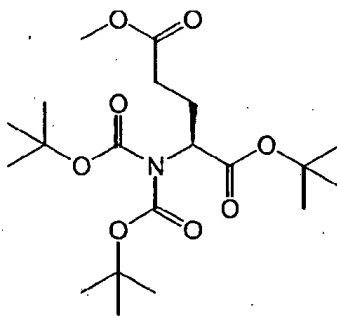
1. Preparación de derivados de ácido 6-amino-hept-2-endicarboxílico

- 40 **5-Metiléster-1-terc-butiléster de ácido N^α-terc-butiloxicarbonil-L-glutámico (1.2)**

- Se disuelven 2,3 g de 1-terc-butiléster de ácido N-terc-butiloxicarbonil-L-glutámico (7,58 mmol) en 80 ml de metanol y se añade gota a gota a temperatura ambiente una solución recién preparado de diazolmetanol (23 mmol Diazald®). Después de una hora se retira al vacío el disolvente. La purificación del compuesto se realiza mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 18,5*4 cm, DCM/MeOH = 99/1, R_f = 0,99).
Rendimiento: 1,3 g
IEN-EM: 340,2 [M+Na]⁺

5-Metiléster-1-terc-butiléster de ácido N,N-di-(terc-butiloxicarbonil)-L-glutámico (1.3)

- 50



- 60
- 65 Se disuelven 1,3 g de 5-metiléster-1-terc-butiléster de ácido N-terc-butiloxicarbonil-L-glutámico (1.2, 4,1 mmol) en 15 ml de acetonitrilo y se mezclan con 100 mg de N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP). En atmósfera de nitrógeno se

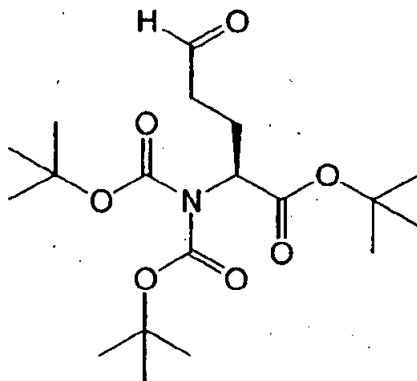
añade una solución de 1,79 g de bicarbonato de di-terc-butilo (8,2 mmol) en 7 ml de acetonitrilo. Después de agitación durante una noche se retira al vacío el disolvente y se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice.

(Columna: 33*3,5 cm, éter de petróleo/acetato de etilo = 92/8, R_f = 0,32)

Rendimiento: 1,3 g

IEN-EM: 440,3 $[M+Na]^+$

Terc-butiléster de ácido N,N-di-(terc-butiloxycarbonil)-L-2-amino-5-oxopentanoico (1.4)



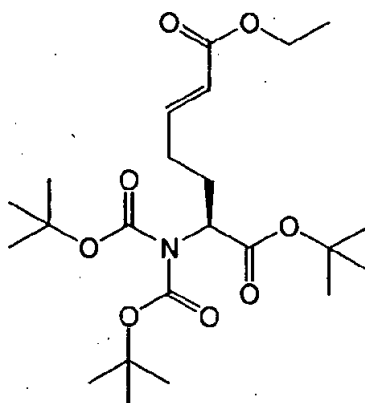
Se disuelven 1,31 g de 5-metiléster-1-terc-butiléster de ácido N,N-di-(terc-butiloxycarbonil)-L-glutámico (1.2, 3,14 mmol) en 40 ml de éter de dietilo absoluto y se enfrían a -78 °C en atmósfera de argón. A esta temperatura se añaden gota a gota lentamente 3,45 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexano). Después de la finalización de la adición se agita durante otros 15 min a -78 °C, antes de que a esta temperatura se inactive la preparación de reacción mediante adición de 1,5 ml de agua. Con intensa agitación se descongela a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite la solución opaca. El filtrado se concentra hasta sequedad y se retira el agua residual mediante codestilación con tolueno. La purificación se realiza mediante cromatografía en gel de sílice (Columna: 37*3,2 cm, éter de petróleo/acetato de etilo = 92/8 sobre 90/10)

Rendimiento: 890 mg

500-MHz-RMN de 1H -NMR-cosy ($DMSO_{d6}$): δ [ppm]=9,65 (s, 1H, H-4), 4,63 (dd, 1H, H-1, $J_{1/2a}$ = 4,8 Hz, $J_{1/2b}$ = 9,85 Hz), 2,51-2,50 (m, 1H, H-3a), 2,48-4,40 (m, 1H, H-3b), 2,27-2,20 (m, 1 H, H-2a), 1,98-1,91 (m, 1 H, H-2b), 1,44 (s, 18H, 6*CH₃(Boc)), 1,92 (s, 9H, 3*CH₃(O-tBu))

IEN-EM: 410,4 $[M+Na]^+$, 428,4 $[M+H_2O+Na]^+$

1-Etanoil-7-terc-butiléster de N,N-di-(terc-butiloxycarbonil)-{ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico} (1.5)



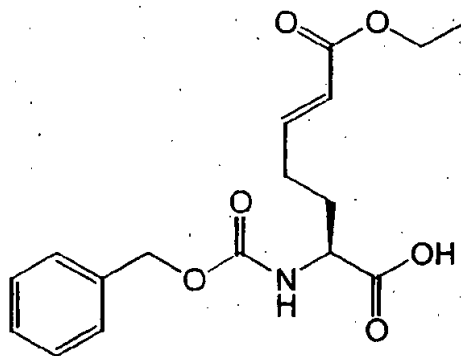
Se disponen 160 mg de 1-terc-butiléster de ácido N,N-di-(terc-butiloxycarbonil)-L-2-amino-5-oxopentanoico (1.4, 0,413 mmol) en 8 ml de benceno seco y en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añade una solución de 152 mg de (etoxycarbonilmetileno)-trifenilfosforano (0,413 mmol). Después de agitación durante una noche se retira al vacío disolvente y se purifica residuo oleoso obtenido mediante HPLC preparativa. (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

R_t : 98-103,6 min

Rendimiento: 80 mg

EIN-EM: 480,3 $[M+Na]^+$

1-Etiléster de N^α-benciloxycarbonil-{ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico} (1.7)



Se disuelven 80 mg de 1-etanol-7-terc-butiléster de N,N-di-(terc-butiloxicarbonil)-{ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico} (1.5, 0,175 mmol) en 5 ml de diclorometano y se enfrían a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añaden lentamente 5 ml de TFA. Después de dos horas de agitación esta temperatura se retira al vacío el disolvente. El residuo marrón obtenido (1-etiléster de ácido L-6-amino-hept-2-endicarboxílico, 1.6) se libera del restante TFA al alto vacío. Se obtiene 64 mg de sólido marrón (116 % en relación con la sal de TFA).

El producto obtenido de este modo se continúa haciendo reaccionar directamente al añadirse a una solución de 65,4 mg de N-(benciloxi-carbonil)succinimida (0,262 mmol) en 4 ml de DMF. En atmósfera de nitrógeno se añade DIPEA, de tal manera que el valor de pH se encuentra de aproximadamente 6. Después de una hora se concentra hasta la sequedad la solución clara obtenida al vacío y se purifica residuo sólido mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

R_t: 64,0-66,5 min

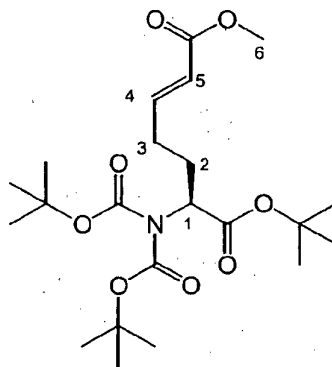
Rendimiento: 64 mg

500-MHz-RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 7,62 (d, 1H, NH), 7,37-7,30 (m, 5H, H de arilo), 6,87 (dt, 1H, H-4, J_{4/3} = 6,9

Hz J_{4/5} = 15,6 Hz), 5,84 (d, 1H, H-5, J_{5/4} = 15,6 Hz), 5,02 (s, 2H, CH₂ bencilico), 4,11 (q, 2H, H-6_a, H-6_b, J_{6/7} = 7,1Hz), 4,08-4,00 (m, 1H, H-1), 2,30-2,23 (m, 2H, H-3_a, H-3_b), 1,90-1,80 (m, 1 H, H-2_a, H-2_b), 1,20 (t, 3H, CH₃-7)

EIN-EM: 358,2 [M+Na]⁺

1-Metanoil-7-terc-butiléster de N,N-di-(terc-butiloxicarbonil)-{ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico} (1.8)



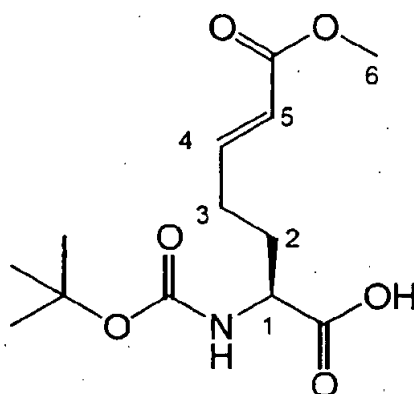
Se disponen 445 mg de 1-terc-butiléster de ácido N,N-di-(terc-butiloxicarbonil)-L-2-amino-5-oxopentanoico (1.4, 1,15 mmol) en 20 ml de benceno seco y en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añade una solución de 385 mg de (metoxicarbonilmetilen)-trifenilfosforano (1,15 mmol). Después de agitación durante una noche se retira al vacío el disolvente y el residuo oleoso obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. (Columna: 29*2,4 cm, éter de petróleo/acetato de etilo = 99,5/0,5).

Rendimiento: 424 mg

500-MHz-RMN de ¹H-NMR-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 6,66 (dt, 1H, H-4, J_{4/3} = 6,8 Hz J_{4/5} = 15,9 Hz), 5,64 (d, 1 H, H-5, J_{5/4} = 15,9 Hz), 4,45-4,2 (m, 1H, H-1), 3,44 (s, 3H, CH₃-6), 2,01-1,95 (m, 2-H, H-3_a, H-3_b), 1,95-1,86 (m, 1H, H-2_a), 1,78-1,67 (m, 1H, H-2_b), 1,24 (s, 18H, 6*CH₃(Boc)),

EIN-EM: 466,3 [M+Na]⁺

1-Etiléster de N^α-terc-butiloxicarbonil-{ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico} (1.9)



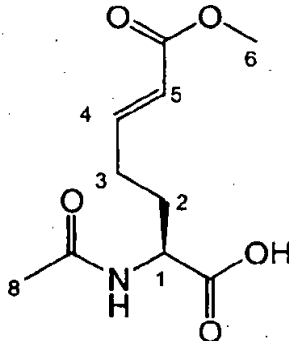
Se disuelven 50 mg de 1-metanoil-7-terc-butiléster de N,N-di-(terc-butiloxycarbonil)-{ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico} (1.8, 0,11 mmol) en 5 ml de diclorometano y se enfrían a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A esta temperatura se añaden 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitan dos horas a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y el residuo verdoso obtenido (*1-metil-éster de ácido L-6-amino-hept-2-endicarboxílico*) se codestila varias veces con metanol para retirar el restante TFA. Se obtienen 88 mg de la sal de trifluoroacetato (139 % del valor teórico). El residuo oleoso se recoge en 4 ml de DMF y se mezcla con 36 mg de Boc-OSu (1,65 mmol). Mediante adición de DIPEA se ajusta el valor de pH a aproximadamente 6. Después de agitación a temperatura ambiente durante una noche se retira al vacío el disolvente y se obtiene el producto en forma pura mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

R_t: 53,5-56,5 min

Rendimiento: 23 mg

EIN-EM: 310,1 [M+Na]⁺

1-Metiléster de N^α-acetil-{ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico} (1.10)



Como se describe en 1,9 en primer lugar se prepara *1-metiléster de ácido L-6-amino-hept-2-endicarboxílico*, (0,1 mmol). El producto intermedio se recoge en 10 ml de DMF y en atmósfera de nitrógeno se añade una solución de 68 mg de pentafluorofenilacetato (0,3 mmol) en 4 ml de DMF. A temperatura ambiente se agita durante una noche antes de que se retire al vacío disolvente. El producto puro se obtiene mediante HPLC preparativa.

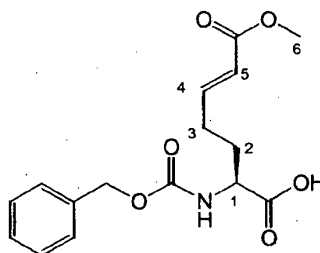
(Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

R_t: 54,6-56,8 min

Rendimiento: 19 mg

EIN-EM: 252,1 [M+Na]⁺

1-Metiléster de N^α-benciloxycarbonil-{ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico} (1.11)



Como se describe en 1.10 se prepara 1-metiléster de ácido L-6-amino-hept-2-endicarboxílico*TFA (0,2 mmol). El producto intermedio se recoge en 20 ml de DMF y se añade en atmósfera de nitrógeno una solución de 75 mg de N-(benciloxicarbonil)-succinimida (0,3 mmol) en 7 ml de DMF. A temperatura ambiente se agita durante una noche antes de que se retire al vacío el disolvente. El producto puro se obtiene mediante HPLC preparativa. (Synergie Max,

4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

R_t:38,4-42,4 min

Rendimiento: 25 mg

EIN-EM: 344,1 [M+Na]⁺

1-Terc-butiléster-5-metiléster de ácido L-2-(4-cloro-butirilamino)-pentanodicarboxílico (1.12)

Se disuelven 933 mg de clorhidrato de 5-metiléster-1-terc-butiléster de ácido L-glutámico (3,68 mmol) en 20 ml de diclorometano_{abs} y se enfrían a 0 °C después de la adición de 1,28 ml de DIPEA (7,5 mmol). A esta solución se añaden 518,5 mg de cloruro de ácido 4-clorobutírico. Se agita durante una noche mientras que se calienta la preparación gradualmente a temperatura ambiente. La solución se diluye con diclorometano a 100 ml y se lava con ácido cítrico 10 % así como solución saturada de NaCl (respectivamente tres veces). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se retira al vacío el disolvente. Se obtiene el producto en forma pura como aceite incoloro.

Rendimiento: 1,15 g

EIN-EM: 344,1 [M+Na]⁺

1-Terc-butiléster-5-metiléster de ácido L-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-pentanodicarboxílico (1.13)

Se disuelven 1,15 g de 1-terc-butiléster-5-metiléster de ácido 2-(4-cloro-butirilamino)-pentanodicarboxílico (1.12, 3,58 mmol) en 10 ml de DMF. En atmósfera de argón se enfría a 0 °C y se añaden 173 mg de hidruro sódico (el 60 % sobre aceite mineral). Después de 15 min se retira el baño de hielo y se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se retira el disolvente al alto vacío y se recoge el residuo en 200 ml de acetato de etilo. Después del lavado con HCl 1 N, NaHCO₃ al 10 % y solución saturada de NaCl se seca sobre Na₂SO₄ y se retira de nuevo al vacío el disolvente. Se obtiene el producto puro en forma de aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 908 mg

EIN-EM: 308,3 [M+Na]⁺, 252,3 [M-t-Bu+Na]⁺

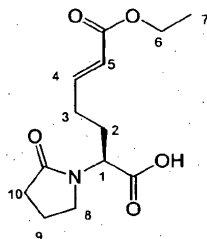
1-Etiléster de ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-hept-2-endicarboxílico (1.14)

Se disuelven 100 mg de 1-terc-butiléster-5-metiléster de ácido 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-pentanodicarboxílico (1.13, 0,35 mmol) en 10 ml de éster de dietilo_{abs} y se enfrían a -78 °C en atmósfera de argón. A esta temperatura se añaden gota a gota lentamente 0,385 ml de una solución unipolar de hidruro de diisobutilaluminio. Después de 30 min se inactiva la preparación mediante adición de 1 ml de agua y a continuación se descongela a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtra a través de gel de sílice, se vuelve a lavar dos veces con éter de dietilo y se concentran las fases orgánicas combinadas.

Rendimiento: 83 mg

EIN-EM: 278,2 [M+Na]⁺

1-Etiléster de ácido (L)-(E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico (1.15)



Se disuelven 70 mg de 1-etiléster de ácido (E)-6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)hept-2-endicarboxílico (1.14, 0,27 mmol) en 5 ml sobre tamiz molecular (4 Å) en benceno seco. En atmósfera de nitrógeno se añade una solución de 95 mg de carboximetil-trifenilfosforano y se agita durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y se recoge el residuo oleoso obtenido en 10 ml de diclorometano y se mezcla con 10 ml de ácido trifluoroacético. Después de una hora se retira al vacío el disolvente y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. (Columna: 21x1,2 cm, éter de petróleo/acetato de etilo: 8/2).

EIN-EM: 292,1 [M+Na]⁺,

Estrategia alternativa de grupos protectores para la preparación de ácido 6-amino-hept-2-endicarboxílico

Para posibilitar una estrategia de grupos protectores ortogonal se puede seguir la siguiente vía: un derivado protegido en el nitrógeno de ácido glutámico, por ejemplo Z-Glu(OMe)-OH, se disuelve en diclorometano y después

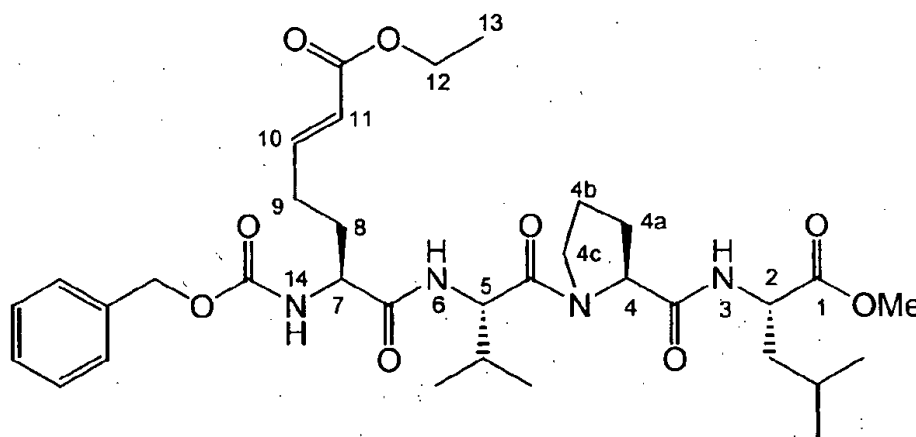
de la adición de 2-fenilisopropanol y N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMPA) se mezcla con 1,5 equivalentes de dicitlohexilcarbodiimida. Después de agitación a temperatura ambiente durante una noche se elimina mediante filtración del sólido precipitado y el producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtiene el producto (Z-Glu(OMe)-O*i*PrPh) en forma pura.

Como se describe en 1.3, Z-Glu(OMe)-*i*PrPh se protege en el nitrógeno mediante un grupo protector de terc-butiloxicarbonilo y se reduce el producto hasta el aldehído Z,Boc-Glu(H)-*i*PrPh tal como se describe en 1.4. La reacción hasta dar la olefina en las condiciones de la reacción de Wittig se lleva a cabo como se describe a modo de ejemplo en 1.8 antes de que mediante tratamiento con 1 % de TFA en diclorometano se pueda conseguir la escisión del grupo protector carboxilo junto con uno de los dos grupos protectores amino. Por esta vía se obtienen directamente compuestos tales como 1.7 o 1.8, dependiendo de la selección del reactivo de Wittig, que quedan accesibles a otras reacciones tales como, el acoplamiento a una amina (Figura 2). En 3.6 se describe un ejemplo de realización.

2. Preparación de inhibidores con entorno peptídico del grupo farmacóforo

Una forma de realización preferente de inhibidores de acuerdo con la invención es una secuencia peptídica de α -aminoácidos proteinógenos en los que en una posición adecuada se introduce un grupo farmacóforo de acuerdo con la invención. A continuación se describe una serie de tales inhibidores peptídicos.

N^α-Benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 1)



Se disuelven 15 mg de N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etiléster (1.7, 44,7 μ mol) junto con HATU en 5 ml de DMF. A esta solución se añaden 22,8 μ l de DIPEA (134,2 μ l) y la solución amarilla obtenida se añade inmediatamente a una solución de 20,4 mg (44,7 μ mol) de la sal de trifluoroacetato de L-valinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (preparado según el método 1). El valor del pH (medido con una varilla indicadora humedecida) se ajusta en 9. Para esto se necesitan 44,7 μ moles de DIPEA adicional. Después de diez minutos se retira al vacío el disolvente y se purifica el residuo marrón oleoso mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

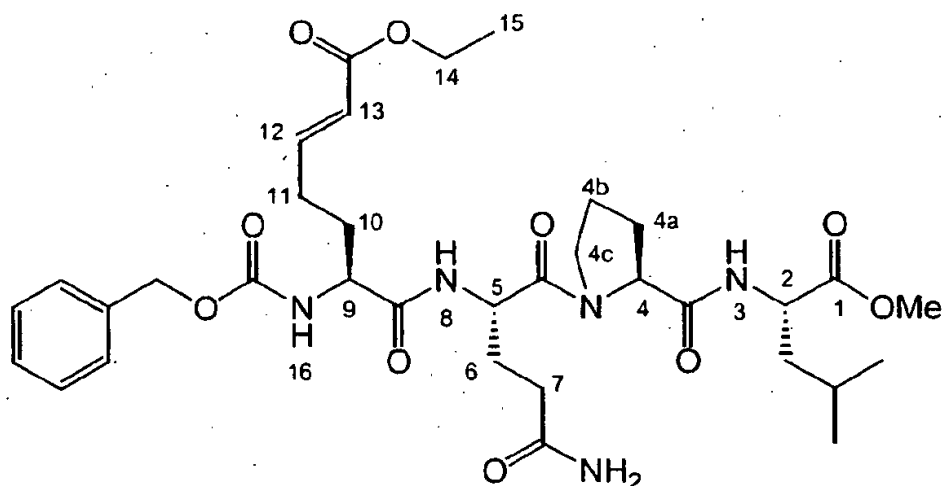
R_t: 37,8-40,32 min

Rendimiento: 17 mg

500-MHz RMN de ¹H-cosy (DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,19 (d, 1H, H-3), 7,88 (d, 1H, H-6), 7,47 (d, 1H, H-14), 7,37-7,31 (m, 5H, H de arilo), 6,87 (dt, 1H, H-10, J_{10/9} = 6,6 Hz, J_{11/10} = 15,4 Hz), 5,81 (d, 1H, H-11, J_{11/10} = 15,4 Hz), 5,02 (s, 2H, CH₂ bencilico), 4,37-4,28 (m, 2H, H-5, H-4), 4,28-4,20 (m, 1H, H-2), 4,10 (q, 2H, H-12_a, H-12_b), 4,08-4,00 (m, 1H, H-7), 3,73-3,67 (m, 1H, H-4_c), 3,61 (s, 3H, OMe), 3,60-3,52 (m, 1H, H-4_b), 2,27-2,15 (m, 2H, H-9_a, H-9_b), 2,10-2,00 (m, 1H, H-4_{a/1}), 2,00-1,90 (m, 2H, H-4_{b/1}, metin-H(Val)), 1,88-1,78 (m, 3H, H-4_{a/2}, H-4_{b/2}), 1,78-1,65 (m, 2H, H-8_a, metin-H(Leu)), 1,65-1,60 (m, 1H, H-8_b), 1,58-1,50 (m, 1H, CH_{2a}-Leu), 1,50-1,43 (m, 1H, CH_{2b}-Leu), 1,22 (t, 3H, CH₃-16), 0,89 (dd, 6H, 2xCH₃-Val), 0,84 (dd, 6H, 2xCH₃-Leu)

EIN-EM: 681,4 {M+Na}⁺

N^α-Benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 2)



Se disuelven 33,5 mg de N α -benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etiléster (1.7, 0,1 mmol) en 7 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 38 mg de HATU (0,1 mmol) y 51 μ l de DIPEA (0,3 mmol) y se añaden inmediatamente a una solución de la sal de trifluoroacetato de 0,1 mmol de H-Gln-Pro-Leu-OMe (preparado según el método 1) en 7,5 ml de DMF. Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH en 9. La preparación se realiza como se ha descrito para el compuesto 1: (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 30 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

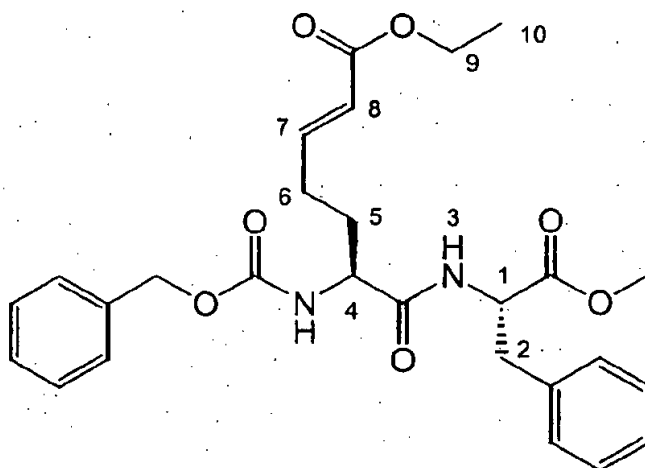
R_t = 33,9-36,1 min

Rendimiento: 28 mg

500-MHz RMN de ^1H -cosy (DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,19 (d, 1H, H-3), 8,11 (d, 1H, H-8), 7,45 (d, 1H, H-16), 7,37-7,28 (m, 5H, H de arilo), 7,20 (s. a., 1H, CONH₂), 6,87 (dt, 1H, H-12, J_{12/13} = 15,6 Hz), 6,78 (s. a., 1H, CONH₂), 5,82 (d, 1H, H-11, J_{13/12} = 15,6 Hz), 5,03 (s, 2H, CH₂ bencílico), 4,50-4,43 (m, 1H, H-5), 4,37-4,34 (m, 1H, H-4), 4,27-4,22 (m, 1H, H-2), 4,10 (q, 2H, H-14_a, H-14_b), 4,05-4,00 (m, 1H, H-9), 3,65-3,57 (m, 2H, H-4c_a, H-4c_b), 3,61 (s, 3H, OMe), 2,25-2,19 (m, 2H, H-11_a, H-11_b), 2,16-2,10 (m, 2H, H-7_a, H-7_b), 2,10-2,00 (m, 1H, H-4_{a/1}), 1,95-1,70 (m, 5H, H-4_{a/2}, H-4_{b/1}, H-4_{b/2}, H-6_a, H-10_a), 1,71-1,60 (m, 3H, H-10_b, metin-H (Leu), H-6_b), 1,65-1,60 (m, 1H, H-8_b), 1,60-1,51 (m, 1H, CH_{2a}-Leu), 1,51-1,45 (m, 1H, CH_{2b}-Leu), 1,21 (t, 3H, CH₃-16), 0,87 (dd, 6H, 2xCH₃-Leu)

EIN-EM: 710,4 {M+Na}⁺

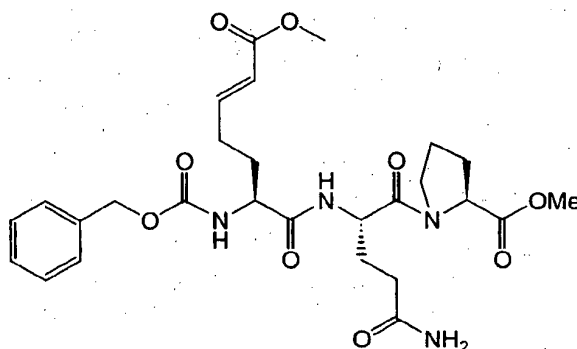
N α -Benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-fenilalaninmetiléster (Compuesto 3)



Se disuelven 33,5 mg de N α -benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etiléster (1.7, 0,1 mmol) en 7,5 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 38 mg de HATU (0,1 mmol) y 51 μ l de DIPEA (0,3 mmol). El aminoácido activado de este modo se añade a una solución de 21,5 mg de clorhidrato de metiléster de fenilalanina (disponible en el mercado) en 7,5 ml de DMF. Mediante adición gradual de DIPEA se lleva el valor del pH a aproximadamente 9. Se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La preparación se realiza como se ha descrito para el compuesto 1: (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 30 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

$R_t = 39,6-42,0$ min
 Rendimiento: 29 mg
 EIn-EM: 519,2 {M+Na}⁺

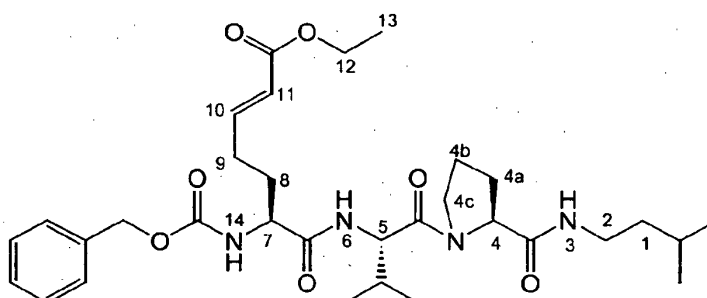
5 **N^α-Benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutaminil-L-prolinmetil-éster (Compuesto 4)**



Se disuelven 32 mg (1.11, 0,1 mmol) en 7 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 38 mg de HATU (0,1 mmol) y 51 μl de DIPEA (0,3 mmol). Esta solución se añade a una solución de la sal de trifluoroacetato de Gln-Pro-OMe. La realización y el tratamiento posteriores se llevan a cabo tal como se ha descrito para el compuesto 1.

$R_t = 28,8,9-31,2$ min
 EIn-EM: 583,3 {M+Na}⁺

N^α-Benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-isopentilamida (Compuesto 5)



Se disuelven 22 mg de N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etiléster (1.7, 0,066 mmol) en 5 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 25 mg de HATU (0,066 mmol) y 33,5 μl de DIPEA (0,196 mmol) y se añaden inmediatamente a una solución de la sal de trifluoroacetato de 0,0657 mmol de H-Val-Pro-isopropilamida (5.a) en 5 ml de DMF. Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH en 9. El tratamiento se realizó como se ha descrito para el compuesto 1: (Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 30 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

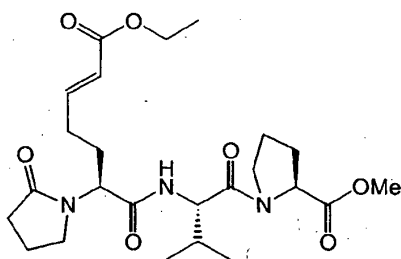
$R_t = 37,3-40,3$ min

Rendimiento: 20 mg

500-MHz RMN de ¹H-cosy (DMSO-d₆): δ[ppm] = 7,86 (d, 1H, H-6), 7,69 (t, 1H, H-3), 7,48 (d, 1H, H-14), 7,39-7,28 (m, 5H, H de arilo), 6,88 (dt, 1H, H-10, J_{10/9} = 7,0 Hz, J_{10/11} = 14,3 Hz), 5,80 (d, 1H, H-11, J_{11/10} = 14,3 Hz), 5,02 (s, 2H, CH₂ bencilico), 4,33-4,30 (m, 1H, H-5), 4,30-4,22 (m, 1H, H-4), 4,10 (q, 2H, H-12_a, H-12_b), 4,08-4,03 (m, 1H, H-7), 3,73-3,67 (m, 1H, H-4_a), 3,60-3,54 (m, 1H, H-4_b), 3,14-3,06 (m, 1H, H-2_a), 3,05-2,95 (m, 1H, H-2_b), 2,25-2,17 (m, 2H, H-9_a, H-9_b), 2,04-1,90 (m, 3H, H-4_{a/1}, H-4_{b/1}, metin-H(Val)), 1,85-1,70 (m, 3H, H-4_{a/2}, H-4_{b/2}, H-10_a), 1,68-1,60 (m, 1H, H-10_b), 1,60-1,50 (m, 1H, metin-H(isopropilamida)), 1,31-1,24 (m, 2H, H-3_a, H-3_b), 1,21 (t, 3H, CH₃-13), 0,89 (d, 12 H, 4xCH₃)

EIn-EM: 623,5 {M+Na}⁺

[Ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinmetiléster (Compuesto 6)



Se disuelven 27 mg de 1-etiléster de ácido (L)-(E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico (1.15, 0,1 mmol) en 7,5 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 38 mg de HATU (0,1 mmol) y 51 μ l de DIPEA (0,3 mmol). El aminoácido activado de este modo se añade a una solución de 0,1 mmol de la sal de trifluoroacetato de H-Val-Pro-OMe en 7,5 ml de DMF. Mediante adición gradual de DIPEA se lleva el valor de pH a aproximadamente 9. Se agita durante 30 min a temperatura ambiente. El tratamiento se realiza como se ha descrito para el compuesto 1: (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 30 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).
EIN-EM: 502,3 {M+Na}⁺

L-Glutamil-L-alaninil-L-valinmetiléster (7.1)

El compuesto del título se prepara según métodos convencionales de la síntesis peptídica.

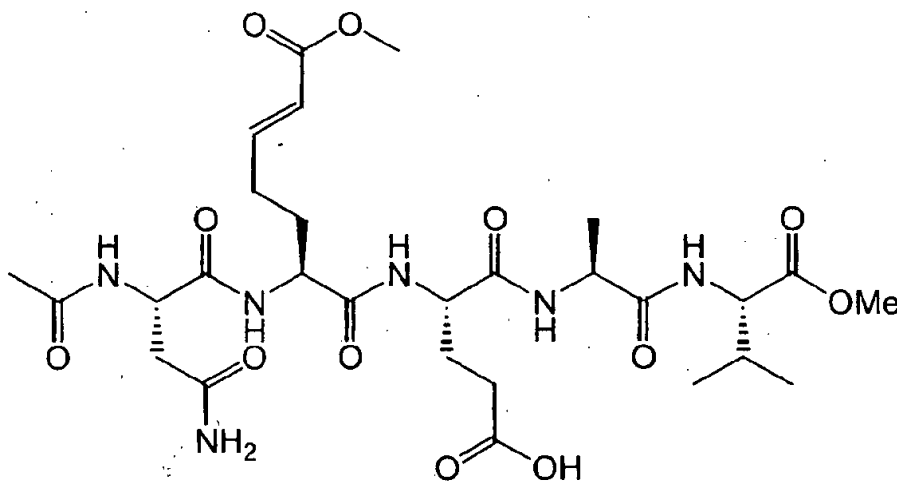
EIN-EM: 332,1 {M+H}⁺

N^α-Terc-butiloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutamil-L-alaninil-L-valinmetiléster (7.2)

Se disuelven 29 mg de N^α-terc-butiloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metiléster (1.9, 0,1 mmol) junto con 38 mg de HATU (0,1 mmol) en 5 ml de DMF. A esta solución se añaden 51 μ l de DIPEA (0,3 mmol) y la solución amarilla obtenida se añade inmediatamente a una solución de 44 mg (de la sal de trifluoroacetato de L-glutamil-L-alaninil-L-valinmetiléster (7.1, 0,1 mmol). Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH en 9. Después de 30 min se retira al vacío el disolvente y se purifica el residuo marrón oleoso mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 38 mg
EIN-EM: 623,2 {M+Na}⁺

N^α-Acetil-L-asparaginil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutamil-L-alaninil-L-valinmetiléster (Compuesto 7)



Se disuelven 38 mg de N^α-terc-butiloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutamil-L-alaninil-L-valinmetiléster (7.2, 63 μmol) en 5 ml de diclorometano, se mezclan con el mismo volumen de ácido trifluoroacético y se agitan a temperatura ambiente durante una hora. Después de este tiempo se retira al vacío el disolvente. Se retiran los restos de ácido mediante co-distilación varias veces con metanol. El residuo oleoso obtenido se disuelve en 4 ml de DMF. A esta solución se añade una solución de 11 mg de N^α-acetil-L-asparagina, 24 mg de HATU y 33 μl de DIPEA. El valor del pH de la solución resultante se ajusta con DIPEA a aproximadamente 7. Después de una hora se retira al vacío el disolvente. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. (Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

R_t: 37,0-39,8 min

Rendimiento: 27 mg

EIN-EM: 679,3 {M+Na}⁺

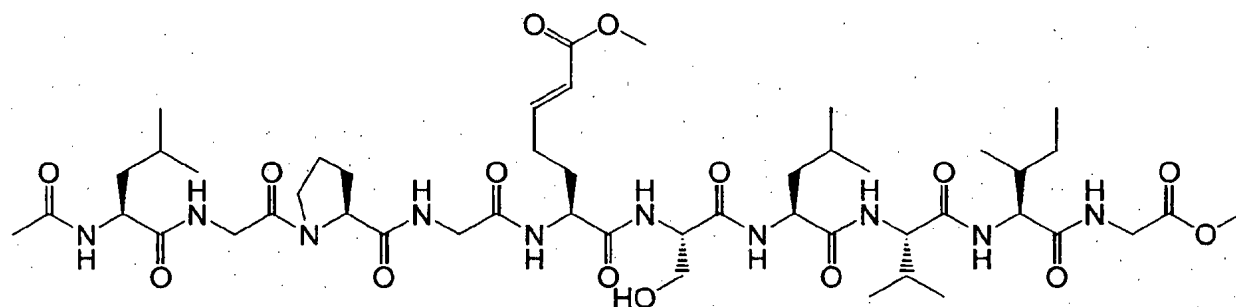
N^α-Terc-butiloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-serinil-L-leucinil-L-valinil-L-isoleucinil-glicinmetiléster (8.3)

Se disuelven 29 mg de N^α-terc-butiloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metiléster (1.9, 0,1 mmol) junto con 38 mg de HATU (0,1 mmol) en 5 ml DMF. A esta solución se añaden 51 μl de DIPEA (0,3 mmol) y la solución amarilla obtenida se añade inmediatamente a una solución de 64 mg (0,1 mmol) de la sal de trifluoroacetato de L-serinil-L-leucinil-L-valinil-L-isoleucinil-glicinmetiléster (8.1). Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor de pH a 9. Después de 30 min se retira al vacío el disolvente y se purifica el residuo marrón oleoso mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 39 mg

EIN-EM: 807,5 {M+Na}⁺

N^α-Acetil-L-leucinil-glicinil-L-prolinil-glicinil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-serinil-L-leucinil-L-valinil-L-isoleucinil-glicinmetiléster (Compuesto 8)



Se disuelven 39 mg de N^α-butiloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-serinil-L-leucinil-L-valinil-L-isoleucinil-glicinmetiléster (8.3, 49 μmol) en 5 ml de diclorometano. Después de la adición del mismo volumen de ácido trifluoroacético se agita durante una hora a temperatura ambiente, y después se retira al vacío el disolvente. Los restos de ácido se retiran mediante co-distilación varias veces con metanol. El residuo oleoso obtenido se disuelve en 4 ml de DMF.

Una solución de 20 mg (50 μmol) de N^α-acetil-L-leucinil-glicinil-L-prolinil-glicinil (8.2) en DMF 19 mg de HATU (50 μmol) se activa mediante adición de 26 ml de DIPEA y se añade a continuación a la solución preparada anteriormente de la sal de trifluoroacetato de 8.3 desprotegido. Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor de pH a aproximadamente 7. Después de una hora se retira al vacío el disolvente. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. (Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

R_t: 13,6-15,4 min

Rendimiento: 15 mg

500-MHz-RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 8,34 (t, 1 H), 8,25-8,16 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,01 (d, 1 H), 7,99 (d, 1H), 7,89 (t, 1 H), 7,81-7,73 (m, 2H), 6,88 (dt, 1 H), 5,85 (d, 1H), 4,49-3,65 (varios multipletes, 13 H), 3,64 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,07-1,55 (varios multipletes, 7H), 1,84 (s, 3H), 1,51-1,38 (m 4H), 1,13-1,04 (m, 1H), 0,89-0,78 (varios multipletes, 18 H)

EIN-EM: 1059,8 [M+Na]⁺

Preparación de inhibidores de acuerdo con la invención con m = 1

Sorprendentemente se ha mostrado que se pueden obtener inhibidores eficaces incluso cuando el grupo etileno

como enlazador entre el doble enlace electrófilo, es decir, el doble enlace sustituido con aceptor y el armazón de base peptídico se amplía en un grupo carbonilo. Este grupo farmacóforo completamente novedoso, es decir, el doble enlace electrófilo enlazado a través de un grupo etilencarbonilo, todavía no se ha descrito como constituyente esencial de un inhibidor previamente incluso para otras enzimas. La secuencia de síntesis de estos inhibidores de acuerdo con la invención está representada en la Figura 3.

N^α-Benciloxicarbonil-L-glutamyl-L-valinil-L-prolinil-L-leucin-metiléster (9.1)

El compuesto del título se prepara según métodos convencionales de la síntesis peptídica.

EIN-EM: 627,3 [M+Na]

N^α-Benciloxicarbonil-(5-oxo-6-diazo)-L-norleucinil-L-valinil-L-prolinil-leucinmetiléster (9.2)

Se disuelven 1,83 g de N^α-benciloxicarbonil-L-glutamyl-L-valinil-L-prolinil-L-leucin-metiléster (9.1, 2,12 mmol) en 40 ml de THF_(abs.) y se enfrían a -15 °C. A esta solución se añaden en atmósfera de argón sucesivamente 1,8 ml de diisopropiletilamina (10,6 mmol) y 1,43 ml de cloroformiato de isobutilo (10,6 mmol). Después de 10 minutos se añade una solución recién preparada de diazometano en éter de dietilo (aproximadamente 33 mmol). La preparación de reacción se agita durante una noche y se retira al vacío el disolvente.

Purificación mediante cromatografía en gel de sílice.

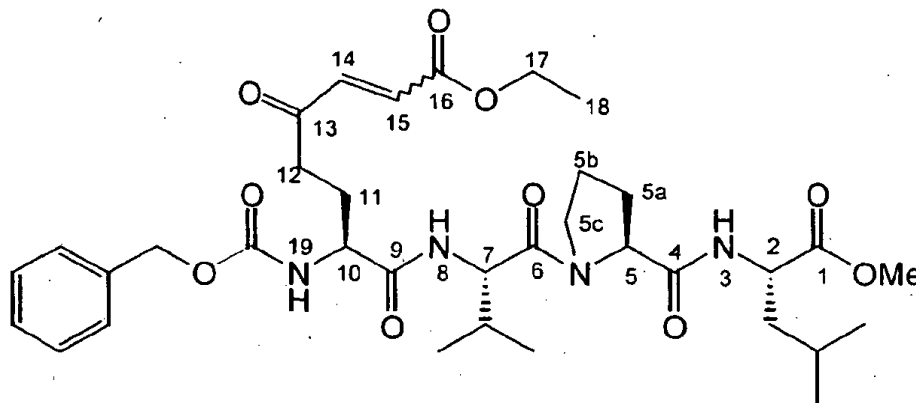
EIN-EM: 651,4 [M+Na], 623,4 [M-N₂+Na]

N^α-Benciloxicarbonil-(L-7-amino-1,2-dioxo-hexanoil)-L-valinil-L-prolinil-leucin-metiléster (9.3)

Se disuelven 100 mg de N^α-benciloxicarbonil-(5-oxo-6-diazo)-L-norleucinil-L-valinil-L-prolinil-leucin-metiléster (9.2, 0,16 mmol) en 20 ml de acetona absoluta. En atmósfera de argón a 0 °C se mezclan 3 ml de una solución recién preparada de dimetildioxirano (~0,1 M). Después de diez minutos se retira al vacío el disolvente, se recoge el residuo en diclorometano_{abs.} y se seca sobre Na₂SO₄ 1 %/min).

EIN-EM: 639,4 [M+Na], 657,4 [M-N₂O]

N^α-Benciloxicarbonil-[[ácido L-7-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinil-leucin-metiléster (Compuesto 9)



Se disuelven 98 mg de N^α-benciloxicarbonil-(L-7-amino-1,2-dioxo-hexanoil)-L-valinil-L-prolinil-leucinmetiléster (9.3, 0,16 mmol) en benceno absoluto. A esta solución se añaden 52 mg de (etoxicarbonilmetilen)trifenil-fosforano (=,15 mmol)). En atmósfera de argón se agita durante una hora a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y se purifica el residuo sólido mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min). A este respecto se aíslan dos productos. El disolvente se retira al vacío y se seca al alto vacío el residuo.

R_t: 37-40 min 7 mg
R_t: 40-43 min 27 mg

Isómero Z (fracción 37-40 min)

500-MHz-RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 8,24 (d, 1H, H-3), 7,89 (d, 1H, H-8), 7,51 (d, 1H, H-19), 7,43-7,30 (m, 5H, H de arilo), 6,76 (d, 1H, H-14, J_{14/15} = 12,1 Hz), 6,18 (d, 1H, H-15, J_{14/15} = 12,1 Hz), 5,06 (s, 1 H, CH₂ bencílico), 4,43-4,34 (m, 2H, H-5, H-7), 4,32-4,26 (m, 1H, H-2), 4,15 (q, 2H, H-17_a, H-17_b), 4,12-3,96 (m, 1H, H-10), 3,76-3,70 (m, 1H, H-5c_a), 3,65 (s, 3H, OMe), 3,63-3,55 (m, 1H, H-5c_b), 2,60-2,66 (m, 2H, H-12_a, H-12_b), 2,13-2,03 (m, 1H, H-5_{a/1}), 2,03-1,92 (m, 2H, H-5_{b/1}, metin-H(Val)), 1,92-1,81 (m, 3H, H-5_{a/2}, H-5_{b/2}, H-11_a), 1,81-1,70 (m, 2H, H-11_b, metiin

-H (Leu), 1,63-1,55 (m, 1H, CH_{2a}-Leu)), 1,55-1,47 (m, 1H, CH_{2b}-Leu), 1,21 (t, 3H, CH₃-18), 0,94 (d, 6H, 2xCH₃-Val), 0,90 (d, 6H, 2xCH₃-Leu)

IEN-EN: 709,5 {M+Na}⁺

Isómero E (fracción 40-43 min)

- 5 500-MHz-RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 8,22 (d, 1H, H-3), 7,90 (d, 1H, H-8), 7,51 (d, 1H, H-19), 7,43-7,30 (m, 5H, H de arilo), 6,97 (d, 1H, H-14, J_{14/15} = 16,1 Hz), 6,72 (d, 1H, H-15, J_{14/15} = 16,1 Hz), 5,07 (s, 1 H, CH₂ bencílico), 4,43-4,33 (m, 2H, H-5, H-7), 4,30-4,28 (m, 1H, H-2), 4,25 (q, 2H, H-17_a, H-17_b), 4,15-3,97 (m, 1H, H-10), 3,77-3,71 (m, 1H, H-5_{ca}), 3,65 (s, 3H, OMe), 3,63-3,58 (m, 1 H, H-5_{cb}), 2,85-2,73 (m, 2H, H-12_a, H-12_b), 2,13-2,03 (m, 1H, H-5_{a/1}), 2,03-1,92 (m, 2H, H-5_{b/1}, metin-H(Val)), 1,92-1,81 (m, 3H, H-5_{a/2}, H-5_{b/2}, H-11_a), 1,81-1,70 (m, 2H, H-11_b, metin-H (Leu)), 1,63-1,55 (m, 1H, CH_{2a}-Leu)), 1,55-1,47 (m, 1H, CH_{2b}-Leu), 1,28 (t, 3H, CH₃-18), 0,96 (dd, 6H, 2xCH₃-Val), 0,90 (dd, 6H, 2xCH₃-Leu)
- 10 IEN-EM: 709,5 {M+Na}⁺

- 15 **N^α-Benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 25)**

- 500-MHz-RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 8,53 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,37-7,17 (m, 11 H), 6,83 (dt, 1H), 5,78 (d, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 4,73-4,65 (m, 1 H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1 H), 4,10 (q, 2H), 3,99-3,92 (m, 1 H), 3,56 (s, 3H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1 H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 3H), 1,72-1,42 (m, 5H), 1,19 (t, 3H), 0,91 (d, 3H), 0,87 (d, 3H)
- 20

N^α-Benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-glicinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 26)

- 25 500-MHz-RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 8,20 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H); 7,50 (d, 1H), 7,37-7,25 (m, 5H), 6,87 (dt, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,02 (s, 1 H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 1 H), 4,11 (q, 2H), 4,07-4,03 (m, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1 H), 3,61 (s, 3H), 3,61-3,42 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1 H), 1,95-1,88 (m, 1 H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,81-1,60 (m, 3H), 1,59-1,45 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,83 (d, 3H)

- 30 **N^α-Benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-alaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 27)**

- 500-MHz-RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 8,14 (d, 1H), 8,10 (d, 1H); 7,42 (d, 1H), 7,37-7,31 (m, 5H), 6,87 (dt, 1H), 5,82 (d, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,53-4,45 (m, 1 H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,73-1,55 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,50-1,49 (m, 1 H), 1,21 (m, 6H), 0,89 (d, 3H), 0,84 (d, 3H)
- 35

2.1 Preparación de inhibidores con entorno peptídico del grupo farmacóforo. Reacciones en funciones amino en el ejemplo de ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico

40

Los grupos farmacóforos de acuerdo con la invención se pueden preparar a modo de ejemplo, pero sin limitación, fácilmente a partir de aminoácidos tales como ácido glutámico. De este modo se obtienen inhibidores de acuerdo con la invención con un grupo α-amino, por ejemplo, con el uso de reactivos de Wittig de carboximetileno, ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico. Este grupo amino se puede modificar mediante cualquier reacción que se pueda llevar a cabo con un grupo amino.

45

Sorprendentemente se ha comprobado que se pueden obtener potentes inhibidores principalmente cuando tales grupo amino (-NXX'), siempre que estén colocados en proximidad directa en el espacio con el grupo farmacóforo, están acilados o alquilados, en particular, por tanto, cuando no están presentes como amina primaria libre. Si se usan, por ejemplo, derivados de ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico como farmacóforo bioisostérico, entonces la función amino mediante sustitución de al menos uno de los dos átomos hidrógeno en el nitrógeno, por ejemplo, mediante acilación, se tiene que convertir en un compuesto menos polar. A continuación se describen ejemplos no limitantes de la síntesis de inhibidores con grupos no polares variables en este nitrógeno. Además, aparte de reacciones de acilación se pueden realizar también todas las demás reacciones conocidas de grupos amino, siempre que no estén presentes valores de pH altos u otras condiciones de reacción que tengan como consecuencia una degradación del elemento estructural de aceptor de Michael.

50

55

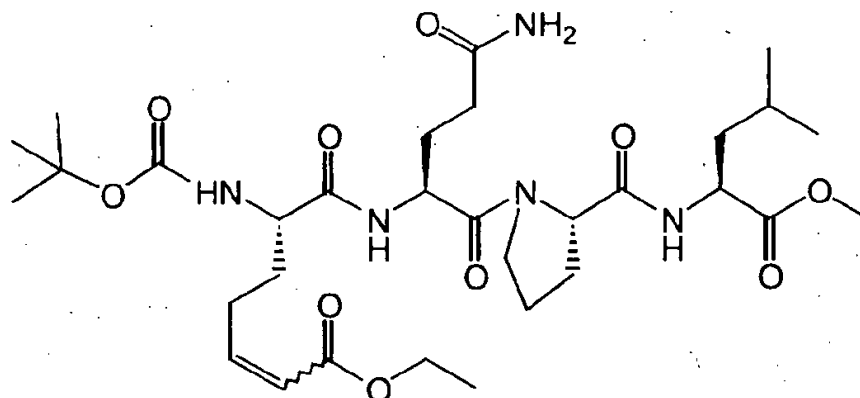
Descripción de síntesis general para la modificación de funciones amino en inhibidores de acuerdo con la invención:

- 60 La conversión de grupos aminos en inhibidores de acuerdo con la invención se puede realizar por norma general sin dificultades según los procedimientos habituales para tales modificaciones. Resulta un caso particular cuando, como en el ejemplo de derivados de ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico el propio grupo amino reacciona en las condiciones de reacción preferentemente con el grupo farmacóforo. Se da un rápido acceso a distintos derivados de tales inhibidores, por ejemplo, pero sin limitación, mediante la siguiente secuencia de síntesis:
- 65

N^{α} -terc-butiloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etiléster, el análogo de etiléster de 1.9 se une en los métodos que se describen en el presente documento a una amina adecuada. De la amida obtenida se escinde el grupo protector BOP acidolíticamente. La sal es estable a valores de pH bajos. Entonces se consigue sin problemas la conversión posterior del grupo amino cuando el valor del pH del medio de reacción no se encuentra por encima de 9.

N^{α} -Terc-benciloxicarbonil-[[ácido leucinmetiléster (Compuesto **28**)

(E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-



Partiendo de 283 mg de Boc-Gln-Pro-Leu-OMe (0,6 mmol) mediante tratando con ácido trifluoroacético se prepara la sal de la amina libre (H-Gln-Pro-Leu-OMe). El aceite amarillo obtenido se disuelve en 10 ml de DMF. Se disuelve N^{α} -terc-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etiléster (0,6 mmol) en 10 ml de DMF y se mezcla con 229 mg de HATU (0,6 mmol) y 307 μ l de DIPEA (1,8 mmol). La solución obtenida se añade inmediatamente a la solución preparada anteriormente de la amina (H-Gln-Pro-Leu-OMe) y se lleva mediante adición sucesiva de DIPEA a pH-9.

Después de una hora de agitación a temperatura ambiente se retira al vacío el disolvente y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. (Columna: 32,5x3,2 cm, diclorometano/metanol: 95/5).

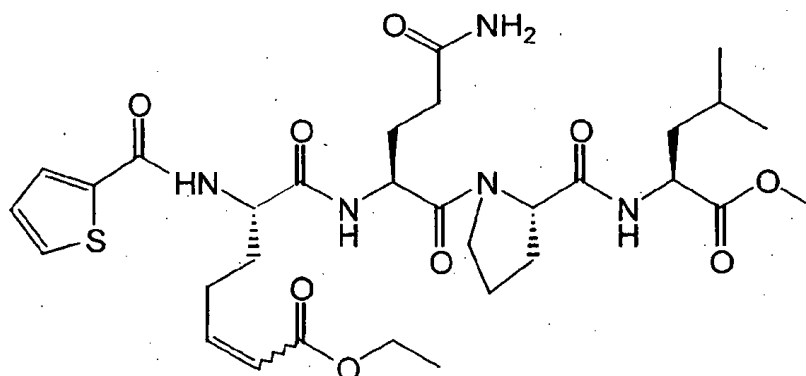
Rendimiento: 345 mg

500-MHz RMN de ^1H -cosy (DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,10 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,71 (d, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 5H), 3,49 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 3H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,08 (t, 3H), 0,78 (d, 3H), 0,73 (d, 3H)

LEN-EM: 676,4 {M+Na} $^{+}$

N^{α} -Tiofen-2-carbonil-[[ácido leucinmetiléster (Compuesto **29**)

(E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-



Se disuelven 100 mg de N^{α} -terc-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinyl metiléster (**28**, 0,152 mmol) en 5 ml de diclorometano y se mezclan con 5 ml de ácido trifluoroacético. A temperatura ambiente se agita durante una hora y a continuación se retira al vacío el disolvente. La amina obtenida H-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinyl metiléster se disuelve en 5 ml de DMF. Una solución de 19,6 mg de ácido 2-tiofenocarboxílico (0,153 mmol) y 58,2 mg de HATU (0,153 mmol) en 5 ml de DMF se mezcla con 52 μ l de DIPEA (0,306 mmol) y se añade

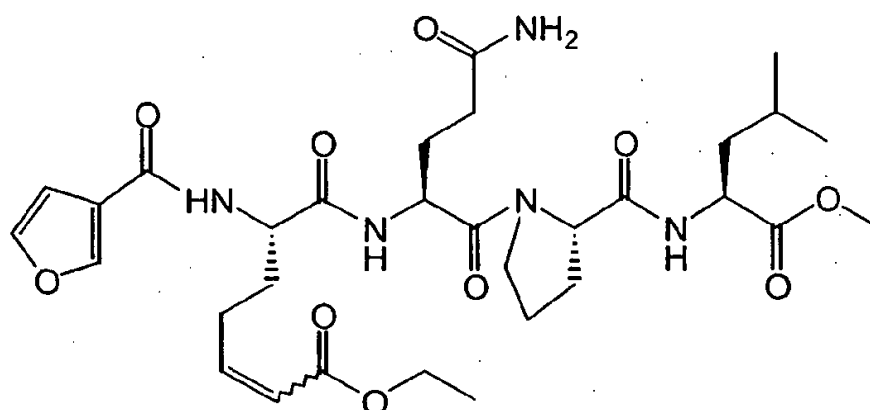
inmediatamente a la solución preparada anteriormente de la amina. Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH a ~9. Después de 30 minutos se retira al vacío el disolvente y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de HPLC preparativa (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

500-MHz RMN de ^1H -cosy (DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,44 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,88 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1 H), 7,24 (s. a., 1 H), 7,16 (dd, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,80 (s. a., 1 H), 5,83 (d, 1 H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 1 H), 4,26-4,21 (m, 1 H), 4,08 (q, 2H), 3,65-3,59 (m, 5H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,95-1,75 (varios multipletes, 6H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 1 H), 1,51-1,44 (m, 1 H), 1,19 (t, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,83 (d, 3H)

IEN-EM: 686,4 $\{\text{M}+\text{Na}\}^+$

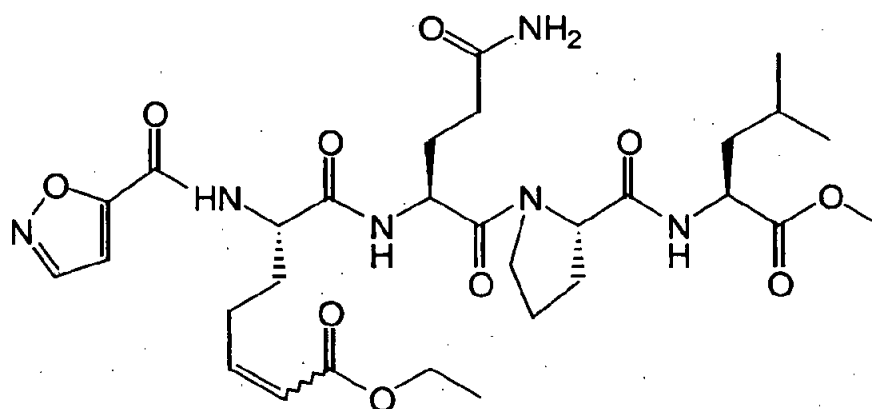
Según el mismo método se prepararon y purificaron los siguientes compuestos:

N $^\alpha$ -Furan-3-carbonil-[[ácido leucinmetiléster (Compuesto 30)]-(E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-



500-MHz RMN de ^1H -cosy (DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,24 (m, 3H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,25 (s. a., 1 H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,79 (s. a., 1 H), 5,83 (d, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 1 H), 4,28-4,21 (m, 1 H), 4,09 (q, 2H), 3,66-3,59 (m, 5H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1 H), 1,95-1,64 ((varios multipletes, 8H), 1,59-1,51 (m, 1 H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,84 (d, 3H) IEN-EM: 648,5 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$

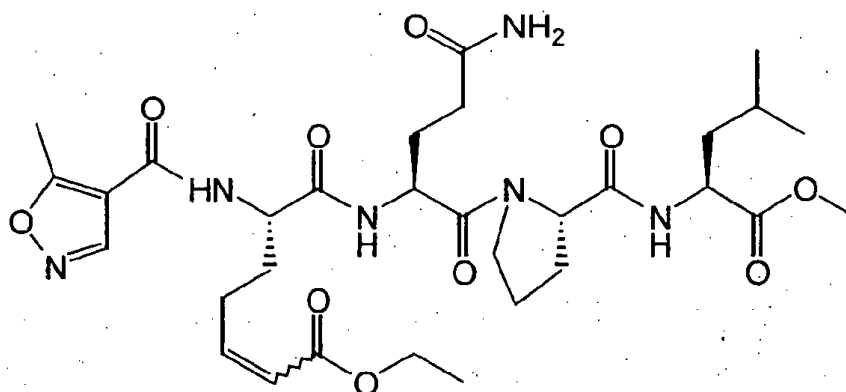
N $^\alpha$ -Isoxazol-5-carbonil-[[[(E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 31)]



500-MHz RMN de ^1H -cosy (DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,70 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,02 (d, 1 H), 7,03 (s. a., 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,71 (dt, 1H), 6,59 (s. a., 1 H), 5,65 (d, 1 H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,18-4,15 (m, 1 H), 4,09-4,04 (m, 1 H), 3,91 (q, 2H), 3,47-3,40 (m, 5H), 2,13-2,04 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,78-1,60 (varios multipletes, 6H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 1 H), 1,01 (t, 3H), 0,71 (d, 3H), 0,65 (d, 3H) IEN-EM: 671,4 $\{\text{M}+\text{Na}\}^+$

N^α-(5-Metil-isoxazol-4-carbonil)-[ácido prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 32)

(E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-

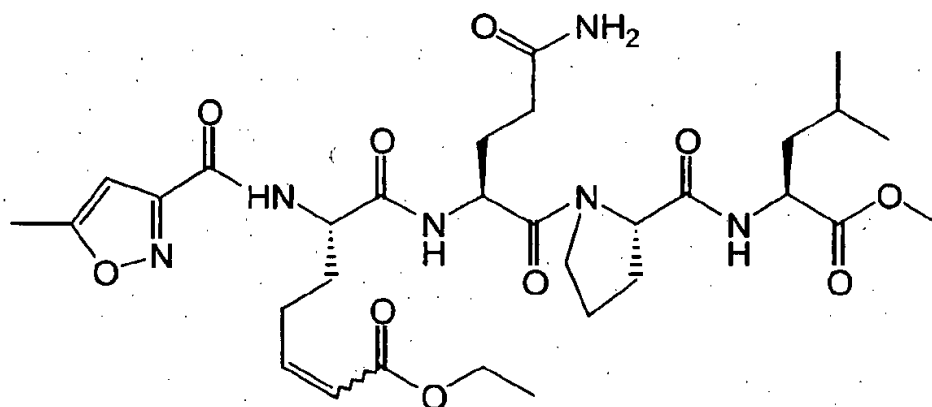


El ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico empleado se prepara según Street *et al.*, J. Med. Chem., 2004, 3642-3657).

RMN de ³²: 500-MHz RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ [ppm] = 8,97 (s, 1 H), 8,27 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,21 (s. a., 1 H), 6,90 (dt, 1H), 6,77 (s. a., 1H), 5,83 (d, 1 H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 1 H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,65-3,58 (m, 5H), 2,61 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,95-1,77 (varios multipletes, 6H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,59- 1,52 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1 H), 1,19 (t, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,83 (d, 3H)
IEN-EM: 685,5 {M+Na}⁺

N^α-(5-Metil-isoxazol-3-carbonil)-[ácido prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 33)

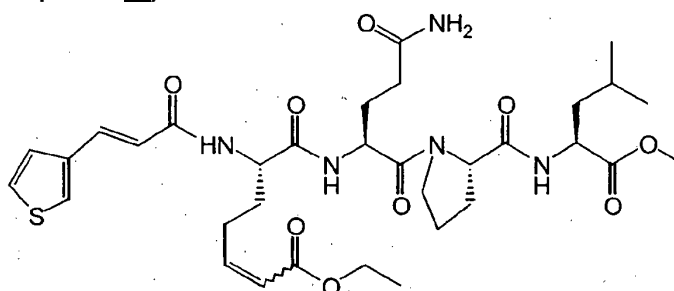
(E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-



500-MHz RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ [ppm] = 8,51 (d, 1 H), 8,27 (d, 1H), 8,21 (d, 1 H), 7,21 (s. a., 1H), 6,88 (dt, 1H), 6,77 (s. a., 1H), 5,83 (d, 1 H), 4,50-4,43 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 1 H), 4,27-4,21 (m, 1 H), 4,09 (q, 2H), 3,65-3,59 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,95-1,77 (varios multipletes, 6H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,59- 1,52 (m, 1 H), 1,52-1,45 (m, 1 H), 1,19 (t, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,84 (d, 3H)
IEN-EM: 685,5 {M+Na}⁺

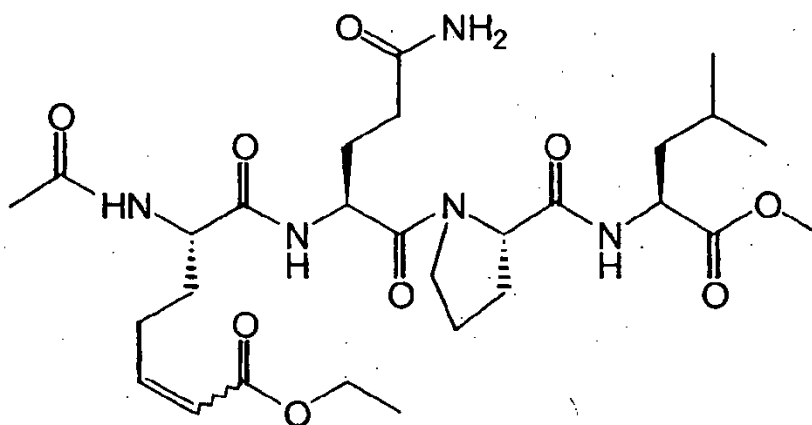
N^α-(Trans-3-(3-tienil)acrilóil)-[ácido L-leucinmetiléster (Compuesto 34)

(E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-



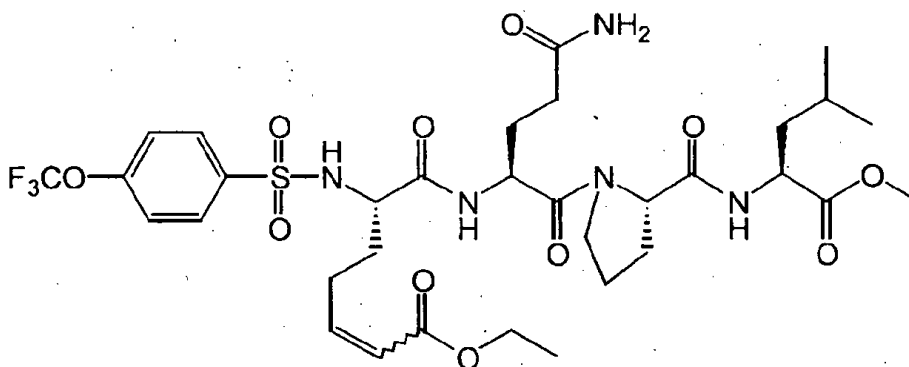
500-MHz RMN de ^1H -cosy (DMSO_{d6}): δ [ppm] = 8,20 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,87 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,21 (s. a., 1 H), 6,88 (dt, 1 H), 6,76 (s. a., 1 H), 6,56 (d, 1 H), 5,83 (d, 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,40-4,31 (m, 1 H), 4,29-4,20 (m, 1 H), 4,08 (q, 2H), 3,70-3,48 (m, 5H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,95-1,77 (varios multipletes, 6H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,59- 1,52 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,18 (t, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,83 (d, 3H)
IEN-EM: 712,5 {M+Na} $^+$

N $^{\alpha}$ -Acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 35)



500-MHz RMN de ^1H -cosy (DMSO_{d6}): δ [ppm] = 8,21 (d, 1H), 8,13 (d, 1 H), 7,95 (d, 1H), 7,21 (s. a., 1 H), 6,86 (dt, 1 H), 6,77 (s. a., 1 H), 5,83 (d, 1 H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,68-3,59 (m, 5H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,94-1,78 (varios multipletes, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,78-1,45 (varios multipletes, 6H) 1,20 (t, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,84 (d, 3H)
IEN-EM: 618,5 {M+Na} $^+$

N $^{\alpha}$ -(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-[[ácido glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 36) (E)-(L)-6-Amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-



500-MHz RMN de ^1H -cosy (DMSO_{d6}): δ [ppm] = 8,24 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,21 (s. a., 1H), 6,80 (s. a.), 6,76 (dt, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,34-4,30 (m, 1 H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1 H), 4,09 (q, 2H), 3,84-3,79 (m, 1 H), 3,60 (s, 3H), 3,58-3,47 (m, 2H), 2,18-1,97 (varios multipletes, 3H), 1,91-1,84 (m, 1 H), 1,84-1,76 (varios multipletes, 4H), 1,70-1,44 (varios multipletes, 6H), 1,20 (t, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,82 (d, 3H)
IEN-EM: 800,5 {M+Na} $^+$

Preparación de inhibidores que contienen aminoácidos no proteinógenos

Por el término "aminoácido" o "aminoácidos" se ha de entender no sólo los aminoácidos naturales o sus derivados, sino de forma muy general compuestos químicos que presentan al menos una función amino y al menos una función ácido carboxílico. En sentido ampliado, estos aminoácidos deben estar en disposición de formar una estructura de betaína en un sentido amplio y/o deberían estar en disposición de configurar enlaces amida. Una fórmula particularmente preferente son α -aminoácidos no proteinógenos. La metabolización *in vivo* de principios activos se puede reducir mediante tales aminoácidos no proteinógenos.

Descripción de síntesis general para la preparación de inhibidores que contienen aminoácidos no proteinógenos:

Los aminoácidos en relación con la química de grupos protectores y de acoplamiento se pueden tratar de forma análoga a los aminoácidos proteinógenos. La síntesis, por tanto, en general sigue los métodos que se han descrito anteriormente.

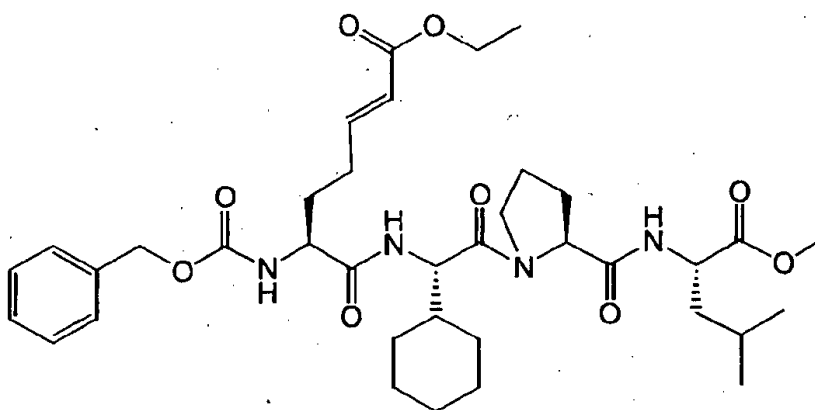
A este respecto, la función amino de aminoácidos no naturales disponibles en el mercado se protege con el grupo protector Boc o Fmoc según métodos que son bien conocidos por el experto. La formación del respectivo resto peptídico tiene lugar en solución o en fase sólida. El fragmento peptídico a continuación se libera de subgrupo protector amino y se acopla con un ácido que lleva farmacóforo.

En caso de que se pretenda una prolongación adicional en el extremo N terminal se emplea el derivado 1.9. A continuación, el producto obtenido de este modo se puede continuar prologado tal como está descrito en los ejemplos 7 y 8.

Mediante el uso de derivados tales como 1.10 o 1.11 se pueden obtener inhibidores más cortos con grupos terminales estables.

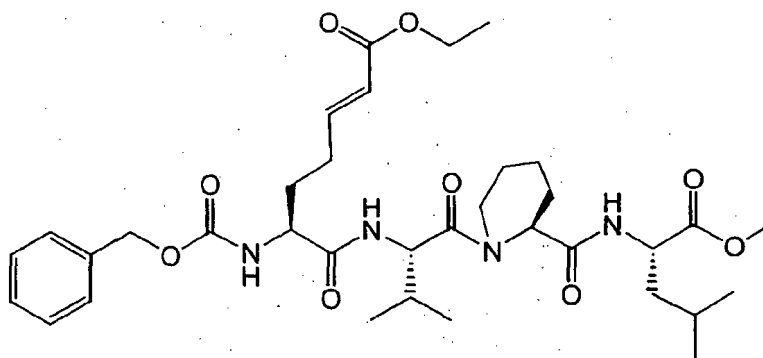
A continuación con 37 y 38 se dan los ejemplos de realización de tales inhibidores de acuerdo con la invención que contiene α -aminoácidos no proteinógenos.

N^α-Benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-ciclohexilglicin-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 37)



500-MHz RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ [ppm] = 8,19 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36-7,30 (m 5H), 6,86 (dt, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 5,02 (s, 2H), 4,37-4,28 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 1 H), 4,08 (q, 2H), 4,06-4,00 (m, 1 H), 3,54 (s, 3H), 3,56-3,44 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1 H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,87-1,56 (varios multipletes, 11 H), 1,56-1,51 (m, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 1,08-1,02 (m, 3H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,89 (d, 3H), 0,83 (d, 3H)
IEN-EM: 721,6 {M+Na}⁺

N^α-Benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-homoprolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 38)



500-MHz RMN de ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ [ppm] = 8.06 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,54 (d, 1 H), 7,37,25 (m 5H), 6,86 (dt, 1H), 5,81 (d, 1 H), 5,11-5,05 (m, 1 H), 5,02 (s, 2H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1 H), 4,09 (q, 2H), 4,09-4,01 (m,

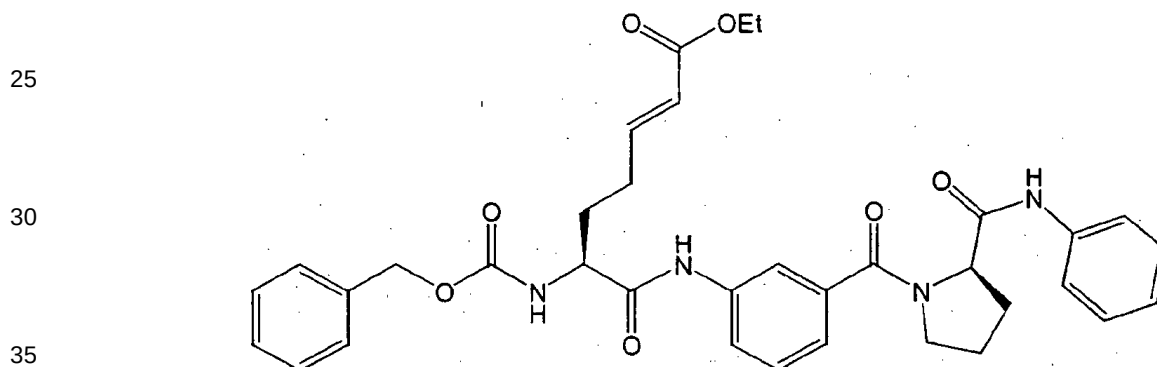
1H), 3,92-3,83 (m, 1 H), 3,61 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,70-1,46 (varios multipletes, 6H), 1,32-1,27 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,93-0,74 (m, 12H)
IEN-EM: 695,6 {M+Na}⁺

- 5 Se puede preparar otra forma preferente de inhibidores de acuerdo con la invención que contienen aminoácidos no naturales al usarse moléculas aromáticas o alifáticas cuya función ácido carboxílico y amino no están colocadas en el mismo átomo de carbono, que por tanto no son α -aminoácidos.

10 Sorprendentemente, también estos inhibidores estructuralmente muy diversos disponen de una potencia inhibidora de buena a alta.

Como ejemplo de realización de esta clase de inhibidores de acuerdo con la invención se da el compuesto 39. En el compuesto 39 está unido ácido *m*-aminobenzoico al aminoácido que lleva farmacóforo 1.9. La síntesis de inhibidores de acuerdo con la invención que contiene "no- α -aminoácidos" sigue la misma vía como está descrita en el presente documento para inhibidores que contienen aminoácidos proteinógenos (Figura 4). En la página 17, 18 y 19 de la descripción están desvelados otros análogos de aminoácidos así como dipeptidomiméticos que se pueden hacer reaccionar de forma correspondiente con la instrucción de síntesis general descrita en el presente documento o que se pueden incluir en el armazón de base no proteinógeno.

20 **Etiléster de ácido (E)-(S)-6-benciloxicarbonilamino-6-[3-((R)-2-fenilcarbamoil-pirrolidin-1-carbonil)-fenilcarbamoil]-hex-2-enoico (Compuesto 39)**



Se disuelven 215 mg de Boc-prolina (1 mmol), 135 mg de HOBt (1 mmol) y 305 mg de TBTU en 10 ml de DMF. La solución se mezcla con 342 μ l de DIPEA (2 mmol) y se añade inmediatamente a una solución de 93 mg de anilina en 5 ml de DMF. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente se retira al vacío el disolvente y el residuo obtenido se recoge en 200 ml de acetato de etilo. La solución se lava respectivamente tres veces con respectivamente 30 ml de solución al 10 % de ácido cítrico, solución saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se retira al vacío el disolvente. Se obtienen 213 mg de N^α-terc-butiloxicarbonil-L-prolinil-anilida. Después del tratamiento con 10 ml de una solución de TFA en diclorometano (1/1) durante una hora, retirada del disolvente al vacío y tratamiento de residuo oleoso con éter de dietilo se obtienen 111 mg de L-prolinil-anilida en forma de sólido blanco.

Se disuelven 100 mg de L-prolinil-anilida (0,52 mmol) en DMF. A esta solución se añade una solución de: 118 mg de ácido Boc-3-aminobenzoico (0,5 mmol), 71 mg de HOBt (0,5 mmol), 157 mg TBTU (0,5 mmol) y 170 μ l DIPEA (1 mmol). A temperatura ambiente se agita durante una hora y a continuación se retira al vacío el disolvente. El residuo se recoge en 200 ml de acetato de etilo. La solución se lava respectivamente tres veces con respectivamente 30 ml de solución al 10 % de ácido cítrico, solución saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se retira al vacío el disolvente. Se obtienen 174 mg del compuesto 39.1 en forma de sólido blanco.

De 160 mg del compuesto 39.1 se escinde el grupo protector Boc mediante tratamiento con TFA en diclorometano (véase anteriormente). Después del tratamiento de residuo con éter de dietilo se obtienen 145 mg de la sal de TFA de la amina primaria 39.2.

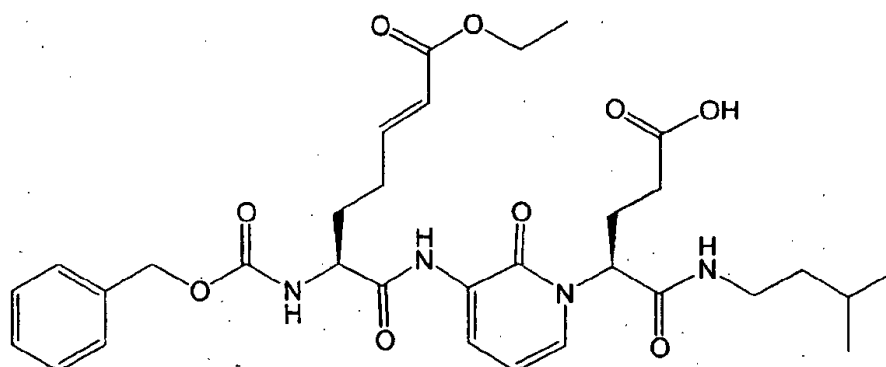
Se disuelven 42 mg de 39.2 (0,1 mmol) en 3 ml de DMF. Se disuelven 29 mg de N^α-terc-butiloxicarbonil-ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico-1-metiléster (1.9, 0,1 mmol) junto con 38 mg de HATU (0,1 mmol) en 5ml de DMF. A esta solución se añaden 51 μ l de DIPEA (0,3 mmol) y la solución obtenida se añade inmediatamente a la solución de 39.2. Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH a 9. Después de 30 min se retira al vacío el disolvente y el residuo marrón oleoso se purifica mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).
Rendimiento: 43 mg

IEN-EM: 649,3 {M+Na}⁺

El ejemplo 40 contiene una piridona como elemento estructural peptidomimético. La piridona es otro ejemplo no limitante de un aminoácido no proteinógeno. La vía de síntesis transcurre en paralelo con respecto a la publicada por ejemplo por Dragovich P.S. *et al.*, (J. Med. Chem. 2002, 45, 16071623).

Descripción de síntesis general de preparación de peptidomiméticos que contienen piridona (véase la Figura 5): el grupo piridona se estructura en forma de un análogo de dipéptido. La etapa clave a este respecto es la formación de un enlace C-N entre nitrógeno de un derivado de piridina (por ejemplo 40.1) y un ácido α -hidroxicarboxílico sustituido de forma adecuada (por ejemplo 40.2). El análogo de dipéptido obtenido (por ejemplo 40.3) en reacciones sucesivas o anteriores se pueden modificar adicionalmente en una función ácido carboxílico así como en la amina. A este respecto se pueden aplicar todos los métodos y reacciones contenidos en el presente documento así como conocidos de la bibliografía.

Isopropiléster de ácido {E}-(S)-6-benciloxycarbonilamino-6-{1-[(S)-3-carboxi-1-(3-metil-butilcarbamoil)-propil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilcarbamoil}-hex-2-enoílico (Compuesto 40)



La síntesis transcurre de forma convergente. Se prepara el compuesto 40.1 (véase el esquema 5) tal como se describe en la bibliografía partiendo de 2-hidroxi-3-nitropiridina disponible en el mercado. Se obtiene N-Boc-(2-hidroxi-3-aminopiridina) (40.1). La preparación de 40.2 se consigue del siguiente modo: se disuelven 671 mg de 5-aliléster de ácido D-N^α-terc-butiloxycarbonil-glutámico disponible en el mercado (Boc-Glu(Oalil)-OH, 2,34 mmol) en 10 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 738 mg de TBTU (2,3 mmol), 316 mg HOBt (2,34 mmol) y 605 mg (800 μ l) DIPEA. Esta solución se añade inmediatamente a una solución de 224 mg de isopentilamina (2,57 mmol) en 5 ml de DMF. A temperatura ambiente se agita durante una hora antes de que se retire al vacío el disolvente. El residuo oleoso se recoge en 200 ml de diclorometano y se lava con solución al 10 % de ácido cítrico, solución al 10 % de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl. Después de secado de la fase orgánica y retirada del disolvente al vacío se obtienen 589 mg de Boc-Glu(Oalil)-isoperitilamida en forma pura. Mediante tratamiento con TFA en diclorometano se escinde el grupo protector Boc y el grupo amino liberado de este modo, tal como se describe en la bibliografía (Winitz *et al.*, J. Am. Soc. Chem., 1956, 78, 2423-2428), se transforma mediante diazotización en un grupo hidroxil. Después de la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Columna: 18*2,3 cm, DCM/metanol = 98/2) se obtienen 221 mg de aliléster de ácido (D)-4-hidroxi-4-(3-metilbutilcarbamoil)butírico. Se disuelven 200 mg del aliléster de ácido (D)-4-hidroxi-4-(3-metilbutilcarbamoil)butírico obtenido (0,77 mmol) y 140 mg de DIPEA (1,08 mmol) en diclorometano y se enfrían a -10 °C en atmósfera de argón. A esta solución se añaden gota a gota 132,9 mg de cloruro de metanosulfonilo (0,92 mmol). Después de 30 minutos se diluye la solución con diclorometano y se lava con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se retira al vacío el disolvente. Se obtienen 183 mg del mesiléster 40.2 que se puede hacer reaccionar sin purificación adicional.

Se disuelven 237 mg de la hidroxipiridina 40.1 que se ha descrito anteriormente (1,13 mmol) en 10 ml de THF absoluto. Se añaden 43 mg de NaH (al 60 % sobre aceite mineral, 1,08 mmol) y se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente en la atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añaden 165 mg del mesilato 40.2 (0,49 mmol) y se cuece la mezcla de reacción durante 48 horas con reflujo. A continuación se diluye la mezcla de reacción con 200 ml de éter de dietilo y se lava dos veces con solución al 10 % de KHSO₄ así como dos veces con solución saturada de NaCl. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. (Columna: 22*1,8 cm, DCM/metanol = 99/1). Se obtienen 138 mg del compuesto 40.3 en forma pura.

Se disuelven 125 mg de 40.3 (0,28 mmol) en THF_{abs}. En atmósfera de argón se añaden 242 mg de morfolina (2,8 mmol) y a continuación 32 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladio. Se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y el ácido carboxílico obtenido se purifica mediante HPLC preparativo (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min). Después de escisión del grupo protector Boc mediante tratamiento con TFA en diclorometano se obtienen 101 mg del aminoácido libre 4.4 en forma de su sal de TFA.

Se disuelven 35,8 mg del ácido carboxílico 1.7 (0,1 mmol) junto con 38 mg de HATU (0,1 mmol) en 5 ml de DMF. A esta solución se añaden 51 μ l de DIPEA (0,3 mmol) y la solución amarilla obtenida se añade inmediatamente a una solución de 42 mg del aminoácido 4.4 (0,1 mmol). Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor de pH a 9. Después de 30 min se retira al vacío el disolvente y se purifica el residuo marrón oleoso mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 23 mg

IEN-EM: 649,2 [M+Na]⁺

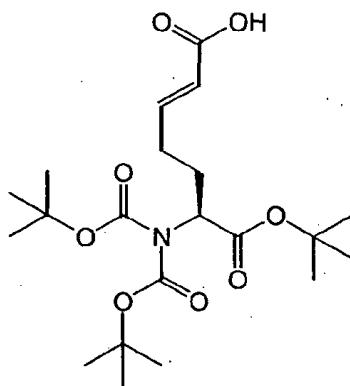
3. Preparación de inhibidores con grupos aceptores de electrones vinílicos alternativos

Los inhibidores de acuerdo con la invención contienen un grupo aceptor de electrones vinílico. Tales sistemas de aceptor de Michael se pueden obtener al convertirse un aldehído adecuado (por ejemplo 1.4) en una reacción de Wittig o una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1733) con un iluro de fosfonio adecuado.

Son otros ejemplos no limitantes para la preparación de compuestos aceptores de electrones vinílicos de acuerdo con la invención (sistema de Michael) según los cuales se puede preparar una olefina de acuerdo con la invención: reacciones de desalilación (Tetrahedron 2004, 2337), reacciones de Knoevenagel (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1986, 2137) u olefinaciones de Peterson (J. Chem. Soc. Perkin. Trans1, 1985, 1949). Se prefiere en particular reacciones con iluros de fosfonio. Los iluros de fosfonio sustituidas de forma adecuada están disponibles en el mercado o se pueden preparar por sí mismo con facilidad (por ejemplo J. Chem. Soc., Perkin Trans1, 1985, 1481; J. Med. Chem., 1987, 1995). A continuación están indicados ejemplos de síntesis no limitantes para los precursores correspondientes de inhibidores de acuerdo con la invención según la Fórmula G con Z y Z' variable. La reacción posterior de esos precursores se puede realizar según los procedimientos descritos en 1.7 o 1.9 así como en los ejemplos 1 a 38.

3.1 Preparación de los aminoácidos que llevan farmacóforo

N,N-Di-(terc-butiloxycarbonil)-[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-7-terc-butiléster (Compuesto 3.1)

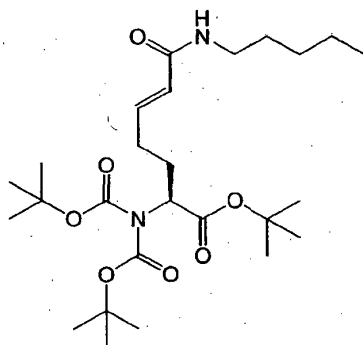


Se disuelven 100 mg de N,N-di-(terc-butiloxycarbonil)-[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanol-7-terc-butiléster (1.8, 0,22 mmol) en un mililitro de etanol y se mezclan con 503 μ l de una solución de hidróxido sódico unimolar. A temperatura ambiente se agita durante tres horas. La solución se diluye mediante la adición de respectivamente 20 ml de agua y éter de dietilo y a continuación se lleva con solución de HCl 2 molar a un valor de pH ~ 2. La fase acuosa se extrae todavía dos veces con respectivamente 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄. Después de la retirada de disolvente al vacío se obtiene el ácido carboxílico libre en forma de aceite incoloro.

Rendimiento 94 mg

IEN-EM: 452,4 {M+Na}⁺

N,N-Di-(terc-butiloxycarbonil)-[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-pentilamido-7-terc-butiléster

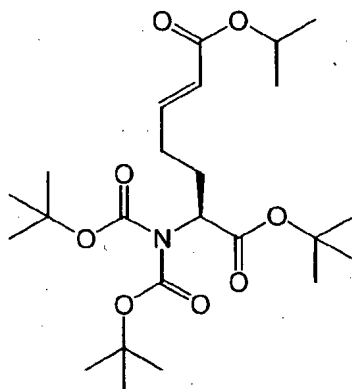
**(Compuesto 3.2)**

90 mg del producto obtenido en 3.2 se disuelven en 3,5 ml de diclorometano seco. Sucesivamente se añaden 42 mg de dicitlohexilcarbodiimida y 30 mg de 1-aminopentano.

A temperatura ambiente se agita durante una noche. A continuación se retira al vacío disolvente y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Columna: 21*1,8 cm, éter de petróleo/acetato de etilo = 9/1).

Rendimiento: 80 mg
IEN-EM: 521,2 {M+Na}⁺

N,N-Di-(terc-butiloxicarbonil)-[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-isopropanoil-7-terc-butiléster (Compuesto 3.3)

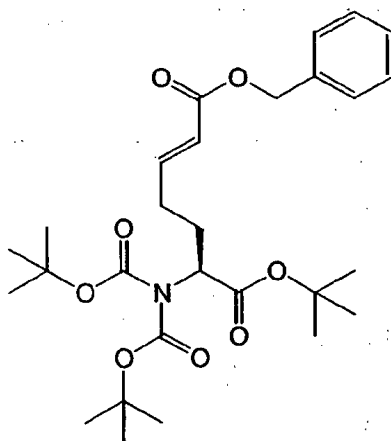


Se disuelven 100 mg de 1-terc-butiléster de ácido N,N-di-(terc-butiloxicarbonil)-L-2-amino-5-oxopentanoico (1.4, 0,258 mmol), en 3 ml de benceno seco y se mezclan con 93,5 mg (0,258 mmol) de (isopropoxycarbonilmetileno)-trifenilfosforano (preparado según los procedimientos habituales conocidos por la bibliografía). Se agita a temperatura ambiente durante cinco horas. A continuación se retira al vacío el disolvente y el residuo oleoso obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

(Columna: 29*2,3 cm, DCM/metanol = 99,5/0,5).

Rendimiento: 91 mg
IEN-EM: 494,4 {M+Na}⁺

N,N-Di-(terc-butiloxicarbonil)-[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-benzoil-7-terc-butiléster (Compuesto 3.4)

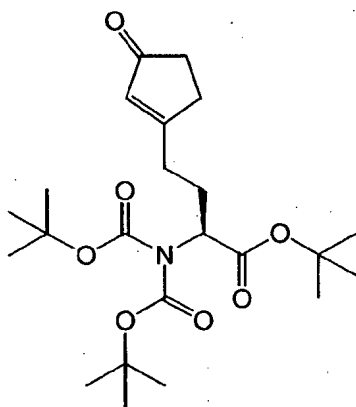


Se disuelven 100 mg de 1-terc-butiléster de ácido N,N-di-(terc-butiloxycarbonil)-L-2-amino-5-oxopentanoico (1.4, 0,258mmol) en 3 ml de benceno seco y se mezclan con 109,2 mg (0,258 mmol) de (benciloxycarbonilmetileno)-trifenilfosforano (Sigma Aldrich, 0,258 mmol). A temperatura se agita durante 18 horas. A continuación se retira al vacío el disolvente y el residuo oleoso obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. (Columna: 28*2,3 cm, DCM/metanol = 99/1).

Rendimiento: 94 mg
IEN-EM: 542,4 {M+Na}⁺

Se pueden preparar aceptores de Michael de acuerdo con la invención también en forma de sistemas endo- y exocíclicos. La Figura 6 muestra la preparación de una ciclopentenona (3.5, Nývák *et al.* Liebigs Ann. Chem. 1986, 509-524).

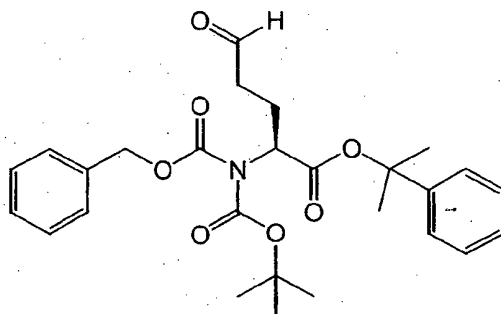
N,N-Di-(terc-butiloxycarbonil)-[(ácido(L)-2-amino-4-(3-oxo-ciclopent-1-enil)-butírico]-1-terc-butiléster (Compuesto 3.5)



La preparación se realiza como se describe en la bibliografía.
Rendimiento: 126 mg
IEN-EM: 493,3

La escisión de los grupos protectores y la introducción de un grupo protector benciloxycarbonilo se lleva a cabo tal como se describe en 1.7.

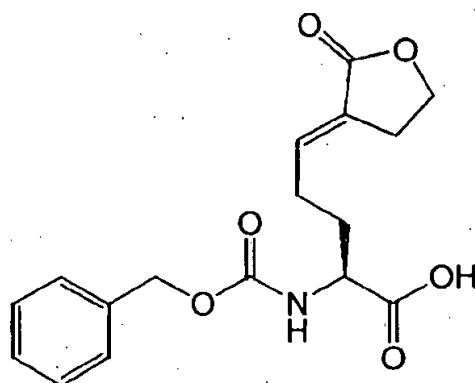
Algunos de los compuestos aceptores de electrones vinílicos preparados en el transcurso de la síntesis resultan lo suficientemente estables frente a ácidos fuertes. Las condiciones que se describen en 1.7 o 1.9 por tanto, no son aplicables en la síntesis de tales aceptores de Michael. Como ruta de síntesis alternativa en un caso de este tipo que está representado a modo de ejemplo para los compuestos 3.7 a 3.9 y 3.13 se puede realizar con éxito una variación de la síntesis escrita en 1.16 (3.6). Se obtienen compuestos cuya conversión posterior conduce según los métodos descritos en el presente documento (Figura 2) a los aceptores de Michael más lábiles a ácidos. La Figura 7 muestra la preparación de un constituyente de síntesis con doble enlace exocíclico (3.7). La sal de trifenilfosfonio necesaria a este respecto no está disponible en el mercado, pero se puede preparar tal como se describe en la bibliografía ((Baldwin, J.E., J. Org. Chem., 1971, 10, 1441-1443).

N^α-Terc-butiloxycarbonilo, N^α-terc-butiloxycarbonil-[ácido L-2-amino-5-oxopentanoico)-1-2-fenil-2-propiléster (Compuesto 3.6)

Se disuelven 2,95 g de Z-Glu(OMe)-OH (10 mmol) en 200 ml de diclorometano absoluto y se enfría a 0°C en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añaden 2,88 g de dicitlohexilcarbodiimida (14 mmol) y 122 mg de N,N-dimetilaminopiridina (1 mmol). Se agita durante 15 minutos a 0 °C y a continuación se añaden 1,63 g de 2-fenilisopropanol (12 mmol). Después de otros 30 minutos se retira el baño de hielo y se continúa agitando la solución de reacción durante una noche a temperatura ambiente. De sólido precipitado se filtra y el producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (rendimiento: 1,53 g).

El isopropilfeniléster obtenido de este modo (1,53 g, 3,7 mmol) se disuelve en 10 ml de acetonitrilo y se mezcla sucesivamente con 90 mg de N,N-dimetilaminopiridina (0,7 mmol) así como 1,58 ml de di-terc-butildicarbonato (Boc₂O, 7,4 mmol). En atmósferas de nitrógeno se agita durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y se purifica el residuo oleoso obtenido mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtiene el producto intermedio puro (Z,Boc-Glu(OMe)-OiPrPh en forma de aceite viscoso incoloro.

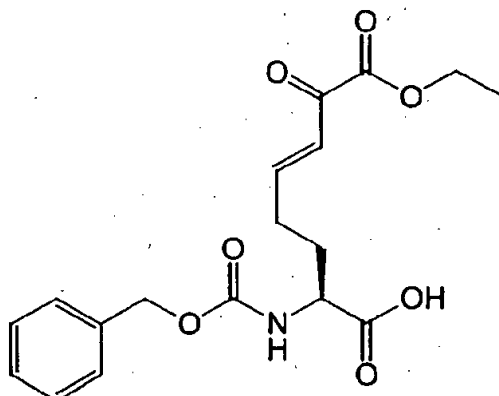
Se disuelve en 1,1 g de Z,Boc-Glu(OMe)-OiPrPh (2,14 mmol) en 25 ml de éter de dietilo absoluto y se enfrían a -78 °C en atmósfera de argón. A esta solución se añaden gota a gota lentamente 2,35 ml de una solución 1 molar de hidruro de diisobutilaluminio en n-hexano y a continuación se agita durante 30 minutos. La reacción se inactiva mediante la adición de 1 ml de agua y a continuación se descongela a temperatura ambiente. La preparación se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra a sequedad. La cromatografía en gel de sílice proporciona el aldehído puro (Z,Boc-Glu(H)-OiPrPh, 3.6 Rendimiento: 667 mg. IEN-EM: 506,2 [M+Na]⁺, 406 [M-Boc+Na]⁺

Ácido (L)-2-benciloxycarbonilamino-5-[2-oxo-dihidrofuran-(3E)-iliden]-pentanoico (Compuesto 3.7)

Se disponen 12,4 mg de NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,3 mmol) en atmósfera de argón y se añade una solución de 133 mg de bromuro de α-trifenilfosfoniobutirilactona (Baldwin, 1971) en 3,5 ml de DMF_{abs}. A temperatura ambiente se agita hasta la finalización de la generación de gas y a continuación se añaden 150 mg del aldehído 3.6 (0,3 mmol) disueltos en 0,5 ml de DMF_{abs}. Después de agitación durante una noche se retira al vacío el disolvente y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (rendimiento: 112 mg).

Mediante el tratamiento con TFA al 2 % en diclorometano se retiran los grupos protectores intensamente lábiles ácidos y mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 29,5x2,3 cm, DCM/metanol = 8/2) se obtiene el compuesto del título en forma pura.

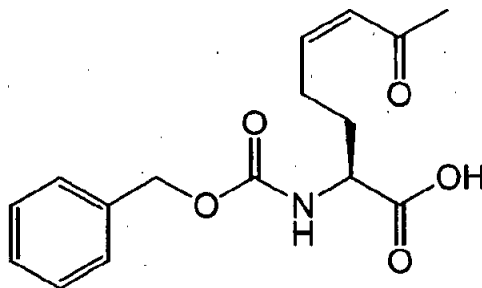
Rendimiento: 65 mg
IEN-EM: 356,0 [M+Na]⁺

N^α-Benciloxicarbonil]-ácido (E)-(L)-7-amino-2-oxo-oct-3-endicarboxílico]-1-etiléster (Compuesto 3.8)

Se disponen 556 mg de N^α-terc-butiloxicarbonilo, 1-(2-fenil-2-propiléster) de ácido N-benciloxicarbonil-L-2-amino-5-oxopentanoico) 3.6, 1,15 mmol) en 20 ml de xileno seco y se añade en atmósfera de argón a temperatura ambiente una solución de 432 mg de etil-(trifenilfosforaniliden)piruvato (Sigma-Aldrich, 1,15 mmol). Después de agitación a 115 °C durante cuatro horas, se retira al vacío el disolvente y el residuo oleoso obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. (Columna: 29*2,4 cm, éter de petróleo/acetato de etilo = 99/1).

El compuesto 3.8 se prepara al agitar el producto intermedio que se ha obtenido anteriormente en diclorometano con 1-2 % de TFA durante una hora a temperatura ambiente. La purificación se realiza mediante cromatografía en gel de sílice.

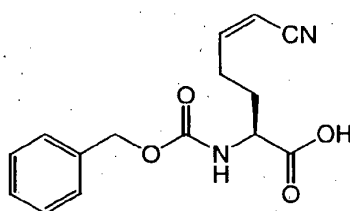
Rendimiento: 324 mg
EIN-EM: 386,2 {M+Na}⁺

N^α-Benciloxicarbonil]-ácido (Z)-(L)-2-amino-7-oxo-oct-5-enoico] (Compuesto 3.9)

Se disuelven 125 mg de 3.6 (0,258 mmol) en 3 ml de benceno seco. A esta solución se añaden 82 mg (0,258 mmol) de acetileno-trifenilfosforano. Se agita a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se retira al vacío y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. La retirada posterior de los grupos protectores mediante el uso del 2 % de TFA en diclorometano y purificación mediante HPLC preparativa proporciona el compuesto 3.9.

(Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 25 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 58 mg
EIN-EM: 328,1 {M+Na}⁺

Ácido N^α-benciloxicarbonil]-[(Z)-(L)-2-amino-6-ciano-hex-5-enoico] (Compuesto 3.10)

Se disuelven 125 mg de 3.6 (0,258 mmol) en 3 ml de benceno seco. A esta solución se añaden 78 mg de (trifenilfosforanilidin)acetonitrilo (Sigma-Aldrich, 0,258 mmol). Se agita a 70 °C durante 4 horas. El disolvente se retira al vacío y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. La retirada posterior de los grupos protectores mediante el uso del 2 % en TFA en diclorometano y purificación mediante HPLC preparativa proporciona el compuesto 3.13.

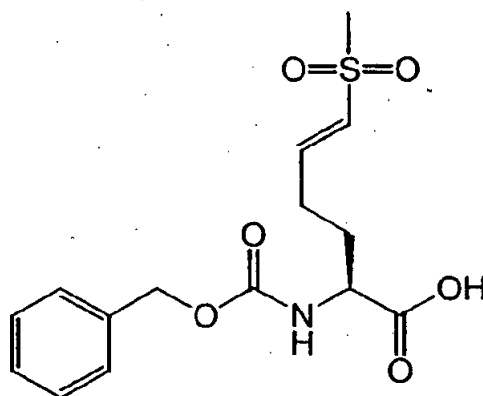
Rendimiento: 78 mg

EIN-EM: 311,2 {M+Na}⁺

Mediante el empleo de los correspondientes fosfonatos o sales de fosfonio a través de la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons se pueden preparar también vinilsulfonas (por ejemplo: 3.11, 3.12a y 3.13). A este respecto son de particular interés aquellas sulfonas vinilogas que se pueden continuar diversificando mediante posteriores reacciones. Roush *et al.* describen una guía de síntesis de este tipo para inhibidores frente a cruzina y papaína (Roush W.R., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2759) (y referencias citadas allí); Roush W.R., J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 10994). A este respecto se genera partiendo de un éster de ácido sulfónico vinilogo (véase por ejemplo 3.12a en el esquema 8) en cloruro de ácido sulfónico (3.12.b) y el mismo a continuación se convierte en una sulfonamida viniloga, una N-alcoxisulfonamida o un éster de ácido sulfónico con otro resto (esquema 8). A modo de ejemplo se dan: 3.14 a 3.16.

Sorprendentemente ha resultado que tales aceptores de Michael, con restos sulfonilo como grupo aceptor de electrones, representan potentes inhibidores también en transglutaminasas. Se da un ejemplo de realización con 3.2.1.

Ácido N^α-benciloxycarbonil-(E)-(L)-2-amino-6-metanosulfonil-hex-5-enoico (Compuesto 3.11)



La preparación del Compuesto 3.11 se consigue según los métodos descritos en 3.7. El reactivo ((EtO)₂P(=O)SO₂Me) necesario para la preparación de sulfona viniloga se puede obtener según procedimientos conocidos por el experto mediante oxidación, por ejemplo, con ácido metacloroperbenzoico, ((EtO)₂P(=O)SMe, Sigma-Aldrich), disponible en el mercado.

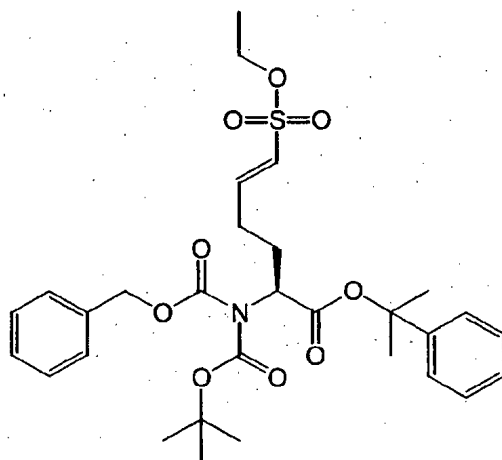
Descripción detallada de la síntesis:

Se disuelven 10 mg de NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,258 mmol) en 5 ml de DMF_{abs} y se añaden en atmósfera de nitrógeno 59 mg de (EtO)₂P(=O)SO₂Me (0,258 mmol). Después de la finalización de la formación de gas se añaden 130 mg de 3.6 (0,258 mmol) y se agita durante una noche a temperatura ambiente la solución. El disolvente se retira al vacío y el residuo obtenido se recubre con una solución del 1 % de TFA en diclorometano. Después de 30 minutos se concentra al vacío el disolvente y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. (Columna: 29x2,3 cm, diclorometano/metanol: 99/1).

Rendimiento: 89 mg

IEN-EM: 364,2 [M+Na]⁺

N^α-Benciloxycarbonil, N^α-terc-butiloxycarbonil-[ácido (E)-(L)-2-amino-6-etoxisulfonil-hex-5-enoico]-1-(2-fenil-2-propiléster) (Compuesto 3.12a)

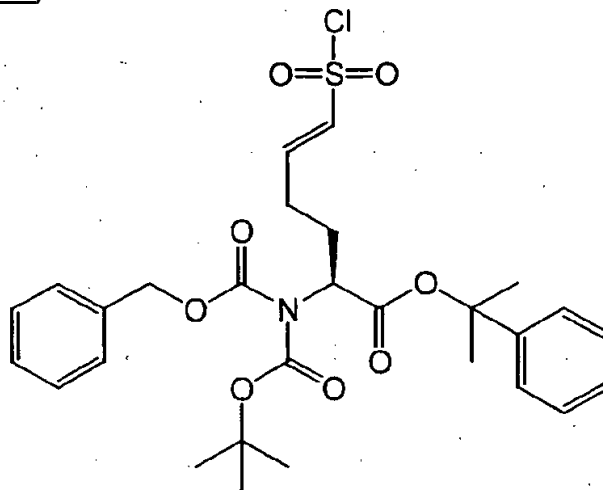


Se disponen 119,8 mg de NaH (3 mmol) y se mezclan con una solución de 780 mg (3 mmol) de etildietilfosforilmetansulfonato (Carretero *et al.*, 1987) en 20 ml de DMF_{abs}. Después de la finalización de la formación de gas se añade una solución de 1,45 g de **3.6** (3 mmol) disueltos en 10 ml de DMF_{abs}. Se agita durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y el residuo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtiene de este modo, después de la separación de isómero Z, el compuesto **3.12a** en forma pura (véase el esquema 8) (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 1,5 mg

EIN-EM: 512,2 {M-Boc+Na}⁺

N^α-Benciloxycarbonil, N^α-terc-butiloxycarbonil-[ácido (E)-(L)-2-amino-6-clorosulfonil-hex-5-enoico]-1-(2-fenil-2-propiléster) (Compuesto **3.12b)**



Se disuelven 1,47 g del Compuesto **3.12a** (2,5 mmol) en 100 ml de acetona y se mezclan con 941 mg de yoduro de tetrabutilamonio (2,55 mmol). La solución se calienta durante una noche a reflujo hasta ebullición. A continuación se retira al vacío el disolvente y la sal de tetrabutilamonio (véase el esquema 8) se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Columna: 2,5x27 cm, DCM/MeOH/TEA = 8/2/0,1). La sal obtenida de este modo (1,27 g) se disuelve en diclorometano seco y esta solución se mezcla con una gota de DMF_{abs}. A continuación se añaden 235 mg de trifosgeno (0,8 mmol) y se agita la preparación en atmósfera de nitrógeno durante una hora a temperatura ambiente. La solución se lava dos veces con respectivamente 30 ml de agua, se seca sobre NaSO₄ y se retira al vacío el disolvente. De este modo se obtiene el compuesto de título en forma suficientemente pura para poder llevar a cabo las posteriores reacciones sin purificación adicional.

Rendimiento: 803 mg

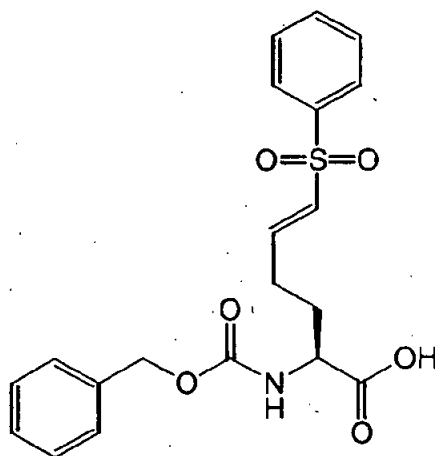
IEN-EM: 502,1 {M-Boc+Na}⁺

Instrucción de trabajo ilustrativa para la preparación de vinilsulfonas vinilogas con resto alternante.

Mediante el empleo de ((EtO)₂P(=O)SO₂Phe), se puede obtener en la misma vía de síntesis como se describe para

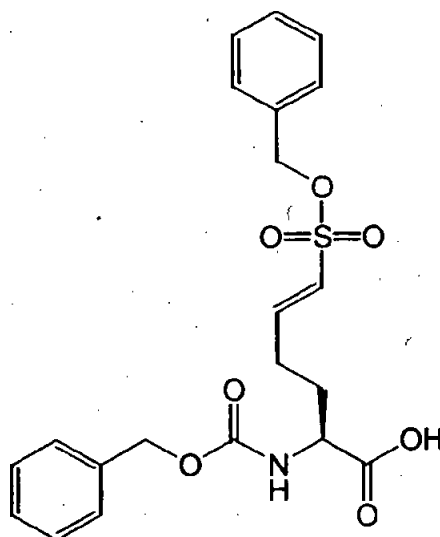
el compuesto 3.11, el compuesto 3.13.

Ácido N^α-benciloxicarbonil-(E)-(L)-2-amino-6-fenilsulfonil-hex-5-enoico (Compuesto 3.13)



IEN-EM: 426,1 [M+Na]⁺

Ácido N^α-benciloxicarbonil-((E)-(L)-2-amino-6-benciloxisulfonil-hex-5-enoico (Compuesto 3.14)

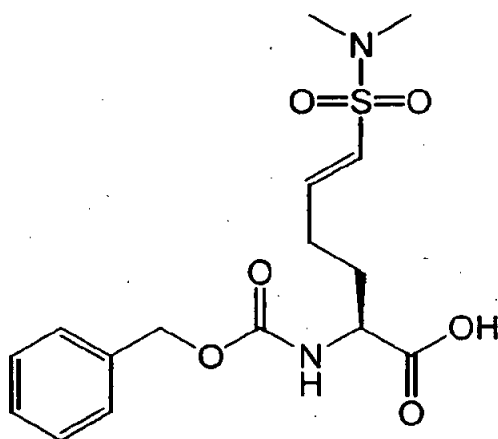


Se disuelven 150 mg de N^α-benciloxicarbonil, N^α-terc-butiloxicarbonil-[ácido (E)-(L)-2-amino-6-clorosulfonil-hex-5-enoico]-1-(2-fenil-2-propiléster) (3.12b, 0,25 mmol) en 10 ml de DCM_{abs}. En atmósfera de argón se añaden sucesivamente 30 mg de alcohol bencílico y 42 mg de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU, 0,27mmol).

Se agita durante una noche a temperatura ambiente. A la solución se añaden 200 μl de TFA y se agita durante otros 30 minutos. El disolvente se retira al vacío y el residuo oleoso obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. (Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 60,6 mg
EIN-EM: 456,2 {M+Na}⁺

Ácido N^α-benciloxicarbonil-[(E)-(L)-2-amino-6-dimetilsulfamoi]-hex-5-enoico (Compuesto 3.15)



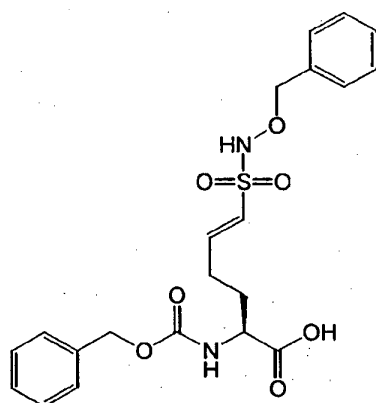
Se disuelven 150 mg de N^α-benciloxycarbonil, N^α-terc-butiloxycarbonil-[ácido (E)-(L)-2-amino-6-clorosulfonil-hex-5-enoico]-1-(2-fenil-2-propiléster) (**3.12b**, 0,25 mmol) en 10 ml de DCM_{abs}. En atmósfera de argón se añaden sucesivamente 42 mg de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU, 0,27 mmol) y 138 μl de una solución bipolar de dimetilamina (0,27 mmol) en THF.

Se agita durante una noche a temperatura ambiente. A la solución se añade 200 μl de TFA y se agita durante otros 30 minutos. El disolvente se retira al vacío y el residuo oleoso obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. (Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 40 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 66 mg

EIN-EM: 393,12 {M+Na}⁺

Ácido N^α-benciloxycarbonil-((E)-(L)-2-amino-6-benciloxisulfamoil)-hex-5-enoico (Compuesto **3.16)**



Según el procedimiento descrito 3.14 y 3.15 se prepara el compuesto del título mediante el empleo de 44 mg de clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (0,27 mmol) como nucleófilo.

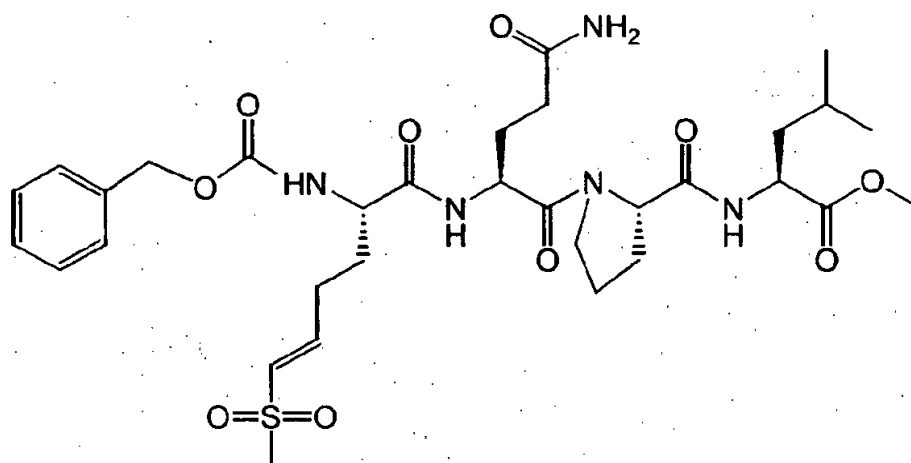
Rendimiento: 53 mg

EIN-EM: 393,12 {M+Na}⁺

Según los métodos descritos en 1. y 2., a partir de los aminoácidos que llevan farmacóforos descritos en 3. se pueden preparar los inhibidores indicados en la Tabla 2. Adicionalmente a continuación se dan algunos ejemplos de realización (3.2).

3.2. Preparación ilustrativa de inhibidores que contienen grupos aceptores de electrones vinílicos alternativos

N^α-Benciloxycarbonil-[(E)-(L)-2-amino-6-metanosulfonil]-hex-5-enil-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto **3.2.1)**

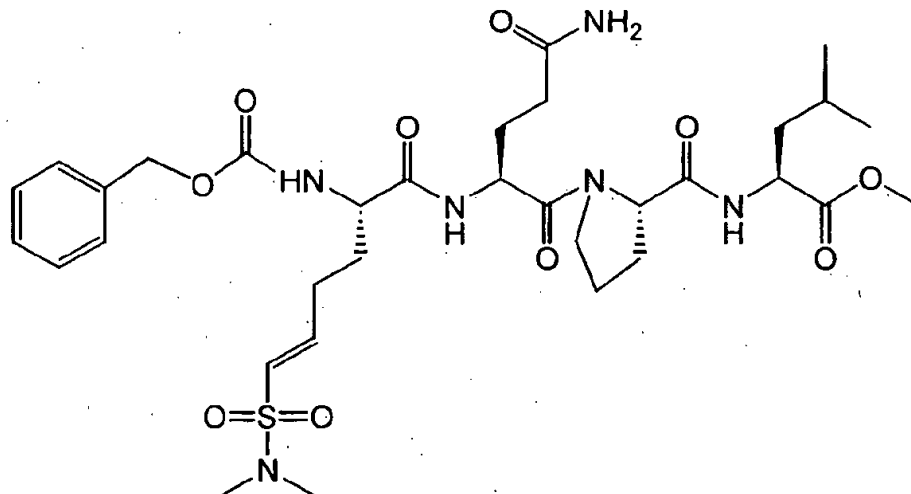


Se disuelven 27 mg de ácido N^{α} -benciloxicarbonil-(E)-(L)-2-amino-6-metanosulfonil-hex-5-enoico (3.11, 79 μmol) en 2,5 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 30 mg de HATU (79 μmol) y 2,7 μl de DIPEA (158 μmol) y se añaden inmediatamente a una solución de la sal de trifluoroacetato de H-Gln-Pro-Leu-OMe 79 μmol (preparado según el método 1) en 5 ml de DMF. Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor de pH en 9. La preparación se realiza como se describe para el compuesto 1: (Synergie Max, 4 μm , 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 30 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 40 mg

EIN-EM: 716,5 $\{M+Na\}^+$

N^{α} -Benciloxicarbonil-[(E)-(L)-2-amino-6-dimetilsulfamoil]-hex-5-enil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucin-metiléster (Compuesto 3.2.2)

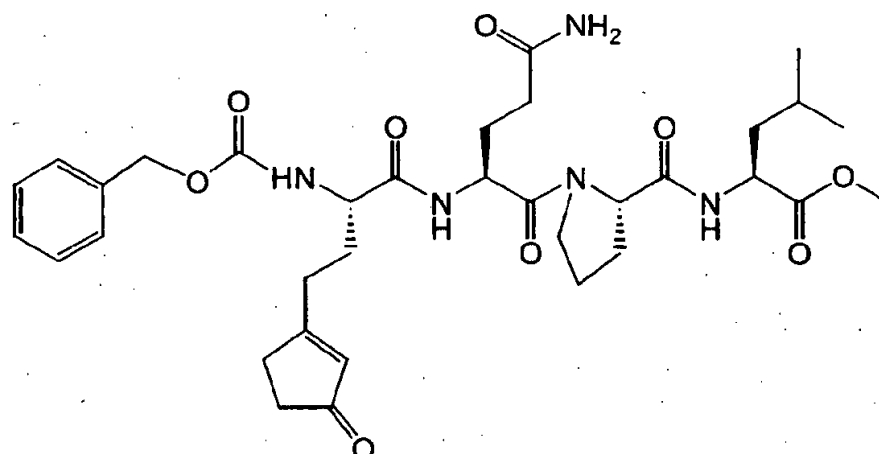


Se disuelven 33 mg de ácido N^{α} -benciloxicarbonil-[(E)-(L)-2-amino-6-dimetilsulfamoil]-hex-5-enil} (3.15, 89 μmmol) en 2,5 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 34 mg de HATU (89 μmol) y 30 μl de DIPEA (158 μmol) y se añaden inmediatamente a una solución de la sal de trifluoroacetato de 89 μmol de H-Gln-Pro-Leu-OMe (preparados según el método 1) en 5 ml de DMF. Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH en 9. La preparación se realiza como se describe para el compuesto 1: (Synergie Max, 4 μm , 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 35 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 42 mg

EIN-EM: 745,3 $\{M+Na\}^+$

N^{α} -Benciloxicarbonil-[(L)-2-amino-4-(3)-oxo-ciclopent-1-enil]-butiril-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 3.2.3)

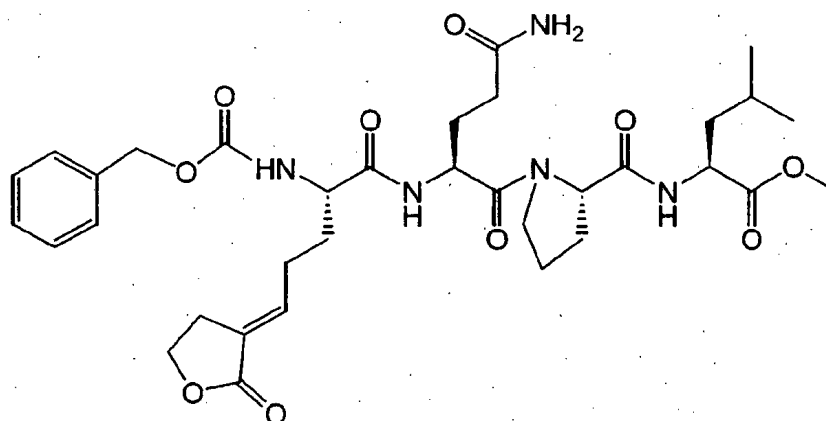


El compuesto 3.5 se desprotege como se describe en 1.7 y se convierte en el derivado protegido con N^α-benciloxicarbonilo. Se disuelven 30,3 mg de ácido N^α-benciloxicarbonil-[(L)-2-amino-4-(3-oxo-ciclopent-1-enil)-butírico (0,1 mmol) en 7,5 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 38 mg de HATU (0,1 mmol) y 51 μl de DIPEA (0,3 mmol) y se añaden inmediatamente a una solución de la sal de trifluoroacetato de 0,1 mmol de H-Gln-Pro-Leu-OMe (preparado según el método 1) en 7,5 ml de DMF. Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH en 9. La preparación se realiza como se describe para el compuesto 1: (Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 26 mg

EIN-EM: 692,2 {M+Na}⁺

N^α-Benciloxicarbonil-[(L)-2-amino-5-(2-oxo-dihidrofuran-(3E)-iliden)]-pentanoil-L-glutaminil-L-pronilil-L-leucinmetiléster (compuesto 3.2.4)



Se disuelven 58 mg de ácido (L)-2-benciloxicarbonilamino-5-[-2-oxo-dihidrofuran-(3E)-iliden]-pentanoico (3.7, 0,17 mmol) en 10 ml de DMF y se mezclan sucesivamente con 64 mg de HATU (0,17 mmol) y 87 μl de DIPEA (0,5 mmol) y se añaden inmediatamente a una solución de la sal de trifluoroacetato de 0,17 mmol de H-Gln-Pro-Leu-OMe (preparado según el método 1) en 10 ml de DMF. Mediante adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH en 9. La preparación se realiza como se describe para el compuesto 1: (Synergie Max, 4 μm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 25 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 46 mg

EIN-EM: 708,4 {M+Na}⁺

4. Variación del extremo C terminal

El empleo de inhibidores de transglutaminasa de acuerdo con la invención como principios activos para el tratamiento de enfermedades en el ser humano naturalmente también depende de cómo de marcados estén la biodisponibilidad y el metabolismo del compuesto. Con frecuencia, la metabolización de principios activos peptídicos transcurre rápidamente. Con ello se reduce la dosis activa eficaz. Para contrarrestar este proceso, los principios activos peptídicos la mayoría de las veces se transforman en peptidomiméticos. En el extremo C terminal, estos

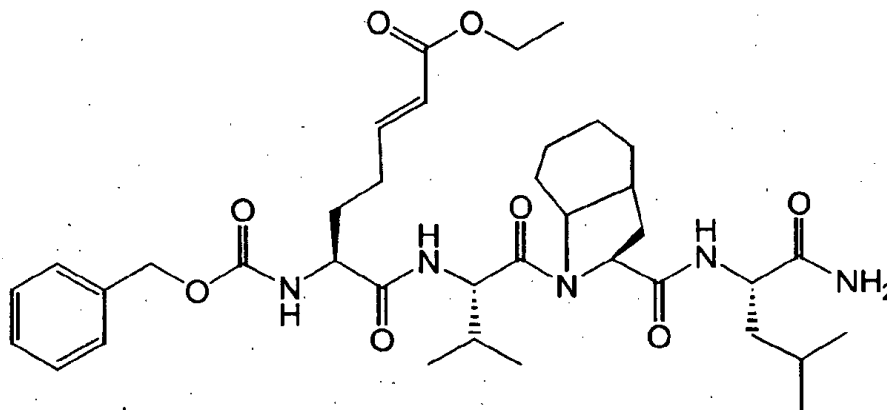
miméticos pueden contener, aparte de los metilésteres que se han descrito la mayoría de las veces anteriormente, también otros ésteres, aminas primarias, secundarias o terciarias, así como ácidos carboxílicos libres como grupo terminal C terminal como grupo funcional no peptídico. En la Figura 9 se muestra la síntesis en fase sólida de inhibidores de acuerdo con la invención. Se encuentra una compilación exhaustiva de instrucciones de síntesis generales para la síntesis en fase sólida de péptidos, por ejemplo, el Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, A practical approach, Chan, W.C., White P.D., Oxford University Press. Como ejemplo de realización, con el compuesto 4.1 se da la síntesis de una amida C terminal. Se pueden obtener amidas secundarias mediante el empleo de aminas correspondientes en la primera etapa de acoplamiento. Para esto véase, por ejemplo, la síntesis de los compuestos 5 o 5.1.

Como sustitutos de carbonilo se pueden representar por ejemplo tetrazoles o sulfonamidas (Johanson A. *et al.*, Bioorg. & Med. Chem., 11, 2003, 2551-68, véase la Figura 10). Sorprendentemente, las moléculas que se producen a este respecto, en parte muy polares, son inhibidores altamente potentes de las transglutaminasas.

A continuación se describen algunos ejemplos de realización concretos.

Síntesis en fase sólida ilustrativa de un inhibidor de acuerdo con la invención

N^α-Benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-vanilil-L-(octahidroindol-2-carboxil)-L-leucinilamida (Compuesto 4.1)

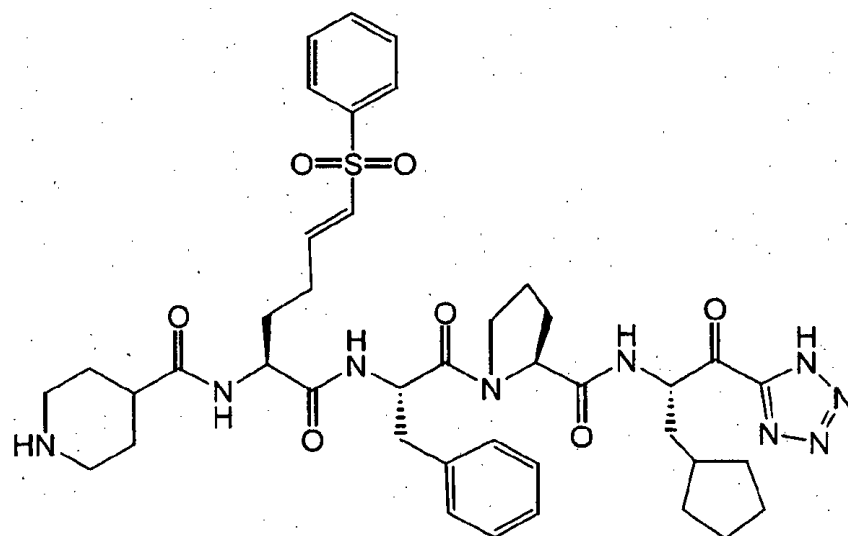


364 mg de resina de amida de tamiz (0,2 mmol, Nova Biochem) se liberan según métodos conocidas por la bibliografía mediante tratamiento con el 20 % de piperidina en DMF del grupo protector Fmoc y el grupo amino obtenido se acopla con 141 mg de Fmoc-Leu-OH (0,4 mmol, Fluka), 126 mg de TBTU (0,39 mmol, Fluka), 54 mg (0,4 mmol) y 136 µl DIPEA (0,8 mmol) según métodos conocidos por el experto con Fmoc-Leu-OH. Después de una hora se filtra la mezcla de reacción y se lava reiteradamente de forma exhaustiva con DMF. Se comprueba la completitud de la reacción de acoplamiento mediante el ensayo de Kaiser. El grupo protector Fmoc se escinde mediante tratamiento del soporte polimérico con el 20 % de piperidina en DMF. La solución de reacción se elimina mediante filtración y la resina se lava exhaustivamente con DMF. El grupo amino ahora libre de la leucina unida poliméricamente se acila con 157 mg de ácido Fmoc-L-octahidroindol-2-carboxílico (Fmoc-Oic-OH, 0,4 mmol) en las condiciones que se han indicado anteriormente. Mediante el ensayo de Kaiser se comprueba la completitud de la reacción y a continuación se elimina mediante filtración la solución de reacción y se lava el soporte polimérico exhaustivamente con DMF. Después de la escisión del grupo protector Fmoc de Oic y lavado de la solución de reacción se acopla el aminoácido que lleva el farmacóforo N^α-benciloxycarbonil-[[ácido (E)-(L)-5-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etiléster (1.7) al grupo amino liberado. Para esto se disuelven 134 mg de 1.7 (0,4 mmol) en DMF y se mezclan sucesivamente con 150 mg de HATU (0,39 mmol) y 136 µl de DIPEA y se añaden a la amina unida poliméricamente. Después de una hora se elimina mediante filtración la solución de reacción y se lava la resina exhaustivamente con DMF. Mediante el ensayo de Kaiser se comprueba la completitud de la reacción.

La escisión del compuesto del título de soporte polimérico se realiza mediante tratamiento durante 30 minutos del material de soporte con una solución del 1 % de TFA en diclorometano. La solución de producto obtenido se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 78 mg
EIN-EM: 720,3 {M+Na}⁺

N^α-(Piperidinil-4-carbonil)-[[[(E)-(L)-2-amino-6-fenilsulfonil]-hex-5-enil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-1-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(1H-tetrazol-5-il)-etilamida (Compuesto 4.2)



La síntesis transcurre de forma convergente. (Visión general: véase el esquema 11). El aminoácido que lleva el farmacóforo (ácido N^{α} -(N-Boc-(piperidinil-4-carbonil))-[(E)-(L)-2-amino-6-fenilsulfonil]-hex-5-enoico, 4.2.1) se prepara tal como se ha descrito en 3.11. En lugar de Z-OSu se emplea N-Boc-ácido (piperidinil-4-carboxílico)-OSu que se puede preparar según métodos conocidos por el experto a partir de ácido piperidinil-3-carboxílico disponible en el mercado. Se puede preparar L-1-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(1H-tetrazol-5-il)-etilamida (4.2.2) partiendo de N^{α} -terc-butiloxycarbonil- β -ciclopentilalanina (Bachem) según procedimientos conocidos por la bibliografía (Johanson *et al.*, Bioorg. & Med. Chem., 11, 2003, 2551-68). Después de la escisión del grupo protector Boc se obtiene con solución de HCl / éter de dietilo el clorhidrato de amina 4.2.2.

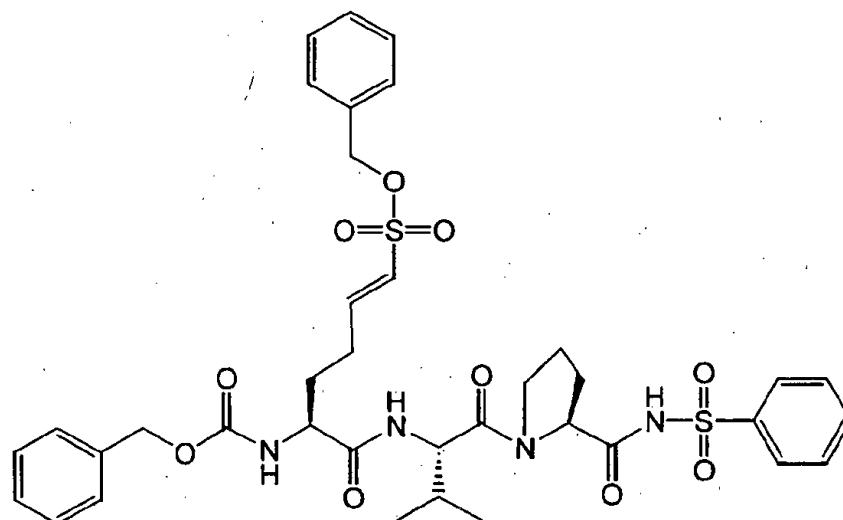
La formación del compuesto del título se realiza en primer lugar en fase sólida:

0,5 g de resina H-Pro-2CITrt (Fluka, 0,45 mmol) se acopla según métodos conocidos por el experto y esquematizados en 4.1 con 455 mg de Fmoc-Phe-OH (1,35 mmol) y 424 mg de TBTU (1,32 mmol), 182 mg de HOBt (1,35 mmol) y 483 μ l de DIPEA (2,7 mmol). Después del ensayo de Kaiser y lavado de la solución de reacción con DMF, se escinde el grupo protector Fmoc con el 20 % de piperidina en DMF y a continuación se acoplan 342 mg (0,9 mmol) del aminoácido que lleva farmacóforo 4.2.1 con 283 mg de TBTU (0,88 mmol) y 121 mg de HOBt (0,9 mmol). El producto intermedio N^{α} -(piperidinil-4-carbonil)-[(E)-(L)-2-amino-6-fenilsulfonil]-hex-5-enil]-L-fenilalaninil-L-prolina (4.2.3) se escinde del soporte polimérico al tratarse el mismo durante 30 minutos con una solución del 1 % de TFA en diclorometano. El filtrado se concentra y el residuo obtenido se codestila reiteradamente con metanol (rendimiento: 134 mg).

Una solución de 72 mg de 4.2.3 (0,12 mmol) en 5 ml de DMF se mezcla sucesivamente con 38 mg de TBTU (0,12 mmol), 16 mg de HOBt (0,12 mmol) y 62 μ l de DIPEA (0,36 mmol) y se añade inmediatamente a una solución de 29,3 mg del clorhidrato preparado anteriormente del compuesto 4.2.2 en 2 ml de DMF. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente se retira al vacío el disolvente. Del residuo obtenido mediante el tratamiento con TFA / DCM (1/1) se escinde el grupo protector Boc y el compuesto del título se purifica mediante cromatografía de HPLC preparativa. (Synergie Max, 4 μ m, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 68 mg
EIN-EM: 816,3 {M+Na}⁺

N^{α} -Benciloxycarbonil-[(E)-(L)-2-amino-6-benciloxisulfonil-hex-5-enil]-L-vanilil-L-prolinilbencilsulfonamida (Compuesto 4.3)



290 mg del compuesto 4.3.1 (1 mmol, preparado según métodos conocidos por la bibliografía (Johanson A. *et al.*, Bioorg. & Med. Chem., 11, 2003, 2551-2568, véase el esquema 10b)), se acoplan con Boc-valina según el procedimiento conocido por la bibliografía y que se ha descrito anteriormente recurriendo a TBTU, HOBT y DIPEA en DMF. Para la purificación del producto, el residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo y sucesivamente se lava con ácido cítrico al 10 %, solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl y a continuación se seca sobre Na_2SO_4 . (Rendimiento: 342 mg). De 100 mg del producto intermedio (0,22 mmol) se escinde el grupo Boc y la amida obtenida se acopla tal como se ha descrito anteriormente con 98 mg (0,22 mmol) del aminoácido que lleva farmacóforo 3.14.

El disolvente se retira al vacío y el compuesto del título se purifica mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 μm , 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 100 mg

EIN-EM: 791,3 $\{\text{M}+\text{Na}\}^+$

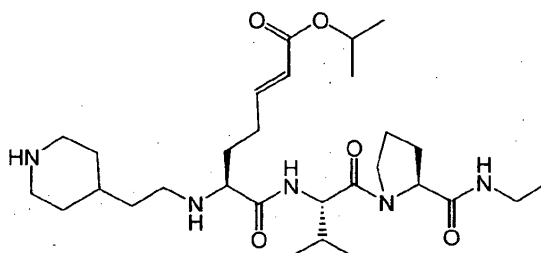
5. Transformación de inhibidores de acuerdo con la invención en peptidomiméticos

Los principios activos peptídicos con frecuencia están expuestos *in vivo* a una degradación enzimática rápida o a otras reacciones de metabolización. Los productos de degradación que se producen a ese respecto presentan la mayoría de las veces una menor actividad inhibidora y/o una menor selectividad frente a la diana. Esta degradación tiene lugar sobre todo en la propia estructura peptídica ya que para la hidrólisis de enlaces peptídicos existen numerosas enzimas *in vivo*. Para contrarrestar ese proceso, es decir, para reducir la degradación *in vivo* de los inhibidores peptídicos preparados, por norma general, se preparan constituyentes similares a péptidos o aminoácidos bioisostéricos. Por un isómero o bioisómero se entiende "Grupos o moléculas que presentan propiedades químicas y físicas que desencadenan efectos biológicos similares" (véase Thornber C.W., Chem. Soc. Rev., 8, 563-580). Básicamente se puede sustituir cualquier grupo en un inhibidor peptídico potente cuando se puede encontrar un grupo más estable *in vivo* y bioisostérico.

Por tanto, a continuación se describen algunos ejemplos no limitantes de peptidomiméticos y la síntesis de algunos grupos bioisostéricos que se emplean con frecuencia.

Sustitución de un enlace amida por una amina secundaria

Isopropiléster de ácido (E)-(S)-6-[(S)-1-((S)-2-etilcarbamoil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-6-(2-piperidin-4-il-etilamino)-hex-2-enoico (Compuesto 5.1)



Visión general de la reacción: véase el esquema 12

Descripción detallada de la síntesis:

- 5 Las dos submoléculas 5.1.5 y 5.1.6 se estructuran independientemente entre sí.

La síntesis de la amina 5.1.6 se realiza partiendo de una solución acuosa al 70 % de etilamina en agua y Boc-Pro-OH, tal como se describe para el compuesto 5.a.

- 10 La submolécula 5.1.5 se prepara del siguiente modo.

A una solución de 1 g de N-Boc-4-piperidinacetaldehído (Aldrich, 4,4 mmol) en 30 ml de diclorometano_{abs} se añaden 1,92 g de H-Glu(OMe)-OtBu (Bachem, 8,8 mmol) así como 4 g de tamiz molecular (4 Å). Se añade gota a gota una solución de 467 µl de ácido acético (8,8 mmol) y 2,84 g de trisacetoxiborohidruro sódico (13,2 mmol), Aldrich) en diclorometano_{abs} y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente en gas protector durante 36 h. Después de este tiempo, según el cromatograma en capa fina no existen ya eductos en la mezcla de reacción. La solución ligeramente turbia se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se diluye con 100 ml de diclorometano y se lava con 40 ml de NaOH 1 N. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se reextrae aún tres veces con respectivamente 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se retira al vacío el disolvente. El producto bruto obtenido se disuelve sin purificación adicional en acetonitrilo y con suposición de la reacción completa se hace reaccionar con Boc₂O y DMAP hasta dar el compuesto 5.1.3. La conducción de la reacción se realiza de forma análoga al proceder en la síntesis de 1.3. La purificación se realiza mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 30x2,3 cm, éter de petróleo/acetato de etilo: 9/1, rendimiento: 977 mg).

- 25 Se disuelve 950 mg del metiléster (1,8mmol) en éter de dietilo seco y se reducen a -78 °C, como se describe en la síntesis de 1.4, hasta dar el aldehído 5.1.3. La reacción es completa y el producto bruto se puede hacer reaccionar sin purificación cromatográfica adicional en las condiciones de la reacción de Wittig hasta dar el aceptor de Michael. Para esto se disuelve el producto bruto del aldehído 5.1.3 en 20 ml de benceno y se mezcla a temperatura ambiente con 651 mg de (2-propoxycarbonilmetileno)-trifenilfosforano (1,8 mmol). A esta temperatura se agitó durante una noche antes de que se retire al vacío el disolvente. La purificación del compuesto se realiza mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 22x2,3 cm, éter de petróleo/acetato de etilo: 9/1, rendimiento: 522 mg). La escisión de los tres grupos protectores se realiza tal como se ha descrito mediante tratamiento con TFA / DCM (1/1) a temperatura ambiente. La posterior purificación se puede realizar mediante HPLC preparativa. (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min). Se obtienen 211 mg del aminoácido libre 5.1.4.

- 40 Se disuelven 200 mg de 5.1.4 (0,55 mmol) en DMF a temperatura ambiente y se añaden 248 mg de Boc-OSu (1,15 mmol). El valor del pH se ajusta con DIPEA a aproximadamente 8 a 9 y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente al vacío y cromatografía en gel de sílice (columna: 20x1,3 cm, diclorometano/metanol: 95/5) se obtienen 178 mg del compuesto 5.1.5 purificado.

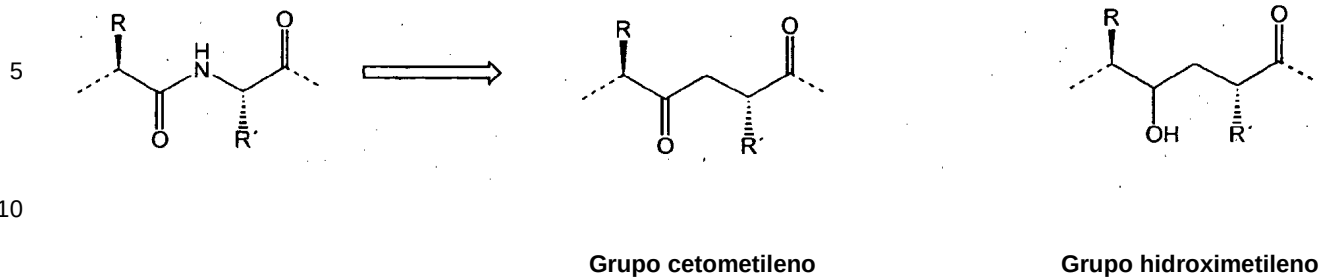
Preparación del Ejemplo 5.1

- 45 El acoplamiento del ácido carboxílico 5.1.5 a la amina 5.1.6 se consigue fácilmente mediante el uso de TBTU en presencia de HOBt. Para esto se disuelven 50 mg del ácido carboxílico (95 µmol) en DMF. A esta solución se añaden sucesivamente 29 mg de TBTU, 13 mg de HOBt y 40 µl de DIPEA. Directamente después de la adición de la base se añade la solución a una solución de 33 mg de la sal de trifluoroacetato de 5.1.6 (95 µmol). El valor del pH se ajusta con DIPEA a aproximadamente 10 y después de una hora de agitación a temperatura ambiente se retira al vacío el disolvente. El residuo oleoso se recoge en 50 ml de acetato de etilo y se lavan dos veces con respectivamente 10 ml de ácido cítrico acuoso al 10 % así como solución saturada de NaHCO₃. Del producto obtenido se escinden los dos grupos protectores Boc mediante el tratamiento con TFA en diclorometano. El compuesto de título 5.1 se puede obtener en forma pura mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).
- 55 Rendimiento: 19 mg
IEN-EM: 550,4 {M+H}⁺

Sustitución de un enlace amida por un grupo cetometileno o hidroximetileno

- 60 Otra posibilidad de estabilizar *in vivo* la estructura peptídica consiste en sustituir el átomo de nitrógeno del enlace amida por un carbono. Los compuestos resultantes se mencionan *isósteros de hidroximetileno o cetometileno con respecto al enlace amida*. La síntesis se realiza la mayoría de las veces a través de análogos de dipéptidos que se representan de forma independiente y a continuación se incluyen respectivamente en el entorno de la molécula. Tales miméticos y análogos se han analizado exhaustivamente en las páginas 17 a 19 de la descripción.
- 65 Sorprendentemente, los inhibidores de acuerdo con la invención se pueden variar de esta forma sin perder potencia

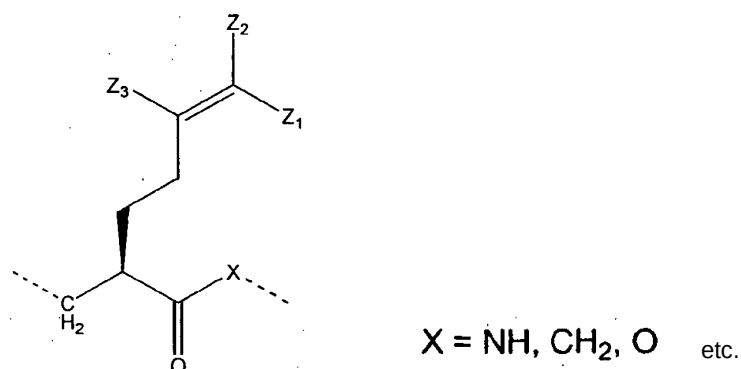
inhibidora.



15 A modo de ejemplo pero sin limitación de estas modificaciones peptidomiméticas de inhibidores de acuerdo con la invención se da la síntesis de los compuestos 5.2 a 5.4, en las Figuras 11 a 13. La preparación de los inhibidores de acuerdo con la invención 5.2 (Figura 13) y 5.3 (respectivamente a y b) (Figura 14) se realiza partiendo de un isoxazol respectivamente adecuado como análogo de dipéptido.

20 Se obtienen potentes inhibidores preferentemente cuando el resto A representa un átomo sustituido de forma secundaria, preferentemente un átomo de carbono, donde está unida la cadena lateral olefínica. A este átomo de carbono sustituido preferentemente de forma secundaria está unido preferentemente un átomo de nitrógeno. Sorprendentemente se ha encontrado que se pueden obtener potentes inhibidores incluso cuando este átomo de nitrógeno se sustituye por otros átomos, preferentemente por un átomo de carbono, tal como por ejemplo se representa mediante la Fórmula (II) con $E=CH_2$.

25



30 En la Figura 15 está descrita una posibilidad de síntesis de inhibidores peptidomiméticos en los que se ha sustituido este nitrógeno. Como ejemplo de realización no limitante se da el compuesto 5.4.

Como ejemplos de realización concretos para la preparación de isómeros de hidroximetileno así como cetometileno en distintas posiciones de molécula de inhibidores de acuerdo con la invención se da la síntesis de los compuestos 5.3a y b y 5.4.

35

Descripción de síntesis general de bioisómeros de hidroximetileno y cetometileno (esquemas 11 y 12):

La preparación de elementos estructurales de hidroximetileno o cetometileno se puede realizar, por ejemplo, a través del compuesto 5.2.1 descrito por Haug *et al.* y Litera *et al.* (Haug, B. E., *et al.*; Org. Lett. 2004, 6, 4783-4786, Litera, J.; *et al.* Collet. Czech, Chem. Commun., 1998, 63, 231-244., véase el esquema 13).

40

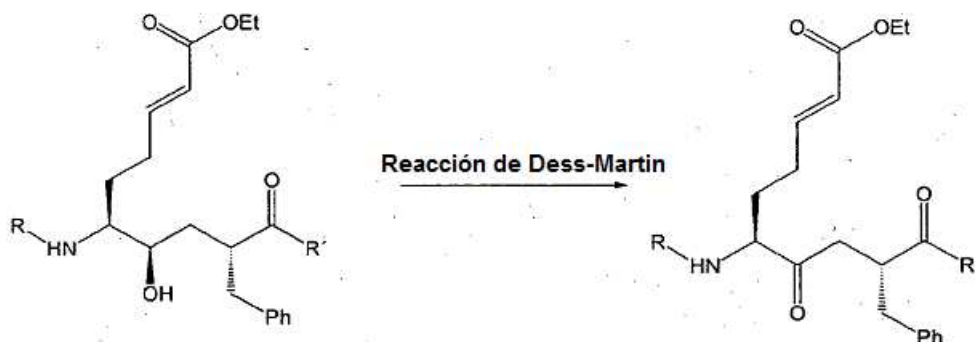
La secuencia de síntesis ilustrativa en el esquema 13 comienza con la lactona 5.2.1 descrita en la bibliografía. Esta lactona se abre preferentemente con una amina, preferentemente un aminoácido peptídico o un péptido con calentamiento en DMF hasta dar el análogo de hidroxietileno. La posterior ciclación hasta dar la oxazolidinona se realiza con hidruro sódico. La función amina de la oxazolidinona se protege, tal como se describe en 1.3, con otro grupo Boc. La liberación del alcohol primario se puede realizar mediante procedimientos conocidos por el experto con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), o en el caso de reacciones de racemización, también mediante ácido acético en una mezcla de THF/agua. La posterior oxidación hasta dar el aldehído se posibilita mediante la variante según Swern (Omura, K.; Swern, D. Tetrahedron, 1978, 34, 1651-1660.). Se obtienen sistemas de aceptor de Michael de acuerdo con la invención al transformarse un aldehído adecuado en una reacción de Wittig, una reacción

45

50

de Horner-Wadworth-Emmons (JACS, 1961, 83, 1733) con un iluro de fosfonio adecuado. Como ejemplo no limitante se usa de forma análoga al compuesto 1.5 el esquema 11 el (etoxicarbonilmetileno)-trifenilfosforano. La apertura de la oxazolidinona se realiza con TFA y el β -aminoalcohol liberado (5.2.2) se derivatiza en el átomo de nitrógeno.

Se pueden obtener inhibidores de acuerdo con la invención a partir de esto también al hacerse reaccionar isocianatos con la función amino hasta dar derivados de urea (véase el esquema 11, compuesto 5.2.a, instrucción de realización: por ejemplo: Davies, J.S., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1992, 1225-1231). Con ésteres activos adecuados (tales como por ejemplo, Z-OSu) se puede derivatizar la función amino libre en 5.2.2 y compuestos análogos con configuración de carbamatos o, tal como se describe en 3., con ácido carboxílico con formación de un enlace amida. Se pueden preparar ejemplos no limitantes de la síntesis de análogos de cetometileno a partir de los derivados de hidroximetileno mediante una posterior oxidación según el método de Dess-Martin (Dess, D. B; Martin, J. C. JOC, 1983, 48, 4155).



Descripción de síntesis general para bioisósteros de hidroximetileno y cetometileno (Figura 15):

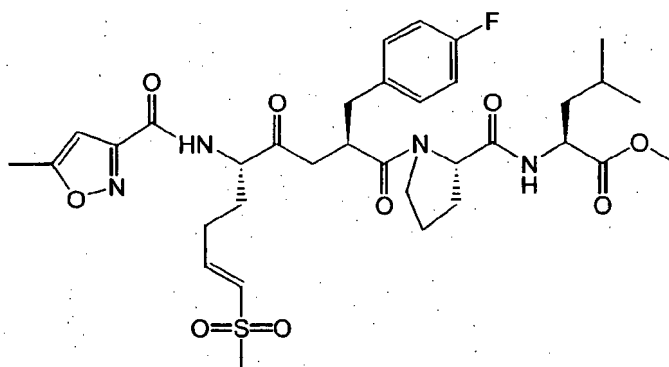
La preparación de los inhibidores de acuerdo con la invención con $E=CH_2$ se realiza a través del compuesto 5.4.1 descrito por Ghosh *et al.* y Brady *et al.* (Ghosh, A. K; JACS, 2000, 122, 3522; Brady, S. F., Bioorg & Med. Chem. Lett., 2004, 14, 601). Como ejemplo no limitante está indicada una secuencia de síntesis en la Figura 15.

Descripción de síntesis general (véase la Figura 15)

La secuencia de síntesis comienza con la lactona 5.4.1 descrita en la bibliografía (Ghosh, A. JACS, 2000, 122, 3522. Brady; S. F. Bioorg & Med. Chem. Lett., 2004, 14, 601). Esta lactona se abre con LiOH hasta dar el análogo hidroxietileno. La posterior derivatización de la función carboxilo C terminal se llevó a cabo preferentemente con aminas. La posterior oxidación de la función hidroxi secundaria al igual que del alcohol primario se posibilita mediante la variante según Swern. A su vez se obtienen sistemas aceptores de Michael al hacerse reaccionar un aldehído adecuado en una reacción de Wittig o una reacción Horner-Wadworth-Emmons con un iluro de fosfonio adecuado. Después de la escisión del grupo Boc en el extremo N terminal se pueden llevar a cabo en este nitrógeno las mismas reacciones posteriores que se describen en el presente documento en otro lugar.

Ejemplos de realización

Metiléster de ácido (S)-2-[[[(S)-1-[(E)-2R,5S)-2-(4-fluorobencil)-9-metanosulfonil-5-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-4-oxonon-8-enoil]-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico (Compuesto 5.3.b)



Se disuelven 750 mg de terc-butiléster de ácido [(1S)-1-[(4R)-4-(4-fluoro)-bencil-5-oxo-tetrahydro-furan-(2R)-2-il]-4-(terc-butil-dimetilsilanilo)-butil]-carbamídico (5.3.1, véase esquema 14 preparado según Haug *et al.*, Org. Lett., 2004, 6, 4783-4786, 1,51 mmol) en 20 ml de THF y se añaden 759 mg de H-Pro-Leu-OMe (3,14 mmol). La mezcla de reacción se ajusta mediante adición de DIPEA a pH 11 y se calienta durante cuatro horas a 40 °C. El disolvente se retira al vacío y el residuo oleoso obtenido se recoge en 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Se obtienen 1,0 g de producto bruto (5.3.2) que se puede usar para la reacción posterior sin purificación adicional.

A una solución de 1 g de 5.3.2 (1,36 mmol) en 8 ml de DMF_{abs} se añaden con agitación 271 mg de NaH (el 60 % sobre aceite mineral). Después de tres horas de agitación a temperatura ambiente se añaden 5 ml de solución saturada de NaCl y la mezcla se extrae tres veces con respectivamente 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se retira al vacío el disolvente. El producto (5.3.3) se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 21,x2,3 cm, diclorometano/metanol: 95/5, rendimiento: 685 mg).

Se disuelven 670 mg de 5.3.3 (1 mmol) en acetonitrilo y el nitrógeno se protege tal como se ha descrito para el compuesto 1.3 mediante el grupo terc-butiloxycarbonilo. A su vez, la purificación del producto (5.3.4) se realiza mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 21,x2,3 cm, diclorometano/metanol: 99/5, rendimiento: 596 mg).

Se disuelven 590 mg del éster de sililo 5.3.4 (0,77 mmol) en 25 ml de THF y a temperatura ambiente se añaden 10 mililitros de una solución de ácido acético en THF y agua (10/2/6). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente se retira al vacío el disolvente y el residuo sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 21,x2,3 cm, diclorometano/metanol: 9/1, rendimiento: 465 mg). En alcohol primario obtenido de este modo se oxida hasta dar el aldehído 5.3.5 en una oxidación de Swern. Para esto se disuelven 100 mg de cloruro de oxalilo (0,786 mmol) en 5 ml de diclorometano. Esta solución se enfría a -60 °C en la atmósfera de nitrógeno antes de que se añada lentamente gota a gota una solución de 132 mg de DMSO (1,7 mmol) en 2 ml de diclorometano. Se continúa agitando durante diez minutos a -60 °C y a continuación se añade una solución de 460 mg (0,715 mmol) del alcohol preparado anteriormente en 2 ml de diclorometano. Después de otros 15 minutos de agitación a esta temperatura se añaden 3,5 g de trietilamina (35 mmol). Se agita durante cinco minutos a -60 °C, a continuación se retira el baño de río. A este respecto, la solución se descongela en el intervalo de 30 minutos a aproximadamente 0 °C. A esa temperatura se añaden 10 ml de agua y la preparación se agita intensamente durante diez minutos. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se lava todavía dos veces con respectivamente 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a sequedad al vacío. El aldehído 5.3.5 obtenido se puede hacer reaccionar sin purificación adicional en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, tal como está descrita para compuesto 3.11, hasta dar la sulfona viniloga 5.3.6. La purificación se realiza mediante cromatografía de HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 30 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min). Rendimiento (5.3.6): 419 mg.

El tratamiento de 400 mg de la oxazolidinona 5.3.6 (0,55 mmol) con 15 ml de una solución de TFA/DCM (1/1) proporciona el aminoalcohol 5.3.7 como sal de TFA en un rendimiento cuantitativo (400 mg). El mismo se puede usar sin purificación adicional.

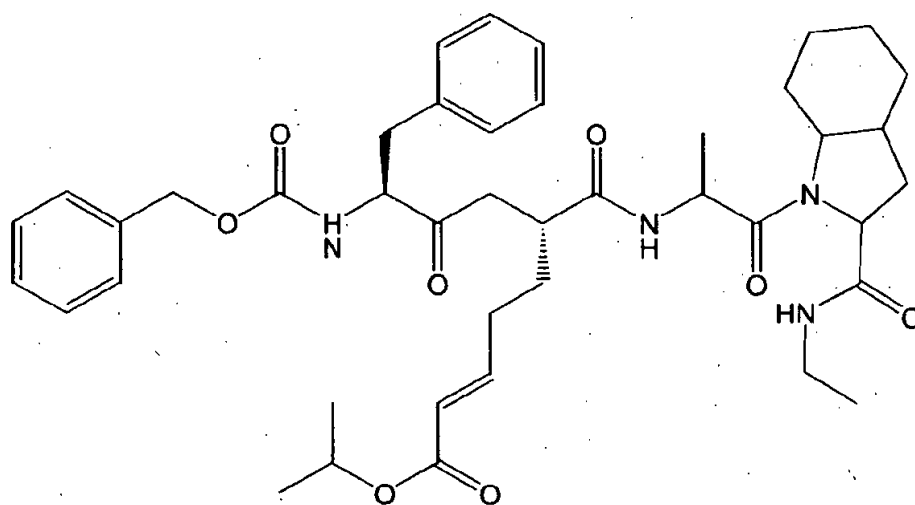
Se disuelven 8,7 mg de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico (60 µM, preparación: Street *et al.*, J. Med. Chem., 2004, 3642-3657) en 2 ml de DMF y se mezclan con 26 mg de HATU (138 mmol) así como 23 µl de DIPEA (140 µmol). Esta solución se añade inmediatamente a una solución de 50 mg del aminoalcohol 5.3.7 (69 µmol) en 3 ml de DMF. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción ha finalizado. El disolvente se retira al vacío y el producto se purifica mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento (5.3.a): 38 mg.
IEN-EM: 729,4 {M+Na}⁺

Se disuelven 19 mg de 5.3.a (27 µmol) en 2 ml de diclorometano y se añaden a una solución de 12,5 mg de tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (Peryodinano de Dess-Martin, 29,7 µmol) en diclorometano. A temperatura ambiente se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y el compuesto del título se aísla mediante HPLC preparativa. (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 30 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento (5.3.b): 11 mg.
IEN-EM: 727,4

Isopropiléster de ácido (E)-(6R,9S)-9-benciloxycarbonilamino-6-[2-(2-etilcarbamoil-octahidroindol-1-il)-1-metil-2-oxoetilcarbamoil]-8-oxo-10-fenil-dec-2-enílico (Compuesto 5.4)



La síntesis parte de la lactona 5.4.1 conocida por la bibliografía (Ghosh, A. JACS, 2000, 122, 3522. Brady, S. F. Bioorg & Med. Chem. Lett., 2004, 14, 601). La misma se preparó tal como se describe allí. Se disuelven 363 mg de 5.4.1 (1 mmol) en 5 ml de metanol y se agitan a temperatura ambiente con 1,1 ml de solución de LiOH 1 N durante una noche. A continuación se lleva al valor de pH con HCl 1 N a 3-4 y se retira al vacío el disolvente. El residuo oleoso obtenido se recoge en 100 ml de diclorometano y se lava dos veces con ácido cítrico al 10 % y dos veces con solución saturada de NaCl. Después del secado de la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y retirada del disolvente al vacío se obtienen 350 mg del ácido carboxílico 5.4.2 en forma pura.

335 mg del ácido carboxílico 5.4.2 (0,87 mmol) se disuelven en 5 ml de DMF y se añaden sucesivamente con 276 mg de TBTU (0,86 mmol), 118 mg de HOBt y 451 µl de DIPEA y esta solución se añade inmediatamente después a una solución de 334 mg de trifluoroacetato de la amina H-Ala-Oic-NHEt (0,87 mmol). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente se retira al vacío el disolvente y el residuo sólido obtenido se purifica mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 30 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min). Se obtienen 409 mg del diol 5.4.3.

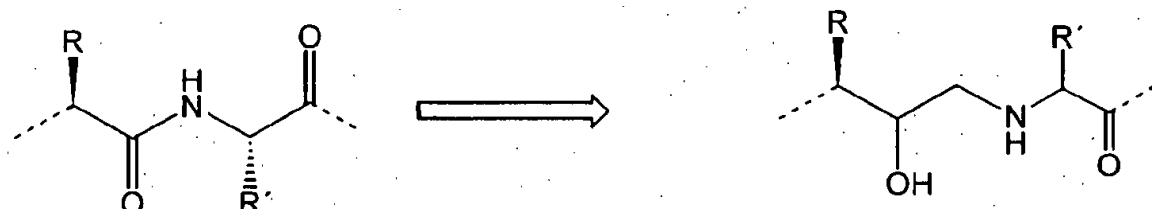
Se disuelven 118 µl de cloruro de oxalilo (1,38 mmol) en 10 ml de diclorometano. En atmósfera de nitrógeno, esta solución se enfría a -60 °C antes de que se añade lentamente gota a gota una solución de 212 µl de DMSO (3 mmol) en 5 ml de diclorometano. Se continúa agitando durante diez minutos a -60 °C y a continuación se añade una solución de 398 mg del diol 5.4.3 (0,63 mmol) preparado anteriormente en 2 ml de diclorometano. Después de otros 15 minutos de agitación a esta temperatura se añaden 6,2 g de trietilamina (60 mmol). Se agita durante 5 minutos a -60 °C, a continuación se retira el baño de frío. A este respecto, la solución se descongela en el intervalo de 30 minutos a aproximadamente 0 °C. A esta temperatura se añaden 10 ml de agua y la preparación se agita intensamente durante diez minutos. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se lava todavía dos veces con respectivamente 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a sequedad al vacío. El aldehído 5.4.4 obtenido es puro según HPLC y DC y se continúa haciendo reaccionar sin purificación adicional (rendimiento: 318 mg).

Se disuelven 300 mg de aldehído 5.4.4 (0,48 mmol) en 15 ml de benceno y de forma análoga a la instrucción para la preparación del compuesto 3.3 se hacen reaccionar hasta dar la olefina 5.4.5. La purificación se realiza mediante cromatografía en gel de sílice ((columna: 20x2,3 cm, diclorometano/metano: 98/2, rendimiento: 227 mg). Se disuelven 50 mg de la olefina 5.4.5 (70 µmol) en 3 ml de diclorometano y se mezclan con 1,5 ml de ácido trifluoroacético. Después de 45 min de agitación a temperatura ambiente se mezcla la solución con 5 ml de metanol y la mezcla de reacción se concentra a sequedad al vacío. El residuo obtenido se disuelve en 5 ml de DMF, se mezcla con 17,4 mg de N-(benciloxycarbonilo)-succinimida (Z-OSu, 70 µmol, Fluka) y la solución se ajusta mediante adición de DIPEA a pH ~8-9. A temperatura ambiente se agita durante dos horas y a continuación se retira el disolvente al vacío. Mediante purificación mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 30 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min) se obtiene el compuesto del título en forma pura.

Rendimiento: 30 mg
IEN-EM: 767,4 {M+Na}⁺

Sustitución de un enlace amida por un grupo hidroxietilamino

Los peptidomiméticos representados anteriormente están caracterizados por que se retira o sustituye respectivamente un átomo del enlace amida y, de este modo, se crea una nueva estructura química que no está sometida a ningún metabolismo, o al menos a un metabolismo sustancialmente más lento que enlace peptídico original. El que esta estrategia permita sólo el menor número de diferencias posibles entre una estructura química y una estructura bioisostérica asegura la obtención de un compuesto que continúa representando un potente inhibidor de acuerdo con la invención. Sorprendentemente se constató que también estructuras que van más allá dan además inhibidores potentes de las transglutaminasas. Un ejemplo no limitante de una sustitución de este tipo es el grupo hidroxietilamino.



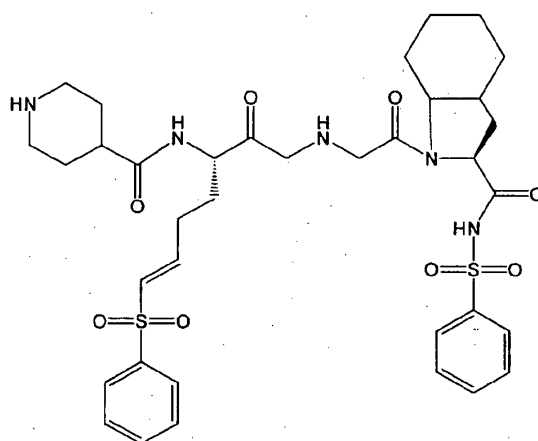
Grupo hidroxetilamino

Descripción de síntesis general para bioisómeros de hidroxietilamino

En la Figura 16 se ha descrito un ejemplo no limitante de la síntesis de isómeros de hidroxietilamino. Como ejemplo de realización se da la síntesis de los compuestos 5.6 (véase también la Figura 17).

Para la preparación de inhibidores de acuerdo con la invención de análogos de hidroxietilamino se hacen reaccionar epóxidos sustituidos de forma adecuada tales como, por ejemplo, el compuesto 5.5.1 (Aldrich) preferentemente con aminas. Preferentemente, estas aminas son aminoácidos protegidos en el extremo C terminal o, de forma particularmente preferente péptidos o peptidomiméticos. En particular, la amina usada puede incluir ya el grupo farmacóforo de acuerdo con la invención, es decir, el doble enlace que se encuentra en conjugación con un grupo aceptor de electrones. El grupo hidroxilo secundario en el análogo resultante de hidroxietilamino se puede oxidar mediante la reacción de Dess-Martin o reacciones similares hasta dar la cetona. En caso de que esto se necesite en el posterior transcurso de la síntesis, en este paso se puede proteger la función amino secundaria recién formada ortogonalmente con respecto al grupo protector Boc. Después de escisión del grupo protector Boc se obtienen aminas del tipo 5.5.2. Si el grupo farmacóforo de acuerdo con la invención no se encuentra en el entorno directo con respecto al bioisómero de hidroxietilamino, entonces el farmacóforo, tal como se ha descrito, se puede introducir en forma de la amina que se usa para la apertura de epóxido o en la función amino primaria como se representa a modo de ejemplo, pero sin limitación en el esquema 16. La cadena lateral que lleva farmacóforo de inhibidores de acuerdo con la invención, no obstante, se puede encontrar en cualquier posición de la molécula. En el esquema 17 se da la síntesis del ejemplo de realización 5.6. En el mismo aparece un bioisómero de hidroxietilamina en el entorno directo del grupo farmacóforo de acuerdo con la invención.

Piperidin-4-carbonil-((E)-(S)-5-bencilsulfonil-1-{2-[2-((S)-2-bencilsulfonilaminocarbonil-octahidro-indol-1il)-2-oxo-ethylamino]-4-enil)-amida (Compuesto 5.6)



El epóxido 5.6.1 necesario (véase el esquema 17) se preparó tal como se describe en la bibliografía (Pico A. *et al.*, J. Org. Chem., 2003, 68, 5075-5083). El componente amino (N[(S)-1-(2-amino-acetil)octahidro-indol-2-carbonil]-bencilsulfonamida) se representa de forma análoga al proceder en la síntesis del compuesto 4.3.1 y la ruta en síntesis ya descrita en la bibliografía (Johanson A. *et al.*, Bioorg. & Med. Chem., 11, 2003, 2551-2568).

Se disuelven 980 mg de 5.6.1 (2,83 mmol) en 20 ml de metanol y se añaden sucesivamente 1,03 g de N[(S)-1-(2-amino-acetil) octahidro-indol-2-carbonil]-bencilsulfonamida (2,83 mmol) así como 100 mg de trietilamina (1 mmol). La solución se cuece durante cinco horas a reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 32x3,5 cm, diclorometano/metanol: 95/5). Se obtienen 1,12 g del compuesto 5.6.2 en forma pura y en forma de sólido blanco. Se disuelven 1,1 g del compuesto 5.6.2 (1,54 mmol) en THF y se añaden a temperatura ambiente 2 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF. Después de 30 minutos de agitación a esta temperatura se retira al vacío el disolvente y el producto (5.6.3) se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 26x2,8 cm, diclorometano/metanol: 90 % 1, rendimiento: 781 mg).

Se disuelven 760 mg del diol 5.6.3 (1,27 mmol) en 15 ml de diclorometano y se añade una solución de 1,18 g de 1,1,1-tris(acetoloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (Peryodinano de Dess-Martin, 2,79 mmol) en diclorometano. A temperatura ambiente se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y el producto intermedio 5.6.4 se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 30x2,8 cm, diclorometano/metanol: 98/2, rendimiento: 474 mg).

Se disuelven 257 mg de (EtO)₂P(=O)SO₂Phe (0,85 mmol) en 10 ml de DMF_{abs} y se añaden en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente 34 mg de NaH (al 60 % sobre aceite mineral).

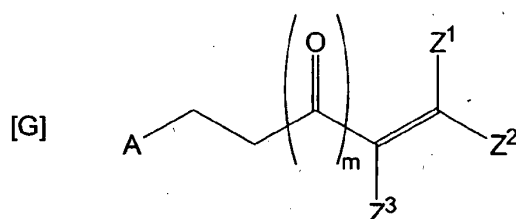
Después de la finalización de la generación de gas se añade una solución de 460 mg de 5.6.4 (0,77 mmol) en 10 ml de DMF_{abs} y se agita durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío. La purificación del producto se realiza mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 25 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min). Rendimiento: 498 mg.

La escisión del grupo protector Boc mediante tratamiento con 10 ml de una solución de TFA/DCM = 1/1 se consigue fácilmente y la amina primaria (5.6.5) obtenida se produce sin purificación adicional. El producto bruto del compuesto 5.6.5 se disuelven en 10 ml de DMF y se mezcla con 195 mg de N-hidroxisuccinimida de ácido N-Boc-piperidin-4-carboxílico (0,6 mmol). Mediante adición de DIPEA se ajusta el valor de pH a aproximadamente de 8 a 9. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la reacción ha finalizado. El disolvente se retira al vacío y el residuo oleoso obtenido se disuelve sin tratamiento adicional directamente en 10 ml de una solución de TFA/DCM = 1/1. Después de treinta minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción ha finalizado. Después de retirada del disolvente se puede purificar el compuesto del título mediante HPLC preparativa.

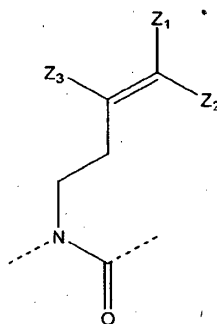
Rendimiento: 402 mg.

IEN-EM: 742,3 {M+H}⁺

Una forma preferente del doble enlace sustituido con aceptores en el sistema de Michael de una función carbonilo en conjugación con un doble enlace que tiene la siguiente estructura general [G]:



En una forma de realización, el átomo con el que está unido A al farmacóforo de acuerdo con la invención es un átomo de nitrógeno. A este átomo de nitrógeno sustituido preferentemente de forma terciaria está unido preferentemente un grupo carbonilo (C=O).



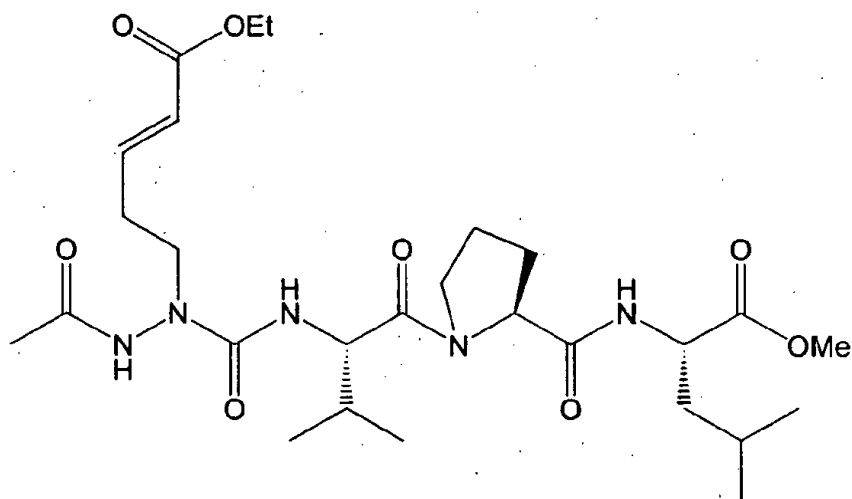
Sorprendentemente se ha encontrado que también los compuestos de acuerdo con la invención sustituidos de este modo inhiben de forma potente transglutaminasas.

Descripción de síntesis general:

La Figura 18 está indicada una secuencia de síntesis como ejemplo no limitante.

La preparación de los inhibidores de acuerdo con la invención se consigue partiendo del compuesto 5.7.1 publicado por Hill *et al.* (Hill, R. D.; Vederas, J. C., JOC, 1999, 64, 9538-9546). Mediante reacción con carbonato de bis-(pentafluorofenilo) en presencia de piridina se forma el pentafluorofeniléster 5.7.2, que reacciona con alcoholatos hasta dar ésteres protegidos de forma diferente tales como, por ejemplo 5.7.3. Antes de que se pueda preparar un aldehído tal como, por ejemplo, 5.7.6, por ejemplo, a través de un alcohol tal como 5.7.5, se tiene que proteger el segundo nitrógeno de hidrazina, tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, este grupo protector se puede introducir mediante reacción con bicarbonato de di-terc-butilo en presencia de DMAP. Después de la reducción exitosa de la dimetilamida 5.7.4 hasta dar el alcohol 5.7.5 el mismo se puede oxidar hasta dar el aldehído 5.7.6, por ejemplo, mediante una oxidación de Swern. La síntesis posterior de inhibidores de acuerdo con la invención se puede realizar partiendo de 5.7.6 según los métodos descritos en el presente documento (véase, por ejemplo, el compuesto 3.11). UN ejemplo de realización se da con el compuesto 5.7.

Metiléster de (E)-5-(N'-acetil-N-carboxi-hidrazino)-[(pent-2-enoil)-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinil-L-leucina (Compuesto 5.7)



Se disuelven 693 mg de la hidrazida 5.7.1 (4 mmol, esquema 18; Hill, R. D.; Vederas, J. C. JOC, 1999, 64, 9538-9546) en 20 ml de THF_{abs} y en atmósfera de argón se añaden 326 µl de piridina (4 mmol). Después de dos minutos se añaden 1,43 g de carbonato de bis-(pentafluorofenilo) (3,62 mmol, Fluka) y se agita la solución durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 39x2,8 cm, diclorometano/metanol: 95/5, rendimiento: 1,24 g).

Se disuelven 1,22 g del pentafluorofeniléster 5.7.2 (3,18 mmol) de nuevo en 35 ml de THF_{abs}. A esta solución se añaden 540 mg de 2-fenil-2-propanolato de potasio (3,1 mmol). A temperatura ambiente se agita durante dos horas antes de que se retire al vacío el disolvente. El residuo sólido obtenido se recoge en 200 ml de acetato de etilo y se lava con solución al 10 % de Na₂CO₃ así como solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de retirada del disolvente al vacío se obtienen 628 mg del éster de 2-fenil-2-propanol 5.7.3. El producto bruto se puede usar sin purificación adicional para la posterior síntesis. Se disuelven 628 mg de 5.7.3 (1,87 mmol) en 20 ml de acetonitrilo y se añaden con 817 mg de bicarbonato de di-terc-butilo (3,74 mmol) y 46 mg de DMPA (0,37 mmol) a temperatura ambiente se agita durante una noche y a continuación se retira al vacío el disolvente. La purificación posterior del compuesto 5.4.1 se realiza mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 32x2,2 cm, diclorometano/metanol: 99/1, rendimiento: 521 mg).

Se disuelven 510 mg de 5.4.1 (1,17 mmol), en 20 ml de metanol y se añaden a 0 °C 110 mg de borohidruro sódico (2,95 mmol). A esta temperatura se agita durante una noche. La solución de reacción se mezcla a continuación con 56 ml de una solución al 1 % de ácido cítrico y se descongela a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae cinco veces con respectivamente 100 ml de éter de dietilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄. Se obtienen 388 mg del alcohol 5.7.5 que es suficientemente puro para la reacción posterior (oxidación de Swern hasta dar el aldehído 5.7.6). Para esto se disuelven 137 mg de cloruro de oxalilo (1,07 mmol) en 5 ml de diclorometano. En atmósfera de nitrógeno se enfría esta solución a -60 °C antes de que se añada lentamente gota a gota una solución de 180 mg de DMSO (2,33 mmol) en 2 ml de diclorometano. Se continúa agitando durante diez

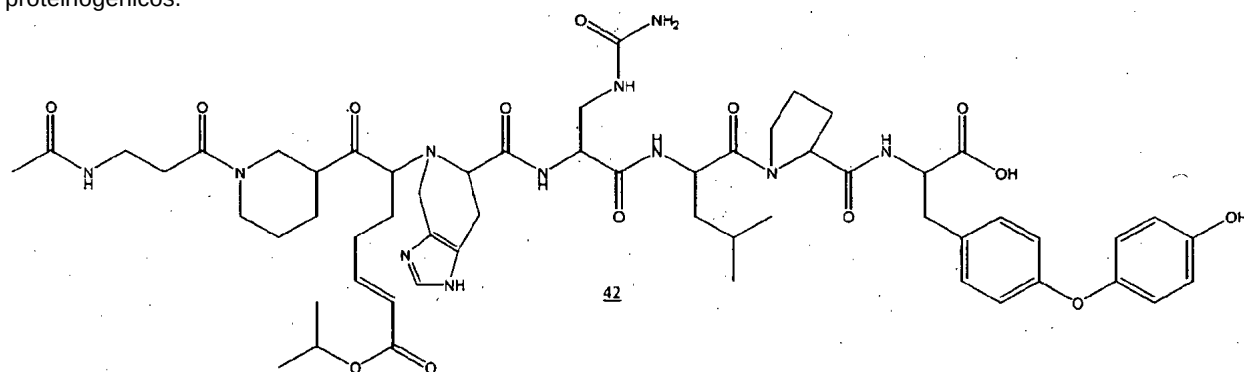
minutos a -60 °C y a continuación se añade una solución de 388 mg (0,983 mmol) del alcohol preparado anteriormente en 5 ml de diclorometano. Después de otros 15 minutos de agitación a esta temperatura se añade 4,8 g de trietilamina (48 mmol). Se agita durante cinco minutos a -60 °C, a continuación se retira el baño de frío. La solución a este respecto se descongela en el intervalo de 30 minutos a aproximadamente 0 °C. A esta temperatura se añaden 15 ml de agua y la preparación se agita intensamente durante diez minutos. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se lava todavía dos veces con respectivamente 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a una sequedad al vacío. Después de retirar al vacío del disolvente se obtienen 354 mg de 5.7.6. El aldehído se puede emplear sin purificación adicional en la posterior reacción de Wittig. Para esto se disuelven 340 mg de 5.7.6 (0,866 mmol) en 15 ml de benceno y se añaden a temperatura ambiente con 301 mg (0,866 mmol) de (etoxicarbonilmetil)-trifenilfosforano. A temperatura ambiente se agita durante una noche y a continuación se retira al vacío el disolvente. Después de purificación mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 25 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min) se obtienen 300 mg de la olefina pura 5.7.7. Del producto purificado se escinden los grupos protectores lábiles a ácido al disolverse 290 mg del compuesto 5.7.7 (0,63 mmol) en 10 ml de diclorometano y al añadirse sucesivamente 100 µl de triisopropilsilano y 100 µl de ácido trifluoroacético. Después de 30 minutos se retira al vacío el disolvente y el residuo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min). De este modo se obtienen 131 mg del ácido carboxílico libre 5.7.8.

Se disuelven 50 mg de 5.7.8 (0,2 mmol) en 3 ml de DMF. A esta solución se añaden 77 mg (0,2 mmol) de HATU y 68 µl de DIPEA (0,4 mmol). A esta solución se añade inmediatamente a una solución de 91 mg de la sal de trifluoroacetato de H-Val-Pro-Leu-OMe en 2 ml de DMF. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente se retira al vacío el disolvente y el compuesto de título se aísla en forma pura mediante HPLC preparativa (Synergie Max, 4 µm, 250x21,2 mm, eluyente A: 0,1 % de TFA / agua, eluyente B: 90 % de AcCN / 10 % de agua / 0,1 % de TFA. Gradiente: 8 ml/min, 5 % de B sobre 100 % de B, 1 %/min).

Rendimiento: 78 mg
IEN-EM: 590,1 {M+Na}⁺

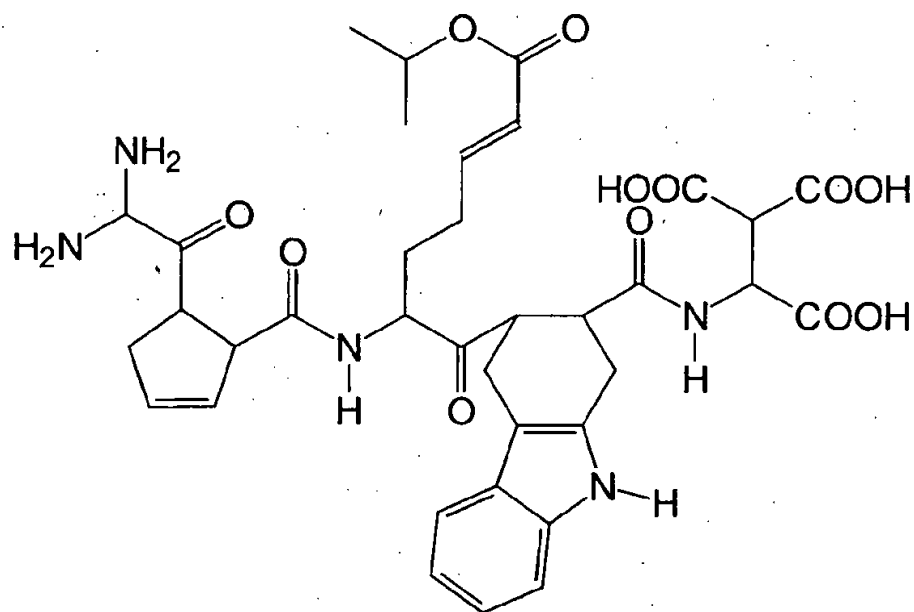
(Compuesto 42)

El compuesto 42 se preparó de acuerdo con el esquema de reacción de la Figura 3, variante 2, y se demostró que se pueden preparar de acuerdo con la invención armazones de base de aminoácidos completamente no proteinogénicos.

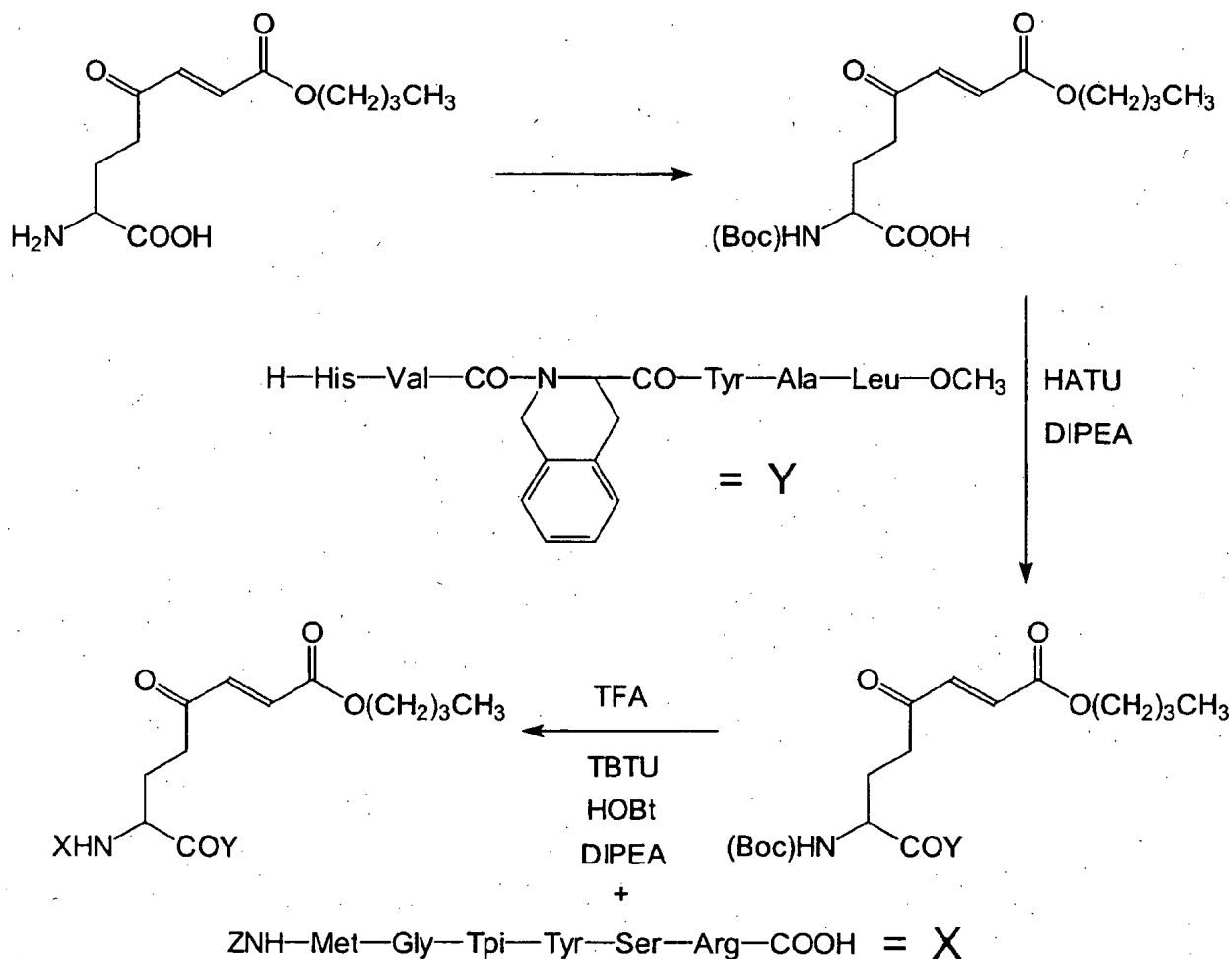


(Compuesto 43)

El compuesto 43 se preparó de acuerdo con el esquema de reacción de la Figura 3, variante 1, y se demostró que se pueden preparar de acuerdo con la invención armazones de base de aminoácidos completamente no proteinogénicos.

43**(Compuesto 44)**

El compuesto 44 se preparó de acuerdo con el esquema de reacción de la Figura 3, variante 2, y se demostró que se pueden preparar de acuerdo con la invención sin problemas armazones de base con 13 aminoácidos.



El compuesto 43 y 44 mostraron un valor de CI_{50} en la TG2 de 5 μM o 15 μM .

Ejemplo de ensayo *in vivo* en el Setter irlandés

5 Un perro Setter irlandés de 5 semanas de edad se alimentó con una dieta que contenía trigo. El animal mostró manifestaciones de diarrea y un reducido aumento de peso. Mediante una biopsia yeyunal se comprobó la degradación parcial de las vellosidades intestinales y se constató una cantidad aumentada de linfocitos intraepiteliales.

10 Al perro se administraron ahora antes de cada comida 75 mg/kg de peso corporal de inhibidor de transglutaminasa (1) en una formulación estable a ácido. Como consecuencia de esto se observó una disminución de la diarrea y un aumento del peso corporal. Después de dos meses se comprobó mediante biopsia que las vellosidades del intestino delgado presentaban la longitud normal y que estaba claramente reducida la cantidad de los linfocitos intraepiteliales.

15

Ejemplo: Preparación recombinante de TG6 y TG7

Los genes para la TG6 y la TG7 se amplificaron a partir de ADNc de TG6 o ADNc de TG7 (ambos estado de la técnica de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 7.052.890) mediante PCR según procedimientos convencionales. Mediante los cebadores usados, en el extremo 5' se incluyó un punto de corte *NdeI* y seis codones de histidina y en el extremo 3', un punto de corte *BglII* (TG6) y un punto de corte de *HindIII* (TG7).

20

El producto de PCR de TG6 se trató con las endonucleasas de restricción *NdeI* y *BglII* y se incluyó en el vector pET 3a cortado con *NdeI* y *BamHI*. El producto de PCR de TG7 se trató con las endonucleasas de restricción *NdeI* y *HindIII* y se incluyó en el vector pET 29b cortado del mismo modo.

25

La cepa BL21 de *E. coli* (DE3) (Novagen, Darmstadt) se transformó con los plásmidos obtenidos. Se indujo un cultivo de respectivamente una cepa con IPTG y se recogió. Después de la disgregación celular mediante homogeneización a alta presión se centrifugaron los disgregados celulares y los sobrenadantes se purificaron mediante cromatografía de afinidad de metal de iones en columnas de HP HiTrap-Chelating (GE-Healthcare). Las proteínas TG6 y TG7 purificadas se realizaron mediante SDS-PAGE con tinción de Coomassie. El experto bien todos los procedimientos aplicados para la preparación de la TG6 y TG7.

30

Los posteriores ejemplos 10 a 43 de compuestos de acuerdo con la Fórmula general [A] se preparan de forma análoga a las anteriores descripciones de ensayo y se presentan los siguientes patrones de sustitución:

35

40

45

50

55

60

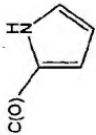
65

Tabla 1

Compuesto Nº	-NXX'	Y	Z	E/Z:m	IEN-EM [M+Na] ⁺	Valor de Cl ₅₀ [TG2]	Valor de Cl ₅₀ [FXIII]	Valor de Cl ₅₀ [TG1]
1	Z*-NH	CO-Val-Pro-Leu-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	681,4	30 nM	>50 µM	n.d.
2	Z*-NH	CO-Gln-Pro-Leu-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	710,4	20	>50 µM	n.d.
3	Z*-NH	CO-Phe-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	519,2	8 µM	2,5 µM	200 nM
4	Z*-NH	Gln-Pro-Leu-OMe	OCH ₃	0:0	583,3	350 nM	>50 µM	n.d.
5	Z*-NH	Gln-Pro-isopropilamida	OCH ₂ CH ₃	0:0	623,5	125 nM	>50 µM	n.d.
6	(E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidin-1-il-)	Val-Pro-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	502,3	15 µM	>50 µM	n.d.
7	Ac-Asn	Glu-Ala-valina-OMe	OCH ₃	0:0	679,3	>50 µM	2 µM	>50 µM
8	Ac-Leu-Gly-Pro-Gly	Ser-Leu-Val-Ile-Gly-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	1073,7	>50 µM	500 nM	>50 µM
9	Z*-NH	Val-Pro-Leu-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:1	709,5	18 µM	n.d.	n.d.
10	Ac-NH	CO-Gln-Glu-Ala-OMe	OCH ₃	0:0	594,3	330 nM	n.d.	n.d.
11	Ac-NH	CO-Gln-Glu-OMe	OCH ₃	0:0	523,2	2,1 µM	n.d.	n.d.
12	Ac-NH	CO-Phe-Pro-Leu-OMe	OCH ₃	0:0	623,3	1,8 µM	n.d.	n.d.
13	Z*-NH	CO-Phe-Pro-Leu-OMe	OCH ₃	0:0	715,3	1,5 µM	n.d.	n.d.
14	Ac-NH	CO-(p-fluoro-Phe)-Pro- Leu-OMe	OCH ₃	0:0	641,2	1,1 µM	n.d.	n.d.
15	Z*-NH	CO-(p-fluoro-Phe)-Pro- Leu-OMe	OCH ₃	0:0	733,4	880 nM	n.d.	n.d.
16	(E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidin-1-il-)	CO-Val-Pip-Leu-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	615,4	22 µM	n.d.	n.d.
17	(E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidin-1-il-)	CO-Chg-Pip-Leu-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	655,4	35 µM	n.d.	n.d.
18	(E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidin-1-il-)	CO-Chg-Pro-Leu-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	641,5	28 µM	n.d.	n.d.
19	Z*-NH	CO-Gln-Pro-Tyr-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	760,3	2,4 µM	n.d.	n.d.
20	Z*-Phe-NH	CO-Gln-Pro-Leu-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	857,5	2 µM	n.d.	n.d.
21	Z*-Gln-NH	CO-Leu-Pro-Gln-OMe	OCH ₂ CH ₃	0:0	838,3	3,2 µM	n.d.	n.d.
22	Ac-NH	CO-Gln-Pro-Leu-OMe	OCH ₂ CH ₄	1:0	646,2	70 nM	n.d.	n.d.
23	ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico	CO-Gln-Pro-Leu-OMe	O-CH(CH ₃) ₂	1:0	724,4	56 nM	n.d.	n.d.
24	ácido 2-fluorobenzoico	CO-Val-4-fluoroprolin-O-CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	1:0	616,2	8 µM	n.d.	n.d.
41	Z-Pro-Gln-Pro-	CO-Gln-Tic-Leu-OMe	O-CH ₂ Ph	0:0	1156,6	215 nM	n.d.	n.d.
42	Ac-β-Ala-(S)-piperidin-3-carbonilo	CO-L-espinacini-L-albizzinil-Val-Pro-tironin-OH	O-CH(CH ₃) ₂	0:0	1140,4[M+H] ⁺	4 µM	n.d.	n.d.
43	AgI-Dhp-	CO-Gln-Tpi-Gla-OH	O-CH(CH ₃) ₂	0:0	740,3[M+H] ⁺	1,9 µM	n.d.	n.d.

Los ejemplos 3.2.1 a 3.2.11 de compuestos de acuerdo con la Fórmula general [G] con $m = 0$ se preparan a partir de los compuestos 3.1 a 3.12 según los métodos descritos en 1., 2. y 3.2 y presentan los siguientes patrones de sustitución:

Tabla 2

Compuesto Nº	-NXX'	Y	Z ₁	Z ₂	Z ₃	e/z	IE-EM [M+Na] ⁺	Valor de Cl ₅₀ [TG2]	Valor de Cl ₅₀ [FXIII]	Valor de Cl ₅₀ [TG1]
3.2.1	Z*-NH	CO-Gln-Pro- Leu-OMe	SO ₂ Me	H	H	0	716,5	54 nM	>100 μ M	250 nM
3.2.2	Z*-NH	CO-Gln-Pro- Leu-OMe	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	0	745,3	760 nM	>100 μ M	1,3 μ M
3.2.3	Z*-NH	CO-Gln-Pro- Leu-OMe	Z ₁ -Z ₃ H COCH ₂ CH ₂	H	Estructura de anillo (véase columna Z ₁)	0'	692,2	18 μ M	>100 μ M	14 μ M
3.2.4	Z*-NH	CO-Gln-Pro- Leu-OMe	Z ₁ -Z ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂	Estructura de anillo (véase columna Z ₁)	H	0	708,4	8,9 μ M	>100 μ M	400 nM
3.2.5	Z*-NH	CO-Gln-Pro- Leu-OMe	CO ₂ H	H	H	0	682,3	23 μ M	>100 μ M	n.d.
3.2.6	Ac-NH	CO-Gln-Asp- Pro-OMe	CONH-C ₅ H ₁₁	H	H	0	661,4	>100 μ M	>100 μ M	23 μ M
3.2.7	Z*-NH	CO-(p-fluoro- Phe)-Pro-OH	CO ₂ -iPr	H	H	0	634,4	1,5 μ M	>100 μ M	3,7 μ M
3.2.8	Z*-NH	CO-Phe-Pip- Leu-NH ₂	CO ₂ -Bn	H	H	0	790,3	130 nM	>100 μ M	825 nM
3.2.9	Z*-NH	CO-Phe-OMe	COCO ₂ Et	H	H	0	547,3	3,8 μ M	>100 μ M	530 nM
3.2.10	Z*-NH	CO-Gln-Pro- Leu-OH	CO-CH ₃	H	H	1	666,2	56 μ M	n.d.	n.d.
3.2.11	Ac-NH	CO-Gln-Pro- Leu-OMe	CN	H	H	1	663,3	43 μ M	n.d.	n.d.
Inhibidores de la transglutaminasas 3,6 y 7										
3.2.12	ácido 4- metoxibenzoico	Co-Leu-Pro- Tyr-NH-Et		H	H	0	780,2	53 μ M	87 μ M	12 μ M
3.2.13	Ac-Alb-Cph-	CO-Gln-Ile- Val-OH	C(O)-N(CH ₃) ₂	H	H	0	905,3	>100 μ M	4 μ M	46 μ M
3.2.14	Ac-Gln-Gln-	CO-Val-Hci- Gln-(4-Hidroxi)-Tic- NH ₂	NO ₂	H	H	0	1067,6	2,3 μ M	>100 μ M	>100 μ M

Compuesto Nº	-NXX'	Y	Z ₁	Z ₂	Z ₃	e/z	IE ^N -EM [M+Na] ⁺	Valor de Cl ₅₀ [TG2]	Valor de Cl ₅₀ [FXIII]	Valor de Cl ₅₀ [TG1]
3.2.15	GABA-Gly-	CO-Asp-Pro- Val-Tci-Gly- NH- CH ₂ -CH ₂ -SO ₃ H	CO ₂ Ph	H	H	0	943,2 [M+H] ⁺	1,5 µM	16 mM	14 mM
3.2.16	Ac-β-cloroalanin- tioprolin-	CO-Gln-Cha -ácido 4- aminobenzoico	C(O)-Ph(4- NO ₂)	H	H	0	963,3	48 µM	2 µM	3,4 µM

Leyenda para la Tabla 1

Agl: α -aminoglicina

Dhp: 3,4-deshidropolina

Gla: ácido γ -carboxiglutámico

Chg: ciclohexilglicina

Tpi: ácido 1,2,3,4-tetrahidronorharman-3-carboxílico

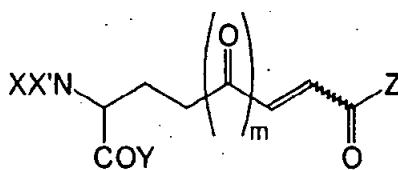
Tic: ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico sólo en el compuesto 9 es $m = 1$, por lo demás $m = 0$

Los valores indicados se refieren para E/Z = 0 siempre al respectivo isómero E y para E/Z = 1 al isómero Z.

Pip: hormoprolina

Z*: benciloxycarbonilo

n.d.: no determinado



Fórmula [A]

Leyenda para la Tabla 2:

Aib: ácido α -aminoisobutírico

Cph: 2,4-diclorofenilalanina

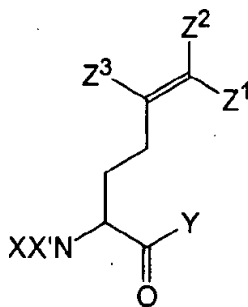
Hci: homocitrulina

Tci: tiocitrulina

Cha: ciclohexilalanina

n.d.: no determinado

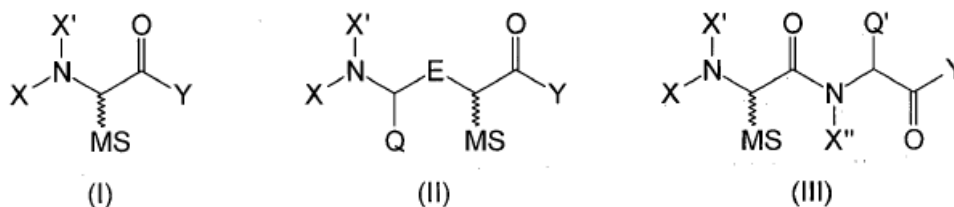
Z* bencilocarboxilo



Fórmula [G]

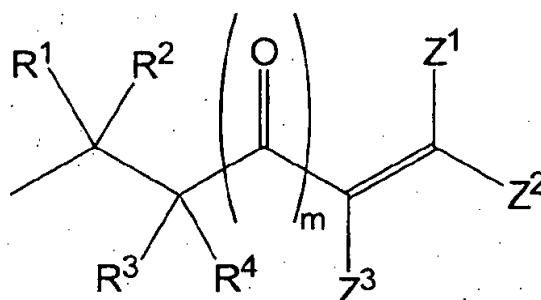
Reivindicaciones

1. Péptido o peptidomimético de la siguiente Fórmula general (I), (II) o (III):



donde

MS es la olefina sustituida con aceptor de la siguiente estructura:



E significa el siguiente grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{NH}-$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{O}-$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{S}-$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NX}''-$; refiriéndose *m* a 0 o 1;

refiriéndose los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 , independientemente entre sí, a los siguientes grupos: $-\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{CO}-\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}-(\text{haloalquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{CO}-(\text{heteroarilo } \text{C}_3-\text{C}_{10})$, $-\text{CO}-(\text{aril } \text{C}_6-\text{C}_{15})$, $-\text{COO}-(\text{haloalquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{COO}-(\text{heteroarilo } \text{C}_3-\text{C}_{10})$, $-\text{COO}-(\text{aril } \text{C}_6-\text{C}_{15})$, $-\text{COO}-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{COO}-\text{R}^8$, $-\text{COO}-\text{R}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{CO}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CON}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14})(\text{CR}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17})$, $-\text{CS}-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{CS}-\text{R}^{18}$, $-\text{CS}-\text{R}^{19}$, $-\text{CS}-\text{O}-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{CS}-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{CSN}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{CS}-\text{O}-\text{R}^{21}$, $-\text{CS}-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{CS}-\text{NH}_2$, $-\text{CS}-\text{N}(\text{CR}^{24}\text{R}^{25}\text{R}^{26})(\text{CR}^{27}\text{R}^{28}\text{R}^{29})$, $-\text{SO}-\text{R}^{30}$, $-\text{SO}-\text{R}^{31}$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{32}$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{33}$, $-\text{SO}-\text{CR}^{34}\text{R}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{SO}-\text{CR}^{37}\text{R}^{38}\text{R}^{39}$, $-\text{SO}_2-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{SO}_2-\text{CR}^{43}\text{R}^{44}\text{R}^{45}$, $-\text{SON}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{SO}-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{SO}-\text{NH}_2$, $-\text{SO}-\text{N}(\text{CR}^{48}\text{R}^{49}\text{R}^{50})(\text{CR}^{51}\text{R}^{52}\text{R}^{53})$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CR}^{56}\text{R}^{57}\text{R}^{58})(\text{CR}^{59}\text{R}^{60}\text{R}^{61})$, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{OR}^{62}$, $-\text{SO}_2-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}\text{R}^{65}$, $-\text{SO}_2-\text{OCR}^{66}\text{R}^{67}\text{R}^{68}$, siendo al menos uno de los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 distinto de hidrógeno;

pudiendo significar los restos Z^1 y Z^2 conjuntamente también un resto $-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

pudiendo significar los restos Z^2 y Z^3 conjuntamente también un resto $-\text{CO}-\text{Z}'-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-$ o $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$, donde

Z' se refiere a uno de los siguientes grupos: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2-$;

Q y Q' representan, independientemente entre sí, un resto de cadena lateral de un aminoácido natural o Q junto con X' forman un resto propilenilo o Q' junto con X'' forman un resto propilenilo;

Y significa un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquil- C_1-C_6 -amino, grupo dialquil- C_1-C_6 -amino, grupo alcoxi C_1-C_6 , grupo arilo C_6-C_{19} , grupo alquilo C_1-C_6 , grupo haloalquilo C_1-C_6 , grupo heteroarilo C_3-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{15} o Y se refiere a un resto peptídico unido a través de un enlace amida de hasta 6 aminoácidos, cuya función carbonilo C terminal lleva un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquil- C_1-C_6 -amino, grupo dialquil- C_1-C_6 -amino, grupo alcoxi C_1-C_6 , grupo alquilo C_1-C_6 , grupo haloalquilo C_1-C_6 , grupo heteroarilo C_3-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{15} o Y se refiere a un resto peptidomimético de hasta 60 átomos de carbono, y

X'' se refiere a hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; y

$-\text{NXX}'$ significa un grupo amino, $-\text{NH}-\text{CHO}$, grupo alquil- C_1-C_{10} -amino, grupo alcoxi- C_1-C_8 -carbonilamino, grupo aralquilo- C_6-C_{12} -carbonilamino, grupo dialquil- C_1-C_{10} -amino, heterociclo de nitrógeno C_2-C_6 o un grupo heteroarilo de nitrógeno C_3-C_5 o el grupo $-\text{NXX}'$ es parte de un resto peptidomimético de hasta 60 átomos de carbono,

o

X' se refiere a hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; y

X se refiere a un resto peptídico unido a través de un enlace amida de hasta 6 aminoácidos, cuyo extremo N terminal lleva un grupo amino, $-\text{NH}-\text{CHO}$, grupo alquil- C_1-C_{10} -amino, grupo alcoxi- C_1-C_8 -carbonilamino, grupo aralquilo- C_6-C_{12} -carbonilamino, grupo dialquil- C_1-C_{10} -amino, heterociclo de nitrógeno C_2-C_6 o un grupo heteroarilo de nitrógeno C_3-C_5 ; pudiendo estar sustituido cada uno de los grupos alcoxi C_1-C_6 , grupos alquilo C_1-C_6 , grupos alquil- C_1-C_{10} -amino, grupo alcoxi- C_1-C_8 -carbonilamino, grupo aralquilo- C_6-C_{12} -carbonilamino, grupos dialquil- C_1-

C₁₀-amino, heterociclos de nitrógeno C₂-C₆ así como grupos heteroarilo de nitrógeno C₃-C₅, independientemente entre sí, con hasta 5 restos seleccionados de R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴,

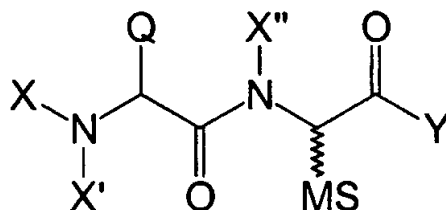
$R^1 - R^4$ significan hidrógeno.

y significando los restos $R^5 - R^{69}$ y $R^{80} - R^{84}$ independientemente entre sí los siguientes grupos:

-H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -SC₃H₇, -S-ciclo-C₃H₅, -SCH(CH₃)₂, -SC(CH₃)₃, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COCN, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONH-ciclo-C₃H₅, -CONH[CH(CH₃)₂], -CONH[C(CH₃)₃], -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON(ciclo-C₃H₅)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCO-ciclo-C₃H₅, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCO-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO-ciclo-C₃H₅, -SOCH(CH₃)₂, -SOC(CH₃)₃, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SO₂-ciclo-C₃H₅, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂C(CH₃)₃, -SO₃H, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -SO₃C₃H₇, -SO₃-ciclo-C₃H₅, -SO₃CH(CH₃)₂, -SO₃C(CH₃)₃, -OCF₃, -OC₂F₅, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NHCH₃, -NH-CO-NHC₂H₅, -NH-CO-NHC₃H₇, -NH-CONH-ciclo-C₃H₅, -NH-CO-NH[CH(CH₃)₂], -NH-CO-NH[C(CH₃)₃], -NH-CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-N(C₂H₅)₂, -NHCO-N(C₃H₇)₂, -NH-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CO-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-CO-N[C(CH₃)₃]₂, -NH-CS-NH₂, -NH-CSNHCH₃, -NH-CS-NHC₂H₅, -NH-CS-NHC₃H₇, -NH-CS-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-CS-NH[CH(CH₃)₂], -NH-CSNH[C(CH₃)₃], -NH-CS-N(CH₃)₂, -NH-CS-N(C₂H₅)₂, -NH-CS-N(C₃H₇)₂, -NH-CS-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CSN[CH(CH₃)₂]₂, -NH-CS-N[C(CH₃)₃]₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHCH₃, -NH-C(=NH)-NHC₂H₅, -NHC(=NH)-NHC₃H₇, -OC₆H₄-OCH₃, -NH-C(=NH)-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-C(=NH)-NH[CH(CH₃)₂], -CF₂Cl, -NHC(=NH)-NH[C(CH₃)₃], -NH-C(=NH)-N(CH₃)₂, -NH-C(=NH)-N(C₂H₅)₂, -NH-C(=NH)-N(C₃H₇)₂, -NHC(=NH)-N(ciclo-C₃H₅)₂, -OC₆H₄-CH₃, -NH-C(=NH)-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-C(=NH)-N[C(CH₃)₃]₂, -O-CO-NH₂, -OCO-NHCH₃, -O-CO-NHC₂H₅, -O-CO-NHC₃H₇, -O-CO-NH-ciclo-C₃H₅, -O-CO-NH[CH(CH₃)₂], -O-CO-NH[C(CH₃)₃], -O-CO-N(CH₃)₂, -O-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-N(C₃H₇)₂, -O-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂, -O-CON[CH(CH₃)₂]₂, -O-CO-N[C(CH₃)₃]₂, -O-CO-OCH₃, -O-CO-OC₂H₅, -O-CO-OC₃H₇, -O-CO-O-ciclo-C₃H₅, -OCO-OCH(CH₃)₂, -O-CO-OC(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, ciclo-C₈H₁₅, -Ph, -CH₂-Ph, -CPh₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -CH₂-CH

así como formas estereoisoméricas, isómeros E/Z, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos, tautómeros, anómeros, formas ceto-enólicas, formas betaína, solvatos, hidratos al igual que sales farmacológicamente compatibles de los compuestos que se han mencionado anteriormente, exceptuando los compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I) en la que X y X' significan hidrógeno e Y representa un grupo hidroxil así como el compuesto H-fenilalanil-[2-(4-etoxycarbonil-3-buten)-glicil]-leucin-amida.

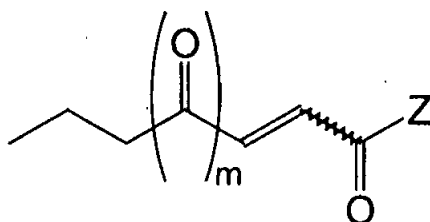
2. Péptido o peptidomimético de acuerdo con la reivindicación 1, de la Fórmula general (IIB)



5 en la que
los restos MS, Q, X, X', X'' e Y tienen el significado como en la reivindicación 1.

3. Péptido o peptidomimético de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que MS presenta la siguiente estructura:

10



en la que

15 Z significa un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquil-C₁-C₆-amino, grupo dialquil-C₁-C₆-amino, grupo alcoxi C₁-C₆, grupo alquilo C₁-C₆, grupo haloalquilo C₁-C₆, grupo heteroarilo C₃-C₁₀ o un grupo arilo C₆-C₁₅.

4. Péptido o peptidomimético de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo compuesto por:

- 20 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 1);
N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 2);
N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-fenilalaninmetiléster (Compuesto 3);
25 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutaminil-L-prolinmetiléster (Compuesto 4);
N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-isopentilamida (Compuesto 5);
[[ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinmetiléster (Compuesto 6);
30 N^α-acetil-L-asparaginil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutamil-L-alaninil-L-valinmetiléster (Compuesto 7);
N^α-acetil-L-leucinil-glicinil-L-prolinil-glicinil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-serinil-L-leucinil-L-valinil-L-isoleucinil-glicinmetiléster (Compuesto 8);
N^α-benciloxicarbonil-[[ácido L-7-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinil-leucin-metiléster (Compuesto 9);
35 N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutaminil-L-glutamil-L-alaninmetiléster (Compuesto 10);
N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-glutaminil-L-glutamilmetiléster (Compuesto 11);
40 N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 12);
N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 13);
N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-(p-fluoro)-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 14);
45 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-(p-fluoro)-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 15);
[[ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-homoprolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 16);
50 [[ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-ciclohexilglicinil-L-homoprolinil-L-

- leucinmetiléster (Compuesto 17);
 [ácido (E)-(L)-6-(2-oxo-pirrolidon-1-il)-hept-2-endicarboxílico-1-etanoil]-L-ciclohexilglicinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 18);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-
 5 tirosinmetiléster (Compuesto 19);
 N^α-benciloxicarbonil-L-fenilalaninil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 20);
 N^α-benciloxicarbonil-L-glutaminil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-leucinil-L-prolinil-L-glutaminmetiléster (Compuesto 21);
 10 N^α-acetil-[[ácido L-7-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 22);
 N^α-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-[[ácido L-7-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico]-1-isopropanoil]-L-valinil-L-prolinil-leucin-metiléster (Compuesto 23);
 N^α-(2-fluorobenzoil)-[[ácido L-7-amino-4-oxo-oct-2-endicarboxílico]-1-metanoil]-L-valinil-L-4-fluoroprolinil-leucin-
 15 isopropiléster (Compuesto 24);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 25);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-glicinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 26);
 20 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-alaninil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 27);
 N^α-terc-butiloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 28);
 N^α-tiofen-2-carbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 29);
 25 N^α-furan-3-carbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 30);
 N^α-isoxazol-5-carbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 31);
 30 N^α-(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 33);
 N^α-(trans-3-(3-tienil)acriloil)-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 34);
 N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 35);
 35 N^α-(4-trifluorometoxi-benzolsulfonil)-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 36);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-ciclohexilglicinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 37);
 40 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-homoprolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 38);
 etiléster del ácido (E)-(S)-6-benciloxicarbonilamino-6-[3-((R)-2-fenilcarbamoil-pirrolidin-1-carbonil)-fenilcarbamoil]-hex-2-enoico (Compuesto 39);
 isopropiléster del ácido (E)-(S)-6-benciloxicarbonilamino-6-[1-[(S)-3-carboxi-1-(3-metil-butylcarbamoil)-propil]-2-oxo-1,2-dihidro-pyridin-3-ilcarbamoil]-hex-2-enoílico (Compuesto 40);
 45 N^α-benciloxicarbonil-[[E)-(L)-2-amino-6-metansulfonil]-hex-5-enil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 3.2.1);
 N^α-benciloxicarbonil-[[E)-(L)-2-amino-6-dimetilsulfamoil]-hex-5-enil]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 3.2.2);
 50 N^α-benciloxicarbonil-[(L)-2-amino-4-(3)-oxo-ciclopent-1-enil]-butiril-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 3.2.3);
 N^α-benciloxicarbonil[(L)-2-amino-5-(2-oxo-dihidrofuran-(3E)-iliden)]-pentanoil-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 3.2.4);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 3.2.5);
 55 N^α-acetil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-pentilamido]-L-glutaminil-L-asparatil-L-prolinmetiléster (Compuesto 3.2.6);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-isopropanoil]-L-(p-fluoro-fenilalaninil)-L-prolin (Compuesto 3.2.7);
 60 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-benzoil]-L-fenilalaninil-L-homoprolinil-L-leucinilamida (Compuesto 3.2.8);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-7-amino-2-oxo-oct-3-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-fenilalaninmetiléster (Compuesto 3.2.9);
 N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (Z)-(L)-2-amino-7-oxo-oct-5-enoico]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucin-metiléster

(Compuesto 3.2.10);

N^α-benciloxicarbonil-[ácido (Z)-(L)-2-amino-6-ciano-hex-5-enoico]-L-glutaminil-L-prolinil-L-leucin-metiléster (Compuesto 3.2.11);

N^α-benciloxicarbonil-[[ácido (E)-(L)-6-amino-hept-2-endicarboxílico]-1-etanoil]-L-valinil-L-(octahidroindol-2-carboxil)-L-leucinilamida (Compuesto 4.1);

N^α-(piperidinil-4-carbonil)-[[[(E)-(L)-2-amino-6-fenilsulfonil]-hex-5-enil]-L-fenilalaninil-L-prolinil-L-1-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(1H-tetrazol-5-il)-etilamida (Compuesto 4.2);

N^α-benciloxicarbonil-[(E)-(L)-2-amino-6-benciloxisulfonil-hex-5-enil]-L-valinil-L-prolinilbencilsulfonamida (Compuesto 4.3);

propiléster del ácido (E)-(S)-6-[(S)-1-((S)-2-etilcarbamoil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-6-(2-piperidin-4-iletilamino)-hex-2-enoico (Compuesto 5.1);

metiléster del ácido (S)-2-[(S)-1-[(E)-2R,5S)-2-(4-fluorobencil)-9-metansulfonil-5-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-4-oxo-non-8-enoil]-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico (Compuesto 5.3.b);

isopropiléster del ácido (E)-(6R,9S)-9-benciloxicarbonilamino-6-[2-(2-etilcarbamoil-octahidroindol-1-il)-1-metil-2-oxoetilcarbamoil]-8-oxo-10-fenil-dec-2-enílico (Compuesto 5.4);

piperidin-4-carbonil-((E)-(S)-5-bencilsulfonil-1-[2-[2-((S)-2-bencilsulfonilaminocarbonil-octahidro-indol-1-il)-2-oxo-etilamino]-acetil]-4-enil)-amida (Compuesto 5.6);

(E)-5-(N'-acetil-N-carboxi-hidrazino)-[(pent-2-enoil)-1-etanoil]-L-valinil-L-prolinil-L-leucinmetiléster (Compuesto 5.7).

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4 para el uso en medicina.

6. Uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de celiaquía, fibrosis, trombosis, enfermedades neurodegenerativas, Corea de Huntington, Parkinson, Alzheimer, cataratas, acné, psoriasis o candidiasis de la estructura general [TGI1]:

doble enlace sustituido con aceptor-(CO)_m-C₂H₄-armazón de base [TGI1]

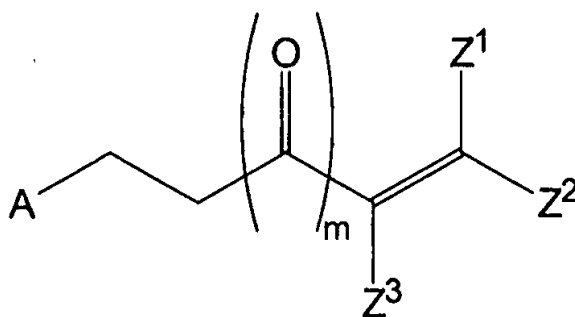
en la que

m se refiere a 0 o 1 y

el doble enlace sustituido con aceptor lleva al menos un resto aceptor de electrones con capacidad de conjugación del grupo C=O, C=S, C=N, P=O, P=S, N=O, S=O, N=N, C=N con una electronegatividad ≥ 2,20 y

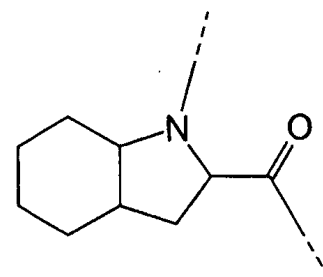
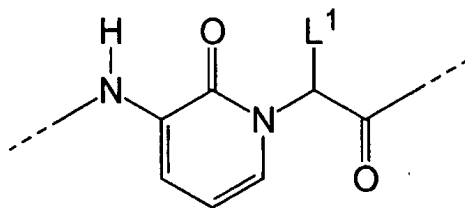
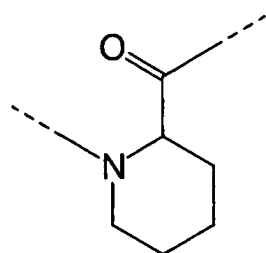
el armazón de base presenta al menos un enlace amida y el armazón de base peptídico o similar a péptido está compuesto de dos a 20 aminoácidos o miméticos de aminoácidos que están enlazados entre sí a través de enlaces peptídicos, enlaces éster, enlaces carbonato, enlaces uretano, enlaces carbamato y/o enlaces urea y el armazón de base que lleva el sistema de Michael dispone de al menos un grupo carbonilo vecinal con respecto al átomo de carbono que lleva la cadena lateral con el sistema de Michael.

7. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 de la estructura general [A]:

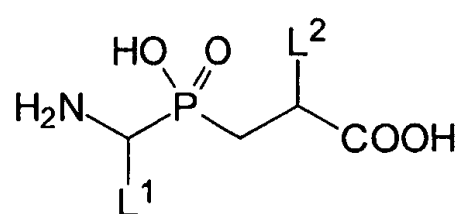
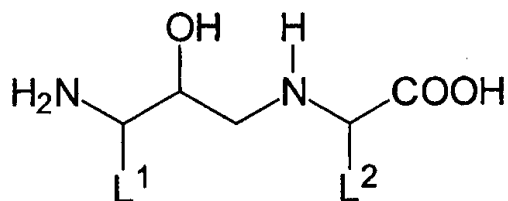
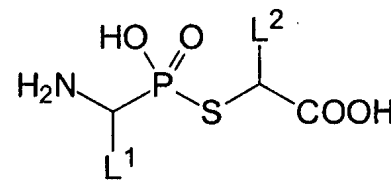
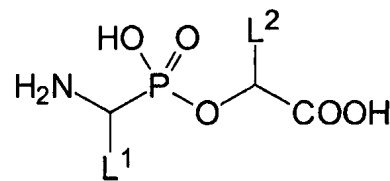
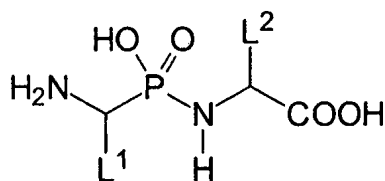
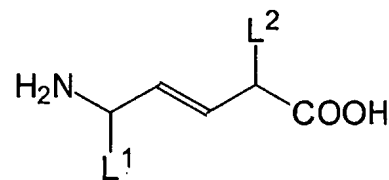
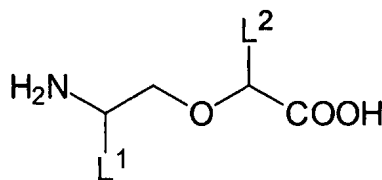
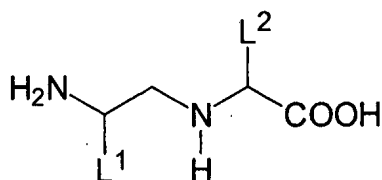
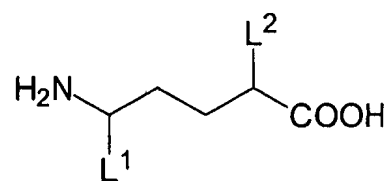
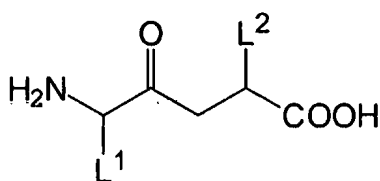
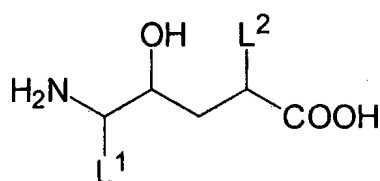


presentando el compuesto al menos una olefina sustituida con aceptor con los restos Z¹, Z² y Z³, que está unida a través de un grupo etileno o a través de un grupo carboniletileno a un grupo A sustituido al menos de forma secundaria,

representando A un resto peptídico de 2 a 20 aminoácidos o un resto peptidomimético de 2 a 20 aminoácidos, comprendiendo en el resto peptídico los aminoácidos también aminoácidos no proteinogénicos seleccionados de aminoácidos de tiocarbonilo, β-aminoácidos, γ-aminoácidos, δ-aminoácidos,



y pudiendo estar contenidos en el resto peptidomimético de 1 a 3 miméticos de aminoácidos seleccionados de



significando L^1 y L^2 independientemente entre sí un resto de cadena lateral de un aminoácido natural o un resto $-R^{57}$, $-R^{59}$, $-R^{60}$, $-R^{61}$, $-CR^{62}R^{63}R^{64}$, $-CR^{65}R^{66}R^{67}R^{68}R^{69}$, $-CR^{70}R^{71}R^{72}R^{73}R^{74}R^{75}R^{76}$, refiriéndose m a 0 o 1;

refiriéndose los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 independientemente entre sí a los siguientes grupos: $-H$, $-CO-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-CO-R^6$, $-COR^7$, $-CO-(\text{haloalquil } C_1-C_6)$, $-CO-(\text{heteroarilo } C_3-C_{10})$, $-CO-(\text{aril } C_6-C_{15})$, $-COO-(\text{haloalquil } C_1-C_6)$, $-COO-(\text{heteroarilo } C_3-C_{10})$, $-COO-(\text{aril } C_6-C_{15})$, $-COO-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-COO-R^8$, $-COO-R^9$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-COOH$, $-CO-NH(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-CO-N(\text{alquil } C_1-C_6)(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-CO-NR^{10}R^{11}$, $-CO-NH_2$, $-CON(CR^{12}R^{13}R^{14})(CR^{15}R^{16}R^{17})$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CS-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-CS-R^{18}$, $-CS-R^{19}$, $-CS-O-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-CSO-R^{20}$, $-CS-N(\text{alquil } C_1-C_6)(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-CS-O-R^{21}$, $-CS-NR^{22}R^{23}$, $-CS-NH_2$, $-CS-N(CR^{24}R^{25}R^{26})(CR^{27}R^{28}R^{29})$, $-SO-R^{30}$, $-SO-R^{31}$, $-SO_2-R^{32}$, $-SO_2-R^{33}$, $-SO-CR^{34}R^{35}R^{36}$, $-SO-CR^{37}R^{38}R^{39}$, $-SO_2CR^{40}R^{41}R^{42}$, $-SO_2-CR^{43}R^{44}R^{45}$, $-SO-N(\text{alquil } C_1-C_6)(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-SO-NR^{46}R^{47}$, $-SO-NH_2$, $-SO-N(CR^{48}R^{49}R^{50})(CR^{51}R^{52}R^{53})$, $-SO_2-N(\text{alquil } C_1-C_6)(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-SO_2-NR^{54}R^{55}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(CR^{56}R^{57}R^{58})(CR^{59}R^{60}R^{61})$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-OR^{62}$, $-SO_2-CR^{63}R^{64}R^{65}$, $-SO_2-OCR^{66}R^{67}R^{68}$, siendo al menos uno de los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 distinto de hidrógeno;

pudiendo significar los restos Z^1 y Z^2 conjuntamente también un resto $-CO-O-CO-CH_2-$, $-CO-O-CH_2-CH_2-$, pudiendo significar los restos Z^2 y Z^3 conjuntamente también un resto $-CO-Z'-CH_2-$, $-CO-O-CH_2-$, $-CO-CH_2-CH_2-$, $-CO-O-CO-$ o $-CO-NH-CO-$, donde

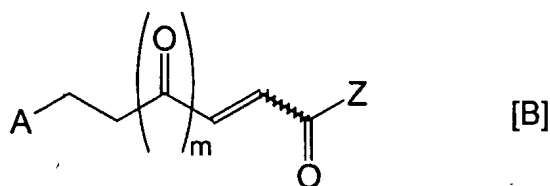
Z' se refiere a uno de los siguientes grupos: $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-C_2H_4-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-NH-$ o $-NH-CH_2-$;

significando los restos $R^6 - R^{76}$ independientemente entre sí los siguientes grupos:

-H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃, -
 SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -SC₃H₇, -S-ciclo-C₃H₅, -SCH(CH₃)₂, -SC(CH₃)₃, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -COCH₃, -
 COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COCN, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -
 COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-
 C₃H₅, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONH-ciclo-C₃H₅, -
 CONH[CH(CH₃)₂], -CONH[C(CH₃)₃], -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON(ciclo-C₃H₅)₂, -
 CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCO-ciclo-C₃H₅, -NHCOCH(CH₃)₂,
 -NHCO-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -
 N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO-ciclo-C₃H₅, -
 SOCH(CH₃)₂, -SOC(CH₃)₃, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SO₂-ciclo-C₃H₅, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂C(CH₃)₃, -
 SO₃H, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -SO₃C₃H₇, -SO₃-ciclo-C₃H₅, -SO₃CH(CH₃)₂, -SO₃C(CH₃)₃, -OCF₃, -OC₂F₅, -NH-CO-
 NH₂, -NH-CO-NHCH₃, -NH-CO-NHC₂H₅, -NH-CO-NHC₃H₇, -NH-CONH-ciclo-C₃H₅, -NH-CO-NH[CH(CH₃)₂], -NH-
 CO-NH[C(CH₃)₃], -NH-CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-N(C₂H₅)₂, -NHCO-N(C₃H₇)₂, -NH-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CO-
 N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-CO-N[C(CH₃)₃]₂, -NH-CS-NH₂, -NH-CS-NHCH₃, -NH-CS-NHC₂H₅, -NH-CS-NHC₃H₇, -NH-CS-
 NH-ciclo-C₃H₅, -NH-CS-NH[CH(CH₃)₂], -NH-CSNH[C(CH₃)₃], -NH-CS-N(CH₃)₂, -NH-CS-N(C₂H₅)₂, -NH-CS-
 N(C₃H₇)₂, -NH-CS-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CSN[CH(CH₃)₂]₂, -NH-CS-N[C(CH₃)₃]₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-
 NHCH₃, -NH-C(=NH)-NHC₂H₅, -NHC(=NH)-NHC₃H₇, -OC₆H₄-OCH₃, -NH-C(=NH)-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-C(=NH)-
 NH[CH(CH₃)₂], -CF₂Cl, -NHC(=NH)-NH[C(CH₃)₃], -NH-C(=NH)-N(CH₃)₂, -NH-C(=NH)-N(C₂H₅)₂, -NH-C(=NH)-
 N(C₃H₇)₂, -NHC(=NH)-N(ciclo-C₃H₅)₂, -OC₆H₄-CH₃, -NH-C(=NH)-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-C(=NH)-N[C(CH₃)₃]₂, -O-
 CO-NH₂, -OCO-NHCH₃, -O-CO-NHC₂H₅, -O-CO-NHC₃H₇, -O-CO-NH-ciclo-C₃H₅, -O-CO-NH[CH(CH₃)₂], -O-
 CONH[C(CH₃)₃], -O-CO-N(CH₃)₂, -O-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-N(C₃H₇)₂, -O-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂, -O-CON[
 CH(CH₃)₂]₂, -O-CO-N[C(CH₃)₃]₂, -O-CO-OCH₃, -O-CO-OC₂H₅, -O-CO-OC₃H₇, -O-CO-O-ciclo-C₃H₅, -OCO-
 OCH(CH₃)₂, -O-CO-OC(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇,
 ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, ciclo-C₈H₁₅, -Ph, -CH₂-Ph, -CPh₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -
 CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -
 C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -
 CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-
 CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH=CH₂,
 -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C₂H₅, -
 CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₃H₆-CH=CH₂, -C₂H₄-
 CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -CH=CH-C₃H₇, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-
 CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-
 CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH(CH₃)-CH=CH-CH₃, -
 CH=CH-CH(CH₃)₂, -CH=C(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)=CH-C₂H₅, -C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-CH=CH₂, -CH(CH₃)-
 C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CHC(CH₃)=CH₂, -C₄H₈-CH=CH₂, -C₃H₆-
 CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -CH=CH-C₄H₉, -C₃H₆-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-OCH₃, -
 C₂H₄-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH(CH₃)-C₂H₄-CH=CH₂, -C₂H₄-CH=C(CH₃)₂, -
 C₂H₄-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-CH=CHCH₃, -CH(CH₃)-CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂OH, -CH₂SH, -CH₂-
 CH=CH-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=C(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH₂-CH₂NH₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH=CH-C₂H₅, -
 CH₂-CH₂NH₂, -CH=CHCH₂-CH(CH₃)₂, -CH=CH-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH=C(CH₃)-C₃H₇, -C(CH₃)=CH-C₃H₇, -CH₂-
 CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH₂SH, -CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH₂-CH₂-
 CH₂OH, -CH₂-C(CH₃)₂-CH=CH₂, -C(CH₃)₂-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH=C(CH₃)₂, -
 C(CH₃)₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂SH, -CH(CH₃)-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-
 CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(CH₃)-C₂H₅, -CH=CH-C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(C₂H₅)-C(CH₃)=CH₂, -
 C(CH₃)(C₂H₅)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-C(C₂H₅)=CH₂, -CH₂-C(C₃H₇)=CH₂, -CH₂-C(C₂H₅)=CH-CH₃, -CH(C₂H₅)-
 CH=CH-CH₃, -C(C₄H₉)=CH₂, -C(C₃H₇)=CH-CH₃, -C(C₂H₅)=CH-C₂H₅, -C(C₂H₅)=C(CH₃)₂, -C[C(CH₃)₃]=CH₂, -
 C[CH(CH₃)(C₂H₅)]=CH₂, -C[CH₂-CH(CH₃)₂]=CH₂, -C₆H₄-OCH₃, -C₆H₄-OH, -CH₂-CH₂-OCH₃, -CH₂-CH₂OH, -CH₂-
 OCH₃, -CH₂-C₆H₄-OCH₃, -CH₂-C₆H₄-OH, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-
 C₂H₅, -C₃H₆-C≡CH, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-C₃H₇, -CH(CH₃)-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-C≡CH, -
 CH(CH₃)-CH₂-C≡CH, -CH(CH₃)-C≡C-CH₃, -C₄H₈-C≡CH, -C₃H₆-C≡C-CH₃, -C₂H₄-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡CC₃H₇, -
 C≡C-C₄H₉, -C≡C-C(CH₃)₃, -C₂H₄-CH(CH₃)-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-
 C₂H₄-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)C≡C-CH₃, -CH(CH₃)-CH₂-C≡C-CH₃, -CH(CH₃)-C≡C-C₂H₅, -C≡CCH(CH₃)-C₂H₅, -
 C≡C-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(C₂H₅)-C≡C-CH₃, -C(CH₃)₂-C≡C-CH₃, -CH(C₂H₅)-CH₂-C≡CH, -CH₂-CH(C₂H₅)-C≡CH, -
 C(CH₃)₂-CH₂-C≡CH, -CH₂-C(CH₃)₂-C≡CH, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C≡CH, -CH(C₃H₇)-C≡CH, -C(CH₃)(C₂H₅)-C≡CH;

así como formas estereoisoméricas, isómeros E/Z, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros, mezclas
 de diastereómeros, racematos, tautómeros, anómeros, formas ceto-enólicas, formas betaína, solvatos, hidratos al
 igual que sales farmacológicamente compatibles de los compuestos que se han mencionado anteriormente.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, presentando el compuesto la siguiente estructura general [B]:



en la que

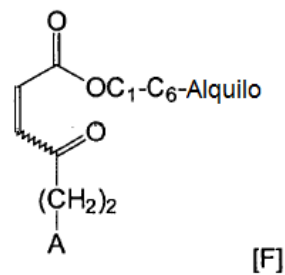
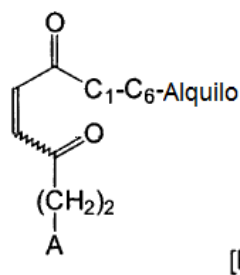
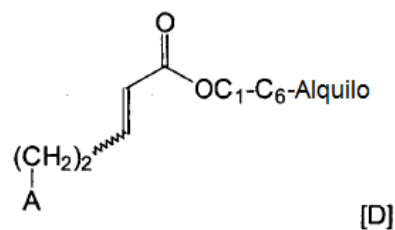
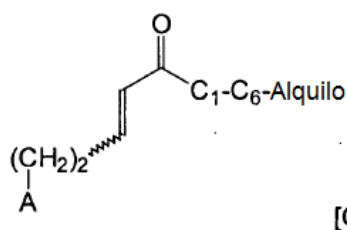
Z significa un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquil-C₁-C₆-amino, grupo dialquil-C₁-C₆-amino, grupo alcoxi C₁-C₆, grupo alquilo C₁-C₆, grupo haloalquilo C₁-C₆, grupo heteroarilo C₃-C₁₀ o un grupo arilo C₆-C₁₅

y

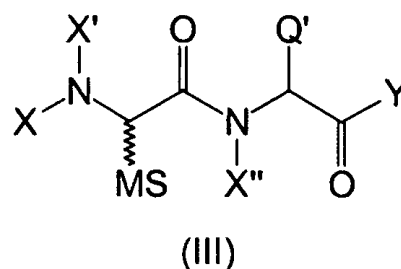
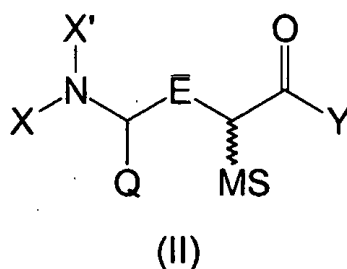
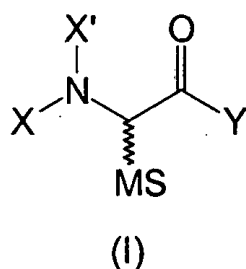
m se refiere a 0 o 1, y

A representa un resto peptídico, derivado de péptido o resto peptidomimético.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto presenta la siguiente estructura general [C], [D], [E] o [F]:

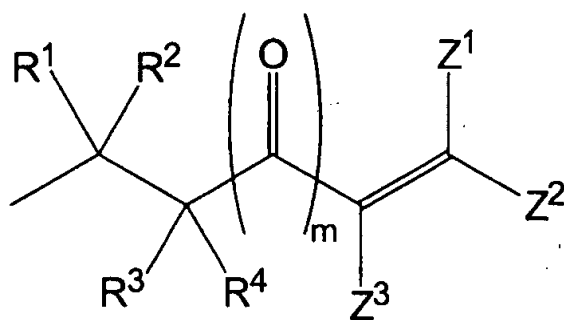


10. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 – 9, teniendo el compuesto una de las siguientes Fórmulas generales (I), (II) o (III):



en las que

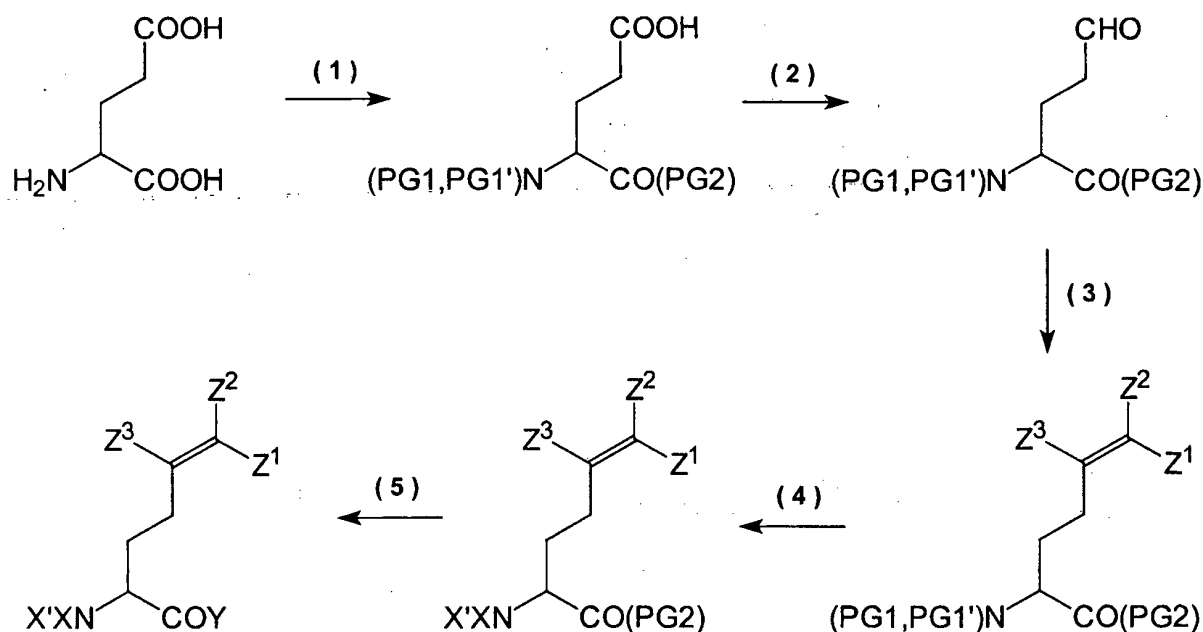
MS es el sistema de Michael de la siguiente estructura



en la que m, E, R¹, R², R³, R⁴, Q, Q', X, X', X'', Y, Z¹, Z² y Z³ tienen el significado como en la reivindicación 1.

11. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), (II), (III), (IIB), [A], [B], [C], [D], [E], [F] y/o sales farmacológicamente compatibles de los mismos y al menos un soporte, coadyuvante o disolvente farmacológicamente compatible opcionalmente junto con un principio activo seleccionado del grupo que comprende vitaminas, minerales, oligoelementos, peptidasa, citocinas, anticuerpos monoclonales y zonulina.

12. Procedimiento para la preparación de los péptidos o peptidomiméticos de acuerdo con la reivindicación 1 con m = 0 según el siguiente esquema de síntesis:



(0) facilitación de ácido glutámico,

(1) provisión del ácido glutámico en el extremo C terminal y en el extremo N terminal de un grupo protector (PG1 y PG2),

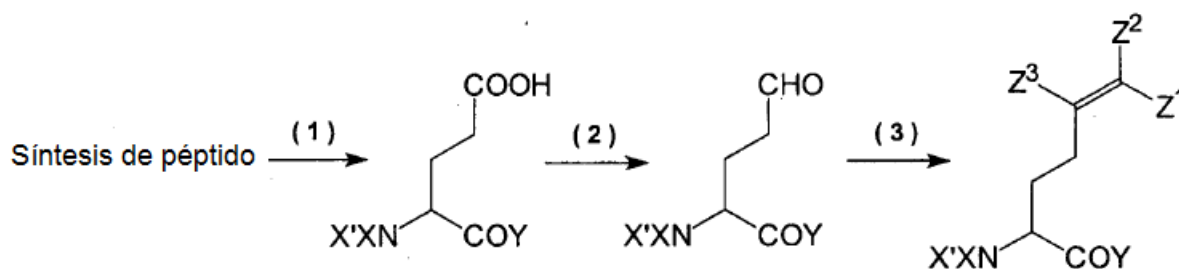
(2) reducción de la función carboxilo de la cadena lateral del ácido glutámico hasta dar el aldehído,

(3) conversión del aldehído obtenido en un doble enlace electrófilo sustituido con aceptor,

(4) retirada de los grupos protectores, y

(5) prolongación del extremo C terminal y/o del extremo N terminal con un fragmento peptídico o peptidomimético,

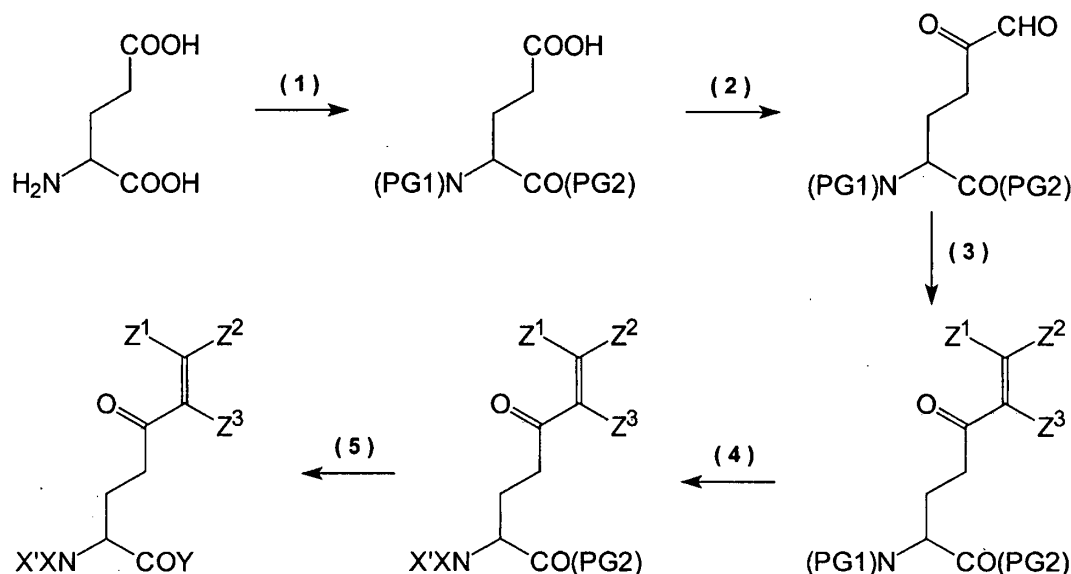
o de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis



- (1) preparación de un péptido o peptidomimético protegido de forma C terminal y N terminal que contiene ácido glutámico,
 (2) reducción de la función carboxilo de la cadena lateral del ácido glutámico hasta dar el aldehído,
 (3) conversión del aldehído obtenido en un doble enlace electrófilo sustituido con aceptor, y
 (4) opcionalmente retirada de los grupos protectores,

o

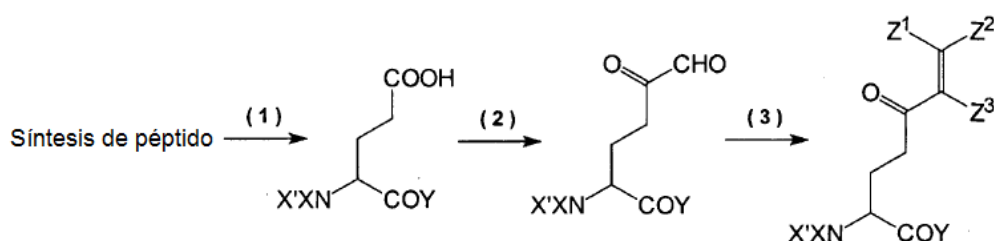
procedimiento para la preparación de los péptidos o peptidomiméticos de acuerdo con la reivindicación 1 con $m = 1$ según el siguiente esquema de síntesis:



- (0) facilitación de ácido glutámico,
 (1) provisión del ácido glutámico en el extremo C terminal y en el extremo N terminal de un grupo protector (PG1 y PG2),
 (2) conversión de la función carboxilo de la cadena lateral del ácido glutámico en un grupo diceto,
 (3) conversión de la función carbonilo terminal del grupo diceto obtenido en un doble enlace electrófilo sustituido con aceptor,
 (4) retirada de los grupos protectores, y
 (5) prolongación del extremo C terminal y/o del extremo N terminal con un fragmento peptídico o peptidomimético,

o

de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:



- (1) preparación de un péptido o peptidomimético protegido de forma C terminal y N terminal que contiene ácido glutámico,
- (2) conversión de la función carboxilo de la cadena lateral del ácido glutámico en un grupo diceto,
- (3) conversión de la función carbonilo terminal del grupo diceto obtenido en un doble enlace electrófilo sustituido con aceptor, y
- (4) opcionalmente retirada de los grupos protectores.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

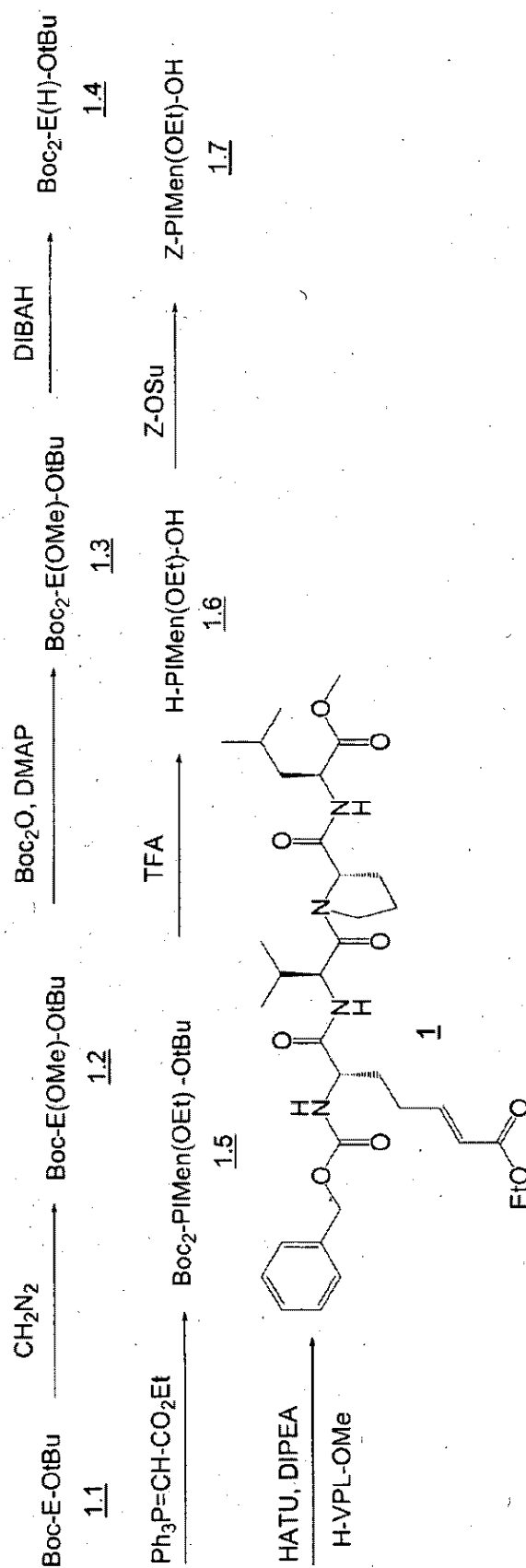


Fig. 2

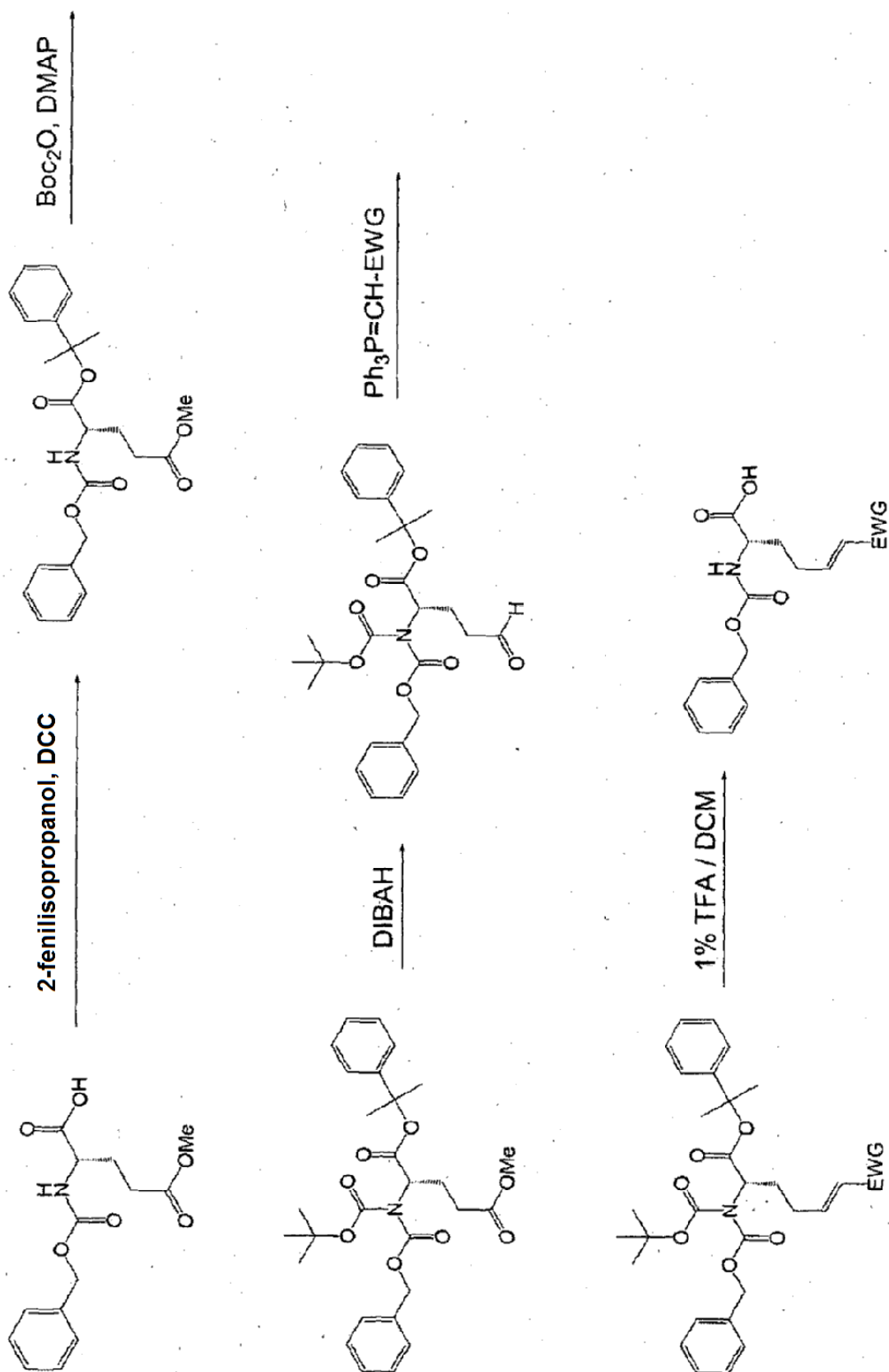


Fig. 3

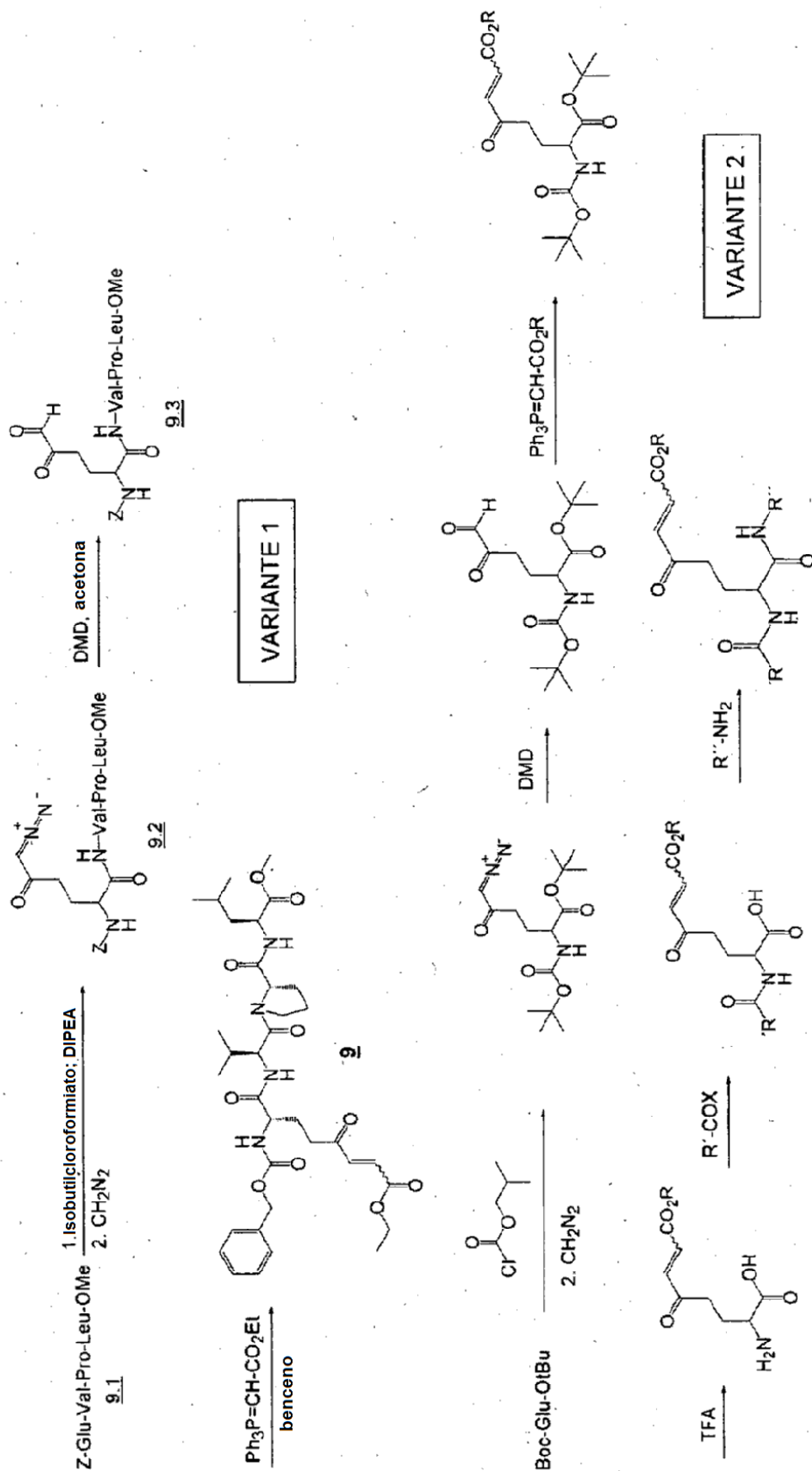
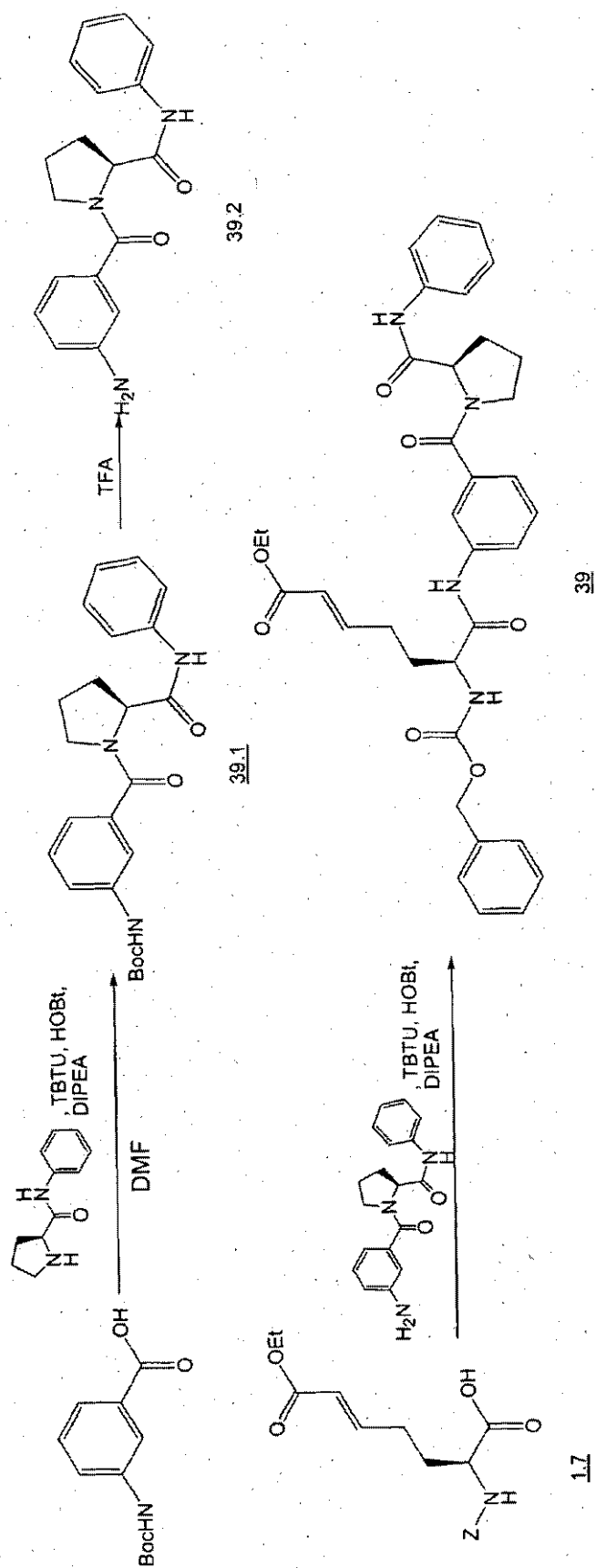


Fig. 4



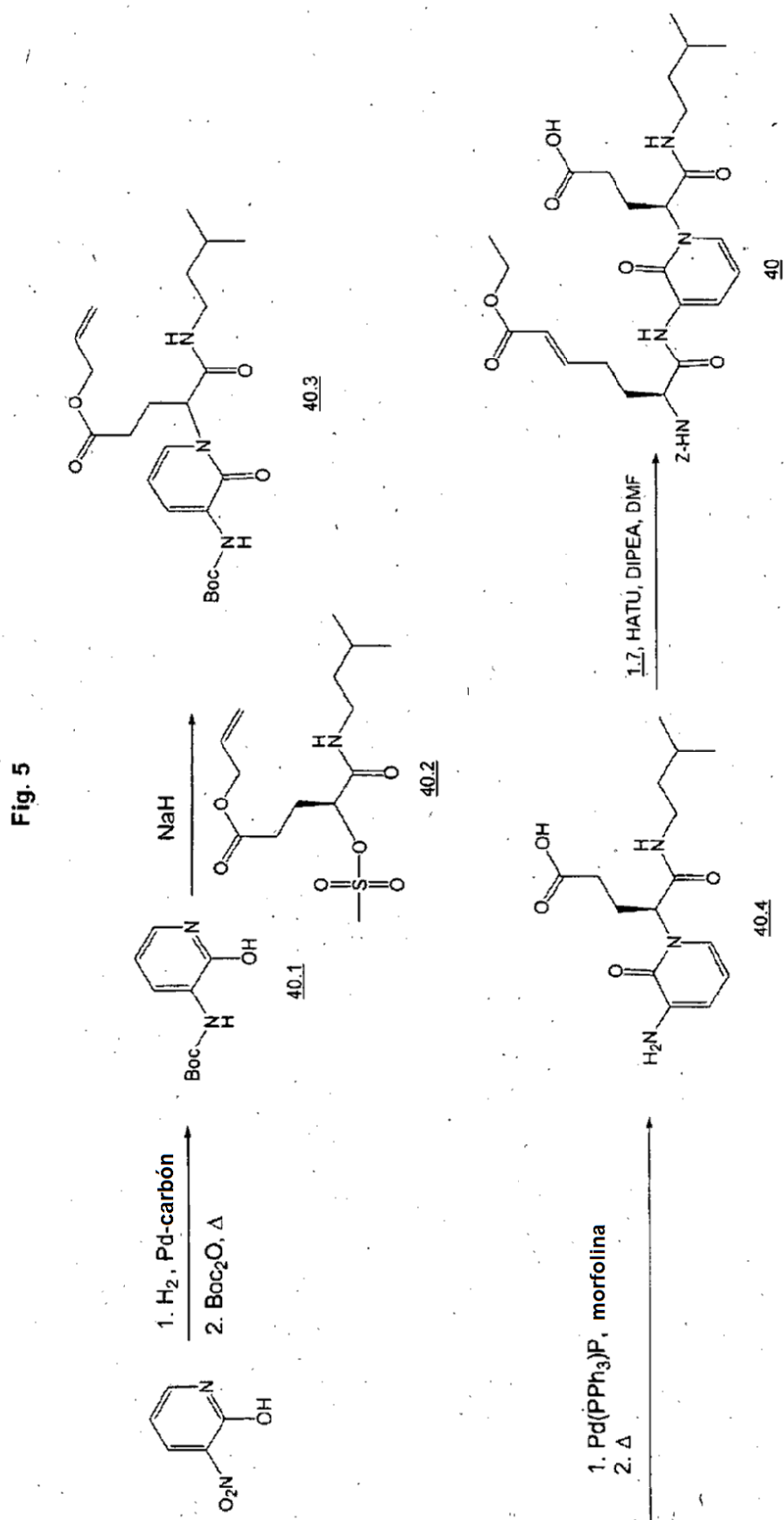


Fig. 6

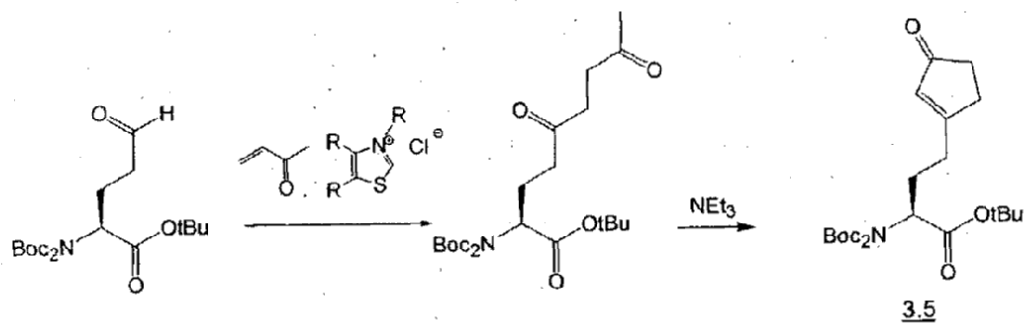


Fig. 7

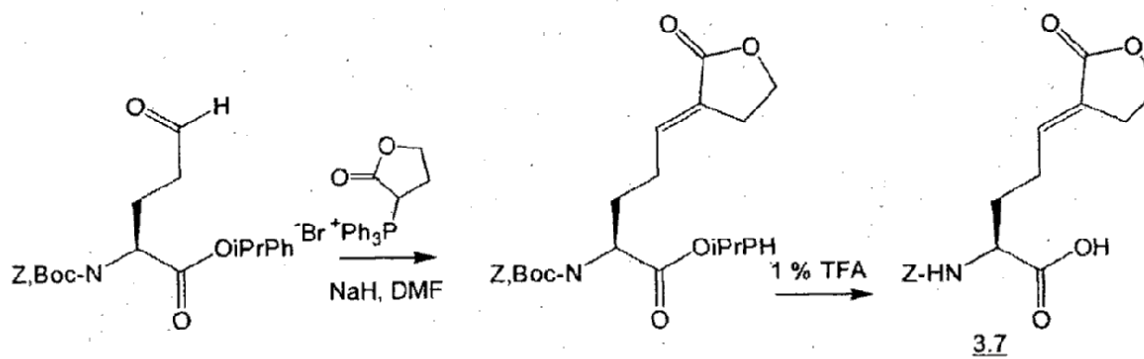


Fig. 9

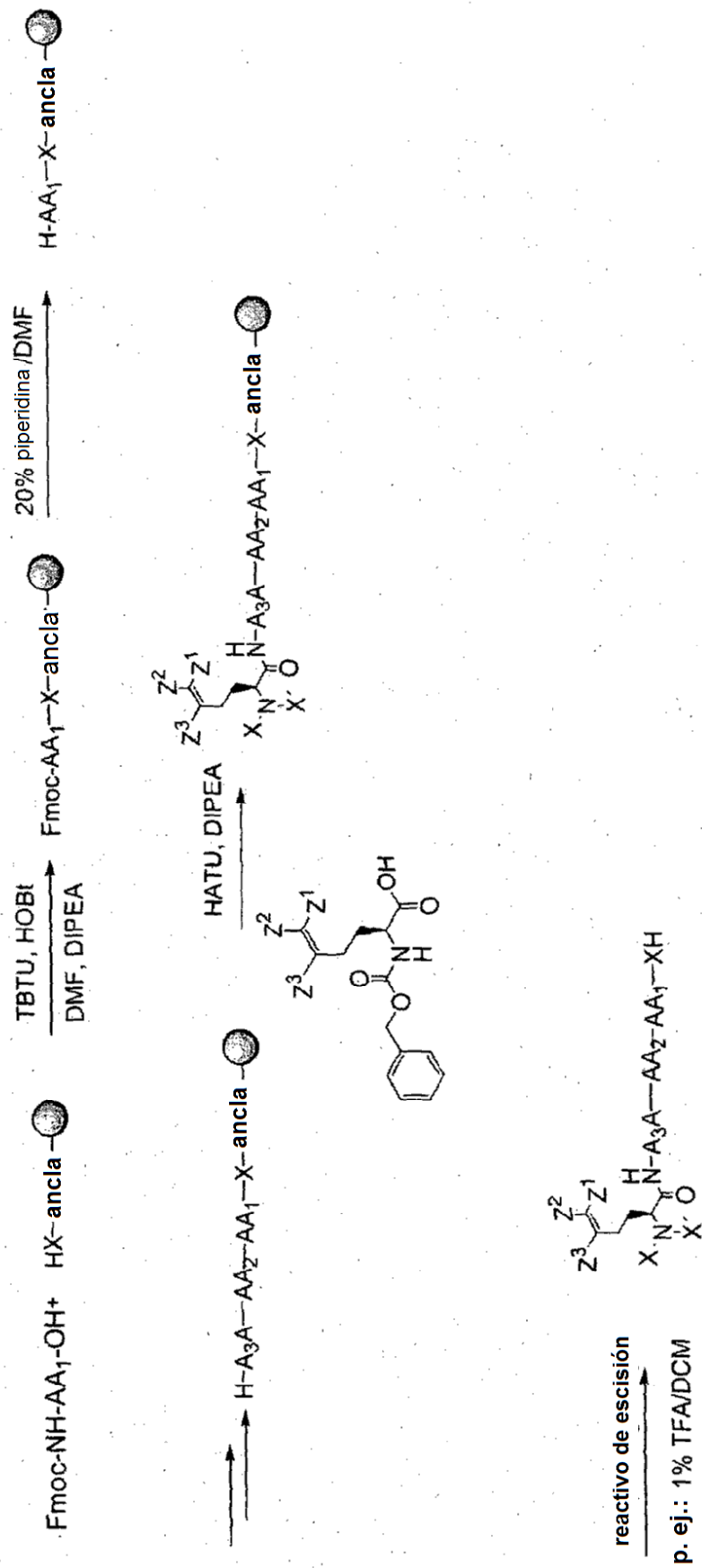
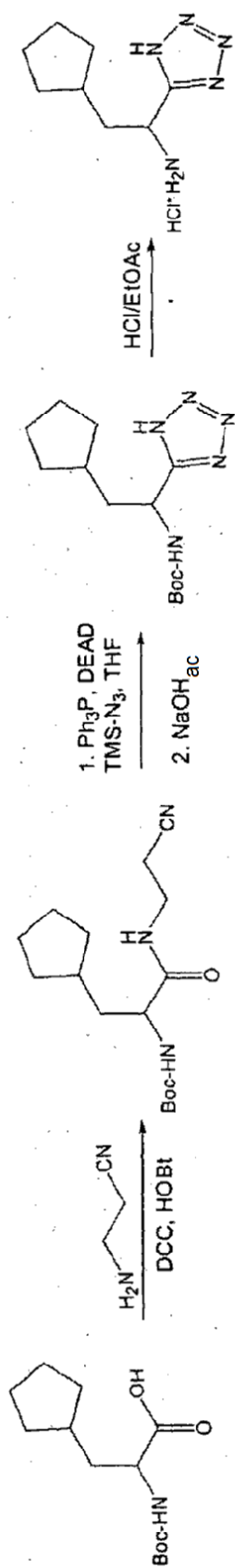
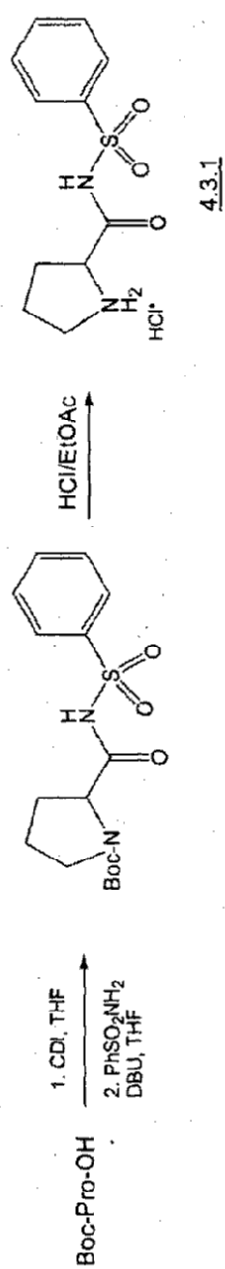


Fig. 10

Esquema 10.a



Esquema 10.b



4.3.1

Fig. 11

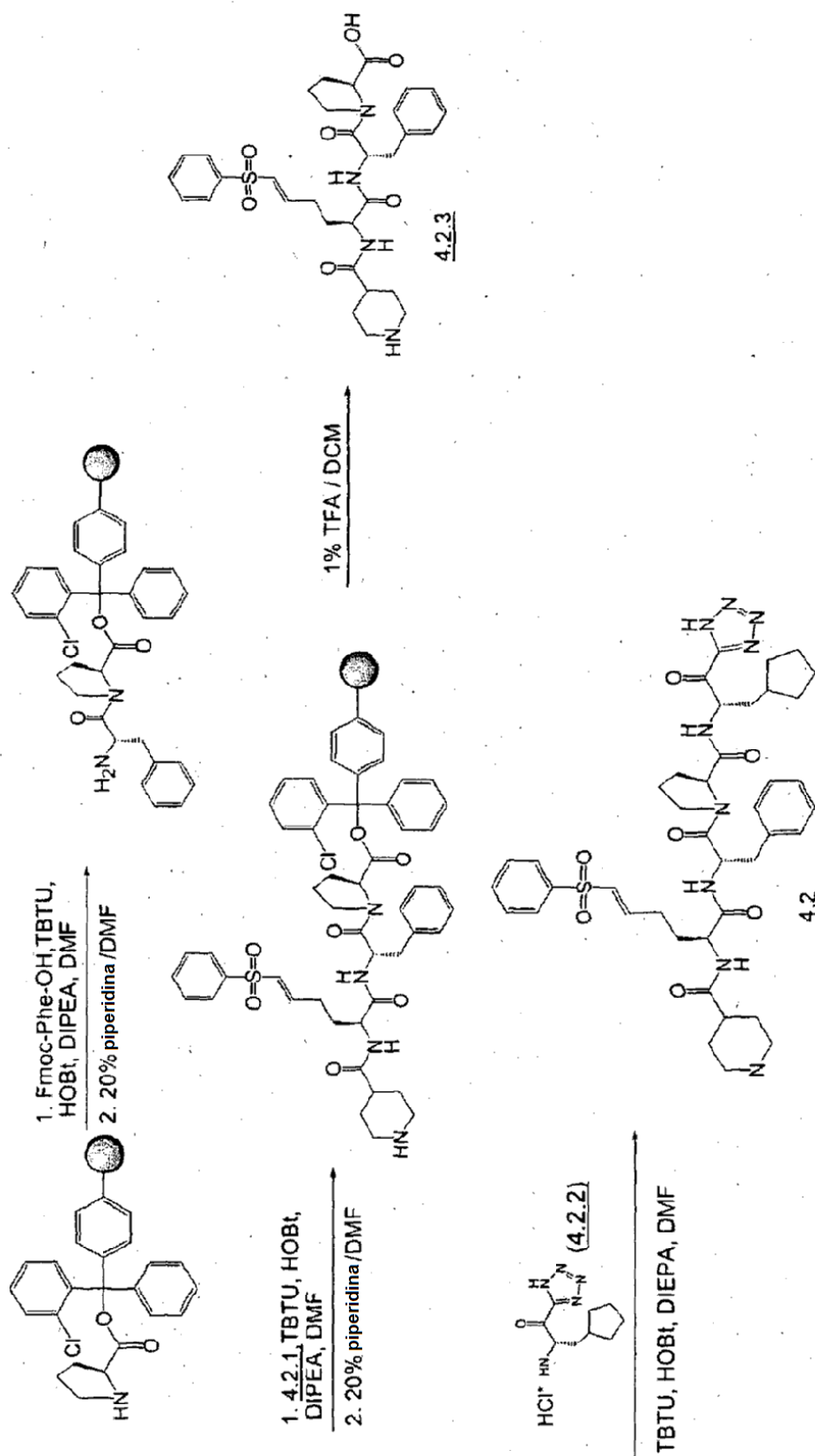


Fig. 12

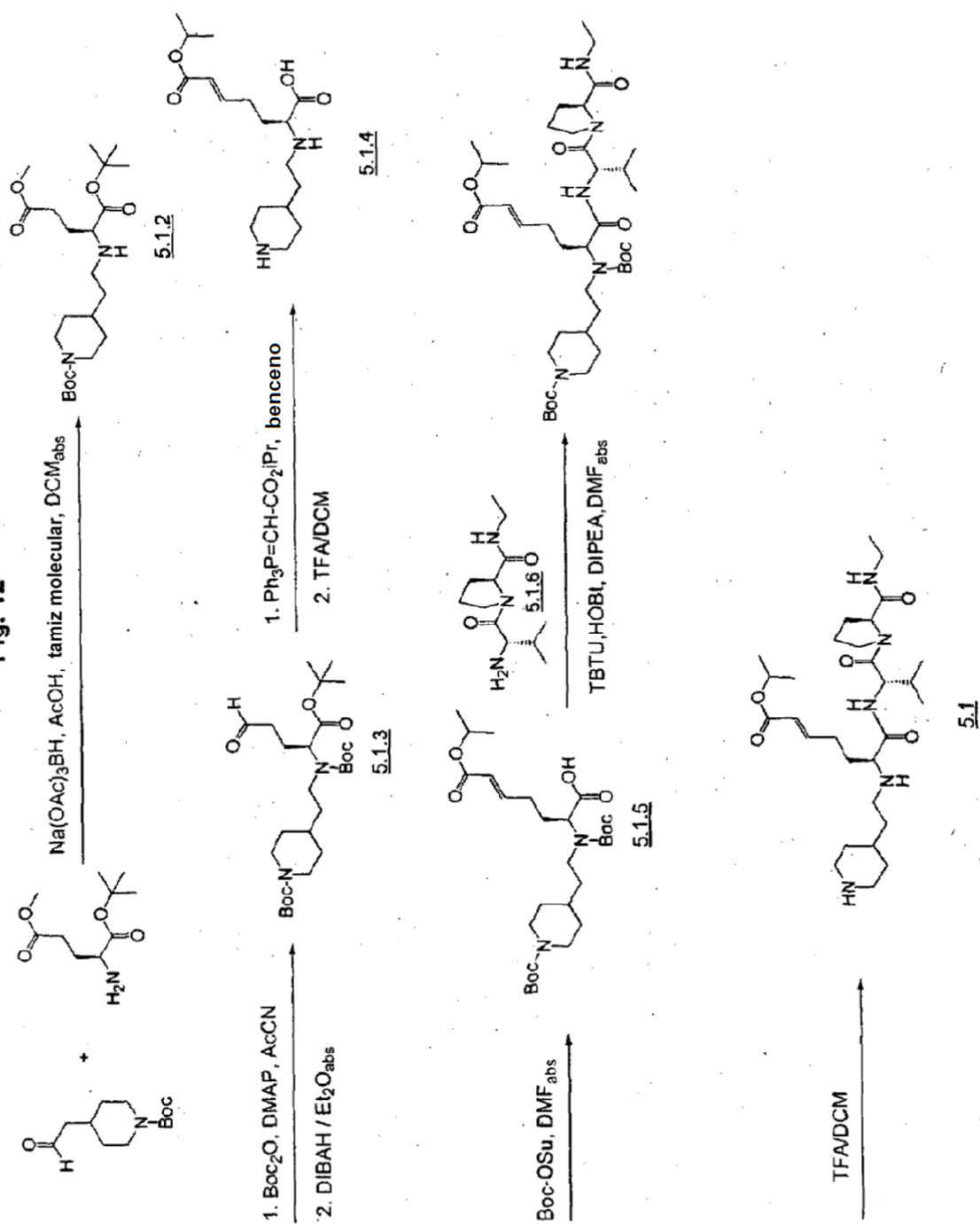


Fig. 14

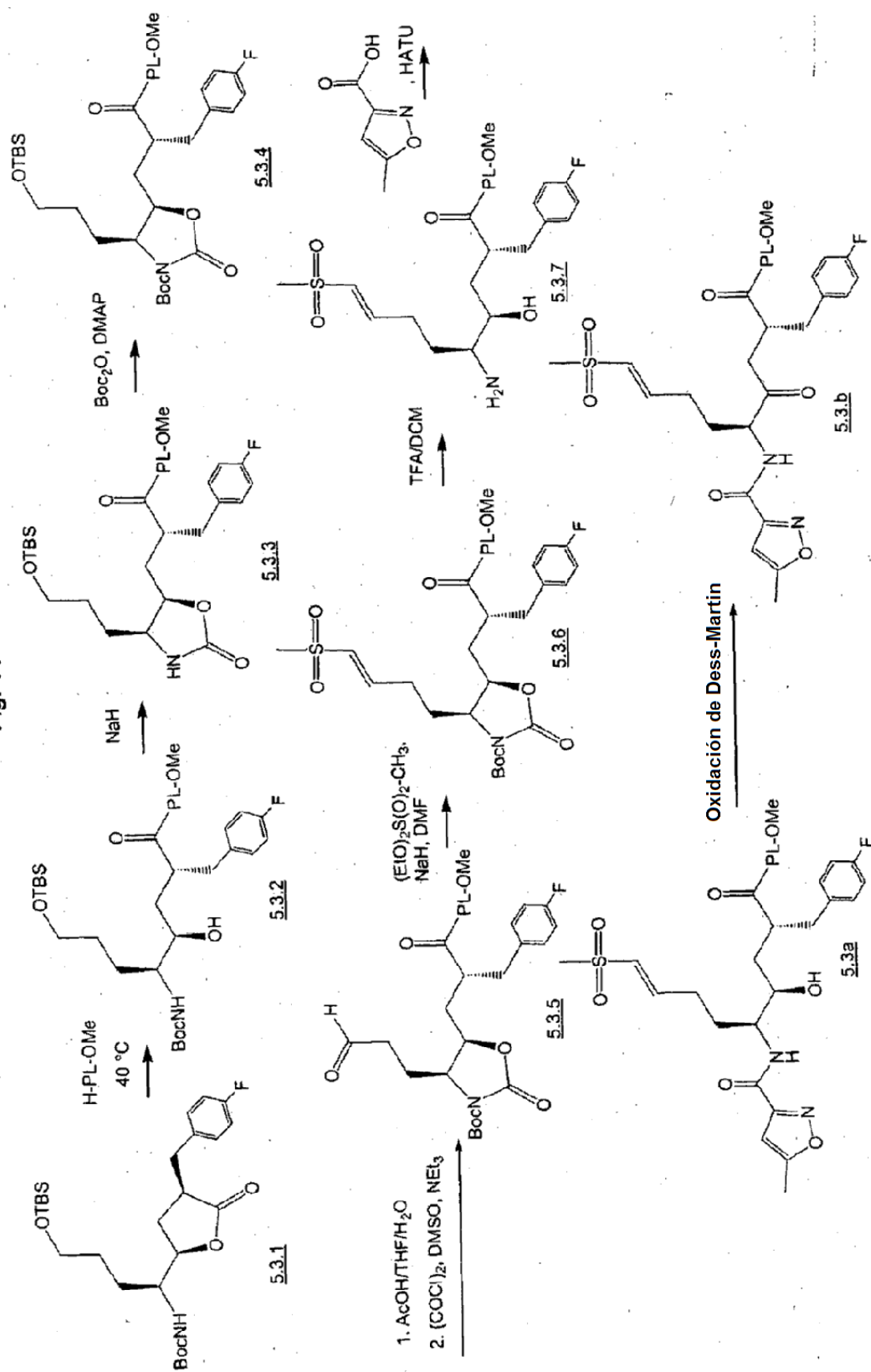


Fig. 15

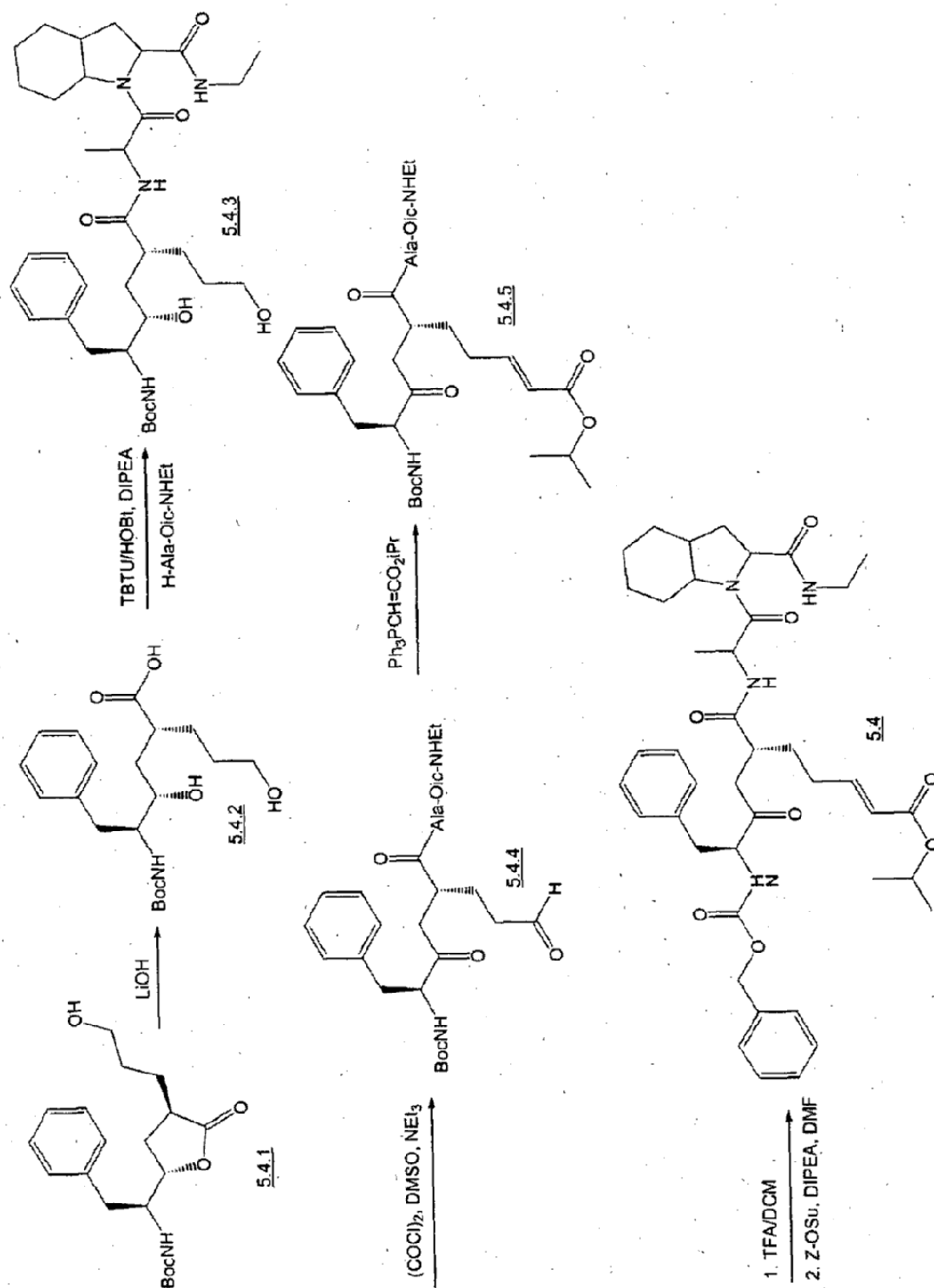


Fig. 16

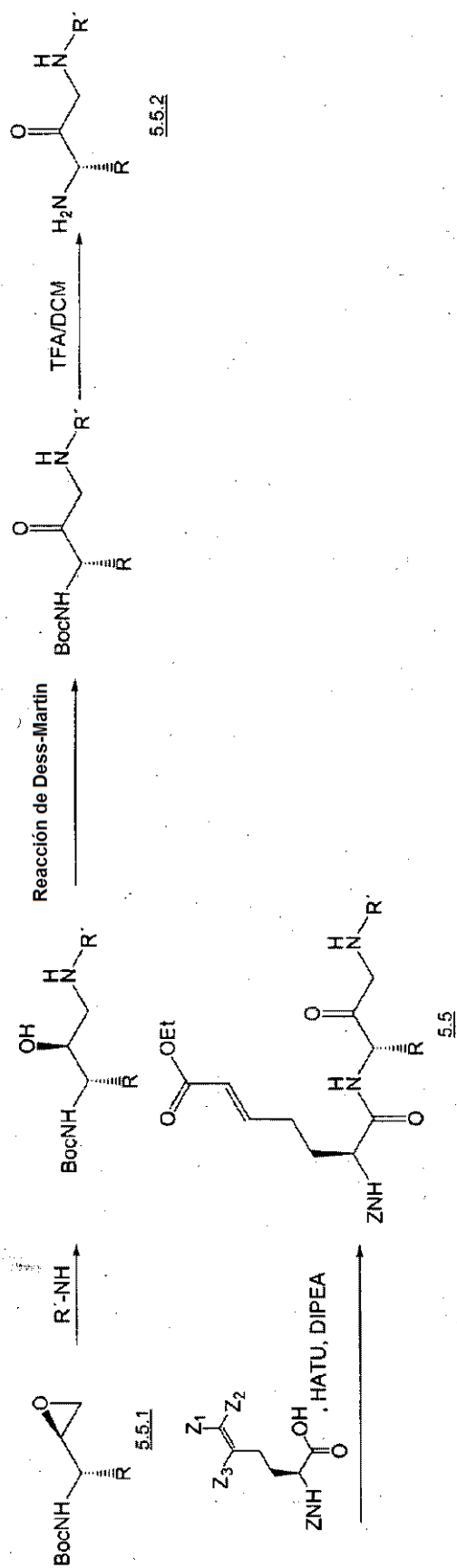


Fig. 17

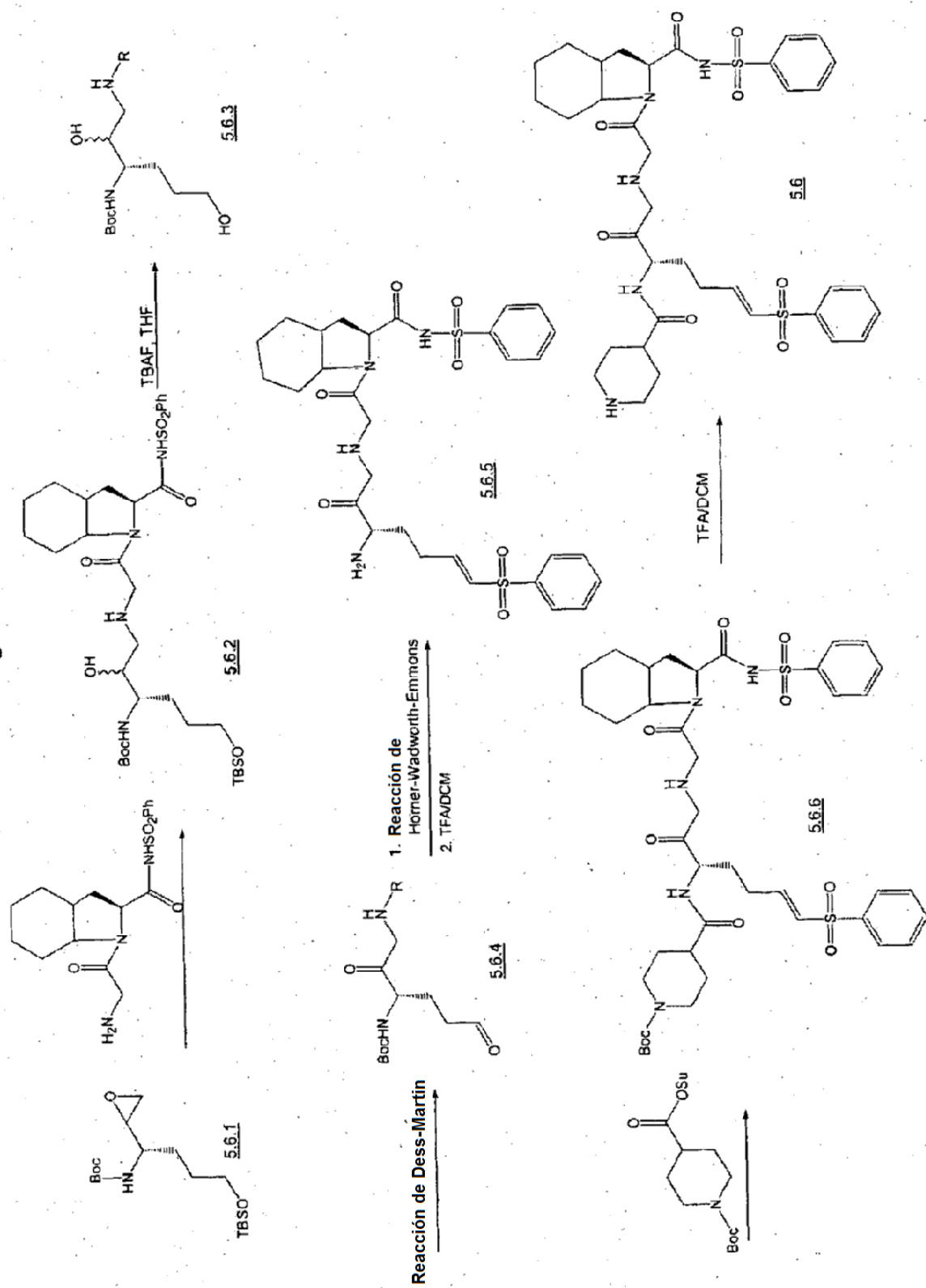


Fig. 18

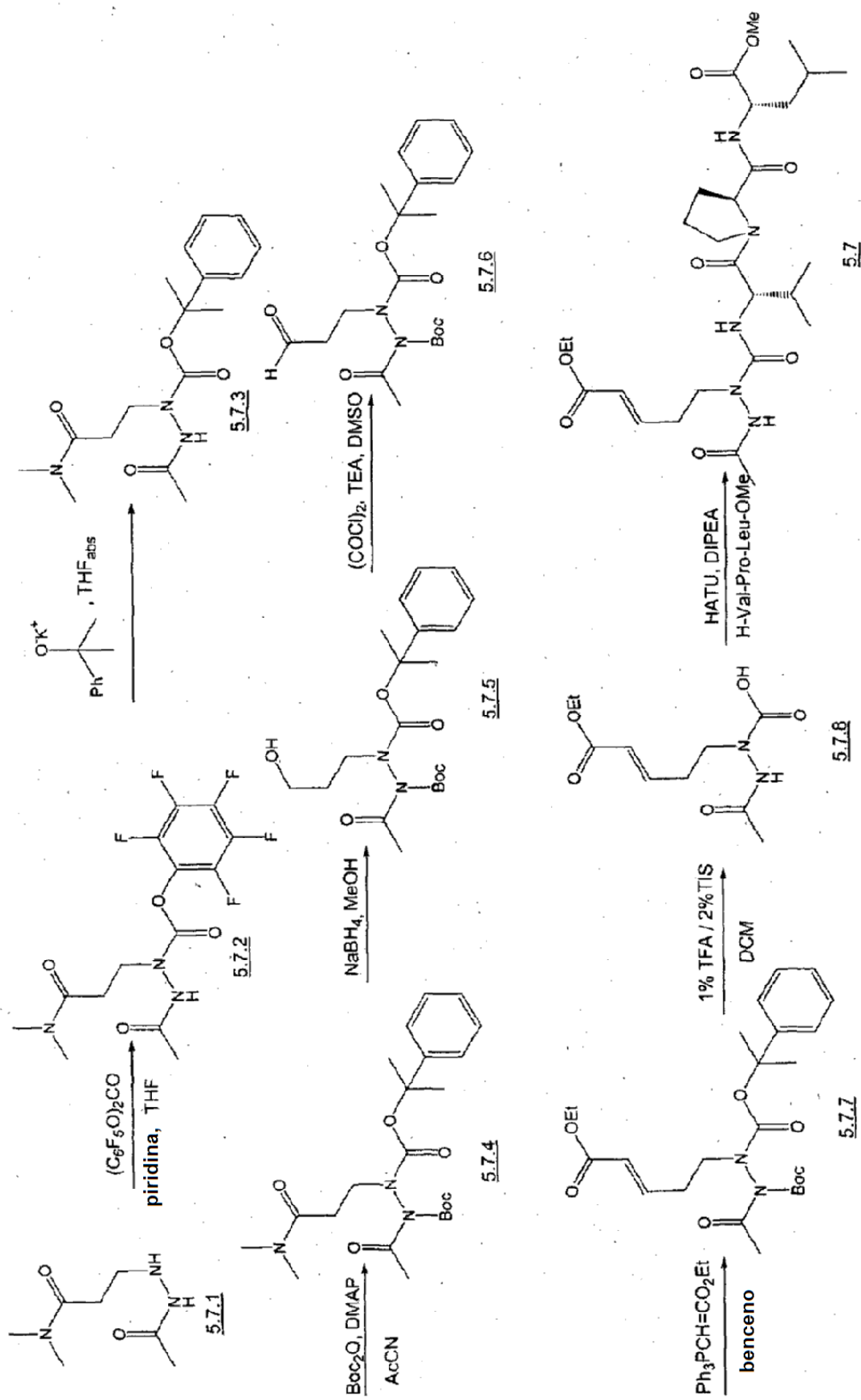


Fig. 19

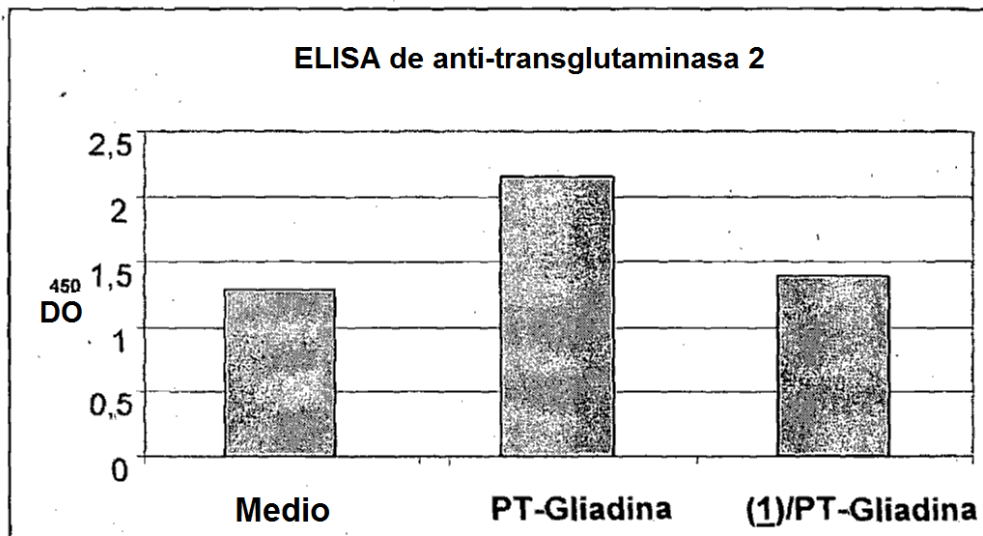


Fig. 20

