

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 956**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01) **A61K 31/4436** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) **A61K 31/4433** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2013 E 13737220 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2797892**

54 Título: **Derivados de piridinona como inhibidores de transglutaminasa tisular**

30 Prioridad:

17.07.2012 EP 12176776
30.07.2012 US 201261741871 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.08.2015

73 Titular/es:

ZEDIRA GMBH (100.0%)
Rösslerstrasse 83
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

BÜCHOLD, CHRISTIAN;
GERLACH, UWE;
HILS, MARTIN;
PASTERNAK, RALF y
WEBER, JOHANNES

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 543 956 T3

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

DESCRIPCIÓN

5 **Derivados de piridinona como inhibidores de transglutaminasa tisular**

La invención se refiere a inhibidores de transglutaminasa tisular como derivados de piridinona, a procedimientos para producir los derivados de piridinona, a composiciones farmacéuticas que contienen tales derivados de piridinona y a su uso para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas a la transglutaminasa tisular.

10 Las transglutaminasas pertenecen a la clase de las transferasas, según la nomenclatura CE de manera más correcta "glutamina proteína: amina- γ -glutamyltransferasas" y tienen el número EC 2.3.2.13. Unen el grupo ϵ -amino del aminoácido lisina con el grupo γ -glutamilo del aminoácido glutamina liberándose amoníaco y formándose un enlace isopeptídico.

15 Además, las transglutaminasas juegan un papel importante en numerosas indicaciones, tales como indicaciones cardiovasculares (trombosis), enfermedades autoinmunes (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn Dühring), enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington), enfermedades dermatológicas (ictiosis, psoriasis, acné), así como en la curación de heridas y en las enfermedades inflamatorias (fibrosis tisular) (J.M. Wodzinska, Mini-Reviews in medical chemistry, 2005, 5, 279-292).

20 Sin embargo, una de las principales indicaciones es la intolerancia celíaca al gluten. La enfermedad celíaca es una inflamación crónica del intestino delgado. El epitelio intestinal en los pacientes afectados, después de la ingestión de alimentos que contienen gluten, se destruye poco a poco, lo cual provoca una absorción alterada de nutrientes y ello tiene un enorme impacto en los pacientes afectados, asociándose, por ejemplo, con la pérdida de peso, anemia, diarrea, vómitos, pérdida de apetito y fatiga. Basándose en estos hallazgos, por lo tanto, existe una gran necesidad de desarrollar un medicamento para el tratamiento de la enfermedad celíaca y otras enfermedades asociadas a la transglutaminasa tisular. La transglutaminasa tisular es un elemento fundamental en la patogénesis. La enzima autógena del cuerpo cataliza la desaminación del gluten/gliadina en la mucosa del intestino delgado y de esta forma potencia masivamente la reacción inflamatoria. Por lo tanto, los inhibidores de transglutaminasa tisular son adecuados para ser utilizados como ingredientes activos para el tratamiento médico. La solicitud WO 2008/055488 A1 desvela derivados de péptidos y peptidomiméticos como inhibidores de transglutaminasas y, entre una variedad de diferentes fórmulas estructurales, también menciona peptidomiméticos que contienen una pirrolidona. Se menciona sólo un compuesto específico (compuesto 40) que entra en este grupo. El mismo difiere de los compuestos de la presente invención en que el grupo metileno en el átomo de nitrógeno de piridona presenta un sustituyente (-CH₂CH₂COOH). En los compuestos de fórmula general (I), este grupo siempre está insustituído. En relación al compuesto 40, en el documento 2008/055488 A1 no se desvelan datos de ningún tipo sobre una actividad biológica. Además, no hay datos que sugieran una idoneidad especial y, por lo tanto, se recomienda la elección del grupo de derivados de piridinona como inhibidores de la transglutaminasa. Por otra parte, no se encuentra ningún motivo para la modificación realizada del compuesto 40.

45 El objetivo de la presente invención consiste en proveer nuevos inhibidores de la transglutaminasa tisular, así como formulaciones farmacéuticas que comprenden estos inhibidores, y rutas sintéticas para estos inhibidores. Además, se discuten nuevos usos de estos inhibidores.

Este objeto se logra a través del contenido técnico de las reivindicaciones independientes. Otras formas de realización, aspectos y detalles ventajosos de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, de la descripción y los ejemplos.

50 De manera sorprendente, los inventores han encontrado que los derivados de piridinona que presentan al menos un doble enlace con sustitución de aceptor y además portan un fragmento de piridinona en proximidad molecular al doble enlace sustituido por aceptor, son inhibidores particularmente buenos de la transglutaminasa tisular, que también se denomina transglutaminasa 2 o TG2. Estos términos se utilizan indistintamente en este documento. Tales dobles enlaces sustituidos por aceptor son preferentemente sistemas de Michael (MS) de una función carbonilo (C=O) o una función sulfonilo (SO₂) y un doble enlace carbono-carbono conjugado (C=C), es decir, un sistema aceptor de Michael del tipo C=C-C=O o C=C-SO₂. En los derivados de piridinona de acuerdo con la presente invención probablemente se trata de inhibidores suicidas que se unen de forma irreversible a la transglutaminasa. Así, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I):

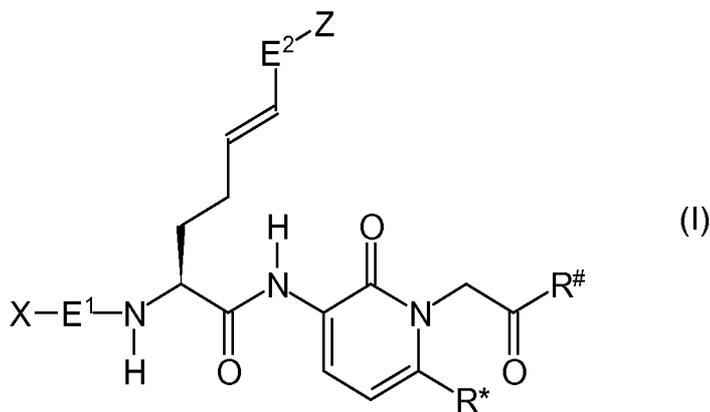
60

65

5

10

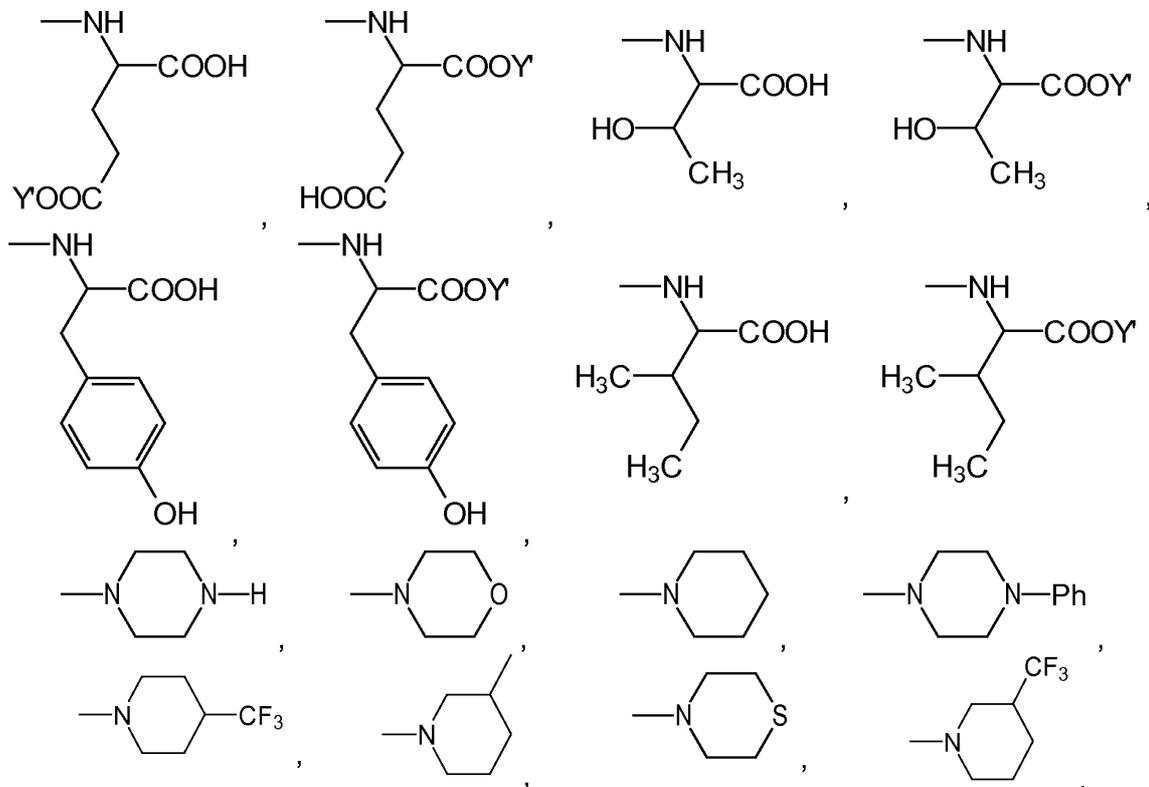
15

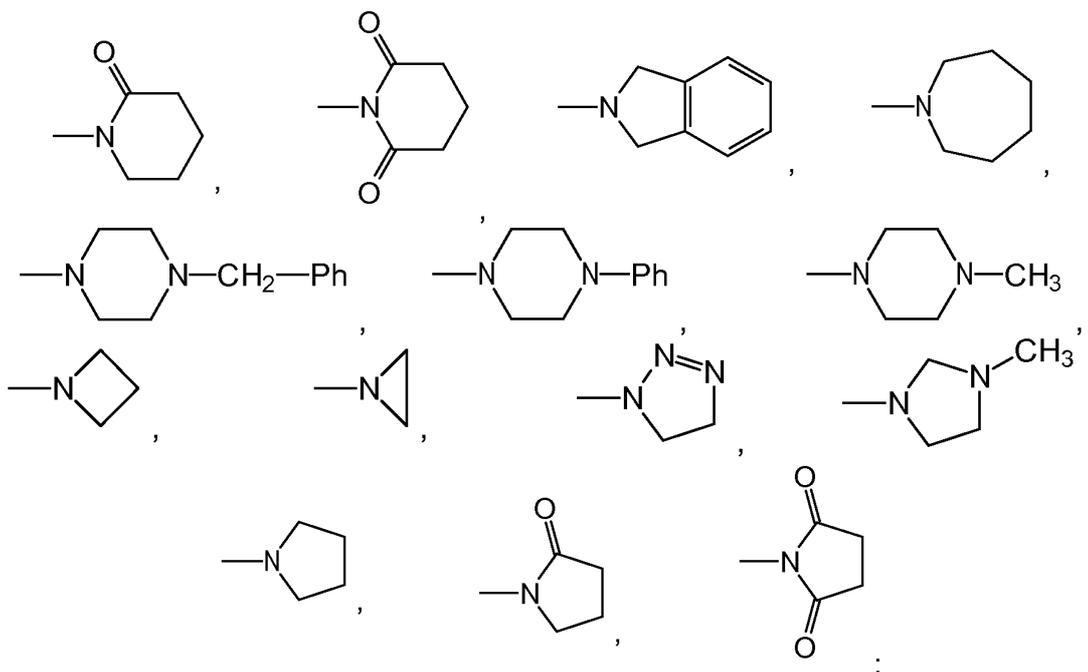


20 donde

E¹, **E²** representan independientemente -CO- o -SO₂-,
R* significa uno de los siguientes restos -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, o -C₄H₉,
R[#] significa uno de los siguientes restos -NYY', -OH, -OY, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-
 25 CH(CH₂CH₂SCH₃)-COOH, -NH-CH(CH₂OH)-COOH, -NH-CH(CH₂SH)-COOH, -NH-CH(CH₂CONH₂)-COOH, -NH-
 CH(CH₂CH₂CONH₂)-COOH, -NH-CH(CH₂CH(CH₃)₂)-CH₂COOH, -NH-CH(CH₂Ph)-COOH, -NH-CH(CH₂COOH)-
 COOH, -NH-CH(CH₂CH₂COOH)-COOH, -NH-CH(COOH)-CH(CH₃)₂, -NH-CH(COOH)-CH₂CH(CH₃)₂, -NH-CH₂-
 COOY', -NH-CH(CH₃)-COOY', -NH-CH(CH₂CH₂SCH₃)-COOY', -NH-CH(CH₂OH)-COOY', -NH-CH(CH₂SH)-
 30 COOY', -NH-CH(CH₂CONH₂)-COOY', -NH-CH(CH₂CH₂CONH₂)-COOY', -NH-CH(CH₂CH(CH₃)₂)-CH₂COOY', -
 NH-CH(CH₂Ph)-COOY', -NH-CH(CH₂COOH)-COOY', -NH-CH(CH₂COOY')-COOH, -NH-CH(CH₂COOY')-COOY', -
 NH-CH(CH₂CH₂COOY')-COOY', -NH-CH(CO-OH)-CH(CH₃)₂, -NH-CH(COOH)-CH₂CH(CH₃)₂

35





5

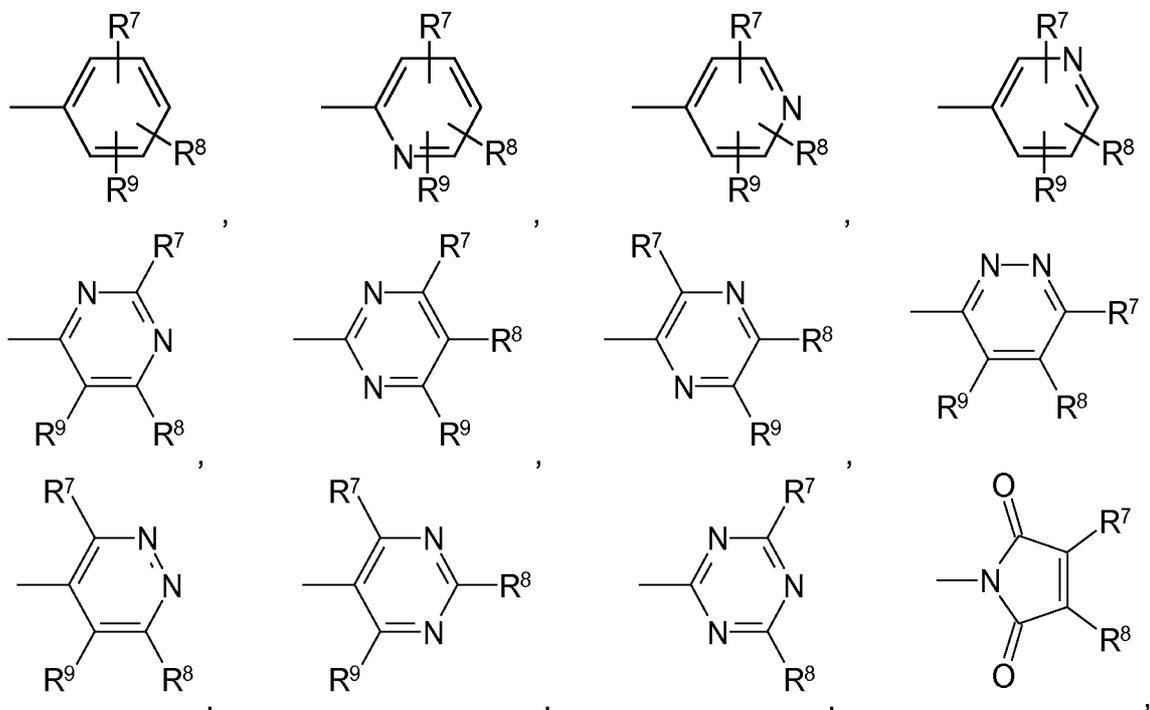
Y representa uno de los siguientes restos: $-\text{CH}_2\text{R}^1$, $-\text{CHR}^1-\text{CH}_2\text{R}^2$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CH}_2\text{R}^3$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CHR}^3-\text{CH}_2\text{R}^4$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CHR}^3-\text{CHR}^4-\text{CH}_2\text{R}^5$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CHR}^3-\text{CHR}^4-\text{CHR}^5-\text{CH}_2\text{R}^6$

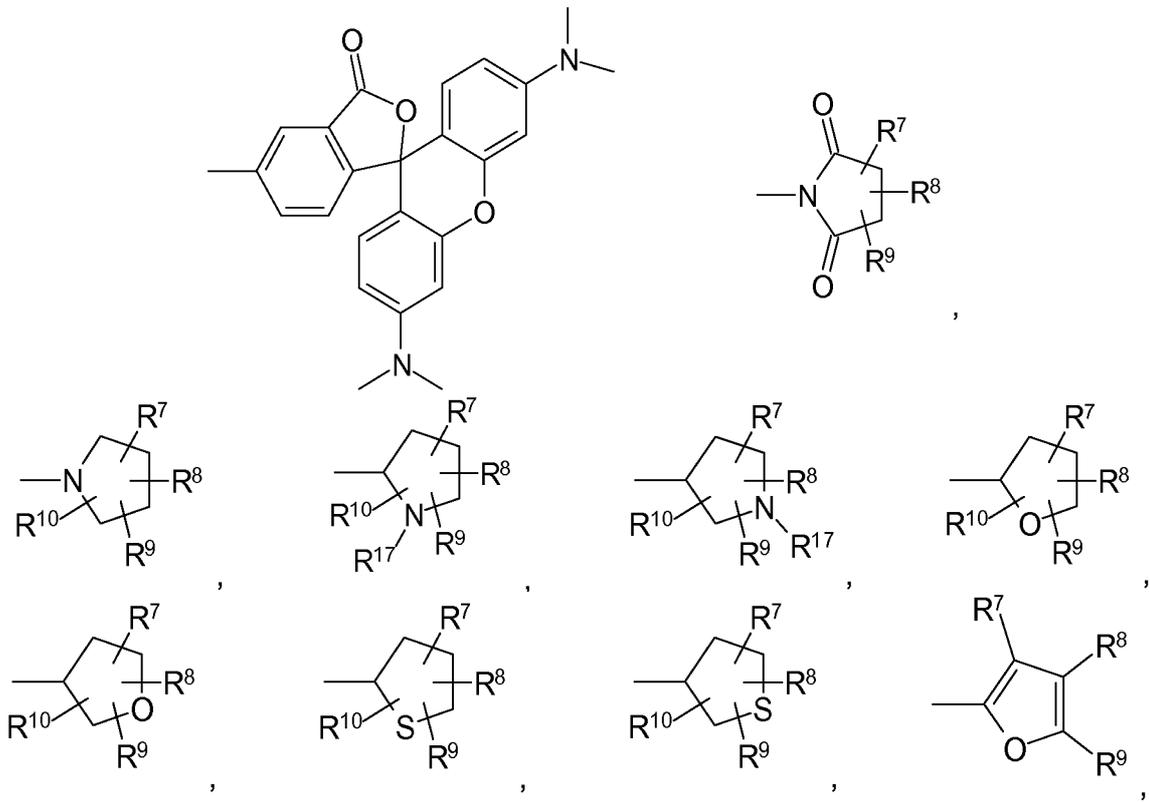
10

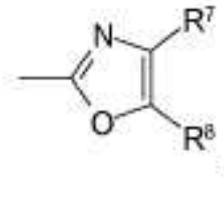
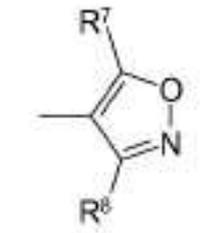
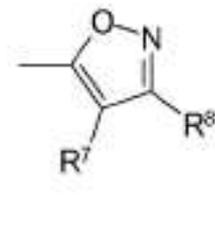
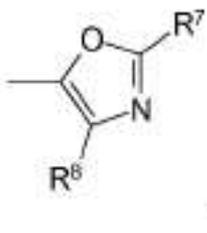
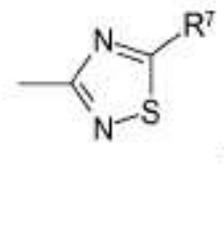
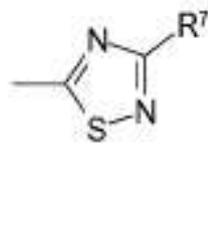
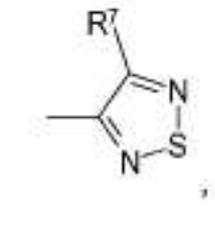
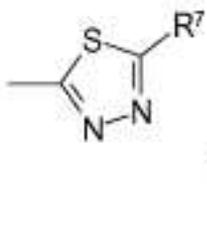
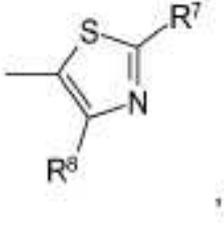
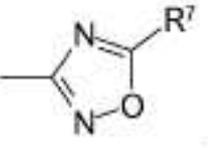
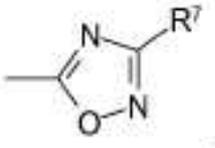
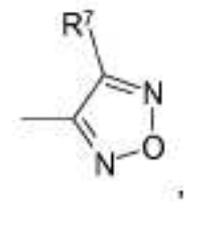
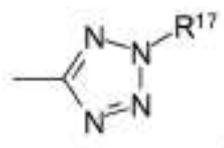
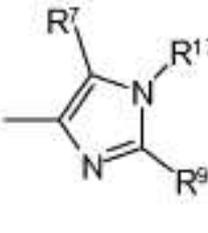
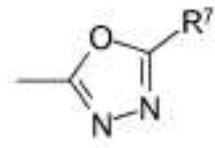
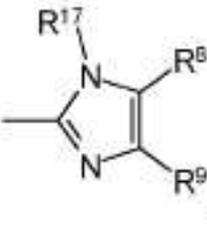
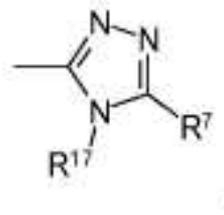
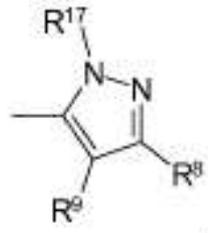
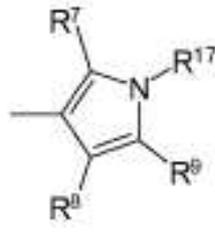
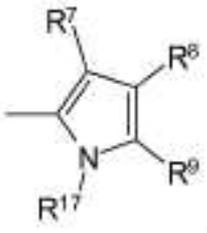
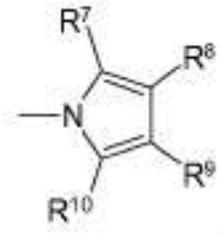
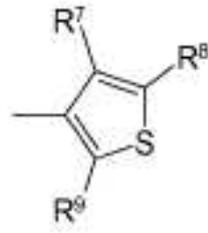
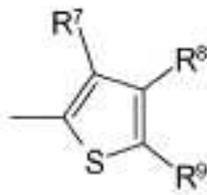
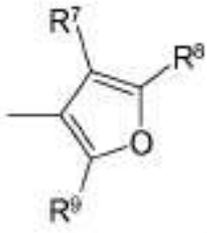
Y¹, R¹⁷ a R²⁰ se seleccionan independientemente de: -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂ y -C₂H₄-CH(CH₃)₂;

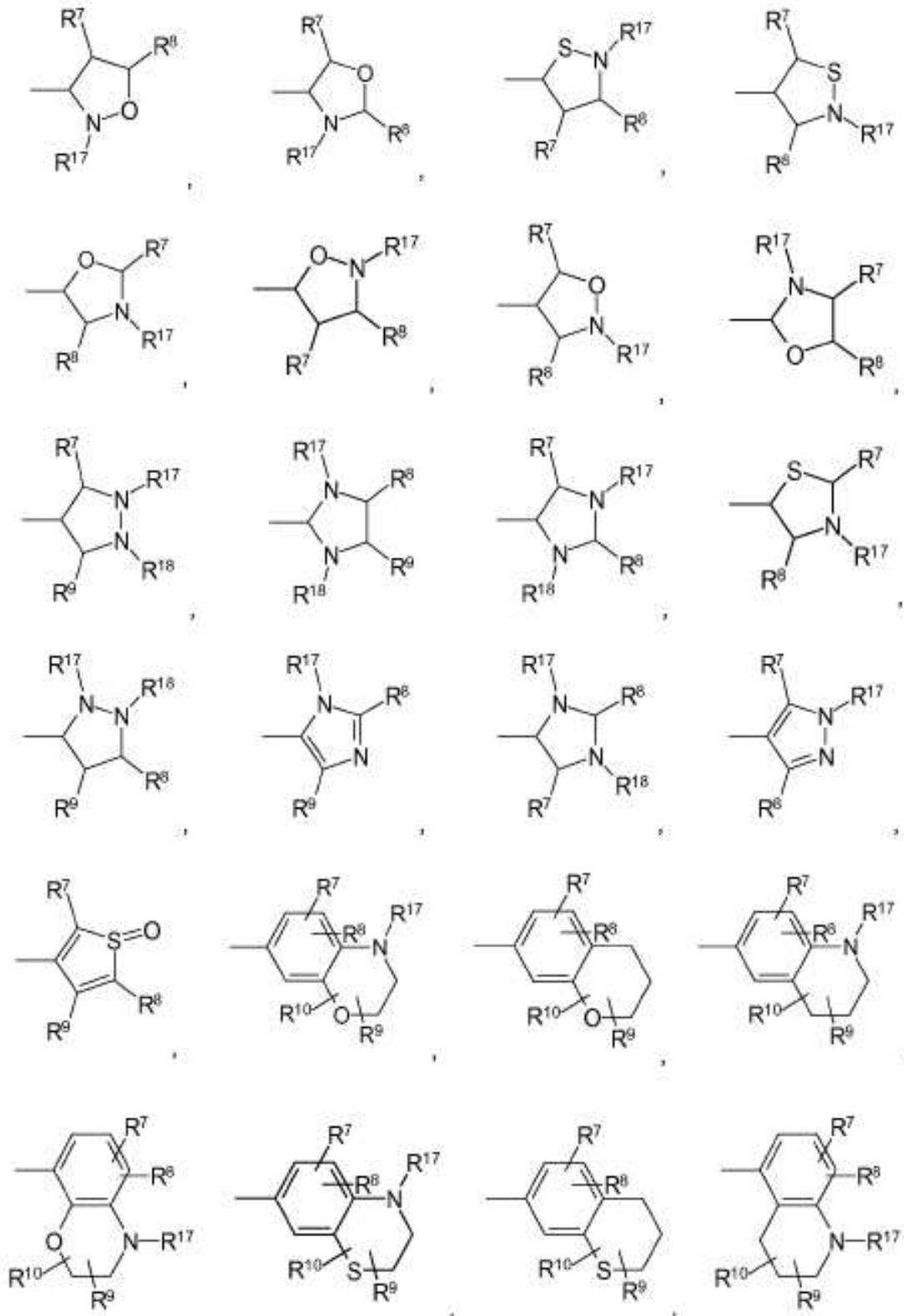
X significa: $-\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^7-\text{CH}_2\text{R}^8$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{O}-\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$, $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2\text{R}^8$,

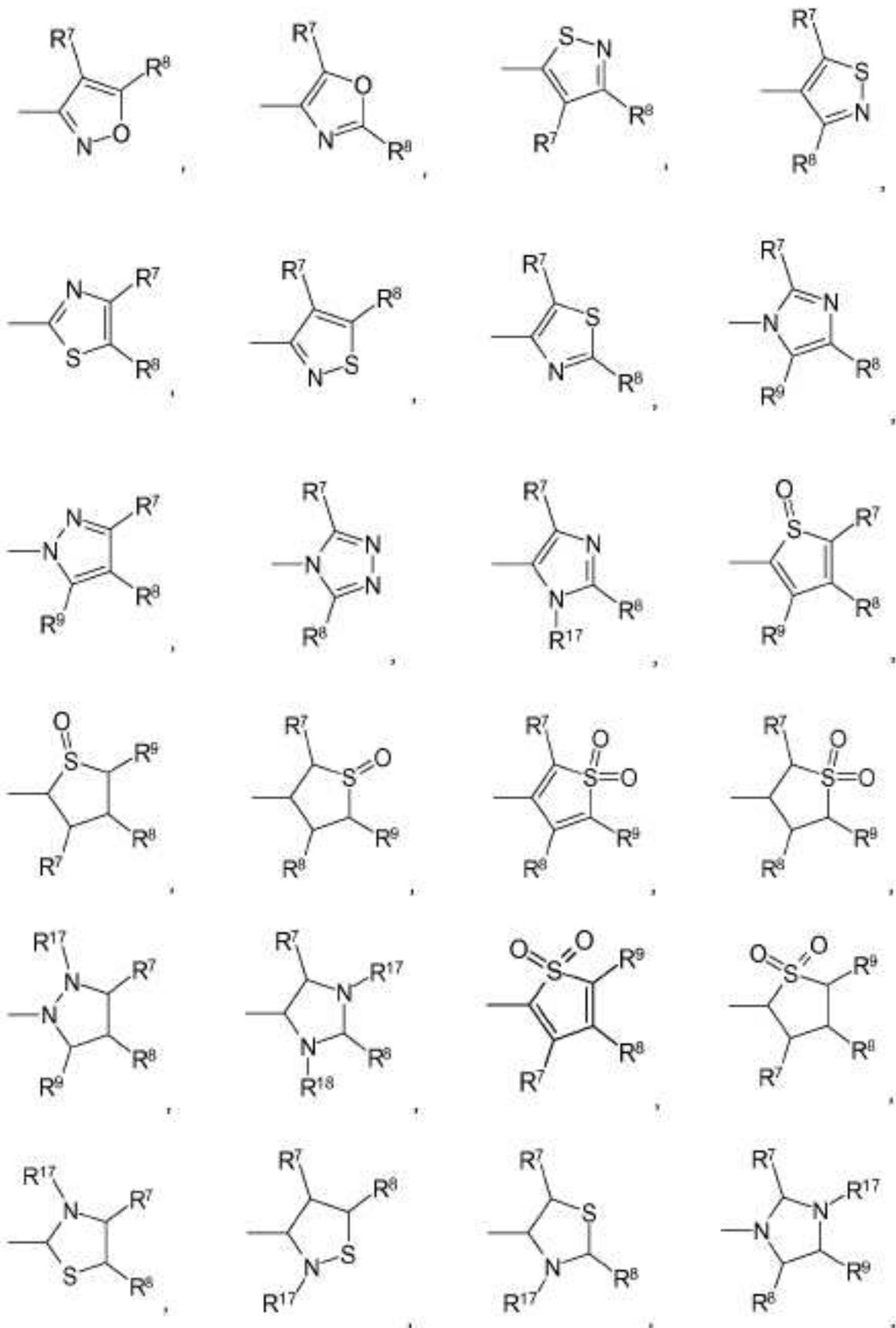
15

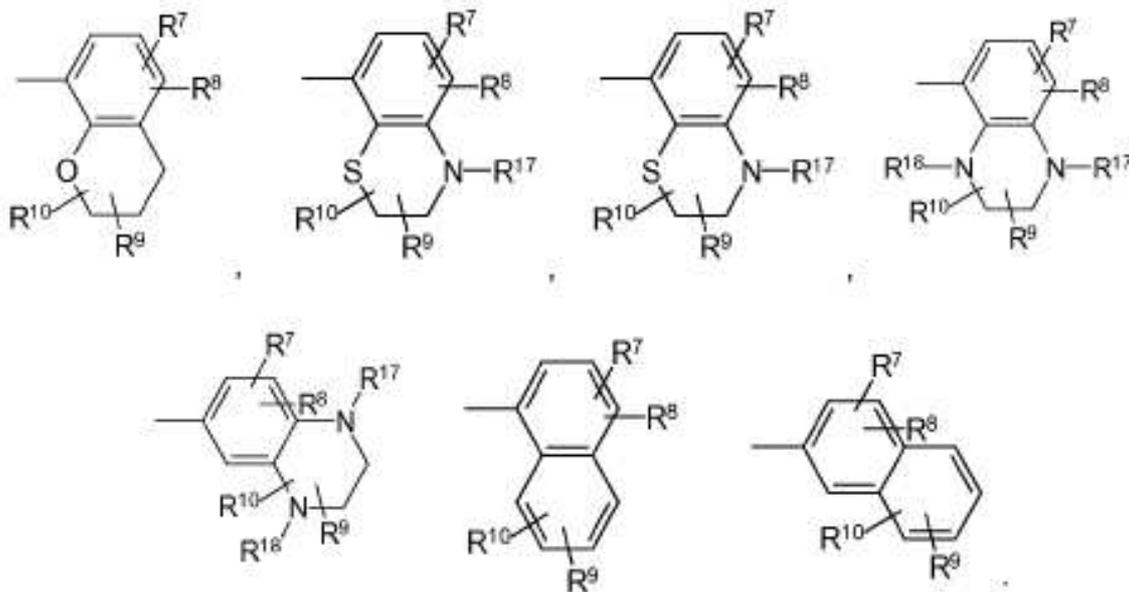












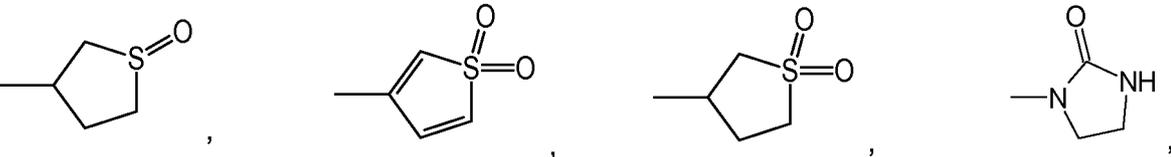
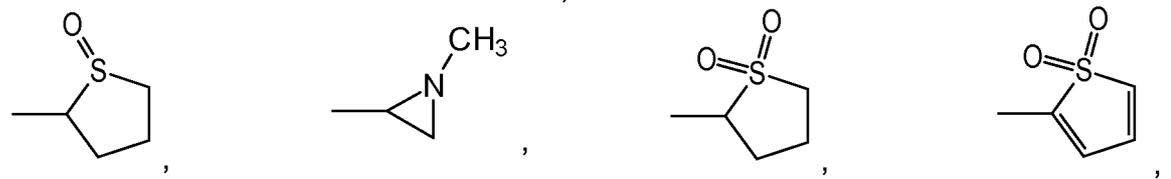
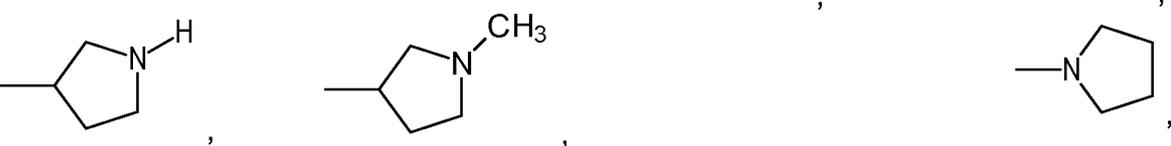
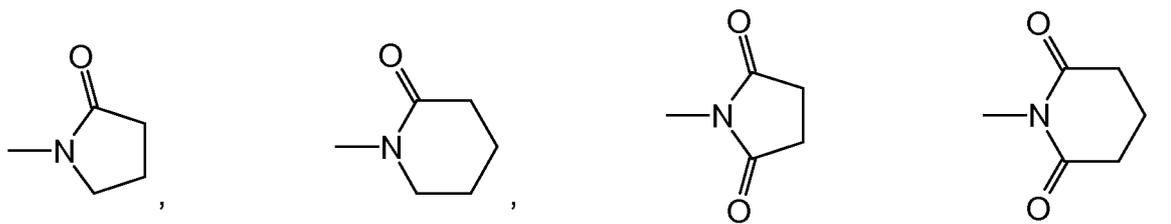
Z significa: -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -Ph, -CH₂-Ph, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCH=CH₂ o -OCH₂-CH=CH₂;

5

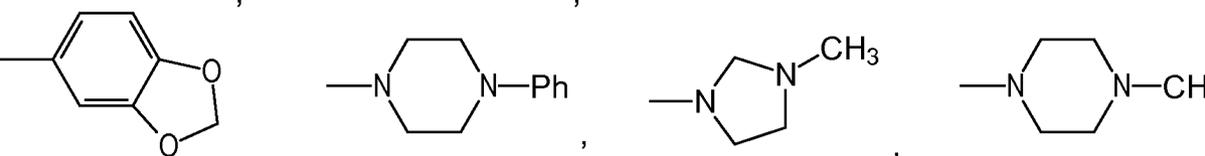
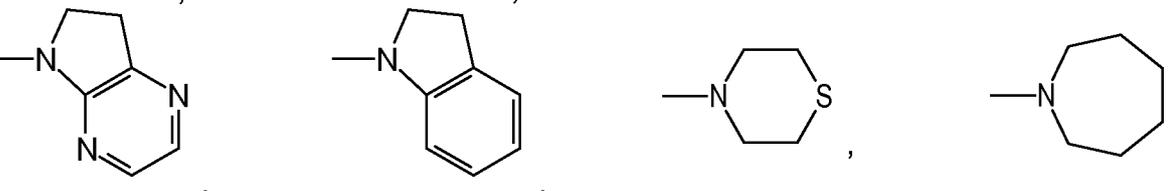
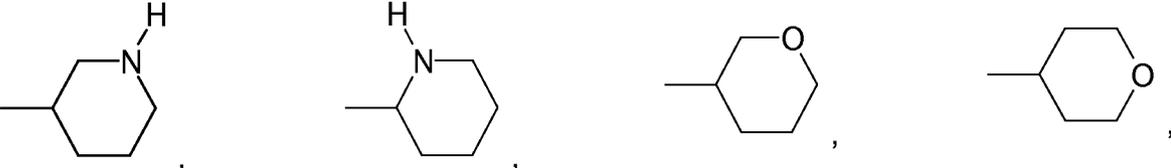
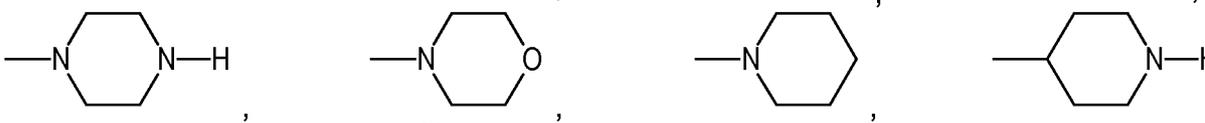
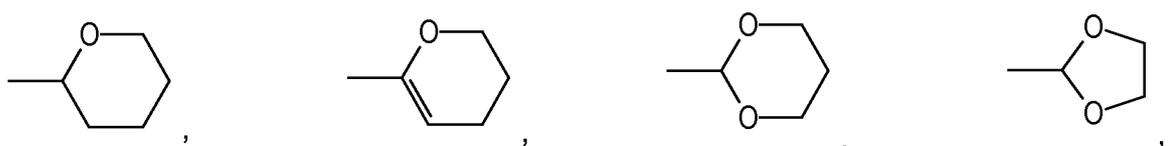
R¹ a R¹⁰ representan independientemente los siguientes grupos: -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃, -SH, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COCN, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -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, -NHCO-C(CH₃)₃, -NHCO-OCH₃, -NHCO-OC₂H₅, -NHCO-OC₃H₇, -NHCO-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, -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, -SO₂NH₂, -OCF₃, -OC₂F₅, -OCOCH₃, -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-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, -NH₂*HOCCF, -CH₂F, -CF₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -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, -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=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=C, -CH(CH₃)-CH=CH, -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, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -CH₂SH, -CH₂-CH₂NH₂, -CH₂-CH₂SH, -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-C₂H₅, -C≡C-C₃H₇,

35

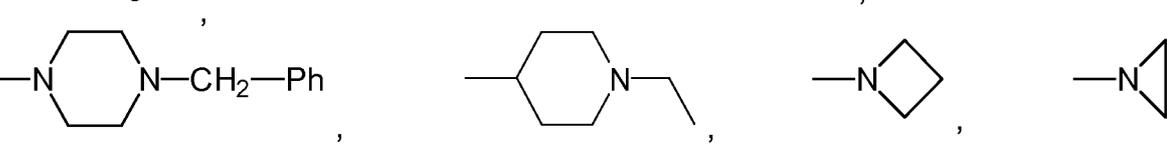


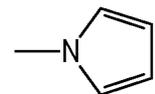
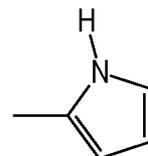
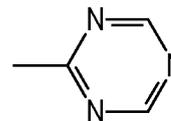
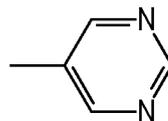
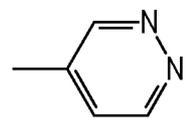
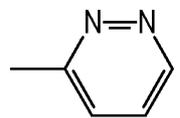
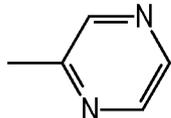
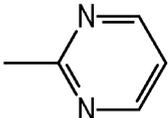
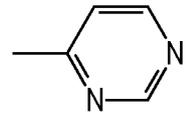
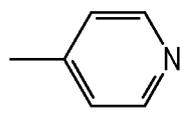
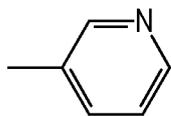
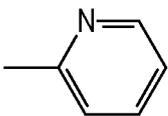
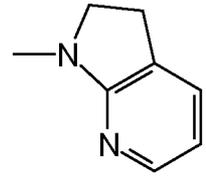
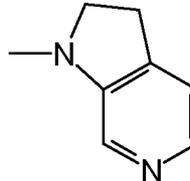
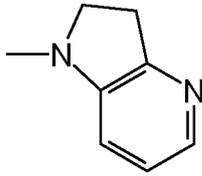
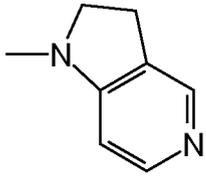
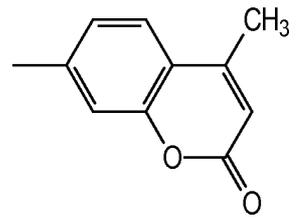
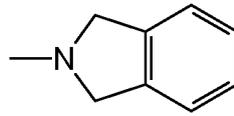
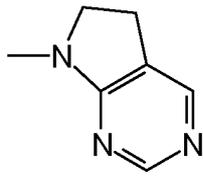
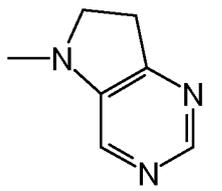


5

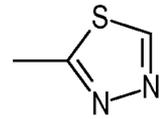
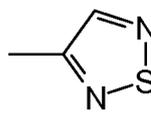
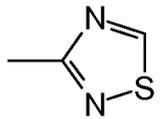
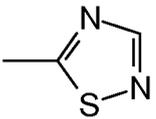
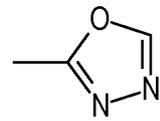
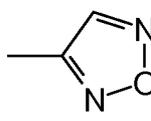
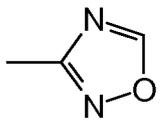
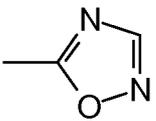
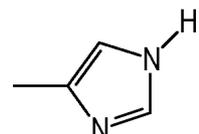
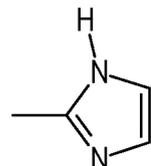
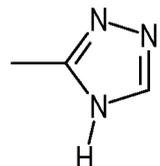
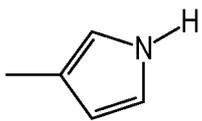
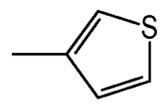
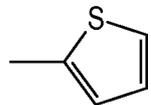
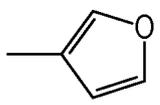
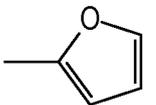


10

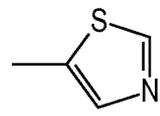
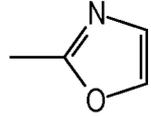
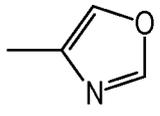
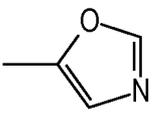
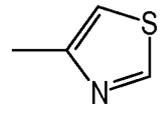
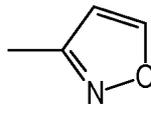
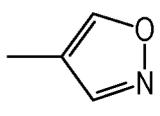
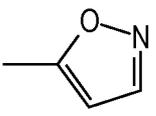


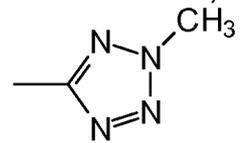
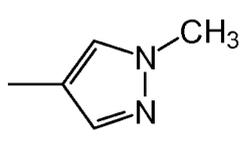
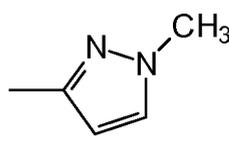
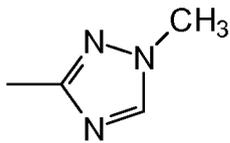
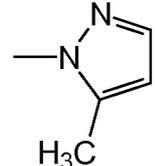
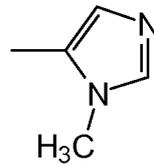
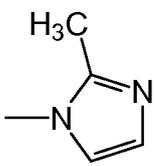
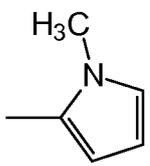
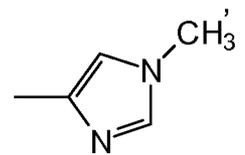
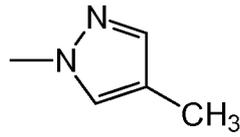
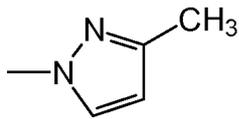
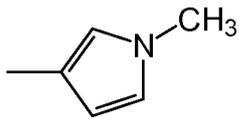
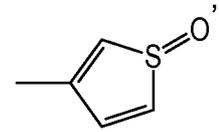
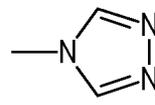
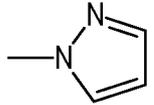
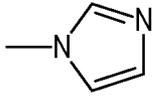
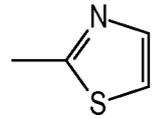
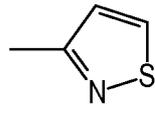
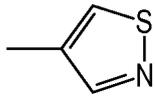
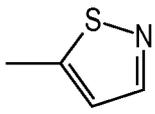


5

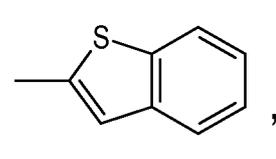
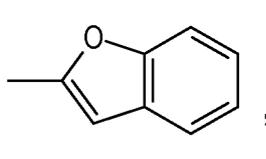
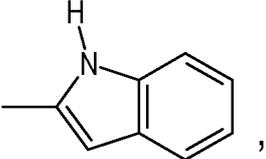
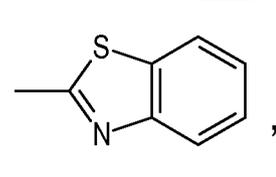
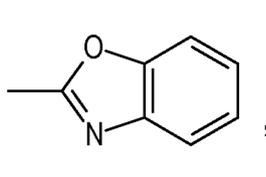
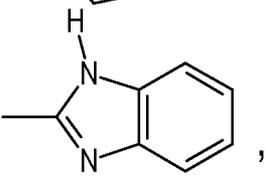
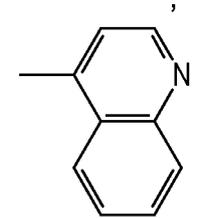
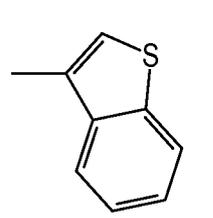
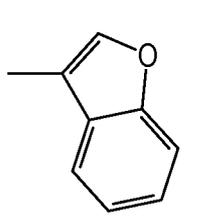
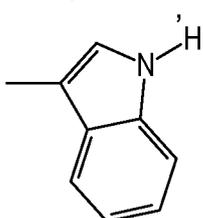
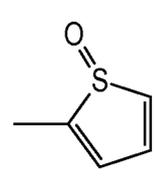
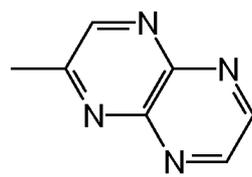
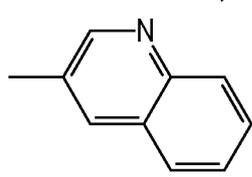
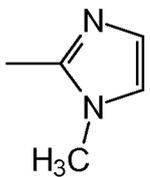
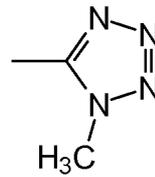
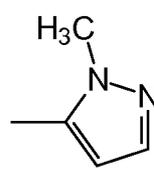
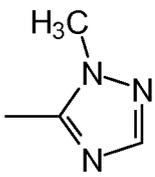
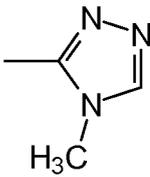


10

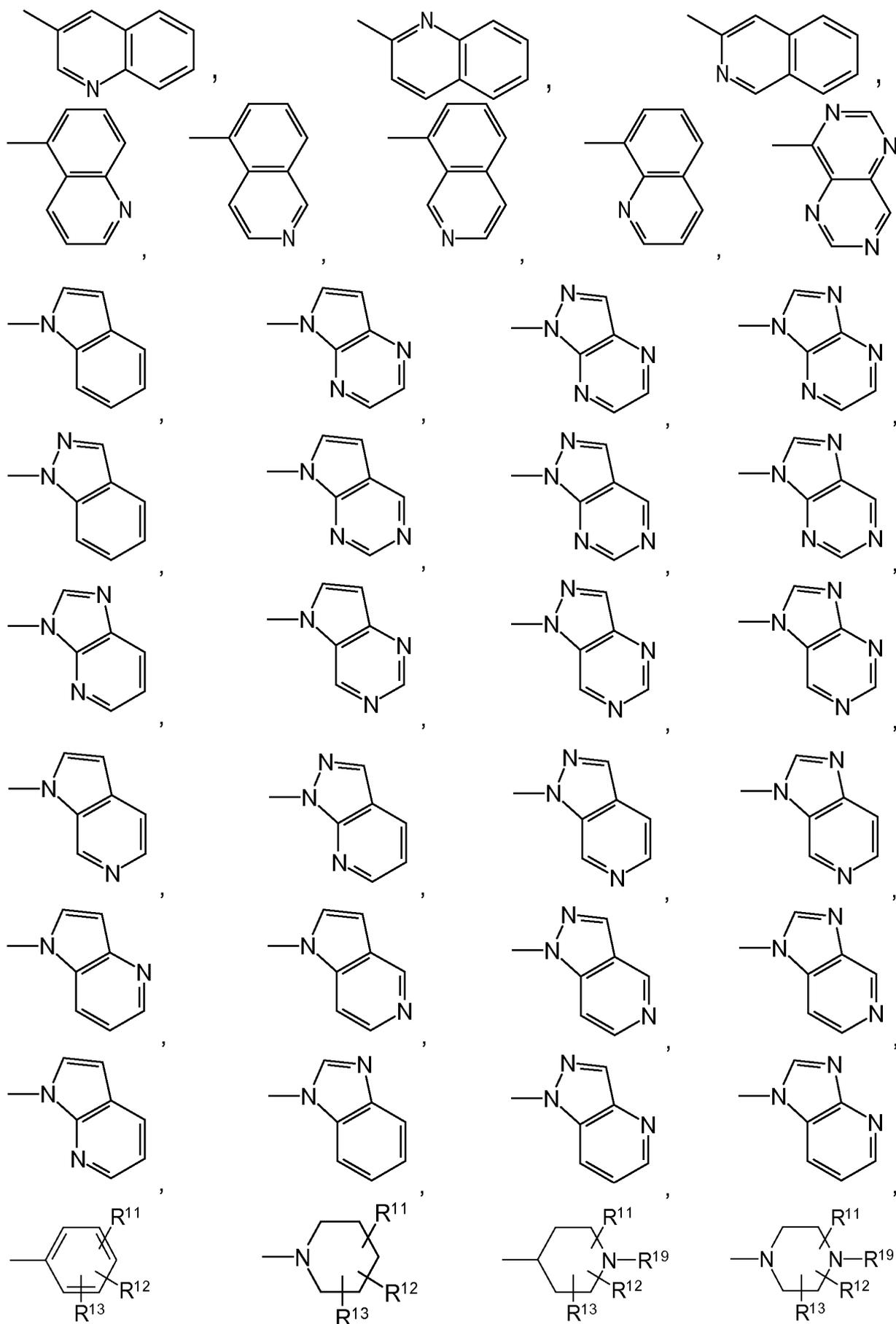


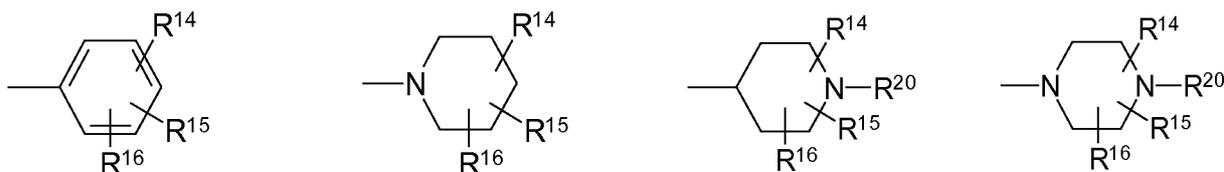


5



10





los restos R^{11} a R^{16} representan independientemente los siguientes grupos: -H, -NH₂, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCF₃, -CF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -Ph y -CN; así como las formas estereoisoméricas, E/Z-isómeros, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros, mezclas diastereoméricas racematos, tautómeros, anómeros, las formas ceto-enol, formas de betaína, solvatos, hidratos, así como sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención tienen un extraordinario potencial para la inhibición de la transglutamasa tisular. Además, los derivados de piridinona de acuerdo con la invención demuestran selectividad por la TG2. También se ha encontrado que los compuestos de la invención, para desarrollar su potencial, presentan una gran tolerancia a los sustituyentes en el extremo N-terminal (ligando "X"). Debido a estas tolerancias, es posible dar a los compuestos de la presente invención, a través de un uso específico de grupos funcionales adecuados, propiedades especiales, tales como un perfil de solubilidad deseado dependiente del pH, solubilidad, polaridad, etc. Por lo tanto, a través del sustituyente N-terminal es posible ajustar los compuestos de la presente invención de forma básica, ácida o neutra. Además, por la tolerancia frente a los sustituyentes N-terminales, se puede influir positivamente sobre la solubilidad, la permeabilidad de la membrana, la estabilidad frente a los microsomas y la compatibilidad general.

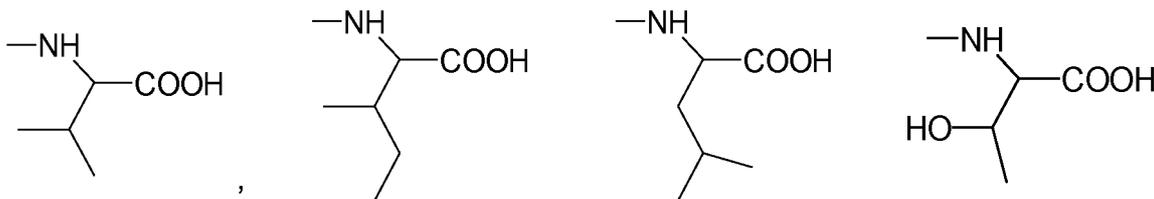
Debido a los sustituyentes especialmente seleccionados en el lado C-terminal de los compuestos de la invención, la dimensión estérica se puede ajustar de una forma tan precisa que puede conseguirse fácilmente un alojamiento de enlace de una molécula diana deseada. De manera sorprendente, los inventores han descubierto que a través de los compuestos de la presente invención, la transglutamasa tisular puede ser inhibida selectivamente.

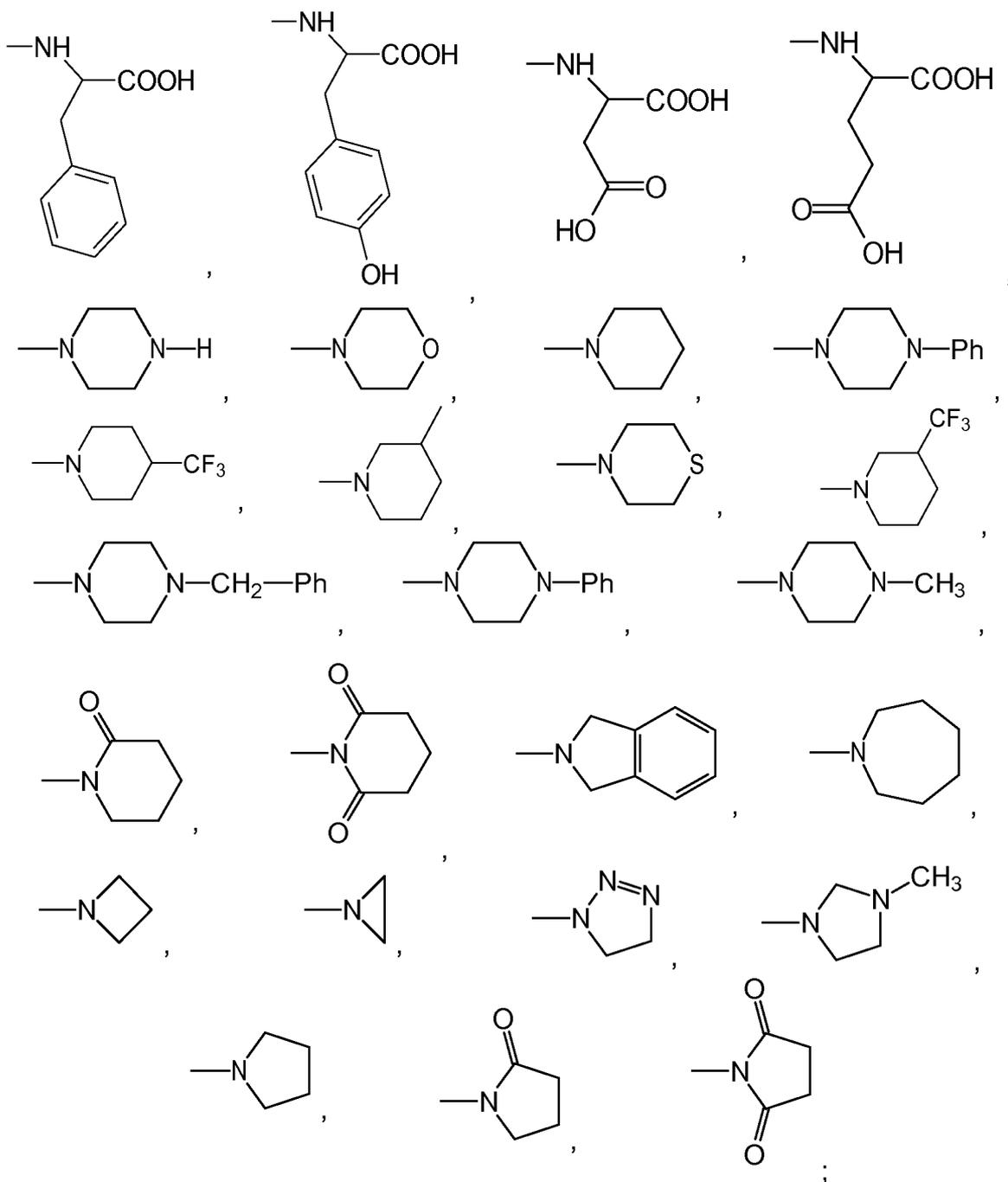
Además, parece ser que el resto 2-oxo-1,2-dihidropiridina o 6-alkilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina juega un papel importante en cuanto a que emplaza el doble enlace sustituido por aceptor de la cadena lateral en el centro activo de TG2 de tal manera que puede añadirse al sistema de Michael una función de tior de un aminoácido de cisteína de la TG2. Por esta razón, también es importante que el aminoácido en los derivados de piridinona de acuerdo con la invención, que porta la cadena lateral con el sistema de Michael, esté unido a través de un grupo amino en la posición 3 del resto de piridinona. Además, para conseguir un muy buen efecto inhibitor, parece ser preferente la unión de un grupo metilcarbamoilo en el nitrógeno del anillo del resto de piridinona. Adicionalmente, se encontró que debe existir una cierta distancia entre el doble enlace sustituido por aceptor y el átomo de carbono alfa del aminoácido, al que se une la cadena lateral con el sistema de Michael. Esta distancia óptima, que no debería ser excesiva, pero tampoco insuficiente, se alcanza a través del enlazador de etilenilo (-CH₂-CH₂-). Los enlazadores de metileno (-CH₂-), al igual que los enlazadores de pilenilo (-CH₂-CH₂-CH₂-), suministran valores de inhibición más deficientes.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en donde Z es uno de los siguientes restos: -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -OCH₂-Ph, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OCH=CH₂ o -OCH₂-CH=CH₂, más preferentemente -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₂-Ph, más preferentemente -CH₃, -C₂H₅, -OCH₃, -OC₂H₅ o -OCH₂-Ph, más preferentemente -OCH₃, -OC₂H₅ o -OCH₂-Ph, aún más preferentemente -OCH₃ o -OC₂H₅ y de manera particularmente preferente -OCH₃.

Además, se prefieren compuestos de fórmula general (I), en la que R^* es -H y -CH₃, y de manera particularmente preferente, en donde R^* es -H.

$R^{\#}$ representa preferentemente uno de los siguientes restos -NYY', -NH-CH₂-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₂CH₂SCH₃)-COOH, -NH-CH(CH₂OH)-COOH, -NH-CH(CH₂SH)-COOH, -NH-CH(CH₂CONH₂)-COOH, -NH-CH(CH₂CH₂CONH₂)-COOH, -NH-CH(CH₂CH(CH₃)₂)-CH₂COOH,





5

10 Adicionalmente se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en donde $R^{\#}$ representa -NHY.

15 Como restos Y, y en particular como restos Y en el radical -NHY, se prefiere $-CHR^1-CH_2R^2$, $-CHR^1-CHR^2-CH_2R^3$, $-CHR^1-CHR^2-CHR^3-CH_2R^4$, $-CHR^1-CHR^2-CHR^3-CHR^4-CH_2R^5$ y $-CHR^1-CHR^2-CHR^3-CHR^4-CHR^5-CH_2R^6$, y además se prefiere $-CHR^1-CHR^2-CH_2R^3$, $-CHR^1-CHR^2-CHR^3-CH_2R^4$ y $-CHR^1-CHR^2-CHR^3-CHR^4-CH_2R^5$, más preferentemente $-CHR^1-CHR^2-CH_3$, $-CHR^1-CHR^2-CHR^3-CH_3$ y $-CHR^1-CHR^2-CHR^3-CH_2-CH_3$ y más preferentemente aún $-CHR^1-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CHR^2-CH_3$, $-CH_2-CHR^2-CH_2-CH_3$, $-CHR^1-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CHR^3-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CHR^3-CH_2-CH_3$ y $-CH_2-CHR^2-CH_2-CH_2-CH_3$.

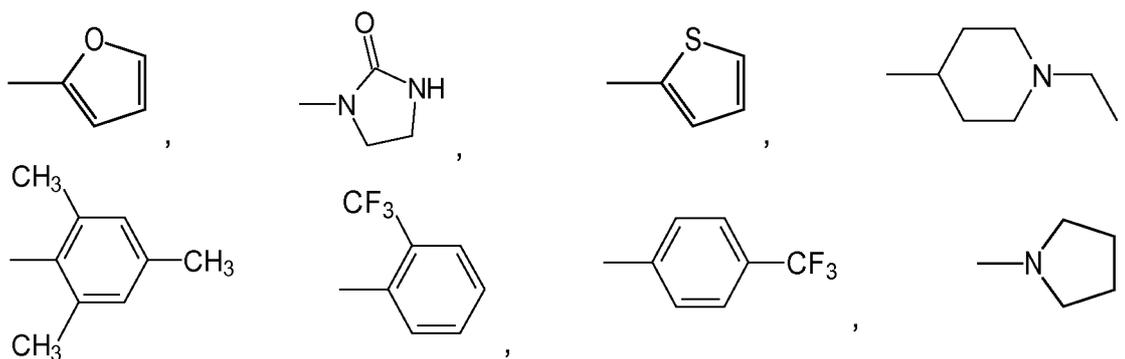
20 En general y en particular en el radical Y previamente mencionado, $R^1 - R^6$ son, independientemente entre sí, preferentemente -H, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂ y -C₄H₉, más preferentemente -H, -CH₂F, -CF₃, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂ y -C₄H₉, aún más preferentemente -H, -CH₂F, -CH₂-CH₂F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇ y -CH(CH₃)₂, todavía más preferentemente -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇ y de manera extremadamente preferente -H y -C₂H₅.

Como resto -NHY se prefieren: -NH(CH(CH₃)-CH₂-CH₃), -NH(CH₂-CH(CH₃)₂), -NH(CH(C₂H₅)₂), -NH(CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃), -NH(CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₃), -NH(CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), -NH(CH(C₂H₅)-CH₂-CH₂-CH₃), -NH(CH₂-CH(C₂H₅)₂), -NH(CH₂-CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅), -NH(CH(C₃H₇)₂) y -NH(CH₂-CH₂-CH(C₂H₅)₂).

5 Adicionalmente, se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en la que Z es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₂-Ph, R* es -H o -CH₃, y R# es -NHY.

Además, se prefieren compuestos de la fórmula general (I) en los que Z es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₂-Ph, R* es -H o -CH₃, y R# es -NHY, Y es -CH₂R¹, CHR¹-CH₂R², -CHR¹-CHR²-CH₂R³, -CHR¹-CHR²-CHR³-CH₂R⁴, o -CHR¹-CHR²-CHR³-CHR⁴-CH₂R⁵, y

10 R¹ a R⁵ se seleccionan independientemente de los siguientes sustituyentes: -COOH, -COOCH₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -Ph, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃,

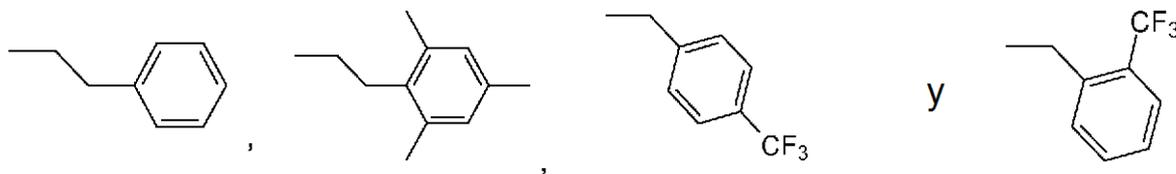


15

Además, se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en los que Z es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₂-Ph, R* es -H, -CH₃,

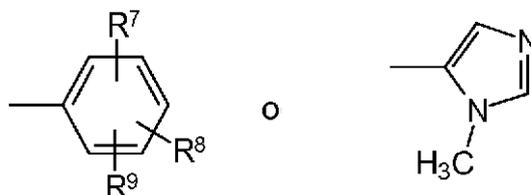
20 R# representa -NHY, y

Y se selecciona entre -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -C₂H₄-CH(C₂H₅)₂,



25

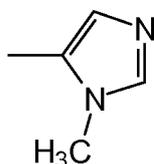
Adicionalmente, se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en los que X es -CH₂R⁷, -CHR⁷-CH₂R⁸



30

Adicionalmente, se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en la que Z es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH₂Ph,

X representa



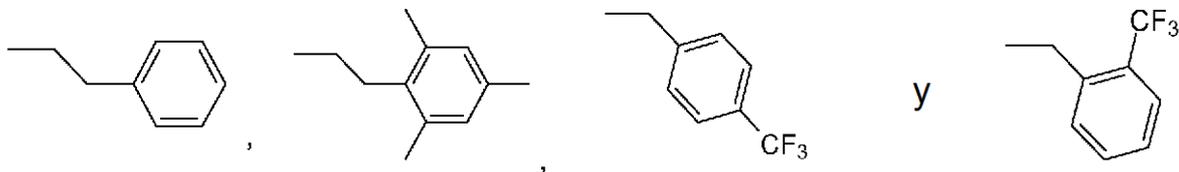
35

R* es -H o -CH₃,

R# es -NHY,

Y se selecciona entre -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -C₂H₄-CH(C₂H₅)₂,

5



Asimismo, se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en los que

Z es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH₂-Ph,

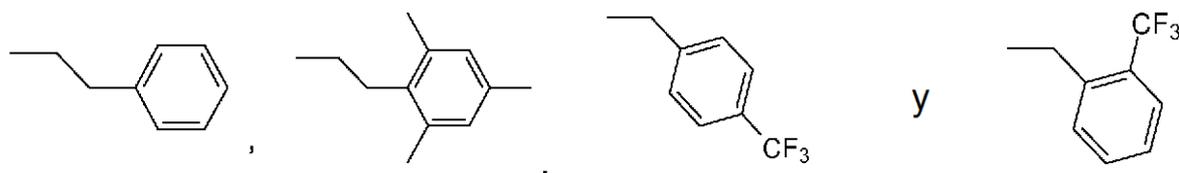
10 X representa -CH₂R⁷ o -CHR⁷-CH₂R⁸,

R* es -H o -CH₃,

R# representa -NHY

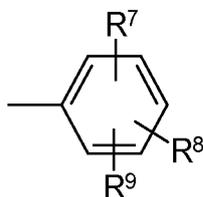
Y se selecciona entre -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -C₂H₄-CH(C₂H₅)₂,

15



Adicionalmente, se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en la que Z es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH₂Ph,

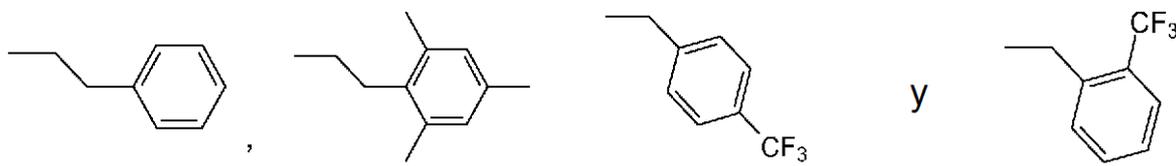
20 X representa



R* es -H o -CH₃,

R# representa -NHY,

25 Y se selecciona entre -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -C₂H₄-CH(C₂H₅)₂,



30 Adicionalmente, se prefieren de manera particular compuestos de la fórmula general (I), en donde

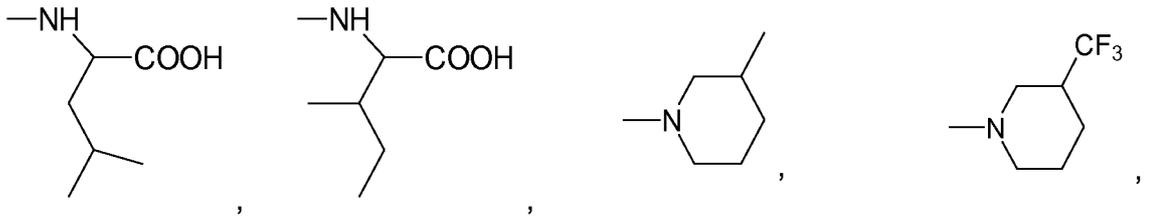
Z es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH₂-Ph,

E¹ es -CO- o -SO₂-,

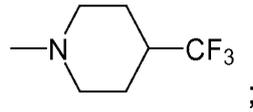
E² representa -CO-

R* significa uno de los siguientes restos -H o -CH₃,

35 R# representa uno de los siguientes restos: -NYY',



o



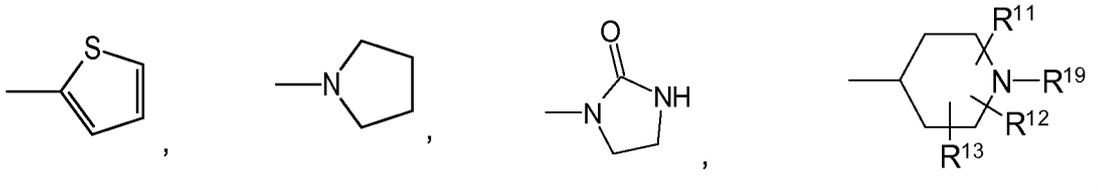
5

Y' es -H;

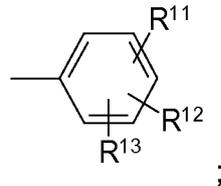
Y es -CH₂R¹, -CHR¹-CH₂R², -CHR¹-CHR²-CH₂R³, -CHR¹-CHR²-CHR³-CH₂R⁴ o -CHR¹-CHR²-CHR³-CHR⁴-CH₂R⁵

;

10 R¹ a R⁵ se seleccionan independientemente de: -H, -CH₃, -C₂H₅, -Ph, -CH₂-CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -COOH, -COOCH₃, -C(CH₃)₃,



y

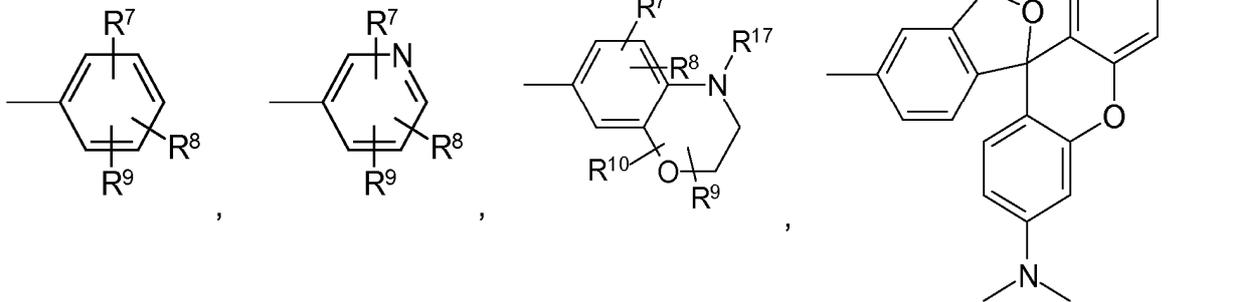


15

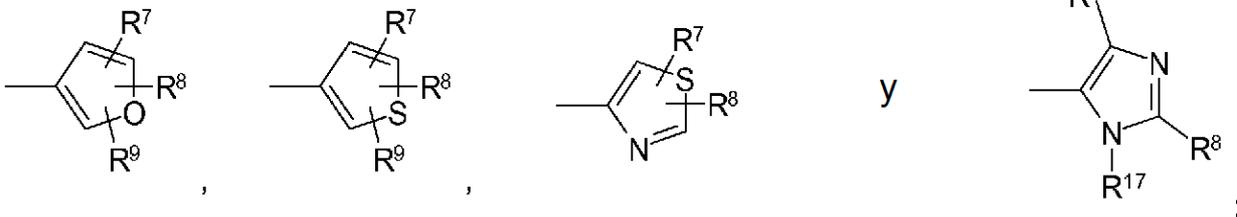
R¹¹ a R¹³ son independientemente -H, -CH₃, -C₂H₅ o -CF₃,

R¹⁹ representa -C₂H₅,

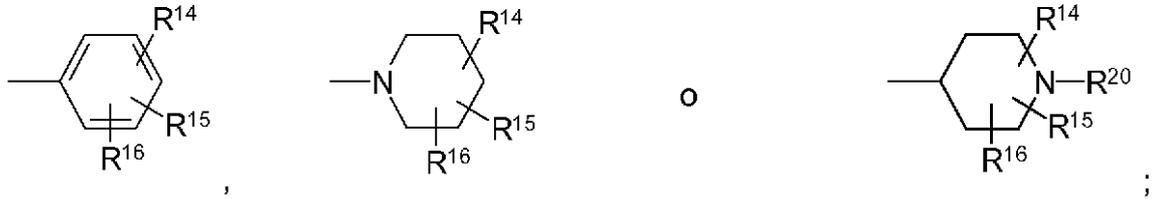
X se selecciona entre -CH₂R¹, -CHR⁷-CH₂R⁸, -O-CH₂R⁷,



20



R^7 a R^{10} representan independientemente -H, -OH, -COOH, -SO₂NH₂, -CH₃, -CF₃, -NH-CO-NH₂, -NH₂⁺HOCCF₃, -NH₂,



5

R^{14} a R^{16} es independientemente -H, -Cl o -CH₃, media, y R^{17} y R^{20} es -CH₃.

Adicionalmente, se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general (I), en donde

Z es -OCH₃,

E^2 representa -CO-,

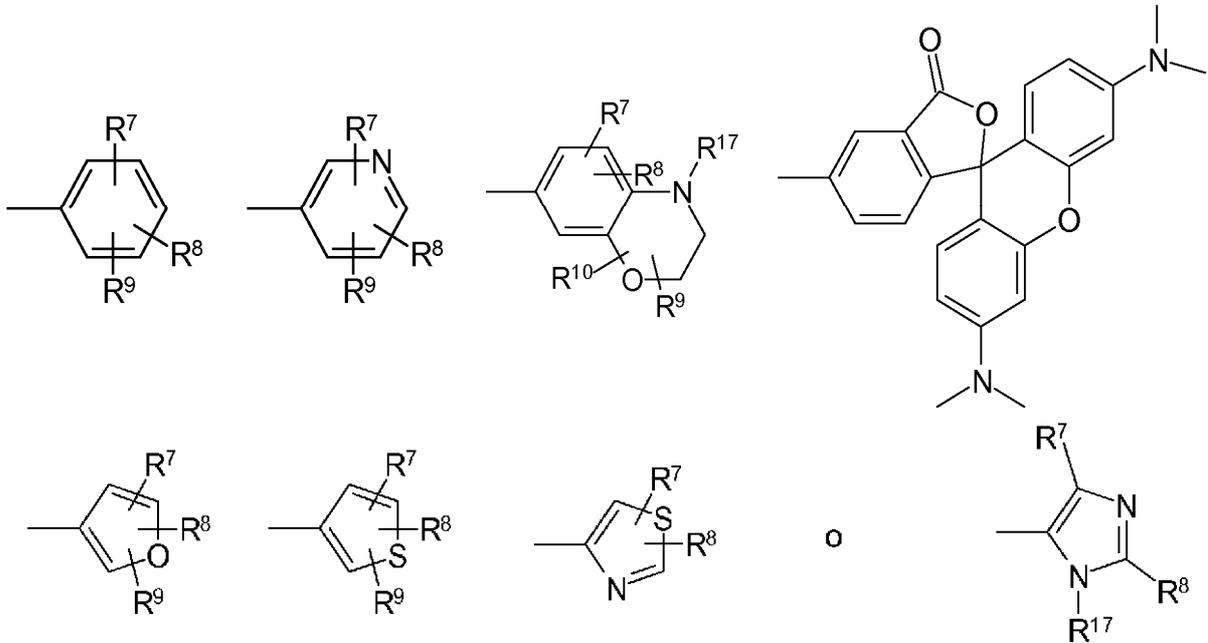
10

R^* es -H o -CH₃,

$R^\#$ es -NH_Y,

Y es -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -C₂H₄-C(CH₃)₃ o -C₂H₄-CH(C₂H₅)₂,

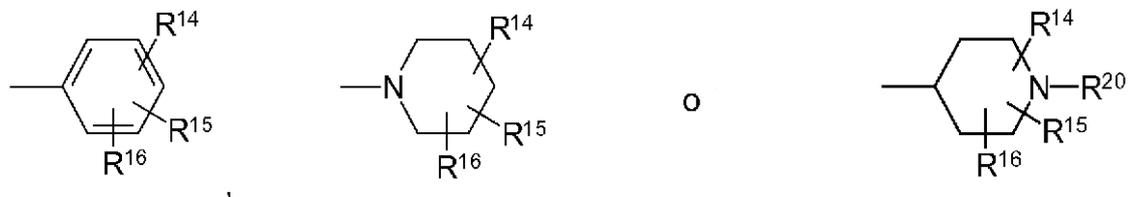
X representa uno de los siguientes restos -CH₂R⁷, -CHR⁷-CH₂R⁸, -O-CH₂R⁷,



15

R^7 a R^{10} representan independientemente -H, -OH, -COOH, -SO₂NH₂, -CH₃, -CF₃, -NH-CO-NH₂, -NH₂⁺HOCCF₃, -NH₂,

20

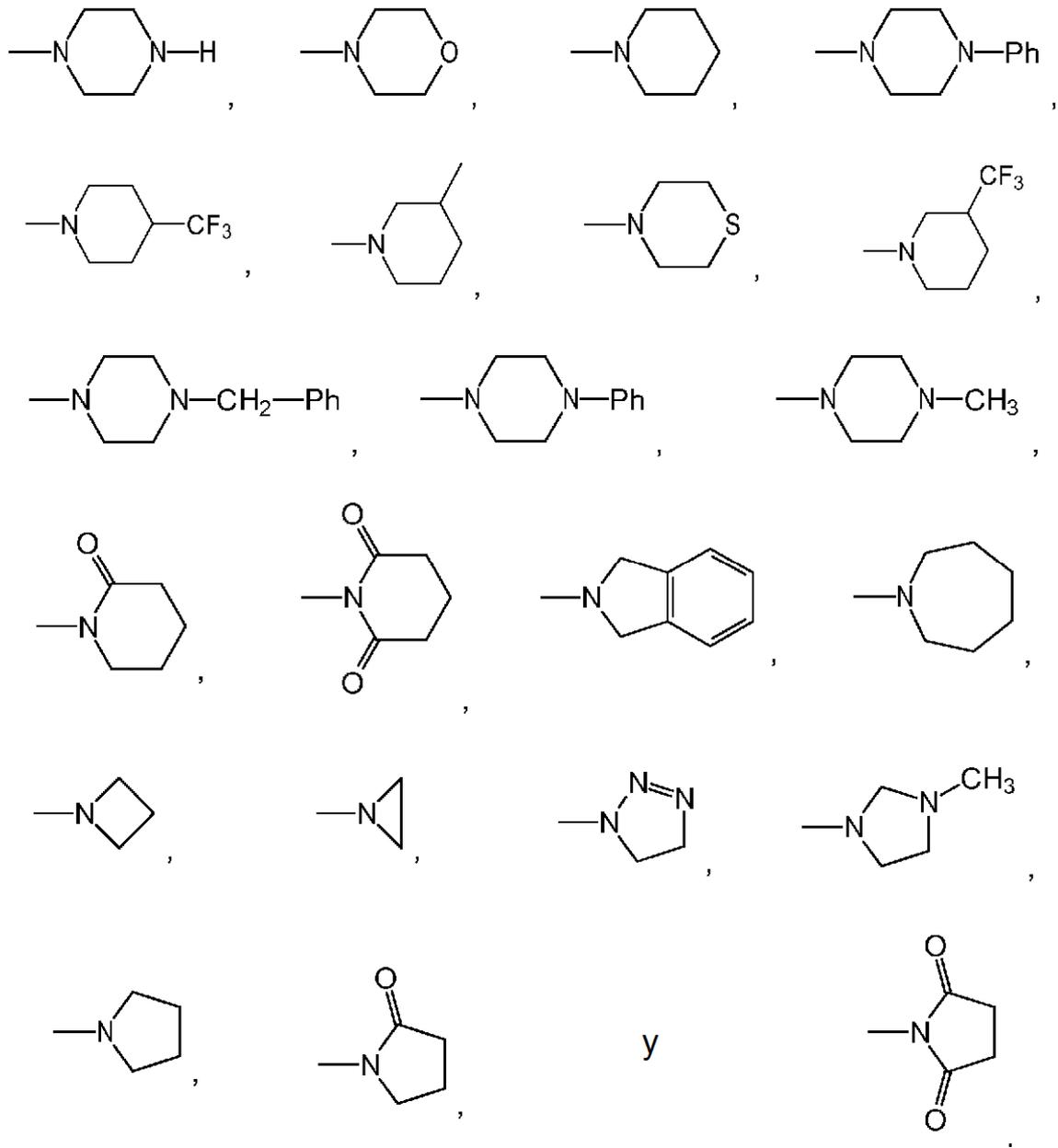


R^{17} es -CH₃,

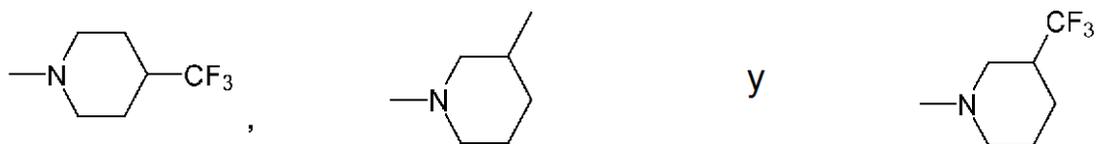
R^{14} a R^{16} representan independientemente -H, -Cl o -CH₃, y R^{20} es -C₂H₅.

25

Adicionalmente, $R^\#$ se selecciona preferentemente entre los siguientes restos:

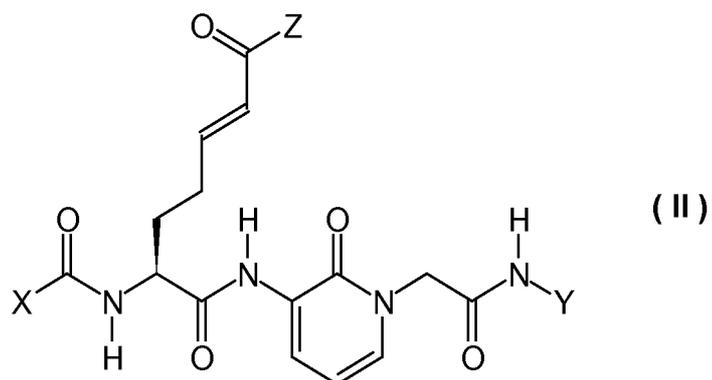


Son particularmente preferentes entre los restos mencionados anteriormente para R[#] los siguientes restos:



5

Una forma de realización preferente de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (II):

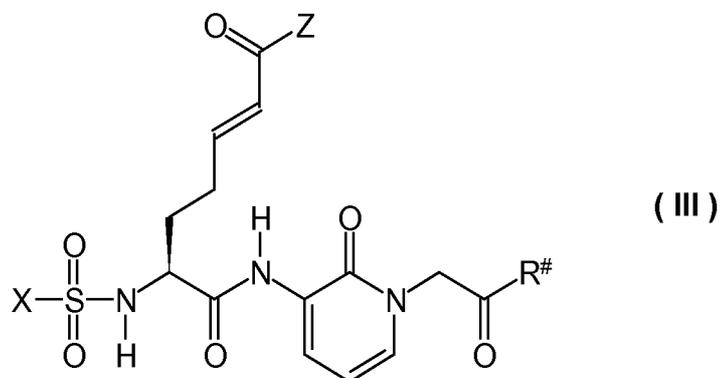


en donde

X, Y y Z se definen como anteriormente y preferentemente Z es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₂Ph,

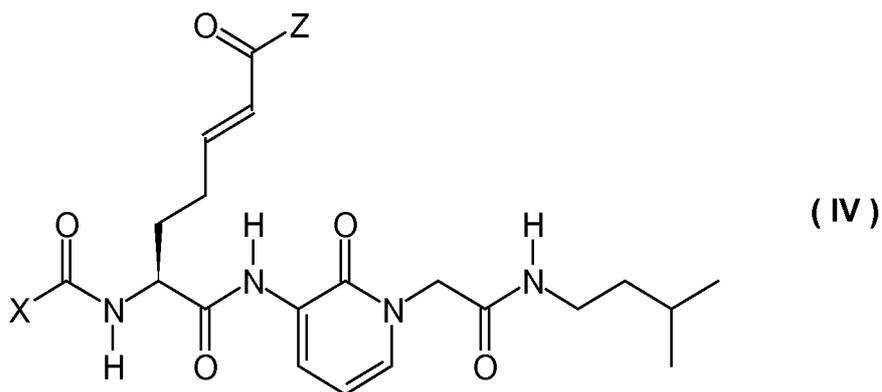
5

Igualmente, se prefieren compuestos de la fórmula general (III), en los que

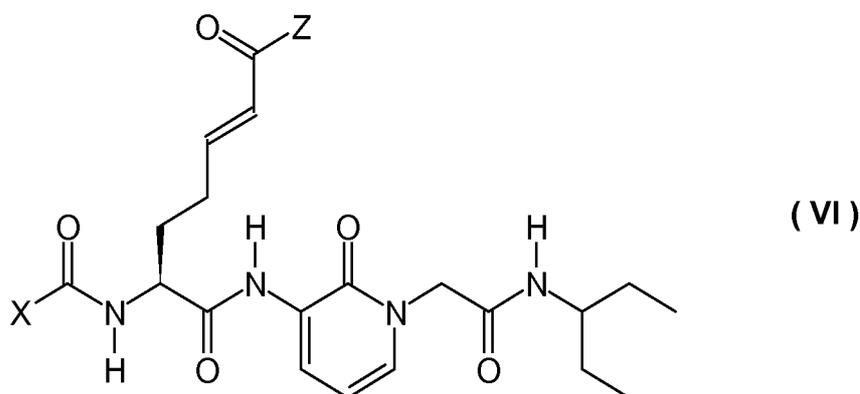
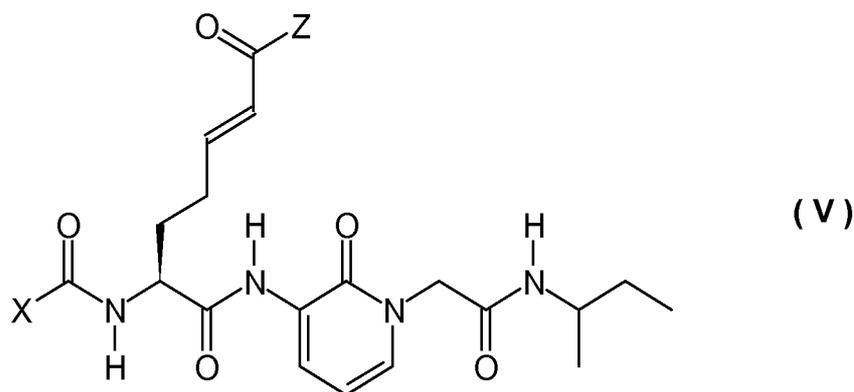


10 X, Z y R[#] son como se define en el presente documento.

Asimismo, se prefieren compuestos de las fórmulas generales (IV), (V) y (VI):



15



- 5 siendo **X** y **Z** como se define en el presente documento, preferentemente siendo **Z** -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH₂-Ph, y más preferentemente siendo **Z** -OCH₃.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos particularmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste en:

10

(S,E)-etil 6-(benciloxycarbonilamino)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2,4,6-trimetil-fenetilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A1)
(S,E)-etil 6-(benciloxycarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A2)
(S,E)-etil 6-(benciloxycarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A3)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A4)
ácido 3-(2-(3-((S,E)-2-(Benciloxycarbonilamino)-7-etoxi-7-oxohept-5-enamido)-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-5-metilhexanoico (A5)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A6)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A7)
(S,E)-etil 7-(6-metil-2-oxo-1-(2-oxo-2-(phenetilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato de metilo (A8)
(S,E)-etil 6-((4-clorofenil)metilsulfonamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A9)
(S,E)-etil 6-benzamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A10)
(S,E)-etil 6-(furan-3-carboxamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A11)
(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(tiofeno-3-carboxamido)hept-2-enoato (A12)
(S,E)-etil 6-(furan-3-sulfonamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A13)
(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(4-sulfamoilbenzamido)hept-2-enoato (A14)

(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-metiltiazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A15)
(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato (A16)
(S,E)-etil 6-(3,5-bis(trifluorometil)benzamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A17)
(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(4-(piperidin-1-il)benzamido)hept-2-enoato (A18)
(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A19)
(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamido)-7-oxohept-2-enoato (A20)
(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A21)
(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(fenilsulfonamido)hept-2-enoato (A22)
ácido (S,E)-5-(N-(7-etoxi-1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)sulfamoil)-2-hidroxibenzoico (A23)
ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A24)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-(dietilamino)etilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A25)
ácido (S,E)-4-(1-(1-(2-(2-(Dietilamino)etilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-etoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A26)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A27)
(S,E)-metil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A28)
(S,E)-metil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A29)
ácido (s,e)-4-(7-etoxi-1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A30)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((S)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A31)
ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((S)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A32)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((R)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A33)
ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((R)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A34)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((2S,3R)-1-metoxi-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A35)
ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((2S,3R)-1-metoxi-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A36)
ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)bencilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A37)
ácido (S,E)-4-(1-(1-(2-(3,3-Dimetilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-etoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A38)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3,3-dimetilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A39)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((S)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A40)
ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((S)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A41)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3-etilpentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A42)
ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1-(1-(2-(3-etilpentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A43)
ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil)bencilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A44)
ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A45)
(S,E)-etil 6-acetamido-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A46)

ácido	(S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(thiophen-2-il)etilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A47)
(S,E)-etil	6-acetamido-7-(1-(2-((1-etilpiperidin-4-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A48)
ácido	(S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A49)
(6S,E)-etil	6-acetamido-7-(1-(2-(2-metilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A50)
ácido	4-((2S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-(2-metilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A51)
(6S,E)-etil	6-acetamido-7-(1-(2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A52)
ácido	(2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-7-etoxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A53)
(S,E)-etil	6-acetamido-7-(1-(2-(isobutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A54)
(6S,E)-etil	6-acetamido-7-(1-(2-(3-metilbutan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A55)
(S,E)-etil	7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(3-ureidopropanamido)hept-2-enoato (A56)
(S,E)-etil	6-acetamido-7-(1-(2-((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A57)
(S,E)-etil	7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A58)
ácido	(2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-2-Benzamido-7-etoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A59)
ácido	(2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-7-Metoxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A60)
ácido	(2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-2-benzamido-7-metoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A61)
(S,E)-etil	6-acetamido-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A62)
(S,E)-metil	7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato A63
(6S,E)-metil	6-acetamido-7-(1-(2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A64)
(S,E)-metil	6-acetamido-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A65)
(6S,E)-metil	6-acetamido-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A66)
(S,E)-metil	7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato (A67)
(6S,E)-metil	6-(2-aminopropanamido)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato (A68)
(S,E)-metil	6-(2-aminoacetamido)-7-(3-((2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)(metil)amino)-3-oxoprop-1-en-2-ilamino)-7-oxohept-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato (A69)
(S,E)-metil	6-(2-aminobenzamido)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato (A70)
(S,E)-metil	6-(3',6'-bis(dimetilamino)-3-oxo-3H-spiro[isobenzofuran-1,9'-xanteno]-5-ilcarboxamido)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A71)
(S,E)-etil	6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A72)
(S,E)-metil	6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A73)
(S,E)-etil	7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A74)
ácido	(2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-2-Benzamido-7-metoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A75)
(R,E)-metil	7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A76)
(S,E)-2-acetamido-N-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(metilsulfonyl)hex-5-enamida	(A77)
(S,E)-bencil	6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A78)

(S,E)-metil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A79)
--

Otro aspecto de la presente invención, por lo tanto, se refiere a compuestos de la fórmula general (I) como medicamentos y a su uso en medicina.

5

Específicamente se prefiere el uso como inhibidor de la transglutaminasa tisular.

Otro aspecto de la presente invención comprende el uso de los compuestos según la invención de la fórmula general (I) en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad celíaca, fibrosis, enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cataratas, acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, candidiasis y otras enfermedades dependientes de la transglutaminasa.

10

El término "enfermedades dependientes de transglutaminasa" abarca todas las enfermedades, trastornos u otras deficiencias de la salud que son causadas por o asociadas a un mal funcionamiento, trastorno o hiperactividad de la transglutaminasa 2 en el cuerpo.

15

La idoneidad particular de los compuestos de fórmula general (I) según la invención está directamente relacionada con las propiedades estéricas y electrónicas que resultan de la estructura molecular. El grupo vinilo sustituido con al menos un grupo aceptor de electrones (grupo aceptor de Michael) parece ser una unidad esencial de los inhibidores de transglutaminasa y, en combinación con la estructura de base que contiene piridinona, da lugar a potentes inhibidores de la transglutaminasa tisular. Los inventores han encontrado sorprendentemente que esta combinación de una estructura de base que contiene piridinona, en la que en el lado N-terminal puede adaptarse una pluralidad de grupos funcionales para el establecimiento de propiedades (físico-) químicas deseadas, junto con el grupo lateral que porta el doble enlace sustituido por aceptor, presenta una mayor actividad y selectividad en comparación con inhibidores conocidos con sistemas de Michael. Por lo tanto, parece ser importante no sólo la presencia de un sistema aceptor de Michael o de un doble enlace sustituido por aceptor, sino también su estructura concreta adicional. Se ha demostrado que es muy ventajoso si el grupo lateral con doble enlace sustituido por aceptor o sistema de Michael es bioisómero en relación a la glutamina.

20

25

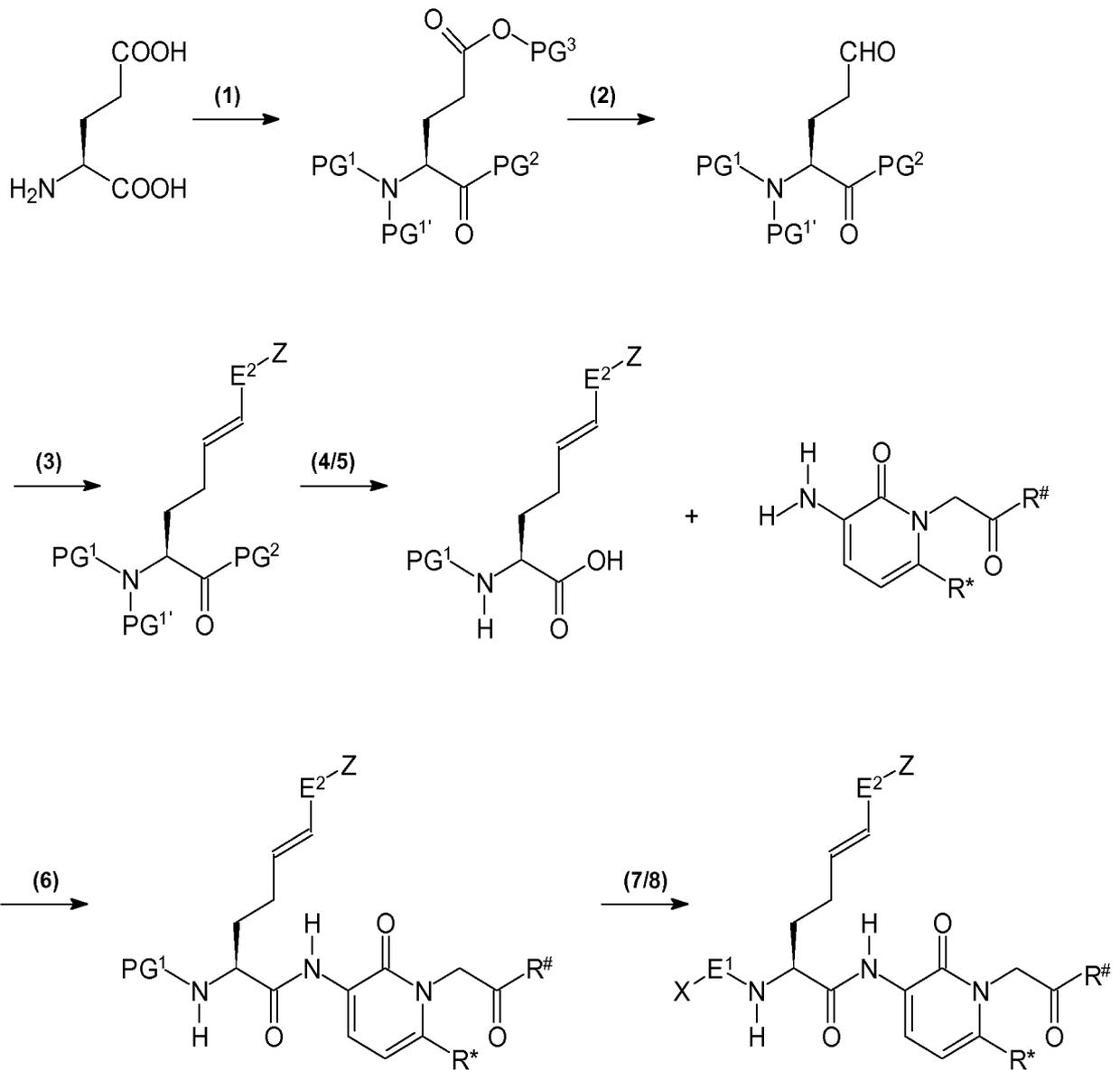
Los restos previamente mencionados pueden tener una configuración D o L, aunque se prefiere la configuración L.

30

Otro aspecto de la presente invención comprende la preparación de los compuestos de la fórmula general (I). Los compuestos de la invención se pueden preparar proveyendo el aminoácido Glu (ácido glutámico) en el extremo C (PG2) y el extremo N (PG y posiblemente PG1'), así como en la función carboxilo (PG3) de la cadena lateral, con grupos protectores (PG1, PG2 y PG3) (1), después de lo que el carboxilo de la cadena lateral se reduce al aldehído (2) y el aldehído obtenido se transfiere a un doble enlace electrófilo sustituido por aceptor (3). En una forma de realización preferida, se eliminan los grupos protectores ya sea en el extremo N-terminal o en el extremo C-terminal (4/5), y el C-terminal se extiende con un fragmento de piridinona (6). Después de la extensión de la función carboxilo C-terminal, se desprotege el N-terminal y posteriormente se extiende (7/8). En una realización preferida adicional, después de la introducción del doble enlace sustituido por aceptor, primero se desprotege el extremo N-terminal (4) y luego se extiende con un sustituyente deseado (5). Posteriormente, en el extremo C-terminal se retira el grupo protector (6) y se extiende con un fragmento de piridinona (7). El desarrollo sistemático de la síntesis con las dos diferentes formas de realización preferentes se ilustra en los siguientes esquemas.

35

40



(0) Preparación del ácido glutámico,

(1) Disposición del ácido glutámico en el extremo C-terminal y N-terminal, así como en la función carboxilo de la cadena lateral con grupos protectores (PG¹, PG² y PG³),

(2) Reducción de la función carboxilo de la cadena lateral de ácido glutámico a aldehído,

(3) Conversión del aldehído obtenido en un doble enlace-aceptor electrófilo,

(4) Eliminación de un grupo protector en el extremo N-terminal,

(5) Eliminación del grupo protector en el extremo C-terminal,

(6) Extensión del extremo C-terminal con un fragmento de piridinona,

(7) Retirar el segundo grupo protector en el extremo N-terminal,

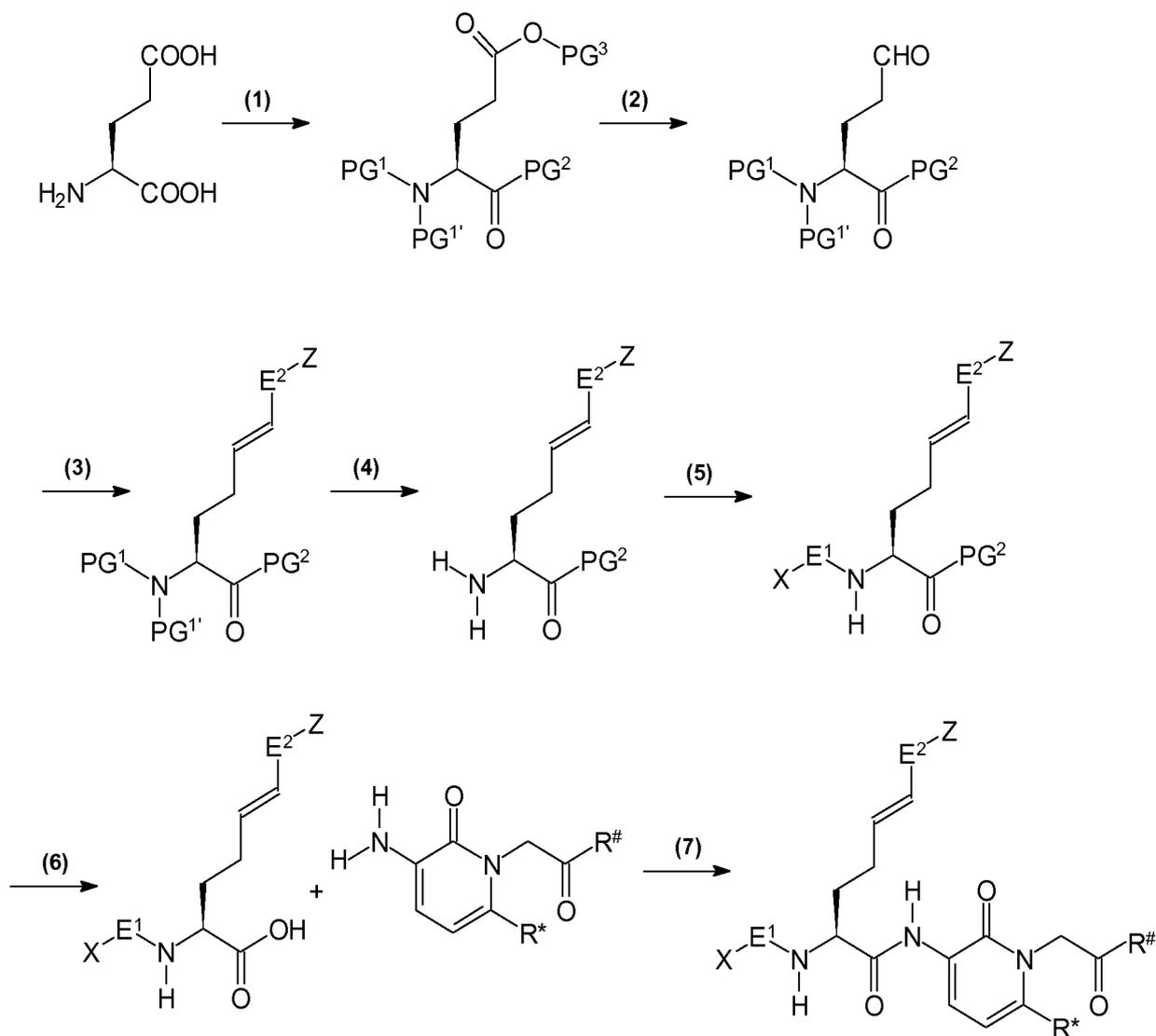
(8) Extensión del extremo N-terminal;

o bien

5

10

15



Pasos (0), (1), (2) y (3) como antes

(4) Eliminación de los grupos protectores en el extremo N-terminal,

5 (5) Extensión del extremo N-terminal,

(6) Eliminación del grupo protector en el extremo C-terminal,

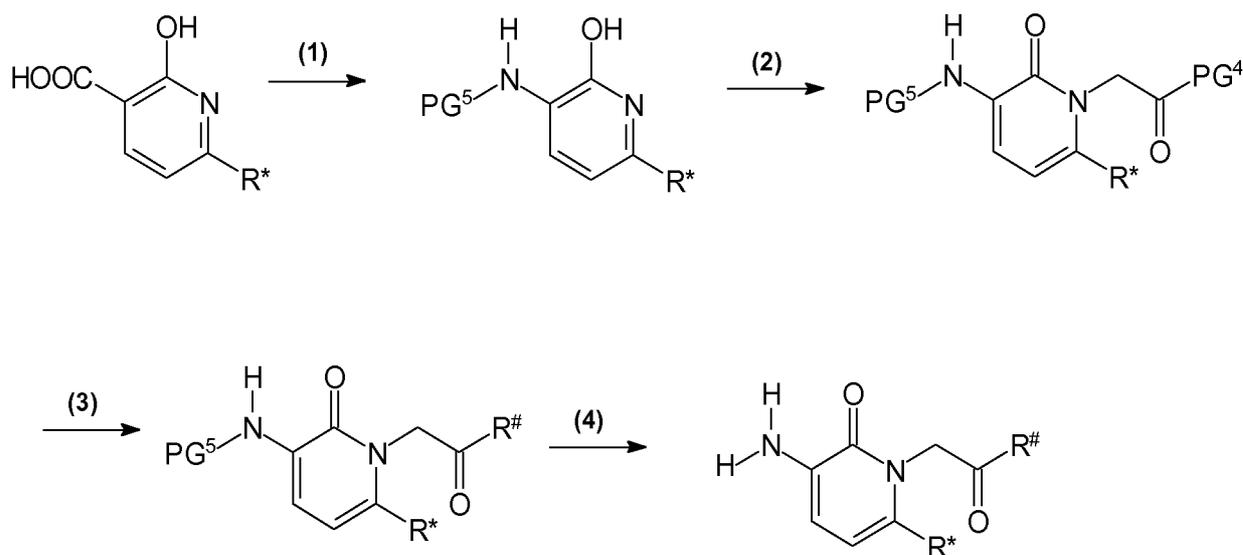
(7) Extensión del extremo C-terminal con un fragmento de piridinona,

donde los restos X, Z, E¹, E², R[#] y R^{*} son como se definen en el presente documento.

10

Pueden prepararse precursores de fragmentos de piridinona en los compuestos de la invención de acuerdo con el siguiente procedimiento. A partir de un derivado de ácido 2-hidroxinicotínico se introducen inicialmente un grupo amino protegido y en el nitrógeno de la piridina un grupo carbonilmetileno protegido y, además, el derivado de hidroxipiridina se convierte en un derivado de piridinona (1). Posteriormente, se introduce el resto R[#] (2) en la función carbonilo protegido. Finalmente, el grupo amino protegido se desprotege (3). La secuencia sintética sistemática se ilustra en el siguiente esquema:

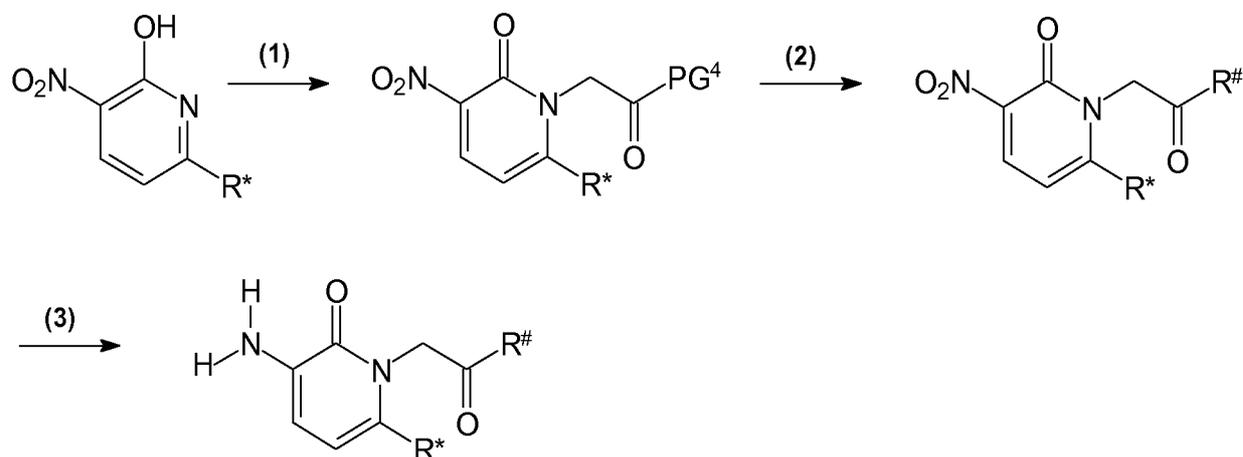
15



- (1) Introducción de una función amino protegido en un derivado de ácido 2-hidroxinicotínico en la función carboxilo,
 (2) Introducción de un grupo metilo que tiene un carbonilo protegido (PG4),
 (3) Introducción del radical R[#] en el carbonilo protegido,
 (4) Desprotección del grupo piridonilamino,

donde los restos R* y R[#] son como se definen en el presente documento.

- Alternativamente, los precursores de los fragmentos de piridinona de los compuestos de la invención también se pueden producir de acuerdo con el siguiente procedimiento. A partir de un derivado de 2-hidroxi-3-nitropiridina adecuado, en el nitrógeno de la piridina primero se introduce un grupo carbonilmetilo protegido y, además, el derivado de hidroxipiridina se transforma en un derivado de piridinona (1). Luego, se introduce el resto R[#] en la función carbonilo protegido (2). Finalmente, el grupo nitro se reduce a un grupo amino (3). El desarrollo sistemático de la síntesis se muestra en el siguiente esquema:



- (1) Introducción de un grupo metilo que tiene un carbonilo protegido (PG4) en un derivado de 2-hidroxi-3-nitropiridina,
 (2) Introducción del radical R[#] del grupo carbonilo protegido,
 (3) Reducción del grupo nitro a un grupo amino,

donde R[#] y R* son como se definen en el presente documento.

Los compuestos descritos en este documento de acuerdo con la fórmula general (I) son particularmente adecuados para el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad celíaca y otras enfermedades asociadas con la transglutaminasa 2.

- La enfermedad celíaca es también conocida como enfermedad celíaca, esprúe no tropical o celiarquía, enteropatía por gluten, intolerancia al gluten o infantilismo intestinal. La enfermedad celíaca es una intolerancia al "gluten", que

en predisposición genética del sistema inmune conduce a una enfermedad crónica del intestino delgado. El gluten es una proteína elástica de prolamina y glutenina, que se encuentra en muchos cereales tales como, por ejemplo, el trigo, el trigo bulgur (variedad de trigo), la espelta (variedad de trigo), escanda (variedad de trigo), farro (variedad de trigo), trigo turgidum (variedad de trigo), cebada, espelta verde, centeno, triticale (híbrido de trigo y centeno). Estos granos tienen un contenido de proteína de aproximadamente 7-15 %, que contiene aproximadamente un 90 % de gluten. La prolamina se conoce como gliadina en el trigo, como secalina en el centeno y como hordeína en la cebada.

Entre las otras enfermedades asociadas con la transglutaminasa 2 figuran, entre otras, la fibrosis, enfermedades neurodegenerativas, cataratas, acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, inflamaciones - particularmente del tracto gastrointestinal - y candidiasis.

Estas enfermedades son ejemplos de indicaciones que pueden ser tratadas con los compuestos descritos.

Otro aspecto de la presente invención comprende una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) y al menos un vehículo, excipiente o disolvente farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden además un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en vitaminas, anticuerpos monoclonales, inmunomoduladores, antiinflamatorios, peptidasas y/o proteasas.

Por lo tanto, los compuestos aquí descritos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se administran como tales o en la forma de una sal farmacéuticamente activa.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente, o al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable.

Además, se pueden utilizar productos de combinación con otros ingredientes activos, en donde el o los otros ingredientes activos se mezclan o se administran en combinación con al menos un compuesto según se describe en el presente documento de la fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI). Los inhibidores de transglutaminasa se añaden preferentemente para ayudar a las dietas sin gluten. Obviamente, también puede estar indicado un suplemento que contenga vitaminas, minerales y oligoelementos. También es útil con los preparados enzimáticos, en los que, por ejemplo, se usan proliendopeptidasas u otras peptidasas. Además, se contemplan combinaciones con agentes antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos), con silenciadores de células T o citoquinas o con anticuerpos monoclonales o moduladores de "uniones estrechas".

Las composiciones farmacéuticas se utilizan en particular para el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad celíaca y otras enfermedades asociadas con la transglutaminasa 2 o causadas por transglutaminasa 2.

Los compuestos de la fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) adicionalmente pueden administrarse en forma de sus sales farmacéuticamente activas, opcionalmente utilizando portadores, adyuvantes o diluyentes sustancialmente no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los medicamentos se preparan en un diluyente o vehículo sólido o líquido convencional y un excipiente farmacéuticamente aceptable convencional con una dosificación adecuada de una manera conocida. Las preparaciones preferidas se presentan en una forma administrable que es adecuada para la administración oral, tal como píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos, cápsulas y polvos.

Las formulaciones farmacéuticas preferidas son comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina y cápsulas opacas. Cada composición farmacéutica contiene al menos un compuesto de la fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una cantidad de 5 mg a 500 mg, preferentemente de 10 mg a 250 mg y lo más preferentemente en una cantidad de 10 a 100 mg por formulación.

Además, el objeto de la presente invención también incluye preparaciones farmacéuticas para administración oral, parenteral, dérmica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravascular, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrabucal, percutánea, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, transdérmica o por inhalación, que además de vehículos y excipientes típicos incluyen un compuesto de la fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen un derivado de piridinona como ingrediente activo, típicamente en mezcla con materiales adecuados de vehículo seleccionados con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, comprimidos administrables por vía oral, cápsulas (ya sea rellenas de sólido, semi-sólido o líquido), polvos, geles administrables por vía oral, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el derivado de piridinona como componente de ingrediente activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable para la vía oral, tal

- 5 como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Por otra parte, cuando sea necesario, pueden añadirse a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 95 % en peso de la composición de la invención de estos vehículos inertes.
- 10 Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato de sodio, carboximetil-celulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes se pueden mencionar para uso en estas formas de dosificación ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los agentes disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. Según el caso también pueden incluirse agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes. A continuación se analizan con mayor detalle algunas de las expresiones mencionadas anteriormente, en particular, disgregantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares.
- 15 Además, las composiciones de la presente invención pueden formularse en una forma de liberación retardada para proporcionar la liberación de velocidad controlada de uno cualquiera o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad inhibidora y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen capas con diferentes velocidades de degradación o matrices poliméricas de liberación controlada que están impregnadas con los componentes activos y están estructuradas con forma de comprimidos o cápsulas que incorporan tales matrices impregnadas o poliméricas porosas encapsuladas.
- 20 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. A modo de ejemplo se pueden mencionar agua o soluciones de propilenglicol para inyecciones parenterales, o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales.
- 25 Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar combinadas con un vehículo farmacéuticamente aceptable, como un gas comprimido inerte tal como nitrógeno.
- 30 Para la preparación de supositorios, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos para la preparación de supositorios, tales como manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en la misma por agitación o mezcla similar. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño adecuado y se deja enfriar y de ese modo se solidifica.
- 35 También se incluyen preparaciones en forma sólida que se deben convertir en una forma líquida para la administración oral o parenteral poco antes de su uso. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.
- 40 Las combinaciones de la presente invención también se pueden administrar por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones.
- 45 El término cápsula se refiere a un recipiente o receptáculo hecho de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas desnaturalizadas o almidón en el que pueden incluirse los ingredientes activos. Las cápsulas de cubierta dura típicamente se producen a partir de mezclas de gelatinas de huesos y piel de cerdo de resistencia relativamente alta. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de sustancias colorantes, opacificantes, plastificantes y conservantes.
- 50 Comprimido se refiere a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con agentes extensores. El comprimido se puede preparar por compresión de mezclas o granulados, que se obtuvieron por granulación en húmedo, granulación en seco o por compactación como es bien conocido para una persona experta.
- 55 Geles orales se refiere a los ingredientes activos que están dispersados o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila. Polvos para composiciones se refiere a mezclas de polvo que contienen los ingredientes activos adecuados y extensores, que pueden suspenderse en agua o zumos.
- 60 Los extensores adecuados son sustancias que constituyen el grueso de la composición o la forma de dosificación. Los extensores adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol, procedentes de trigo, maíz, arroz y almidones derivados de patata, y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de extensores en la composición puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 % en peso y más preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 % en peso.
- 65 El término disgregantes se refiere a materiales añadidos a la composición para ayudar a romper (rotura) y liberar los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones, almidones modificados "solubles en agua fría" tales

como carboximetil almidón sódico, gomas naturales y sintéticas tales como algarrobo, karaya, guar, tragacanto y agar, derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa de sodio, alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio, arcillas tales como bentonitas, y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a 20% en peso de la composición y más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso.

Los aglutinantes son sustancias que ligan o "pegan" los polvos y por lo tanto sirven como un "pegamento" en la formulación. Los aglutinantes aumentan la fuerza cohesiva que ya está disponible en los diluyentes o el agente de carga. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa, trigo, maíz, arroz y derivados de almidones de patata, gomas naturales, tales como goma arábica, gelatina y tragacanto, derivados de algas marinas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de calcio y amonio, materiales de celulosa tales como metil celulosa y carboximetil-oximetilcelulosa y hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, y compuestos inorgánicos tales como silicato de aluminio y magnesio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 % en peso de la composición, más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 % en peso y aún más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 % en peso.

Lubricante se refiere a una sustancia añadida a la forma de dosificación para permitir que el comprimido, gránulos, etc. después de haber sido comprimido, se libere del molde o troquel al reducirse la fricción. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio, ácido esteárico, ceras de alto punto de fusión, y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y D,L-leucina. Los lubricantes normalmente se añaden en el último paso antes de la compresión, ya que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre éstos y las partes de la prensa de formación de comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso y más preferentemente constituye de aproximadamente 0,3 % en peso a aproximadamente 1,5 % en peso.

Los lubricantes son materiales que impiden el apelmazamiento y mejoran las características de fluidez de los gránulos, de tal manera que fluyan de forma suave y uniforme. Los lubricantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de la composición total y preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso. Los agentes colorantes son excipientes que proporcionan una coloración a la composición o la forma de dosificación. Tales excipientes pueden incluir colorantes de calidad alimentaria y colorantes de calidad alimentaria, que se adsorben sobre un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de la composición y preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % en peso.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad farmacéuticamente eficaz" de un inhibidor de transglutaminasa es la cantidad o actividad que es eficaz para proporcionar el resultado fisiológico deseado, ya sea en las células tratadas *in vitro* o en un paciente tratado *in vivo*. Específicamente, una cantidad farmacéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para inhibir uno o más de los procesos patológicos clínicamente definidos asociados con la transglutaminasa 2 durante un período de tiempo. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de los derivados de piridinona específicos y también depende de una diversidad de factores y condiciones asociadas con el sujeto que está siendo tratado y la gravedad de la enfermedad en cuestión. Por ejemplo, cuando un inhibidor se va a administrar *in vivo*, deben considerarse, entre otros, factores tales como la edad, el peso y la salud del paciente, así como las curvas de dosis-respuesta y los datos de toxicidad obtenidos en los estudios preclínicos en animales. Si el inhibidor en forma de los derivados de piridinona descritos en este documento va a entrar en contacto con células *in vivo*, debería concebirse también una diversidad de estudios preclínicos *in vitro* para determinar parámetros tales como la absorción, la vida media, la dosis, toxicidad, etc. La determinación de una cantidad farmacéuticamente eficaz para un determinado derivado de piridinona está dentro de la experiencia normal de un experto.

Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra el esquema de síntesis para la preparación de derivados del ácido L-2-amino-hept-5-enedicarboxílico 1a1.

La Figura 2 muestra el esquema de síntesis para la preparación del derivado de piridinona 2a.

La Figura 3 muestra el esquema de síntesis para la preparación del compuesto ejemplar A63. En las figuras 1 a 3 las abreviaturas mostradas a continuación tienen los siguientes significados:

DMAP: 4-(dimetilamino) piridina

DPPA: Difenilfosforilazida

TEA: Trietilamina

DMF: Dimetilformamida

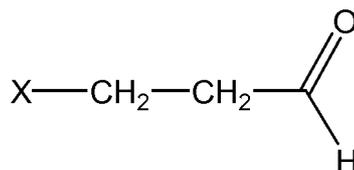
ACN: Acetonitrilo
 TBTU: Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
 DIPEA: N-etildiisopropilamina
 TFA: Ácido trifluoroacético

Descripción general de la síntesis

Estructura del sistema de aceptor de Michael de la presente invención

Los aceptores de Michael son olefinas que se conjugan con al menos un sustituyente aceptor de electrones. Por lo tanto, son adecuadas todas las reacciones que generan tales olefinas para la construcción de tales aceptores de Michael. Como ejemplos no limitantes se pueden citar reacciones de alquienilación en compuestos organometálicos, reacciones de Corey Winter, reacciones de Horner-Wadsworth-Emmons, reacciones de Knoevenagel, reacciones de Wittig, reacciones de Wittig Horner, reacciones de Julia Lytgoe y reacciones de olefinación de Peterson. Estas y otras reacciones de formación de olefinas son bien conocidas por la persona experta. Son particularmente preferidas las reacciones en las que un aldehído reacciona con un iluro de fosforilación apropiadamente sustituido o un fosfonato correspondiente (reacción de Wittig, reacción de Wittig-Horner, reacción de Horner-Wadsworth-Emmon). Dragovich et al. muestran la amplia aplicabilidad de este tipo de reacción para la síntesis de sistemas de Michael-acceptor (Dragovich et al., J. Med. Chem., 1998, 41,15, 2806-2818). Los reactivos requeridos para esto están ampliamente disponibles en el mercado (por ejemplo, Sigma-Aldrich), o están descritos en la bibliografía. A continuación se muestra un procedimiento sintético general para esta reacción de olefinación de aldehídos. A continuación se enumeran realizaciones ejemplares.

El punto de partida es un aldehído apropiadamente sustituido, es decir, la estructura de un aldehído de estructuras generales, en donde X es cualquier resto:



Este aldehído puede representarse por ejemplo mediante derivados de ácido glutámico.

Un equivalente de un 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 terminar la reacción se añade un equivalente del aldehído respectivo. Después de la reacción, el disolvente se retira a vacío y la olefina obtenida se purifica por métodos cromatográficos.

Método general 1:

Método de síntesis general de enlaces que tienen un sistema de alquiloalcarbonil-etenil-Michael:

Se parte del aminoácido Glu (ácido glutámico), que se proporciona en los extremos C-terminal y N-terminal así como en la función carboxílica de las cadenas laterales con grupos protectores. Como grupos protectores pueden utilizarse grupos protectores lábiles a ácidos tales como terc-butiloxycarbonilo, éster de terc-butilo, éster de metilo o 2-fenilisopropiléster. Mediante diisobutilaluminio se reduce la cadena lateral reduce selectivamente dando el aldehído y posteriormente se hace reaccionar con un fosforano para producir dicho sistema de Michael. Después de la escisión inducida por ácido, por ejemplo por medio de ácido trifluoroacético, de los grupos protectores, en el extremo C-terminal se introduce un fragmento de piridinona en un enlace peptídico. Después se introduce una cadena lateral en el extremo N-terminal. Esto se realiza preferentemente por medio de un ácido carboxílico activado, por ejemplo como éster activo o anhídrido de ácido carboxílico. Estas reacciones son aplicables universalmente, son bien conocidas por los expertos y, por lo tanto, pueden añadirse a los aminoácidos con el sistema de Michael un gran número de diferentes restos tanto en el extremo terminal C como en el extremo terminal N.

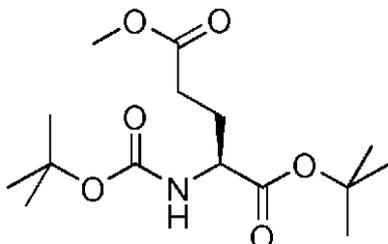
Ejemplos:

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención mediante los compuestos seleccionados, pero sin limitar el alcance del presente derecho de protección a estos ejemplos específicos. Una persona experta comprenderá que dentro del alcance de este derecho de protección se incluyen los compuestos análogos y los compuestos preparados por rutas de síntesis análogas.

1. Representación del compuesto ejemplificado A63 (ZED1227)

1.1 Preparación de derivados de ácido 6-amino-hept-2-enodioico**(S)-1-terc-butil-5-metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)pentanodioato**

5

Fórmula empírica: C₁₅H₂₇NO₆

Peso molecular: 317,38

10 Se disolvieron 12,0 g de Boc-Glu-OtBu (39,6 mmol) en 200 ml de DMF. En atmósfera de argón, se añadieron 7,09 g de carbonato de cesio (21,8 mmol, 0,55 eq) y la suspensión resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadieron 2,47 ml de yoduro de metilo (39,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

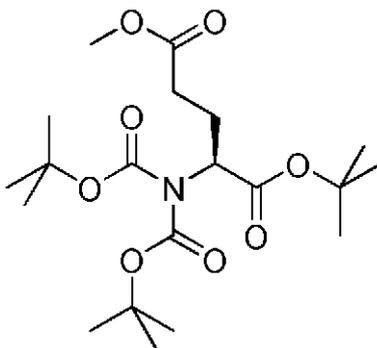
15 El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se incorporó en 400 ml de acetato de etilo. El sólido no disuelto se filtró y el filtrado se lavó tres veces con 75 ml de solución de ácido cítrico al 10 %, solución de NaHCO₃ al 10 % y solución saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó al vacío. El producto se obtuvo en forma de un aceite amarillo. El producto pudo utilizarse sin purificación adicional en la reacción posterior. Rendimiento: 13,4 g, > 100 %

20 IEN-EM: 340,2 [M+Na]⁺

Alternativa:

25 Se disolvieron 2,3 g de 1-terc-butil-éster del ácido N-t-butiloxycarbonil-L-glutámico (7,58 mmol) en 80 ml de metanol y se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de diazometano (23 mmol Diazald[®]). Después de una se eliminó el disolvente al vacío. La purificación del compuesto se realizó mediante cromatografía en gel de sílice. (Columna: 18,5*4 cm, DCM/MeOH = 99/1, R_f = 0,99)

Rendimiento: 1,3 g

30 (S)-1-terc-butil-5-metil 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)pentanodioatoFórmula empírica: C₂₀H₃₅NO₈

Peso molecular: 417,49

35

Se disolvieron 13,4 g de Boc-Glu (OMe)-ot Bu (~ 39,6 mmol) en 30 ml de acetonitrilo, y se mezclaron 986 mg de DMAP (7,91 mmol, 0,2 eq). Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de 17,6 g de bicarbonato de di-terc-butilo (77,1 mmol, 2 eq) en 100 ml de acetonitrilo. Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 31*6,0 cm, éter de petróleo/acetato de etilo 9:1).

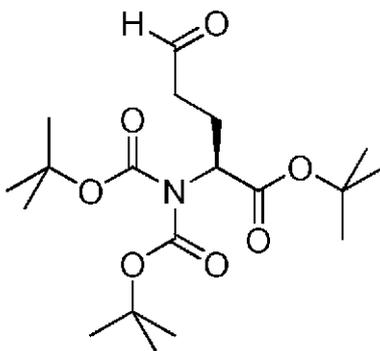
40

SC: recogido en fracciones de 250 ml, producto: fracciones 6-13

Control DC: Éter de petróleo/acetato de etilo 8:2, R_f = 0,70

Rendimiento: 13,7 g, 32,8 mmol, 83 %

45 IEN-EM: 440,3 [M + Na]⁺

(S) terc-butil-2-(bis (terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoato

5

Fórmula empírica: C₁₉H₃₃NO₇
Peso molecular: 387,47

Se disolvieron 13,7 g de Boc₂Glu(OMe)-otBu (32,8 mmol) en 200 ml de éter dietílico absoluto, y la mezcla se enfrió en atmósfera de argón a -78 °C. A esta temperatura, se añadieron lentamente gota a gota 36,1 ml (36,1 mmol, 1,1 eq) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexano). Después de completar la adición se agitó durante otros 15 min a -78 °C antes de enfriar rápidamente la mezcla de reacción mediante la adición de 50 ml de agua. Con agitación vigorosa, se descongeló a temperatura ambiente y la solución turbia se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad y el agua residual se eliminó por co-distilación con tolueno. Se obtuvo un aceite claro que se usó sin purificación adicional en la reacción posterior.

10

15

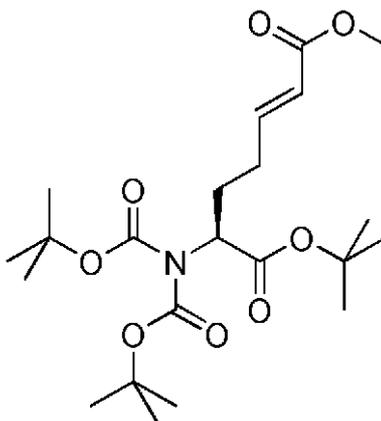
Control DC: Éter de petróleo/acetato de etilo 8:2, R_f = 0,54

Rendimiento: 13,3 g, > 100 % (86,1 % de pureza)

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

20

IEN-EM: 410,4 [M+Na]⁺

(S,E)-7-terc-Butil 1-metil 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)hept-2-enodioato

25

Fórmula empírica: C₂₂H₃₇NO₈
Peso molecular: 443,53

Se pusieron 13,2 g de Boc₂Glu(H)OtBu (~ 32,8 mmol) en 20 ml de benceno seco y en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió una solución de 11,2 g (metoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (32,8 mmol). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo aceitoso obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 39*6,0 cm, éter de petróleo/acetato de etilo 9:1).

30

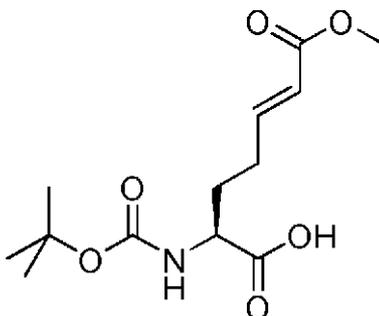
SC: recogido en fracciones de 250 ml, producto: fracciones 2-12

Control DC: Éter de petróleo/acetato de etilo 8:2, R_f = 0,54

35

Rendimiento: 12,0 g, 27,1 mmol, 83 %

500 MHz-RMN ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 6,66 (dt, 1 H, 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, 1 H, 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, 1 H, H-2_a), 1,78-1,67 (m, 1 H, H-2_b), 1,24 (s, 18H, 6*CH₃(Boc)), IEN-EM: 466,3 [M+Na]⁺

Ácido (S,E)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-7-metoxi-7-oxohept-5-enoico (1a1)

Fórmula empírica: C₁₃H₂₁NO₆
Peso molecular: 287,31

5

Se disolvieron 7,0 g de (S,E)-7-terc-butil-1-metil 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)hept-2-enodioato (15,8 mmol) en 40 ml de diclorometano y a la solución se añadieron 70 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo de color verdoso se secó a alto vacío. El aceite obtenido se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

10

Para este propósito, el aceite se recogió en 50 ml de DMF y se mezcló con 5,37 ml de DIPEA. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el valor de pH se ajustó a aprox. 7. Se añadieron 4,08 g de Boc-OSu (18,9 mmol, 1,2 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en 130 ml de solución de KHSO₄ al 5 %. Se extrajo con acetato de etilo (1 x 150 ml, 2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (75 ml). Después de secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 13*6,0 cm, tolueno/acetato de etilo 65:35, ácido acético 0,5 %). Esto dio un aceite incoloro.

15

SC: recogido en 200 ml fracciones de producto: Fracciones 2-5, elución previa de 500 ml

Control DC: Toluol/Acetato de etilo 1:1, ácido acético al 0,5 %, R_f = 0,35

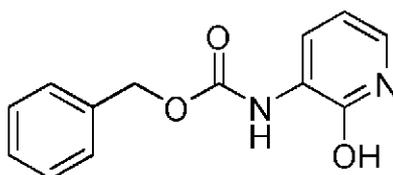
20

Rendimiento: 4,04 g, 14,1 mmol, 89 % (88,6 % de pureza)

IEN-EM: 310,1 [M+Na]⁺

1.2 Representación de derivados de piridinona

25

Variante A**Bencil-3-hidroxi piridin-3-il-carbamato**

30

Fórmula empírica: C₁₃H₁₂N₂O₃;

Peso molecular: 244,25

Se suspendieron 15 g de ácido 2-hidroxi-nicotínico (108 mmol) en 180 ml de dioxano seco. Después de la adición de 14,9 ml de trietilamina (108 mmol) la suspensión se aclaró en gran medida. Se añadieron 24 ml de ácido difenilfosfórico (DPPA, 108 mmol) y la solución de reacción se calentó bajo una atmósfera de argón a reflujo (130 °C). Se observó desprendimiento de gas. Después de 16 h adicionales, se añadieron sucesivamente 16,3 ml de TEA y 12,8 ml de alcohol bencílico (117 mmol, 1,1 eq) durante 24 h más y se calentó bajo reflujo.

35

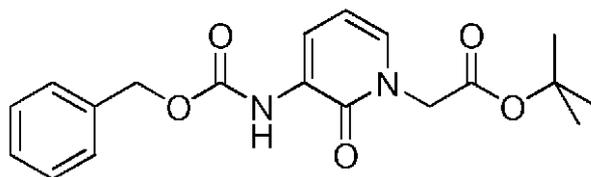
El disolvente se eliminó al vacío y el residuo de color pardo resultante se añadió a una mezcla de 300 ml de DCM y 300 ml de solución saturada de NaCl acuosa. Mediante la adición de solución de HCl 1 M, el pH se ajustó a aproximadamente 1 (alrededor de 22 ml), se separaron las fases y después la fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO₃ al 10 % (3 x 150 ml) y solución saturada de NaCl (1 x 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El sólido de color pardo obtenido a partir de 300 ml de metanol se recrystalizó.

40

Control DC: DCM/MeOH 9:1, R_f = 0,70

Rendimiento: 16,2 g, 66,4 mmol, 62 % (de color de color pardo claro, sólido fibroso) IEN-EM: 245,1 [M+H]⁺

45

terc-Butil 2-(3-(Benciloxycarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato

5

Fórmula empírica: C₁₉H₂₂N₂O₅

Peso molecular: 358,39

10 Se suspendieron 16,2 g de bencil-3-hidroxipiridin-3-il-carbamato (66,4 mmol) en 900 ml de THF absoluto y se enfrió bajo argón a 0 °C y se añadieron 2,92 g de NaH (60 % en aceite mineral, 73,1 mmol, 1,1 eq). A la solución resultante se añadieron 13,7 ml de bromoacetato de terc-butilo (89,7 mmol, 1,35 eq) después de finalizar el desprendimiento de gas (aproximadamente 15 min). Se mantuvo la agitación durante 15 minutos a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se recogió en 5 ml de acetato de etilo y se trató con 50 ml de éter dietílico y la suspensión resultante se precipitó durante la noche en el

15

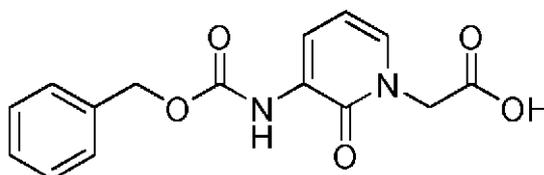
refrigerador. Los cristales se filtraron con succión y se lavaron con un poco de éter. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (lecho: 20 x 6 cm, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo= 8/2).

SC: recogido en fracciones de 250 ml de producto: Fracciones 10-25

Control DC: Éter de petróleo/acetato de etilo 7:3, R_f = 0,46

20

Rendimiento: 19,3 g, 54,0 mmol, 81 %

IEN-EM: 359,1 [M+H]⁺**Ácido 2-(3-(Benciloxycarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético**

25

Fórmula empírica: C₁₅H₁₄N₂O₅

Peso molecular: 302,28

30

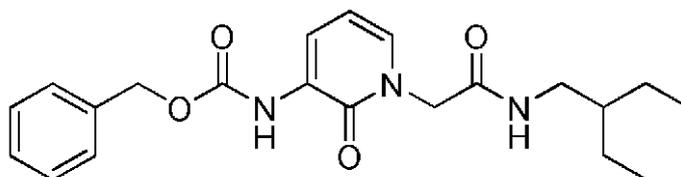
Se disolvieron 4,00 g de terc-butil 2-(3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)etilo (11,2 mmol) en 50 ml de diclorometano y la mezcla se trató con 50 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, antes de que los componentes volátiles se eliminaran al vacío. Después de secar a alto vacío, se obtuvo un sólido de color pardo adecuado para uso sin purificación adicional.

35

Rendimiento: 3,70 g, > 100 %

IEN-EM: 303,2 [M+H]⁺**Bencil-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilcarbamato**

40

Fórmula empírica: C₂₁H₂₇N₃O₄

Peso molecular: 385,46

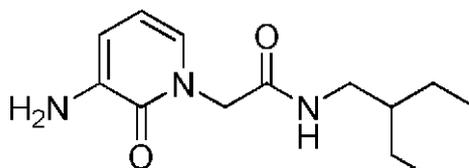
45

Se disolvió una mezcla de 3,70 g de ácido 2-(3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (~ 11,2 mmol), 3,58 g de TBTU (11,2 mmol), 1,51 g de HOBt (11,2 mmol) en 60 ml de DMF. Mediante la adición de 5,70 ml de DIPEA (33,5 mmol, 3 eq) se ajustó el pH a un valor de ~ 10. Se añadieron 1,50 ml de 2-etil-butilamina (11,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo obtenido se

añadió a 300 ml de DCM y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10 % (3 x 75 ml), solución de NaHCO₃ (3 x 150 ml) y solución de NaCl (75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El resultado fue un sólido de color pardo claro, que fue adecuado sin más purificación para su posterior procesamiento.

5 Rendimiento: 5,22 g, >100 %
IEN-EM: 386,3 [M+H]⁺

2-(3-Amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida (2a)



10

Fórmula empírica: C₁₃H₂₁N₃O₂
Peso molecular: 251,32

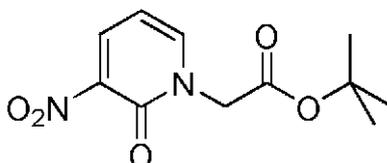
15 Se disolvieron 5,22 g de bencil-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il-carbamato (2,4, 11,2 ~ mmol) en atmósfera de nitrógeno en 60 ml de metanol. A esta solución se le añadieron 500 mg de Pd/C (10 %) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 2,5 h a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración a través de gel de sílice antes de que el disolvente se eliminara al vacío. Se obtuvo un aceite oscuro que es adecuado, sin purificación adicional, para su posterior procesamiento.

20 Rendimiento: 3,62 g, >100 %
IEN-EM: 252,2 [M+H]⁺

Variante B

Terc-Butil 2-(3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato

25



Fórmula empírica: C₁₁H₁₄N₂O₅
Peso molecular: 254,24

30 Se suspendieron 3,00 g (21,0 mmol) de 2-hidroxi-3-nitropiridinina en 175 ml de THF (atmósfera de argón) y se añadieron lentamente a 0 °C 923 mg (23,1 mmol, 1,1 eq) de NaH (60 %). Después de 30 min de agitación a 0 °C se añadieron gota a gota 4,24 ml (28,3 mmol, 1,35 eq) de bromoacetato de terc-butilo y se agitó a TA durante la noche. La solución se vertió sobre 300 g de hielo y la fracción de THF se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se eliminó al vacío (columna: 41*6,0 cm, Éter de petróleo/Acetato de etilo 1:9).

35 SC: recogida en fracciones de 50 ml, producto: Fracciones 7-16

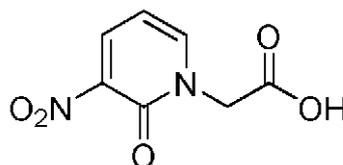
Control DC: Acetato de etilo, R_f = 0,72

Rendimiento: 3,73 g, 14,7 mmol, 70 %

IEN-EM: 255,1 [M+H]⁺

40

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



Fórmula empírica: C₇H₆N₂O₅
Peso molecular: 198,13

45

Se disolvieron 3,73 g (14,7 mmol) de terc-butil-2-(3-nitro-2-oxopiridin-1 (2H)-il) acetato de etilo en 10 ml de diclorometano y la mezcla se trató con 40 ml de ácido trifluoroacético a TA durante 3 h, antes de que los

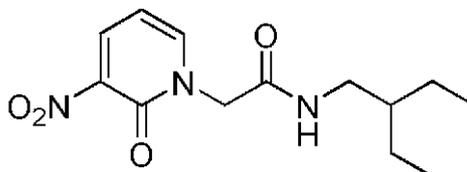
constituyentes volátiles se eliminasen al vacío. El producto obtenido se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

Rendimiento: 3,05 g, >100 %

IEN-EM: 199,0 [M+H]⁺

5

N-(2-Etilbutil)-2-(3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamida



Fórmula empírica: C₁₃H₁₉N₃O₄

Peso molecular: 281,31

10

Se disolvieron el ácido 2-(3-nitro-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético en bruto (~ 14,7 mmol), 4,71 g (14,7 mmol) TBTU, 1,98 g (14,7 mmol) de HOBt y 4,99 ml (29,3 mmol, 2 eq) de DIPEA en 60 ml de DMF (atmósfera de argón). Se añadieron 1,97 ml (14,7 mmol) de 2-etil-butilamina (→ pH 6) y se añadió un equivalente más de DIPEA (→ pH = 8). Después de 1 hora se valoró medio eq de DIPEA y se agitó durante la noche a TA. El control mediante TLC mostró que la conversión no se había completado y se agitó durante tres horas más a 45 °C. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en 500 ml de DCM/MeOH (8/2).

15

Se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10 % (3 x 100 ml), solución de NaHCO₃ (3 x 100 ml) y solución de NaCl (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto (3,5 g) se mezcló con 10 ml de acetato de etilo, se añadieron 30 ml de PE (40-60) y se agitó durante 15 min a TA. El sólido se filtró con succión, se lavó con un poco de PE y se secó.

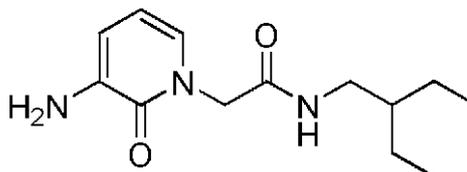
20

Rendimiento: 2,90 g, 10,9 mmol, 70 %

IEN-EM: 282,2 [M+H]⁺

25

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



Fórmula empírica: C₁₃H₂₁N₃O₂

Peso molecular: 251,32

30

Se suspendieron 100 mg (0,36 mmol) de N-(2-etilbutilo)-2-(3-nitro-2-oxopiridin-1 (2H)-il) acetamida en atmósfera de nitrógeno en 7 ml de metanol. A esta solución se le añadieron 10 mg de Pd/C (10 %) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 2 h. El catalizador se separó por filtración sobre gel de sílice, antes de eliminar el disolvente al vacío. El resultado fue un sólido de color gris, que fue adecuado para su procesamiento posterior sin purificación.

35

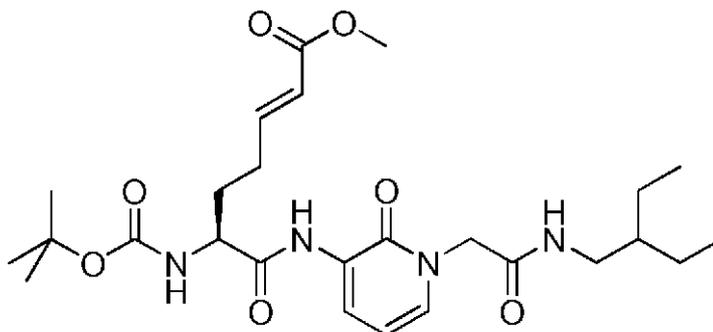
Rendimiento: 92 mg, >100 %

IEN-EM: 252,2 [M+H]⁺

40

1.3 Representación de inhibidores de piridinona**(S,E)-Metil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato**

5

Fórmula empírica: C₂₆H₄₀N₄O₇;

Peso molecular: 520,62

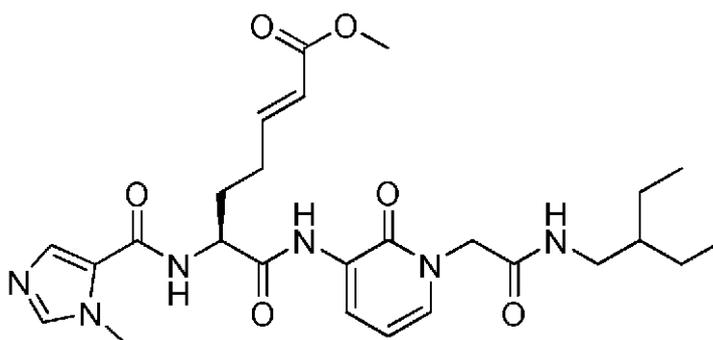
10 Se vertió una solución de 3,36 g de 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutilo)acetamida (2a, ~ 10,4 mmol) en 20 ml de DMF. Se añadió una solución de 2,97 g de ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-etoxi-7-oxohept-5-encarboxílico (1a1, 10,4 mmol), 3,93 g de HATU (10,4 mmol) y 3,52 ml de DIPEA (20,7 mmol, 2 eq) en 40 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2,5 horas y a temperatura ambiente durante la noche antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo de color pardo obtenido se recogió en 250 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10 % (3 x 75 ml), solución de NaHCO₃ (3 x 100 ml) y solución de NaCl (75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 13 x 6 cm, eluyente: Tolueno/acetona = 7/3).

15 SC: 150 ml de elución previa, recogida en fracciones de 40 ml, producto: Fracción 6-15 Control DC: DCM/MeOH = 97/3, R_f = 0,40

20 Rendimiento: 3,34 g, 6,42 mmol, 62 %

IEN-EM: 543,4 [M+Na]⁺**(S,E)-Metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato A63 (ZED1227)**

25

Fórmula empírica: C₂₆H₃₆N₆O₆

Peso molecular: 528,60

30

Se disolvieron 3,14 g de (S,E) metil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (3,1, 6,03 mmol) en una mezcla de 25 ml de diclorometano y 35 ml de TFA y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente antes de que los constituyentes volátiles se eliminaran al vacío. El aceite de color pardo obtenido se secó a alto vacío y se disolvió en 10 ml de DMF y se añadió a 1,03 ml de DIPEA (6,03 mmol). Se añadió una solución de 2,29 g de HATU (6,03 mmol) y 1,03 ml de DIPEA (6,03 mmol) en 30 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El residuo se recogió en 200 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10 %, solución saturada de NaHCO₃ y solución de NaCl (resp. 75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 12 x 6 cm, Eluyente: DCM/MeOH = 97/3, después de 2 litros 95/5).

35

40 SC: 1000 ml de elución previa, recogida en fracciones de 50 ml, producto: Fracción 43-66 Control DC: DCM/MeOH = 97/3, R_f = 0,30

Rendimiento: 1,42 g, 2,69 mmol, 45 %

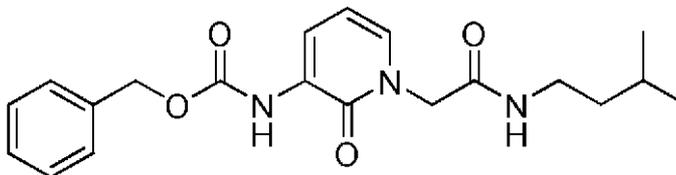
IEN-EM: 551,3 [M+Na]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm] = 9,29 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,04 (t, 1 H), 7,75 (d, 2H), 7,33 (dd, 1 H), 6,93 (dt, 1 H, J = 15,63; 6,93), 6,25 (t, 1 H), 5,86 (d, 1 H, J = 15,69), 4,58 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,03 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,26 (m, 5H), 0,83 (t, 6H)

5

2. Representación del compuesto ejemplificado A29 (ZED1098)

Bencil 1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilcarbamato (ZED1020)



10

Fórmula empírica: C₂₀H₂₅N₃O₄

Peso molecular: 371,43

Se disolvió una mezcla de 900 mg de ácido 2-(3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (~ 2,32 mmol), 744 mg de TBTU (2,32 mmol), 313 mg de HOBt (2,32 mmol) en 25 ml de DMF. Mediante la adición de 985 ml de DIPEA (5,79 mmol, 2,5 eq) el valor de pH se ajustó a ~ 9. Se añadieron 539 µl de isopentilamina (4,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo obtenido se recogió en 100 ml de DCM y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10 % (3 x 75 ml), solución de NaHCO₃ (3 x 75 ml) y solución de NaCl (75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El resultado fue un sólido de color parduzco, que fue adecuado sin más purificación para su posterior procesamiento.

15

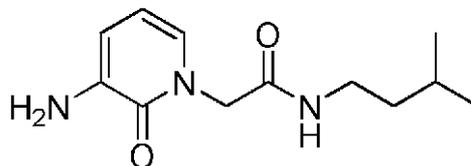
20

Rendimiento: 573 mg, 1,54 mmol, 67 %

IEN-EM: 372,3 [M+H]⁺

2-(3-Amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-isopentilacetamida (ZED1022)

25



Fórmula empírica: C₁₂H₁₉N₃O₂

Peso molecular: 237,30

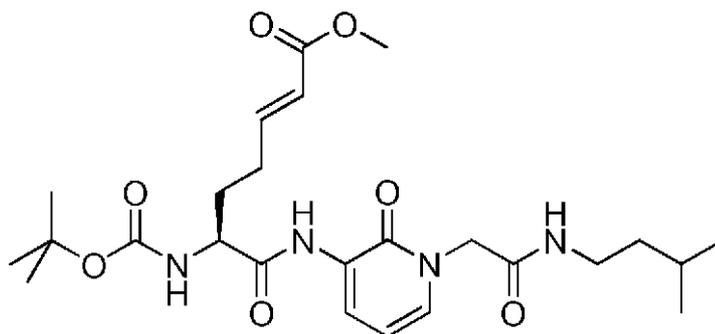
30

Se disolvieron 573 mg de bencil 1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilcarbamato (ZED1020, 1,54 mmol) en atmósfera de nitrógeno en 100 ml de etanol. A esta solución se le añadieron 50 mg de Pd/C (10 %) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 1 h a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración a través de gel de sílice antes de que el disolvente se eliminara al vacío. Se obtuvo un aceite de color verde que se usó sin purificación adicional.

35

Rendimiento: 381 mg, >100 %

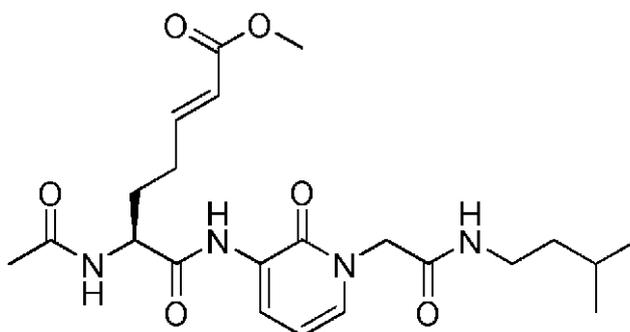
IEN-EM: 238,3 [M+H]⁺

(S,E)-metil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il-amino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1096)

5

Fórmula empírica: C₂₅H₃₈N₄O₇
 Peso molecular: 506,59

Se puso una solución de 381 mg de 2-(3-amino-2-oxo-piridin-1(2H)-il)-N-isopentilacetamida (ZED1022, ~ 1,54 mmol) en 5 ml de DMF. Para este fin, se añadió una solución de 443 mg de ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-etoxi-7-oxohept-5-encarboxílico (1a1, 1,54 mmol), 586 mg de HATU (1,54 mmol) y 524 µl de DIPEA (3,08 mmol, 2 eq) en 5 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA, el valor de pH se ajustó a aproximadamente 7. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2,5 h y a temperatura ambiente durante la noche antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en 75 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente respectivamente tres veces con ácido cítrico al 10 %, solución de NaHCO₃ y solución de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo azulado se procesó adicionalmente sin purificación. Rendimiento: 556 mg, 1,10 mmol, 72 % IEN-EM: 507,3 [M+H]⁺

(S,E)-metil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il-amino)-7-oxo-hept-2-enoato (A29) (ZED1098)

25

Fórmula empírica: C₂₂H₃₂N₄O₆
 Peso molecular: 448,51

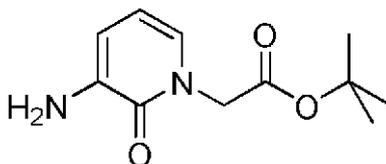
Se disolvieron 556 mg de (S,E)-metil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il-amino)-7-oxohept-2-enoato de metilo (ZED1096, 1,10 mmol) en una mezcla de 15 ml de diclorometano y 15 ml de TFA y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de que los constituyentes volátiles se eliminaran al vacío. El aceite resultante se secó a alto vacío, se disolvió en 20 ml de DMF y se añadieron 412 µl de DIPEA (2,42 mmol) y 125 µl de ácido acético anhidro (1,32 mmol). Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (35 % de ACN en agua, 50 ml/min, gradiente de 1 % por min). Rendimiento: 238 mg, 0,53 mmol, 48 % 471,4 [M+Na]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm] = 9,22 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 8,11 (t, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 6,90 (dt, 1 H, J = 15,64; 6,85), 6,24 (t, 1 H), 5,85 (d, 1 H, J = 15,64), 4,58 (s, 2H), 4,41 (m, 1 H), 3,63 (s, 3H), 3,09 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1 H), 1,89 (s, 3H), 1,73 (m, 1 H), 1,59 (m, 1 H), 1,31 (m, 2H), 0,86 (d, 6H)

35

3. Representación del compuesto ejemplificado A61 (ZED1219)

terc-Butil 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato (ZED1095)

Fórmula empírica: C₁₁H₁₆N₂O₃

Peso molecular: 224,26

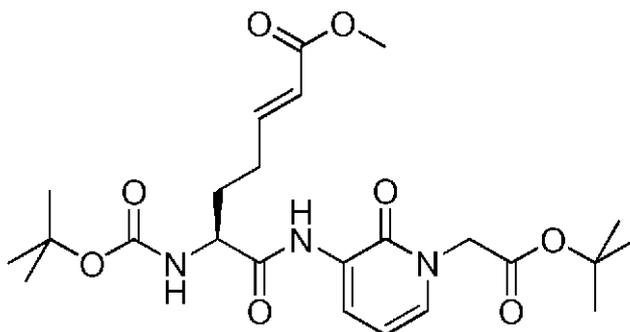
5

Se disolvieron 2,00 g de terc-butil 2-(3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato en atmósfera de nitrógeno en 70 ml de etanol. A esta solución se le añadieron 200 mg de Pd/C (10 %) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 1,5 h a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de gel de sílice antes de eliminar el disolvente al vacío. El producto bruto se usó sin purificación adicional para su posterior procesamiento.

Rendimiento: 1,35 g, >100 %

IEN-EM: 225,1 [M+H]⁺

15

(S,E)-Metil 7-(1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il-amino)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1209)Fórmula empírica: C₂₄H₃₅N₃O₈

Peso molecular: 493,55

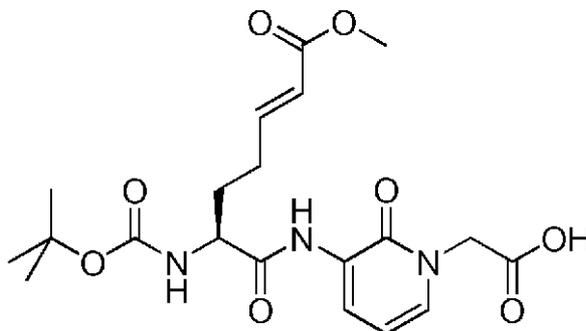
20

Se añadió una solución de 292 mg de terc-butil 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato (ZED1095, 1,30 mmol) en 5 ml de DMF. Para esto, se añadió una solución de 2,97 g de ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metoxi-7-oxohept-5-enoico (1a1, 1,30 mmol), 494 mg de HATU (1,30 mmol) y 442 µl de DIPEA (2 eq) en 5 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo obtenido se recogió en 75 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces respectivamente con ácido cítrico al 10 %, solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. Esto dio un gel de color azul que fue adecuado para su posterior procesamiento sin más purificación.

Rendimiento: 590 mg, 1,20 mmol, 92 %

IEN-EM: 494,2 [M+H]⁺

35

Ácido (S,E)-2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (ZED1211)

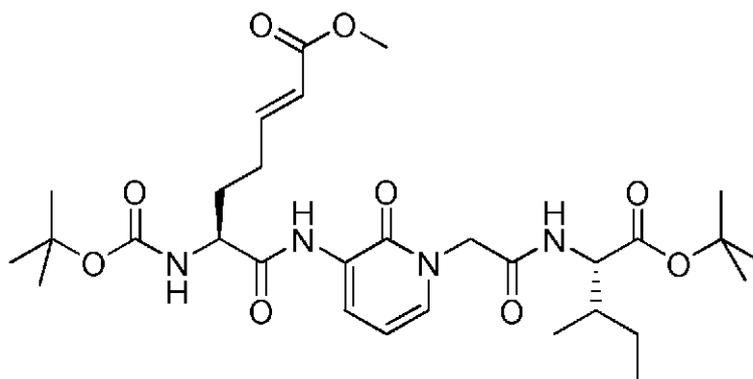
5

Fórmula empírica: C₂₀H₂₇N₃O₈
 Peso molecular: 437,44

Se disolvieron 590 mg de (S,E)-metil 7-(1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il-amino)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1209, 1,20 mmol) en 10 ml de diclorometano y a la solución se le añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó a alto vacío. El aceite obtenido se hizo reaccionar posteriormente sin purificación. Para ello, el aceite se recogió en 15 ml de DMF y se mezcló con 173 µl de DIPEA. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se añadieron 285 mg de Boc-OSu (1,1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (30 % de ACN en agua, 8 ml/min, gradiente de 1 % por min). Rendimiento: 201 mg, 0,46 mmol, 38 % IEN-EM: 438,2 [M+H]⁺

(S,E)-metil 7-(1-(2-((2S,3R)-1-terc-butoxi-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1215)

20



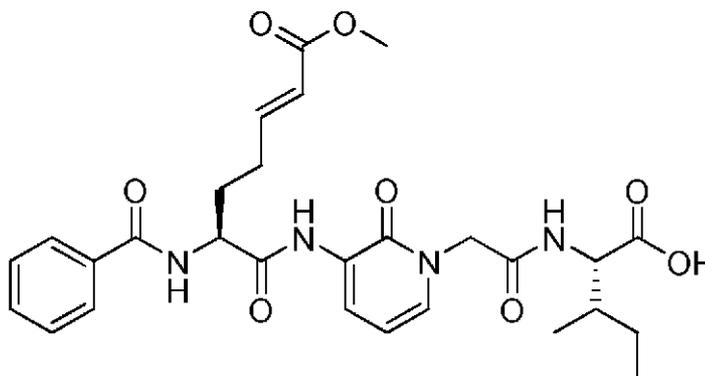
Fórmula empírica: C₃₀H₄₆N₄O₉
 Peso molecular: 606,71

25

Se añadió una solución de 129 mg de H-Ile-OtBu⁺HCl (0,58 mmol, 1,25 eq) a 4 ml de DMF. Para ello, se añadió una solución de 201 mg de ácido (S,E)-2-(3-(2-(terc-butoxicarbonil-amino)-7-metoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (ZED1211, 0,46 mmol), 129 mg HATU (0,46 mmol) y 176 ml de DIPEA (2,25 eq) a 4 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo resultante se recogió en 75 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente tres veces con ácido cítrico al 10 %, solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. Se obtuvo un aceite, que fue adecuado sin más purificación para su posterior procesamiento. Rendimiento: 310 mg, >100 % IEN-EM: 607,3 [M+H]⁺

35

Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-2-benzamido-7-metoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A61) (ZED1219)



Fórmula empírica: C₂₈H₃₄N₄O₈
Peso molecular: 554,59

5

Se disolvieron 155 mg de (S,E)-metil 7-(1-(2-((2S,3R)-1-terc-butoxi-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1215, 0,46 mmol) en una mezcla de 10 ml de diclorometano y se añadieron 10 ml de TFA y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, antes de que los constituyentes volátiles se eliminaran al vacío y se secó a alto vacío.

10

Se disolvieron 137 mg (0,23 mmol) del aceite resultante en 2,5 ml de DMF. Se añadió una solución de 87 mg de HATU (0,23 mmol), 23 mg de ácido benzoico (0,23 mmol) y 78 µl de DIPEA (2 eq) en 2 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (30 % de ACN en agua, 8 ml/min, gradiente de 1 % por min).

15

Rendimiento: 74 mg, 0,13 mmol, 58 %

IEN-EM: 577,4 [M+Na]⁺

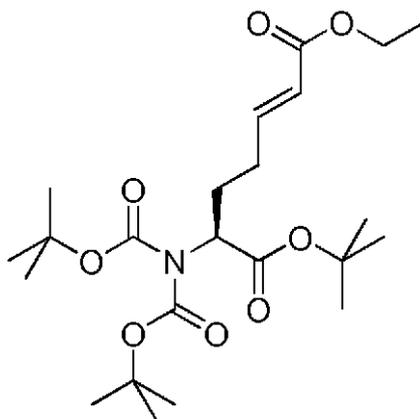
RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm] = 12,64 (a, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 7,89 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (dd, 1 H), 6,94 (dt, 1 H, J = 15,68; 6,83), 6,24 (t, 1 H), 5,86 (d, 1 H, J = 15,74), 4,69 (m, 3H), 4,21 (m, 1 H), 3,61 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,77 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 1,19 (m, 1 H), 0,86 (m, 6H)

20

4. Representación del compuesto ejemplificado (A58) (ZED1213)

(S,E)-7-terc-Butil 1-etil 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)hept-2-enodioato (ZED724)

25



Fórmula empírica: C₂₃H₃₉N₂O₈
Peso molecular: 457,56

Se añadieron 1,06 g de Boc₂Glu(H)OtBu (2,74 mmol) en 27 ml de benceno seco y en atmósfera de argón, se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de 1,00 g (etoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (2,74 mmol) en 13 ml de benceno. Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 25*6,0 cm, diclorometano/metanol 99,5:0,5).

30

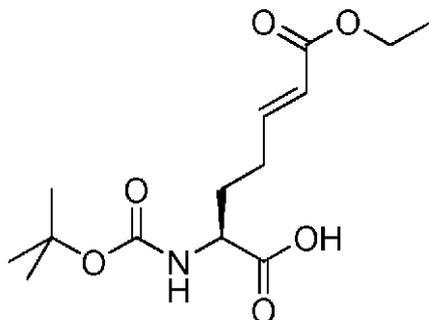
SC: recogida en fracciones de 50 ml, producto: Fracciones 17-55

Control DC: Diclorometano/metanol 99,5:0,5, R_f = 0,23

35

Rendimiento: 972 mg, 2,72 mmol, 78 %

IEN-EM: 480,3 [M+Na]⁺

Ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-etoxi-7-oxohept-5-enoico (ZED775)

5

Fórmula empírica: C₁₄H₂₃NO₆
Peso molecular: 301,34

Se disolvieron 972 mg de (S,E)-7-terc-butyl-1-metil 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)hept-2-enodioato (ZED724, 2,12 mmol) en 15 ml de diclorometano y a la solución se le añadieron 15 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó a alto vacío. El aceite obtenido se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

Para este propósito, el aceite se recogió en 30 ml de DMF y se mezcló con 361 µl de DIPEA. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se añadieron 502 mg de Boc-OSu (2,33 mmol, 1,1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 23*6,0 cm, diclorometano/metanol 9:1). Esto dio un aceite incoloro.

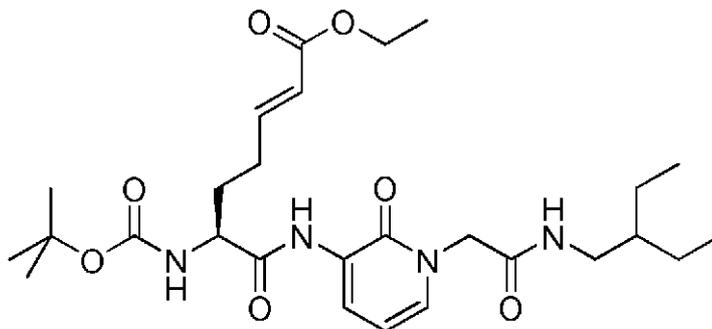
SC: recogida en fracciones de 50 ml, producto: Fracciones 35-80

Control DC: Diclorometano/metanol 9:1, R_f = 0,21

Rendimiento: 249 mg, 0,83 mmol, 39 %

IEN-EM: 302,2 [M+H]⁺

20

(S,E)-Etil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1105)

25

Fórmula empírica: C₂₇H₄₂N₄O₇
Peso molecular: 534,64

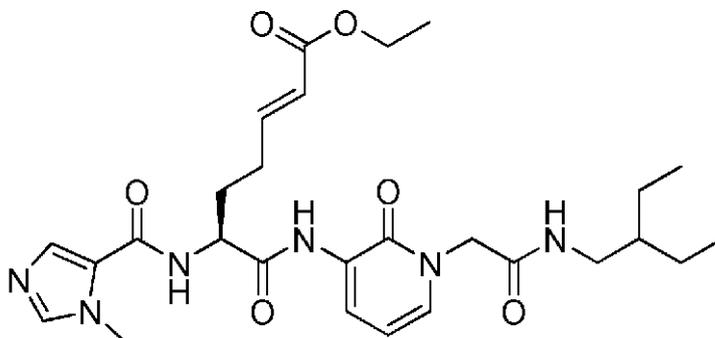
Se preparó una solución de 101 mg de 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutilo)acetamida (2a, 0,40 mmol) en 2,5 ml de DMF. Para esto, se añadió una solución de 121 mg de ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-etoxi-7-oxohept-5-enoico (ZED775, 0,40 mmol), 152 mg de HATU (0,40 mmol) y 136 µl de DIPEA (2 eq) a 2,5 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 horas y después se agitó a TA durante la noche antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo resultante se recogió en 75 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente tres veces con ácido cítrico al 10 %, solución de NaHCO₃ y solución de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad a alto vacío. Esto dio un gel que fue adecuado sin más purificación para su posterior procesamiento.

Rendimiento: 155 mg, 0,29 mmol, 73 %

IEN-EM: 535,3 [M+H]⁺

35

(S,E)-etil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A58) (ZED1213)



5

Fórmula empírica: C₂₇H₃₈N₆O₆
Peso molecular: 542,63

Se disolvieron 155 mg de (S,E)-metil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1223, 0,29 mmol) en una mezcla de 10 ml de diclorometano y 10 ml de TFA y se agitó durante 1 h a TA antes de que los componentes volátiles se eliminaran al vacío.

El aceite verdoso obtenido se secó a alto vacío y se disolvió en 2 ml de DMF. Se añadió una solución de 110 mg de HATU (0,29 mmol), 38 mg de ácido 1-1-metil H-imidazol-5-carboxílico (0,29 mmol) y 99 ml de DIPEA (2 eq) en 2 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (30 % de ACN en agua, 8 ml/min, gradiente de 1 % por min).

Rendimiento: 64 mg, 0,12 mmol, 41 %

IEN-EM: 543,4 [M+H]⁺

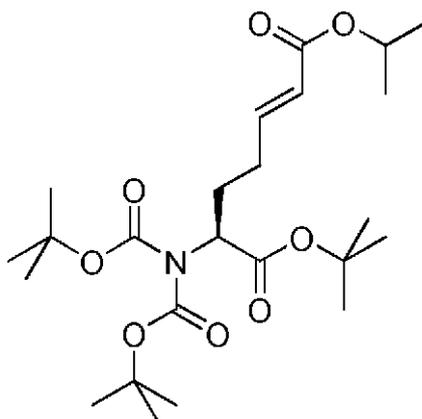
RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] = 9,47 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,92 (dt, 1H, J = 15,63; 6,83), 6,25 (t, 1H), 5,85 (d, 1H, J = 15,66), 4,73 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,08 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,27 (m, 5H), 1,19 (t, 3H), 0,83 (t, 6H)

20

5. Representación del compuesto ejemplificado (A6) (ZED1029)

(S,E)-7-terc-butil 1-isopropil 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)hept-2-enodioato (ZED855)

25



Fórmula empírica: C₂₄H₄₁N₂O₈
Peso molecular: 471,58

Se añadieron 951 mg de Boc-Glu₂(H)OtBu (2,45 mmol) en 20 ml de benceno seco y se añadió gota a gota, en atmósfera de argón, a temperatura ambiente una solución de 889 mg (Isopropoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (2,45 mmol) en 10 ml de benceno. Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 39*3,2 cm, diclorometano/metanol 99,5:0,5).

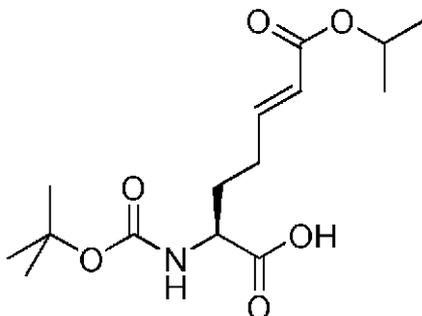
SC: recogida en fracciones de 50 ml, producto: Fracciones 9-20

Control DC: Diclorometano/metanol 99,5:0,5, R_f = 0,32

Rendimiento: 961 mg, 2,04 mmol, 83 %

IEN-EM: 472,3 [M+H]⁺

35

(S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-isopropoxi-7-oxohept-5-enoico (ZED902)Fórmula empírica: C₁₅H₂₅NO₆

Peso molecular: 315,36

5

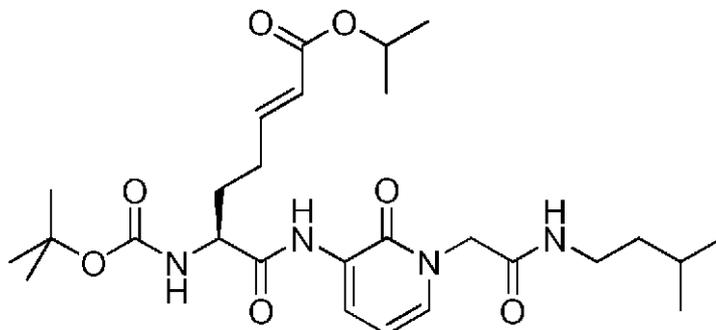
Se disolvieron 518 mg de (S,E)-7-terc-butil-1-isopropil 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)hept-2-enodioato (ZED855, 1,10 mmol) en 10 ml de diclorometano y a la solución se le añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó a alto vacío. El aceite obtenido se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

10

Para ello, el aceite se recogió en 2,5 ml de DMF, y se mezcló con 185 ml DIPEA. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se añadieron 259 mg de Boc-OSu (1,21 mmol, 1,1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en 75 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces con ácido cítrico al 10 % y una vez con solución saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (40 % de ACN en agua, 8 ml/min, gradiente de 1 % por min).

15

Rendimiento: 267 mg, 0,85 mmol, 77 %

IEN-EM: 316,2 [M+H]⁺**(S,E)-Isopropil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1024)**Fórmula empírica: C₂₇H₄₂N₄O₇

Peso molecular: 534,64

25

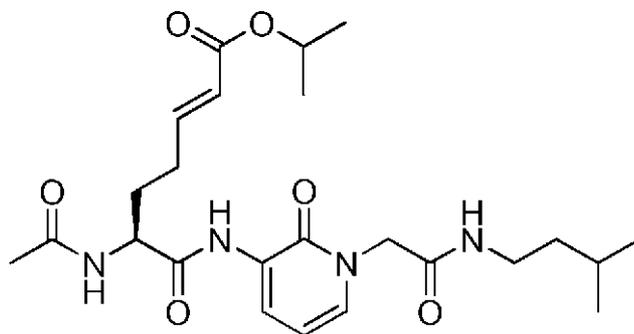
Se preparó una solución de 214 mg de 2-(3-Amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-isopentilacetamida (ZED1022, 0,90 mmol) en 10 ml de DMF. Para este propósito, se añadió una solución de 284 mg de ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-isopropoxi-7-oxohept-5-enoico (ZED902, 0,90 mmol), 342 mg de HATU (0,90 mmol) y 306 µl de DIPEA (2 eq) a 10 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2,5 h, así como a temperatura ambiente durante la noche antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo obtenido se recogió en 75 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente tres veces con ácido cítrico al 10 %, solución de NaHCO₃ y solución de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (50 % de ACN en agua, 8 ml/min, gradiente 1 % por min).

30

35

Rendimiento: 295 mg, 0,55 mmol, 61 %

IEN-EM: 535,4 [M+H]⁺

(S,E)-Isopropil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-hept-2-enoato (A6) (ZED1029)

5

Fórmula empírica: C₂₄H₃₆N₄O₆
 Peso molecular: 476,57

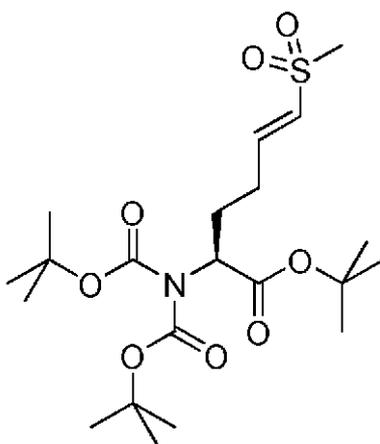
Se disolvieron 171 mg de (S,E)-isopropil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1024, 0,32 mmol) en una mezcla de 5 ml de diclorometano y 5 ml de TFA y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, antes de que los constituyentes volátiles se eliminaran al vacío. El aceite resultante se secó a alto vacío, se disolvió en 10 ml de DMF y se añadieron 113 µl de DIPEA (2,42 mmol) y 36 µl de ácido acético. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (40 % de ACN en agua, 8 ml/min, gradiente de 1 % por min).

Rendimiento: 111 mg, 0,23 mmol, 73 %

IEN-EM: 477,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ[ppm] = 8,96 (s, 1 H), 8,41 (dd, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,88 (dt, 1 H, J = 15,64; 6,86), 6,79 (s, 1 H), 6,33 (t, 1 H), 5,80 (d, 1 H, J = 15,66), 5,17 (s, 1 H), 5,01 (m, 1 H), 4,58 (m, 2H), 4,41 (s, 1 H), 3,24 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,09 (m, 1 H), 1,86 (s, 3H), 1,83 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,37 (m, 2H), 1,24 (d, 6H), 0,88 (d, 6H)

20

6. Representación del compuesto ejemplificado (A77) (ZED1393)**(S,E)-terc-butil 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-(metilsulfonil)hex-5-enoato (ZED865)**

25

Fórmula empírica: C₂₁H₃₇N₂O₈S
 Peso molecular: 463,59

Se pusieron 10 mg de NaH (60 %, 0,26 mmol) en atmósfera de argón. Se añadió una solución de 59 mg de metilsulfonilmetilfosfonato de dietilo (0,26 mmol) en 3 ml de DMF y se agitó a TA hasta que finalizó la formación de gas. Se añadió gota a gota una solución de 100 mg de Boc-Glu₂(H)OtBu (0,26 mmol) en 0,5 ml de DMF y se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 29*2,3 cm, diclorometano/metanol 99:1).

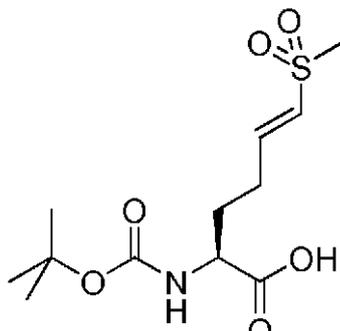
SC: recogida en fracciones de 50 ml, producto: Fracciones 6-9

Control DC: Diclorometano/metanol 99:1, R_f = 0,29

Rendimiento: 89 mg, 0,19 mmol, 74 %

IEN-EM: 464,2 [M+H]⁺

35

Ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(metilsulfonil)hex-5-enoico (ZED1021)

Fórmula empírica: C₁₂H₂₁NO₆S
Peso molecular: 307,36

5

Se disolvieron 356 mg de (S,E)-terc-butil 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-(metilsulfonil)hex-5-enoato (ZED865, 0,77 mmol) en 10 ml de diclorometano y a la solución se le añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo de color verdoso se secó a alto vacío. El aceite obtenido se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

10

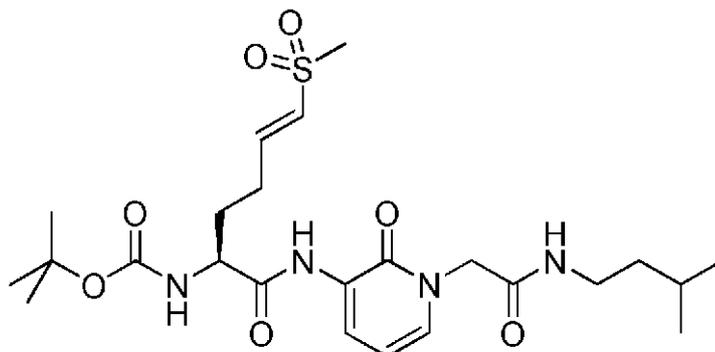
Para ello, el aceite se recogió en 5 ml de DMF y se mezcló con 131 µl de DIPEA. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se añadieron 182 mg de Boc-OSu (0,85 µmol, 1,1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (5 % de ACN en agua, 8 ml/min, gradiente de 1 % por min).

15

Rendimiento: 148 mg, 0,48 mmol, 63 %
IEN-EM: 308,1 [M+H]⁺

(S,E)-terc-Butil 1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilsulfonil)-1-oxohex-5-en-2-ilcarbamato (ZED1025)

20



Fórmula empírica: C₂₄H₃₈N₄O₇S
Peso molecular: 526,65

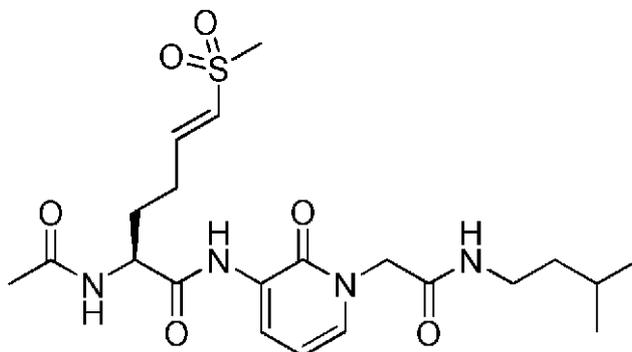
25

Se puso una solución de 160 mg de terc-butil 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-isopentilacetamida (ZED1022, 0,69 mmol) en 5 ml de DMF. Para este fin, se añadió una solución de 212 mg de ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(metilsulfonil)-hex-5-enoico (ZED1021, 0,69 mmol), 260 mg de HATU (0,69 mmol) y 234 µl de DIPEA (2 eq) en 5 ml de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2,5 h y también a temperatura ambiente durante la noche antes de que el disolvente se eliminara al vacío. El residuo obtenido se recogió en 75 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente tres veces con ácido cítrico al 10 %, solución saturada de NaHCO₃ y solución de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se procesó adicionalmente sin purificación.

30

Rendimiento: 251 mg, 0,48 mmol, 69 %
IEN-EM: 527,3 [M+H]⁺

35

(S,E)-2-acetamido-N-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(metilsulfonil)hex-5-enamida (A77) (ZED1393)Fórmula empírica: C₂₁H₃₂N₄O₆S

Peso molecular: 468,57

5

Se disolvieron 251 mg de (S,E)-terc-butyl 1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(metilsulfonil)-1-oxohex-5-en-2-ilcarbamato (ZED1025, 0,48 mmol) en una mezcla de 10 ml de diclorometano y 10 ml de TFA y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, antes de que los constituyentes volátiles se eliminaran al vacío. El aceite resultante se secó a alto vacío, se disolvió en 10 ml de DMF y se añadieron 163 μ l de DIPEA (2,42 mmol) y 54 μ l de ácido acético anhidro. Mediante la adición sucesiva de DIPEA el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (30 % de ACN en agua, 8 ml/min, gradiente de 1 % por min).

10

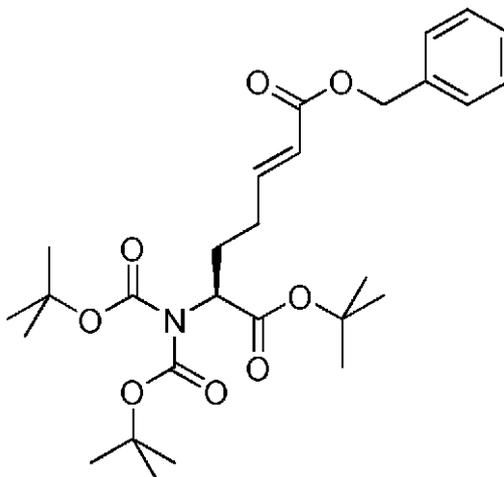
Rendimiento: 130 mg, 0,28 mmol, 58 %

15

IEN-EM: 469,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 8,98 (s, 1 H), 8,41 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,86 (dt, 1 H, J = 15,63; 6,89), 6,80 (s, 1 H), 6,33 (t, 1 H), 5,78 (d, 1 H, J = 15,67), 5,11 (s, 1 H), 4,56 (m, 2H), 4,43 (s, 1 H), 3,27 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,09 (m, 1 H), 1,87 (s, 3H), 1,84 (m, 1 H), 1,58 (m, 1 H), 1,33 (m, 2H), 0,87 (d, 6H)

20

7. Representación del compuesto ejemplificado (A78) (ZED1397)**(S,E)-1-Bencil 7-terc-butyl 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)hept-2-enodioato (ZED818)**Fórmula empírica: C₂₈H₄₁NO₈

Peso molecular: 519,63

25

A 100 mg de Boc₂-Glu (H) OtBu (0,26 mmol) en 3 ml de benzol seco en atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadieron gota a gota una solución de 109 mg de bencilo (trifenilfosforanilideno), acetato de etilo (0,26 mmol) en 2 ml de benzol. Después de agitar durante la noche, el disolvente se elimina al vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (columna: 28*2,3 cm, diclorometano/metanol 99:1).

30

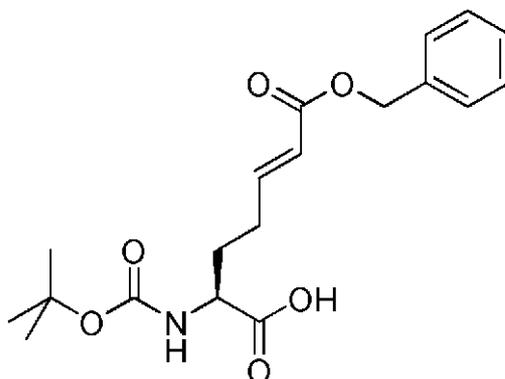
SC: recogida en fracciones de 50 ml, producto: Fracciones 7-9

Control DC: Diclorometano/metanol 99:1, R_f = 0,30

Rendimiento: 94 mg, 0,18 mmol, 70 %

35

IEN-EM: 520,2 [M+H]⁺

Acido (S,E)-7-(benciloxi)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-oxohept-5-enoico (ZED1394)

Fórmula empírica: C₁₉H₂₅NO₆
Peso molecular: 363,40

5

Se disuelven 94 mg de (S,E)-1-bencil 7-terc-butyl-6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)hept-2-enodioato (ZED818, 0,18 mmol) en 2 ml de diclorometano y a la solución se añaden 2 ml de ácido trifluoroacético. Se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se seca a alto vacío. El aceite obtenido se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

10

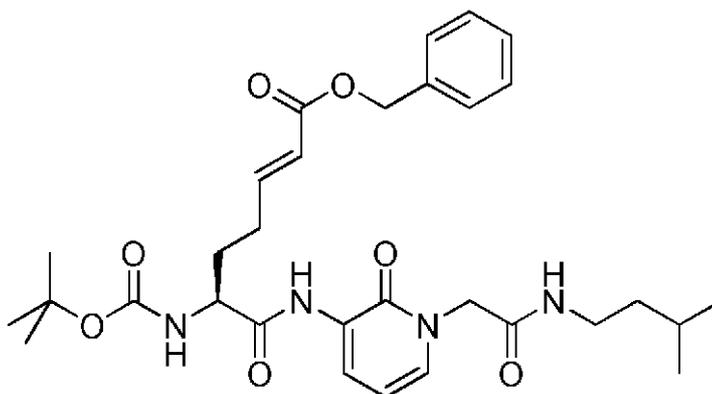
Para ello, el aceite se recoge en 2 ml de DMF, y se mezcla con 61 µl DIPEA (2 eq). Por sucesiva adición de DIPEA el valor de pH se ajusta a aproximadamente 7. Se añaden 43 mg de Boc-OSu (0,20 mmol, 1,1 eq) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa (35 % ACN en agua, 8 ml/min, gradiente de 1 % por min).

15

Rendimiento: 60 mg, 0,16 mmol, 91 %
IEN-EM: 364,1 [M+H]⁺

(S,E)-Bencil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il-amino)-7-oxohept-2-enoato (ZED1396)

20



Fórmula empírica: C₃₁H₄₂N₄O₇
Peso molecular: 582,69

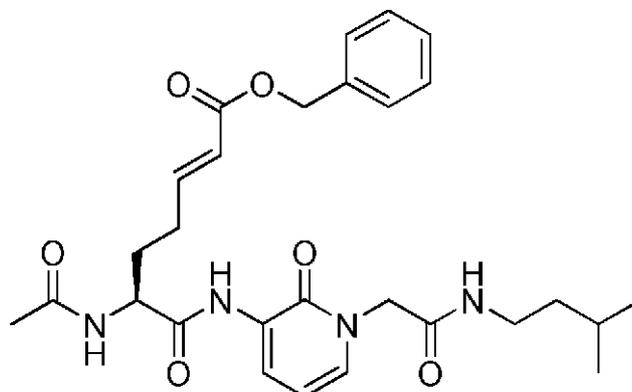
25

Se preparó una solución de 38 mg de 2-(3-amino-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-iso-pentilacetamida (ZED1022, 0,16 mmol) en 2 ml de DMF. Para esto, se añade una solución de 60 mg de (S,E)-7-(benciloxi)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-7-oxohept-5-enoico (ZED1394, 0,16 mmol), 61 mg HATU (0,16 mmol) y 54 µl de DIPEA (2 eq) a 2 ml de DMF. Por sucesiva adición de DIPEA el valor de pH se ajusta a aproximadamente 7. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h, así como a temperatura ambiente durante la noche, antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo resultante se recoge en 40 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente tres veces cada una con ácido cítrico al 10 %, solución de NaHCO₃ y solución de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad al vacío. El residuo se procesa adicionalmente sin purificación.

30

Rendimiento: 86 mg, 0,15 mmol, 92 %
IEN-EM: 583,3 [M+H]⁺

35

(S,E)-Bencil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-7-oxo-hept-2-enoato A78 (ZED1397)

5

Fórmula empírica: C₂₈H₃₆N₄O₆
 Peso molecular: 524,61

Se disolvieron 86 mg de (S,E)-bencil 6-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de metilo (ZED1396, 0,15 mmol) en una mezcla de 3 ml de diclorometano y 3 ml de TFA y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, antes de que los constituyentes volátiles se eliminasen al vacío. El aceite resultante se seca a alto vacío, se disuelve en 4 ml de DMF y se añaden 51 µl de DIPEA (2,42 mmol) y 14 ml de ácido acético. Por sucesiva adición de DIPEA el valor de pH se ajusta a aproximadamente 7. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (ACN al 35 % en agua, 8 ml/min, gradiente de 1 % por min).

15 Rendimiento: 49 mg, 0,09 mmol, 62 %

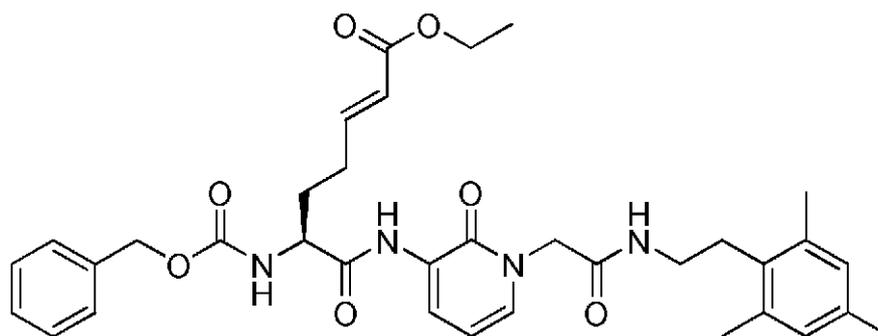
IEN-EM: 525,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ[ppm] = 8,96 (s, 1 H), 8,39 (dd, 1 H), 7,37 (m, 5 H), 7,10 (dd, 1 H), 6,87 (dt, 1 H, J = 15,64; 6,85), 6,80 (s, 1 H), 6,32 (t, 1 H), 5,80 (d, 1 H, J = 15,68), 5,14 (s, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 4,58 (m, 2 H), 4,40 (s, 1 H), 3,27 (m, 2 H), 2,31 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 1,85 (s, 3 H), 1,82 (m, 1 H), 1,57 (m, 1 H), 1,32 (m, 2 H), 0,87 (d, 6 H)

20

8. Ejemplos de realización de los compuestos de la invención**(S,E)-etil 6-(Benciloxicarbonilamino)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2,4,6-trimetilphenetilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A1)**

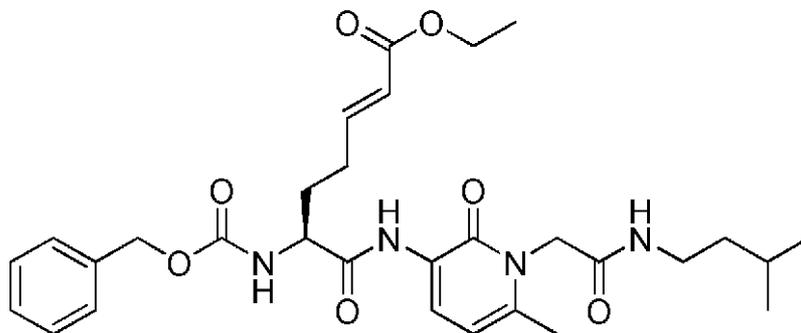
25



Fórmula empírica: C₃₅H₄₂N₄O₇
 Peso molecular: 630,73

30 IEN-EM: 583,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-(Benciloxycarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A2)



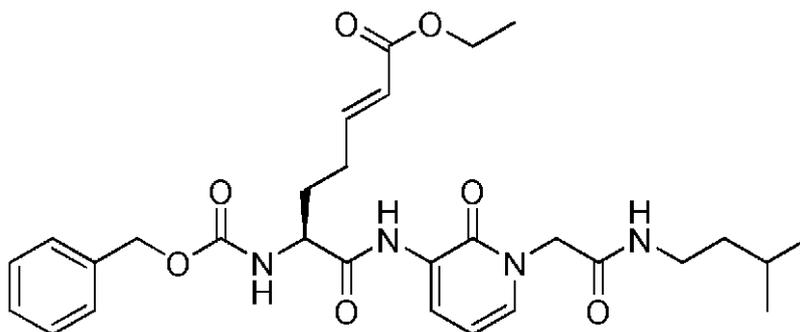
5

Fórmula empírica: C₃₀H₄₀N₄O₇
Peso molecular: 568,66

IEN-EM: 569,3 [M+H]⁺

10

(S,E)-etil 6-(Benciloxycarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A3)



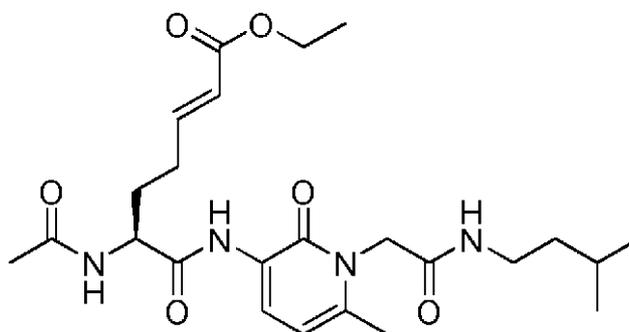
15

Fórmula empírica: C₂₉H₃₈N₄O₇
Peso molecular: 554,63

IEN-EM: 555,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A4)

20



Fórmula empírica: C₂₄H₃₆N₄O₆
Peso molecular: 476,57

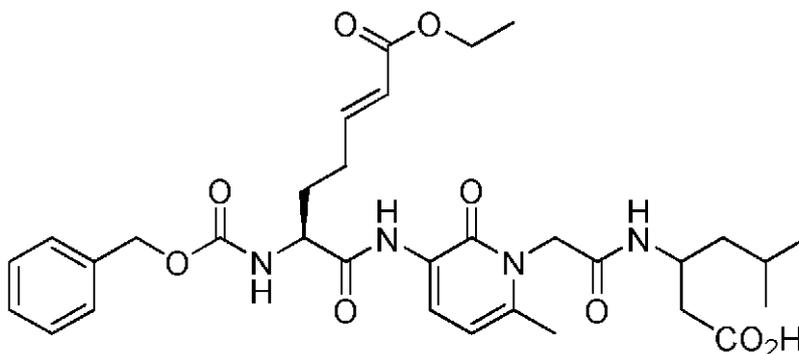
25

IEN-EM: 555,3 [M+H]⁺
500-MHz-RMN ¹H-cosy (DMSO_{d6}): δ[ppm] = 8,19 (d, 1 H, H-3), 7,88 (d, 1 H, H-6), 7,47 (d, 1H, H-14), 7,37-7,31 (m, 5H, Aril-H), 6,87 (dt, 1H, H-10, J_{10/9} = 6,6 Hz, J_{11/10} = 15,4 Hz), 5,81 (d, 1 H, H-11, J_{11/10} = 15,4 Hz), 5,02 (s, 2H, Bencil-CH₂), 4,37 -4,28 (m, 2H, H-5, H-4), 4,28-4,20 (m, 1 H, H-2), 4,10 (q, 2H, H-12_a, H-12_b), 4,08-4,00 (m, 1 H, H-7), 3,73-3,67 (m, 1 H, H-4_{ca}), 3,61 (s, 3H, OMe), 3,60-3,52 (m, 1 H, H-4_{cb}), 2,27-2,15 (m, 2H, H-9_a, H-9_b), 2,10-2,00 (m, 1H, H-4_{a1}), 2,00-1,90 (m, 2H, H-4_{b1}, Metin-H(Val)), 1,88-1,78 (m, 3H, H-4_{a2}, H-4_{b2}), 1,78-1,65 (m, 2H, H-8_a,

30

Metin-H (Leu)), 1,65-1,60 (m, 1 H, H-8_b), 1,58-1,50 (m, 1 H, CH_{2a}-Leu), 1,50-1,43 (m, 1 H, CH_{2b}-Leu), 1,22 (t, 3H, CH₃-16), 0,89 (dd, 6H, 2xCH₃-Val), 0,84 (dd, 6H, 2xCH₃-Leu)

5 **Ácido 3-(2-(3-((S,E)-2-(Benciloxycarbonilamino)-7-etoxi-7-oxohept-5-enamido)-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-5-metilhexanoico (A5)**



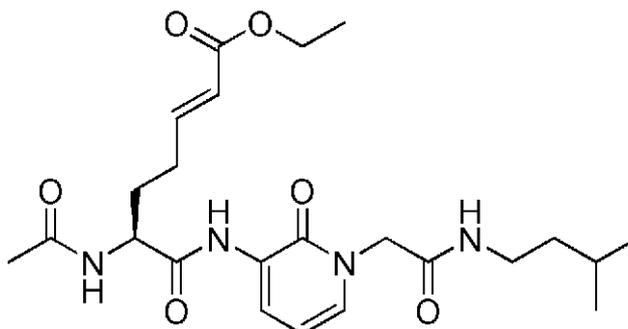
Fórmula empírica: C₃₂H₄₂N₄O₉
Peso molecular: 626,70

10

IEN-EM: 627,3 [M+H]⁺

15 **(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A7)**

15



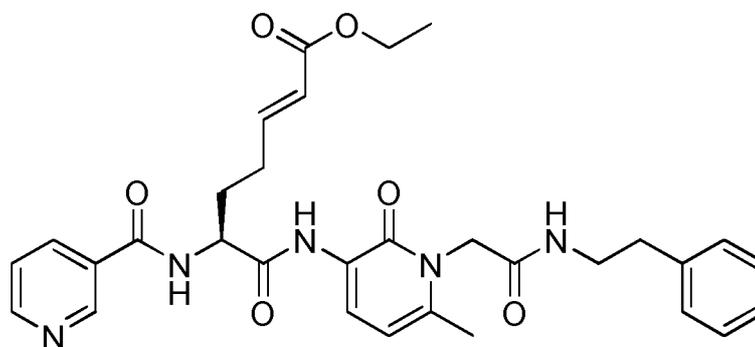
Fórmula empírica: C₂₃H₃₄N₄O₆
Peso molecular: 462,54

20

IEN-EM: 463,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 7-(6-metil-2-oxo-1-(2-oxo-2-(feniletamino)etil)-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato (A8)

25



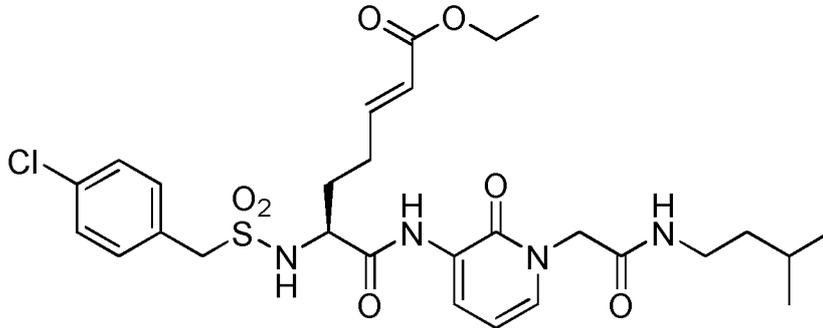
Fórmula empírica: C₃₁H₃₅N₅O₆;

Peso molecular: 573,64

IEN-EM: 574,4 [M+H]⁺

30

(S,E)-etil 6-((4-clorofenil)metilsulfonamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A9)



5

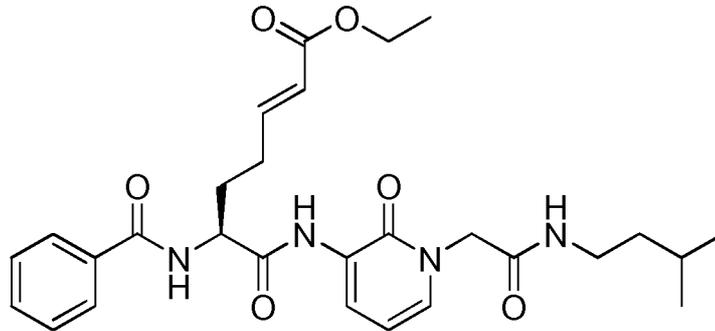
Fórmula empírica: C₂₈H₃₇CIN₄O₇S;

Peso molecular: 609,13

IEN-EM: 609,2 [M+H]⁺

10

(S,E)-etil 6-benzamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A10)



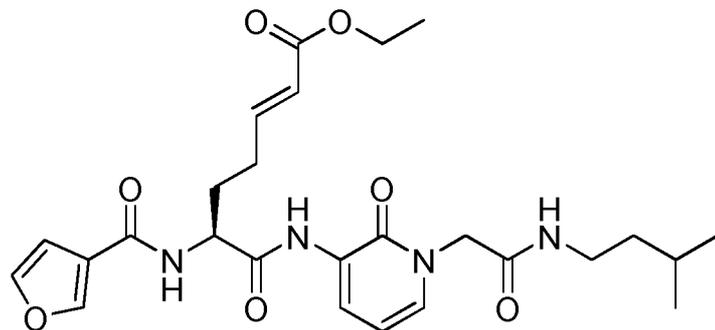
Fórmula empírica: C₂₈H₃₆N₄O₆;

Peso molecular: 524,61

15

IEN-EM: 525,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-(furan-3-carboxamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A11)



20

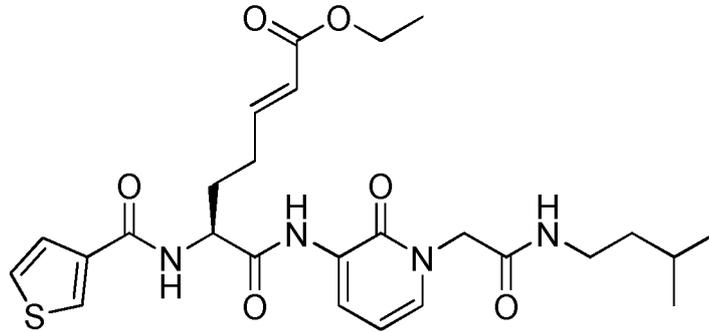
Fórmula empírica: C₂₆H₃₄N₄O₇;

Peso molecular: 514,57

IEN-EM: 515,2 [M+H]⁺

25

(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(tiofeno-3-carboxamido)hept-2-enoato (A12)



5

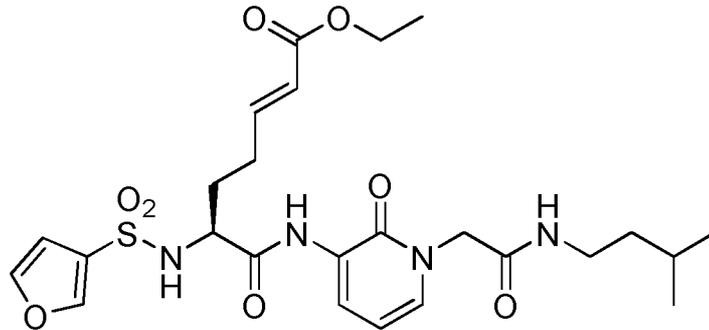
Fórmula empírica: C₂₆H₃₄N₄O₆S;

Peso molecular: 530,65

IEN-EM: 531,2 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-(furan-3-sulfonamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A13)

10



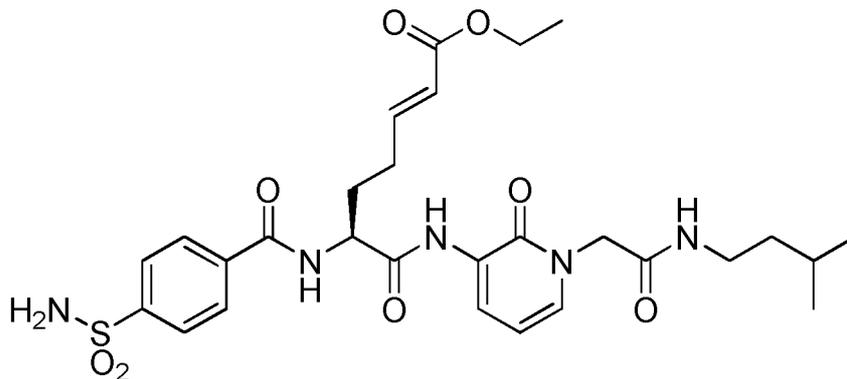
Fórmula empírica: C₂₅H₃₄N₄O₈S;

Peso molecular: 550,62

15

IEN-EM: 551,2 [M+H]⁺

(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(4-sulfamoil-benzamido)hept-2-enoato (A14)



20

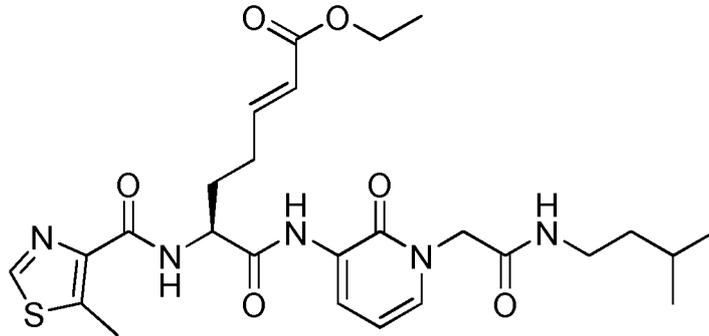
Fórmula empírica: C₂₈H₃₇N₅O₈S;

Peso molecular: 603,69

IEN-EM: 604,3 [M+H]⁺

25

(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-metiltiazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A15)



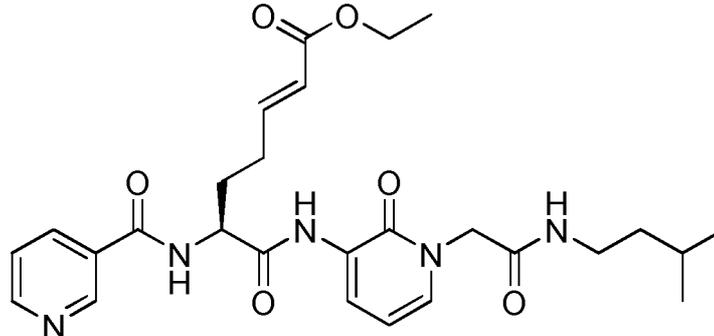
5

Fórmula empírica: C₂₆H₃₅N₅O₆S;

Peso molecular: 545,65

IEN-EM: 546,2 [M+H]⁺

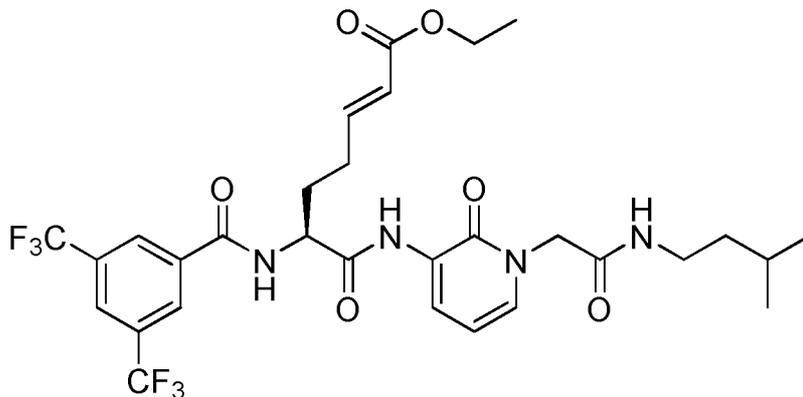
10 (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxo-hept-2-enoato (A16)



15

IEN-EM: 526,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-(3,5-bis(trifluorometil)benzamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A17)



20

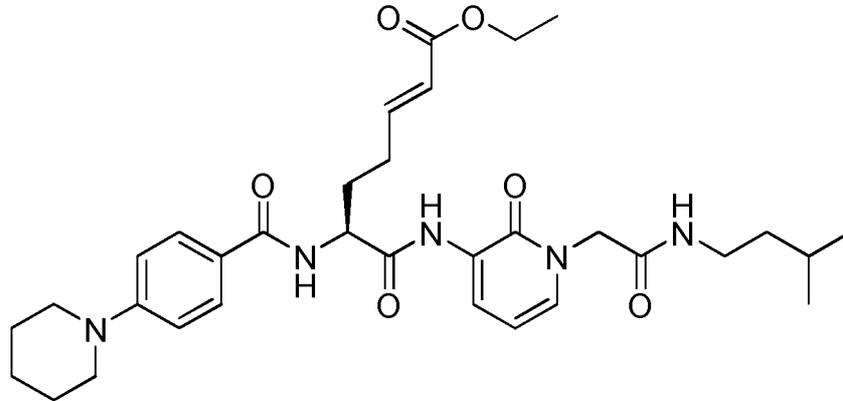
Fórmula empírica: C₃₀H₃₄F₆N₄O₆

Peso molecular: 660,60

25 IEN-EM: 661,3 [M+H]⁺

25

(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(4-(piperidin-1-il)benzamido)hept-2-enoato (A18)



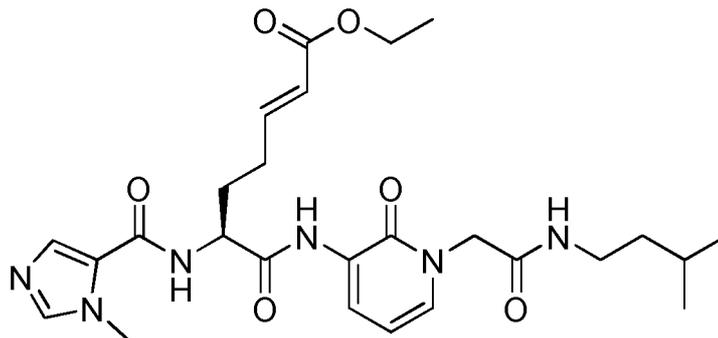
5

Fórmula empírica: C₃₃H₄₅N₅O₆
Peso molecular: 607,74

IEN-EM: 608,3 [M+H]⁺

10

(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A19)



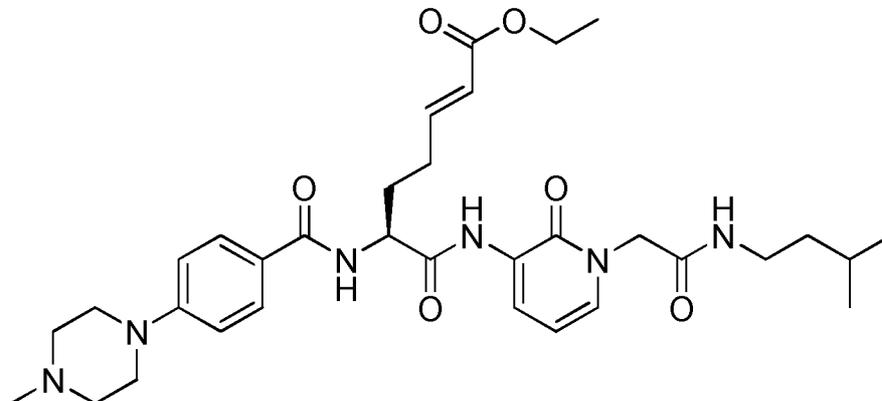
15

Fórmula empírica: C₂₆H₃₆N₆O₆; Peso molecular: 528,60

IEN-EM: 529,3 [M+H]⁺

20

(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamido)-7-oxohept-2-enoato (A20)

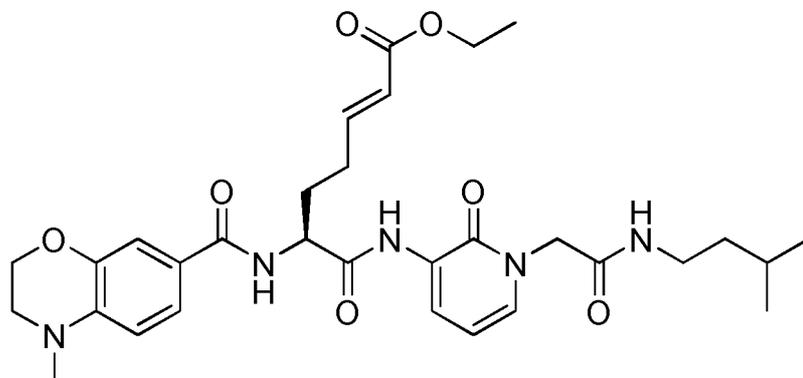


25

Fórmula empírica: C₃₃H₄₆N₆O₆; Peso molecular: 622,75

IEN-EM: 623,4 [M+H]⁺

(S,E)-Etil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-1H-imidazol-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A21)



5

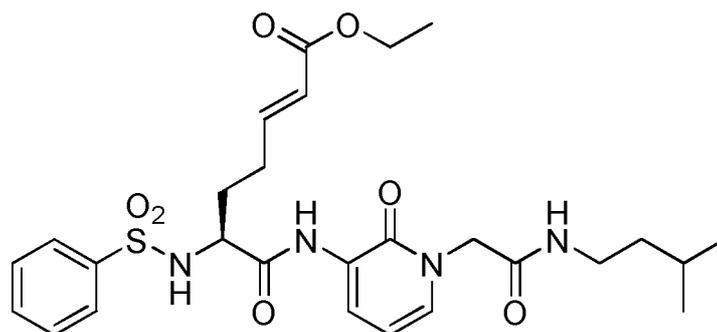
Fórmula empírica: C₃₁H₄₁N₅O₇;

Peso molecular: 595,69

IEN-EM: 596,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(fenilsulfonamido)hept-2-enoato (A22)

10

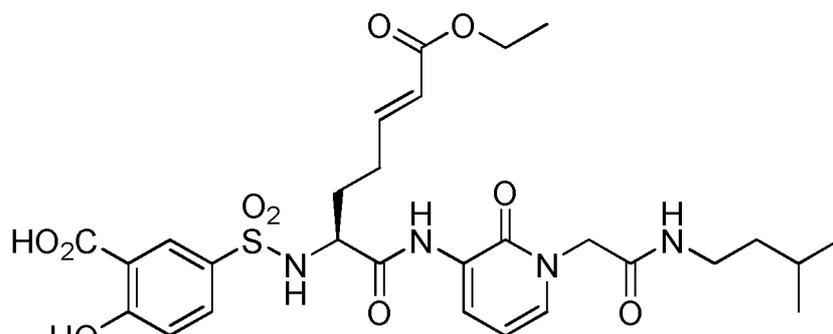


Fórmula empírica: C₂₇H₃₆N₄O₇S;

Peso molecular: 560,66

15 IEN-EM: 561,3 [M+H]⁺

Ácido (S,E)-5-(N-(7-etoxi-1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)sulfamoil)-2-hidroxibenzoico (A23)



20

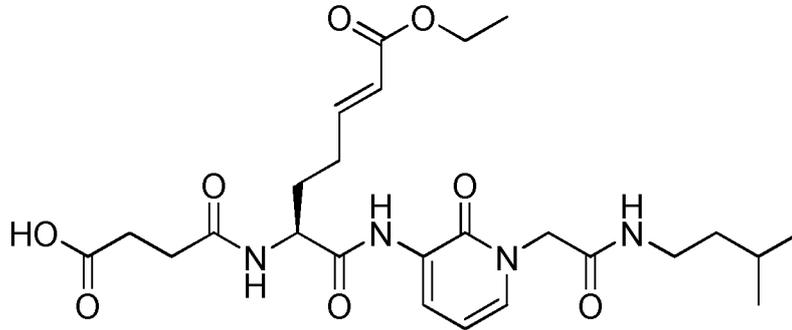
Fórmula empírica: C₂₈H₃₆N₄O₁₀S;

Peso molecular: 620,67

IEN-EM: 621,2 [M+H]⁺

25

Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A24)



5

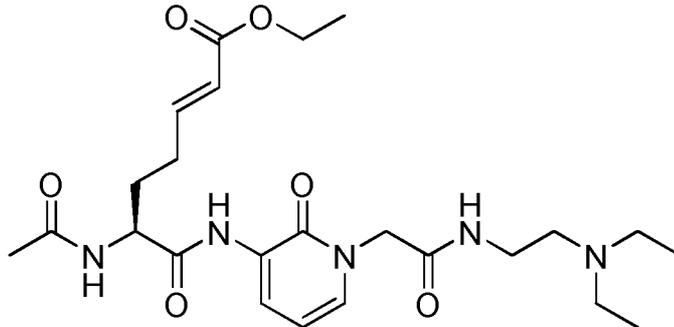
Fórmula empírica: C₂₅H₃₆N₄O₈;

Peso molecular: 520,58

IEN-EM: 521,2 [M+H]⁺

10

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-(dietilamino)etilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A25)



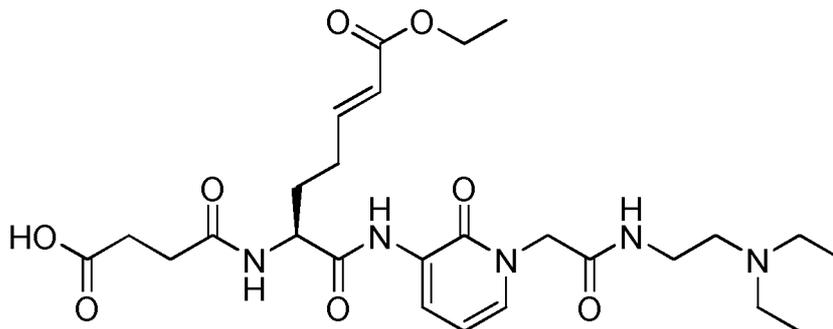
Fórmula empírica: C₂₄H₃₇N₅O₆;

Peso molecular: 491,58

15

IEN-EM: 492,3 [M+H]⁺

Ácido (S,E)-4-(1-(1-(2-(2-(Dietilamino)etilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-etoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A26)



20

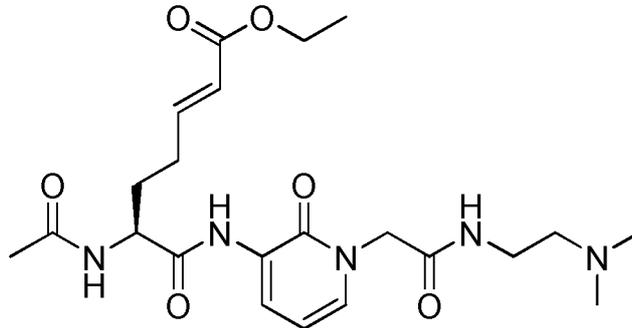
Fórmula empírica: C₂₆H₃₉N₅O₈;

Peso molecular: 549,62

IEN-EM: 550,3 [M+H]⁺

25

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A27)



5

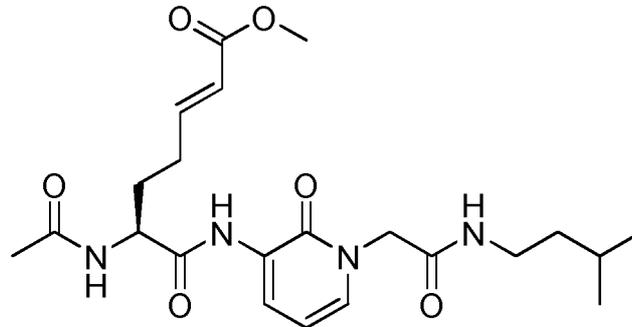
Fórmula empírica: C₂₂H₃₃N₅O₆;

Peso molecular: 463,53

IEN-EM: 464,2 [M+H]⁺

(S,E)-Metil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-7-oxo-hept-2-enoato (A28)

10



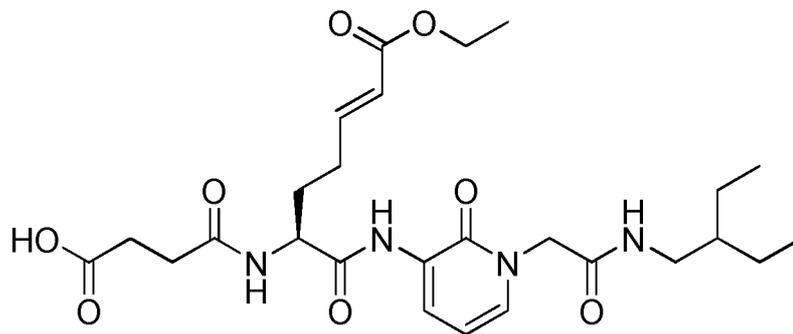
Fórmula empírica: C₂₂H₃₂N₄O₆;

Peso molecular: 448,51

IEN-EM: 449,2 [M+H]⁺

15

Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A30)



20

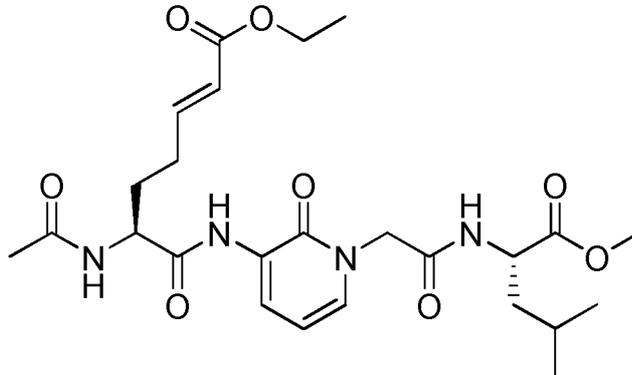
Fórmula empírica: C₂₆H₃₈N₄O₈;

Peso molecular: 534,60

IEN-EM: 535,3 [M+H]⁺

25

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((S)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A31)



5

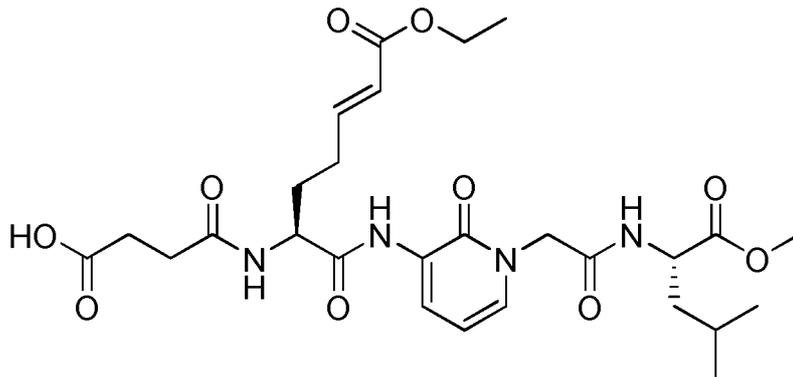
Fórmula empírica: C₂₅H₃₆N₄O₈;

Peso molecular: 520,58

IEN-EM: 521,3 [M+H]⁺

Ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((S)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A32)

10



15

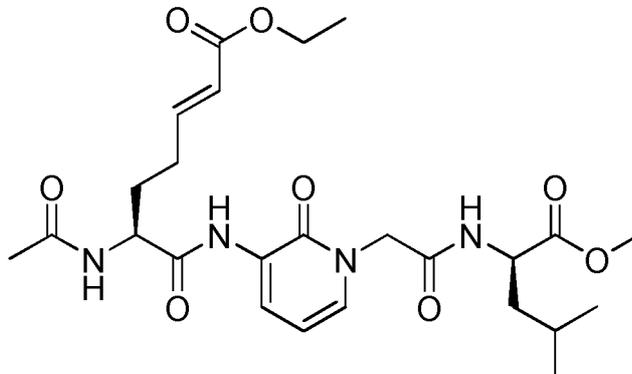
Fórmula empírica: C₂₇H₃₈N₄O₁₀

Peso molecular: 578,61

IEN-EM: 579,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((R)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A33)

20



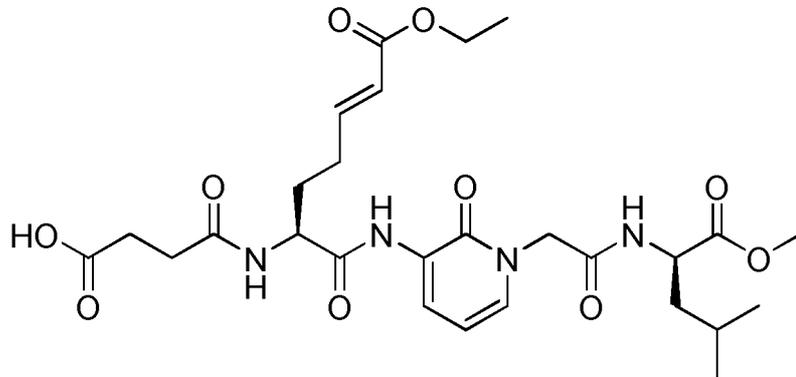
25

Fórmula empírica: C₂₅H₃₆N₄O₈

Peso molecular: 520,58

IEN-EM: 521,3 [M+H]⁺

Ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((R)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A34)



5

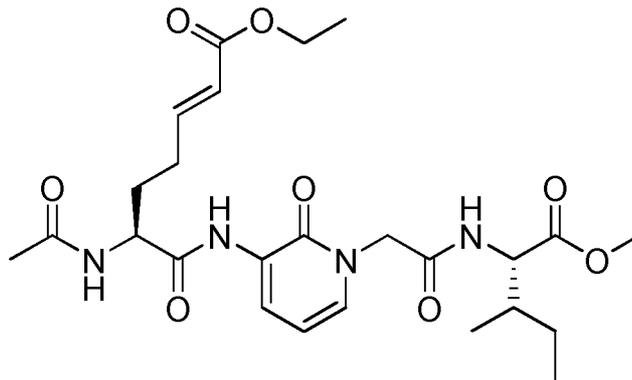
Fórmula empírica: C₂₇H₃₈N₄O₁₀;

Peso molecular: 578,61

IEN-EM: 579,3 [M+H]⁺

10

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((2S,3R)-1-metoxi-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A35)



Fórmula empírica: C₂₅H₃₆N₄O₈;

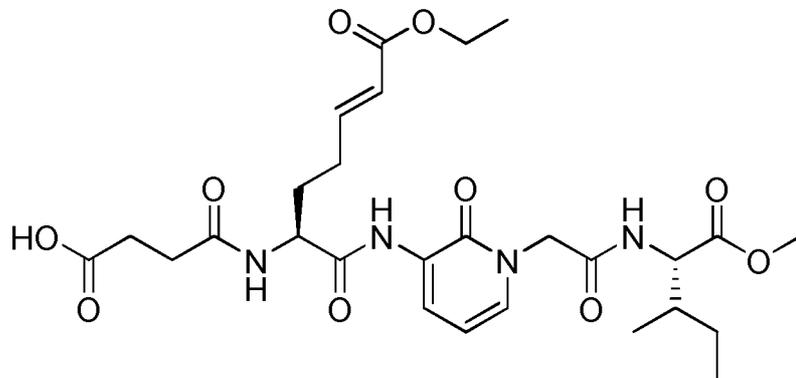
Peso molecular: 520,58

15

IEN-EM: 521,3 [M+H]⁺

Ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((2S,3R)-1-metoxi-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A36)

20



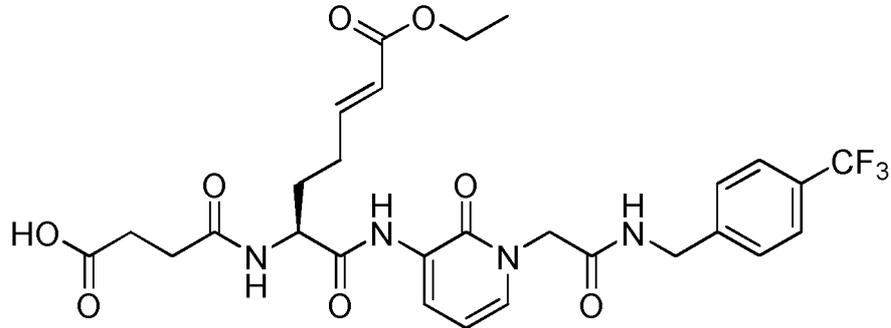
Fórmula empírica: C₂₇H₃₈N₄O₁₀;

Peso molecular: 578,61

25

IEN-EM: 579,3 [M+H]⁺

Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)bencilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il-amino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A37)



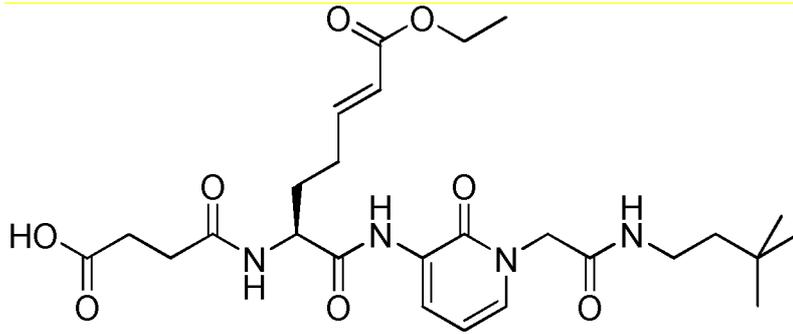
5

Fórmula empírica: C₂₈H₃₁F₃N₄O₈
Peso molecular: 608,56

IEN-EM: 609,2 [M+H]⁺

10

Ácido (S,E)-4-(1-(1-(2-(3,3-dimetilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-etoxi-1,7-dioxo-hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A38)



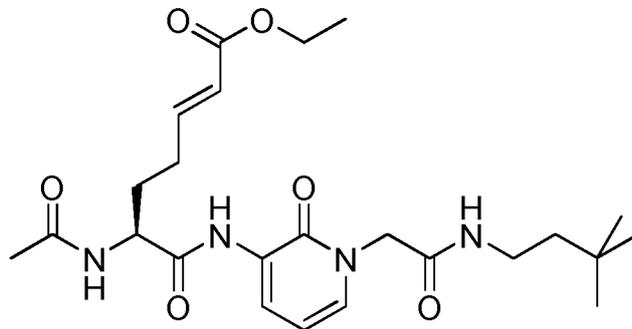
15

Fórmula empírica: C₂₆H₃₈N₄O₈
Peso molecular: 534,60

IEN-EM: 535,3 [M+H]⁺

20

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3,3-dimetilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A39)

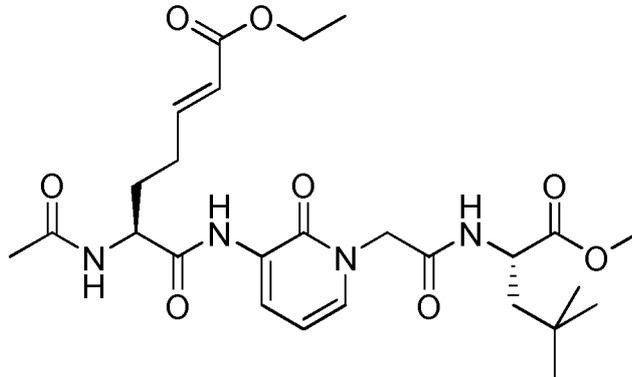


25

Fórmula empírica: C₂₄H₃₆N₄O₆; Peso molecular: 476,57

IEN-EM: 477,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((S)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A40)



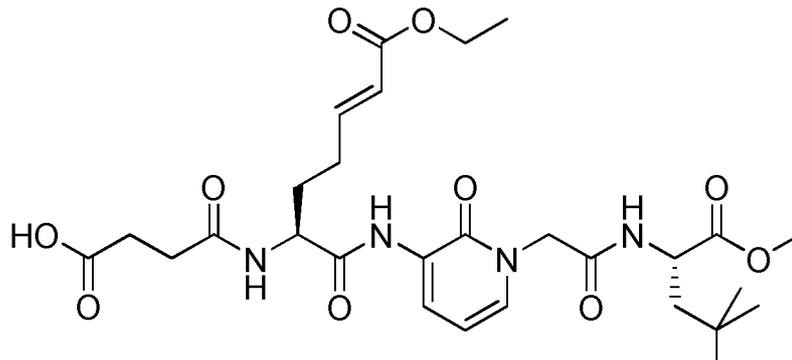
5

Fórmula empírica: C₂₆H₃₈N₄O₈;

Peso molecular: 534,60

IEN-EM: 535,3 [M+H]⁺

10 Ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((S)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A41)

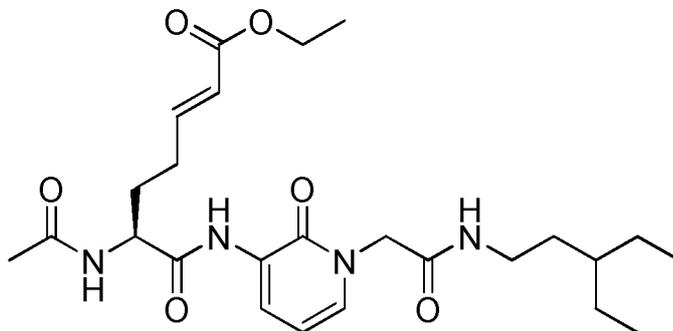


Fórmula empírica: C₂₈H₄₀N₄O₁₀;

Peso molecular: 592,64

15 IEN-EM: 593,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3-etilpentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-hept-2-enoato (A42)



20

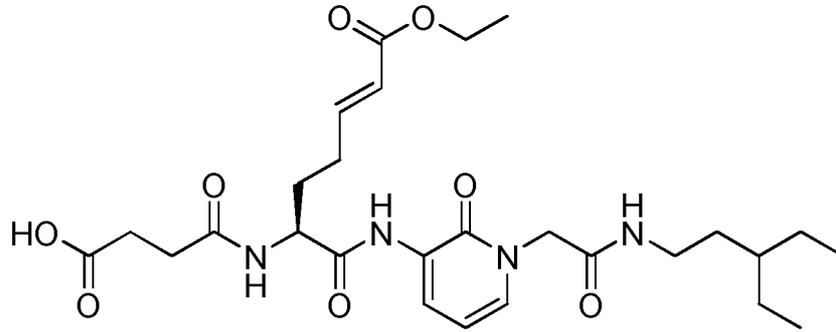
Fórmula empírica: C₂₅H₃₈N₄O₆;

Peso molecular: 490,59

IEN-EM: 491,3 [M+H]⁺

25

Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1-(1-(2-(3-etilpentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A43)



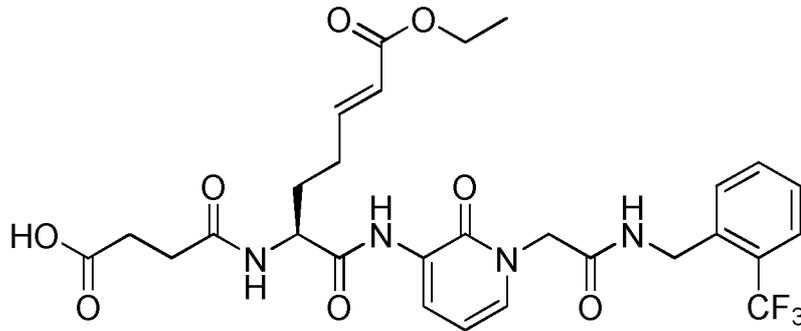
5

Fórmula empírica: C₂₇H₄₀N₄O₈;

Peso molecular: 548,63

IEN-EM: 549,3 [M+H]⁺

10 Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil)bencilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A44)



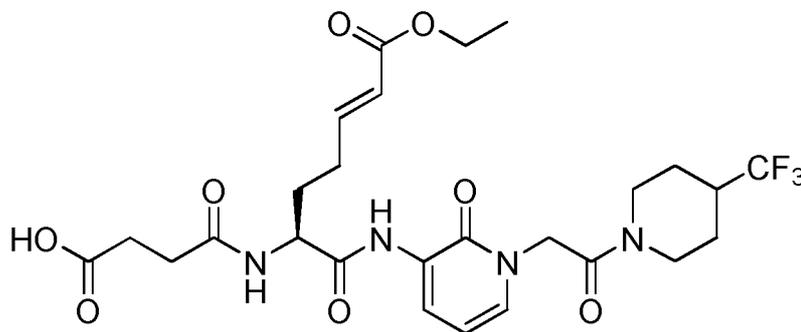
15

Fórmula empírica: C₂₈H₃₁F₃N₄O₈

Peso molecular: 608,56

IEN-EM: 609,2 [M+H]⁺

20 Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A45)



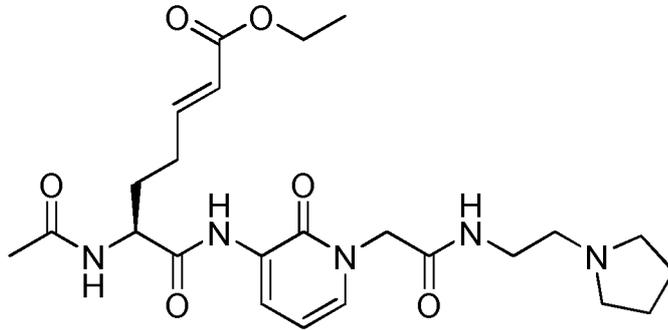
25

Fórmula empírica: C₂₆H₃₃N₄O₈

Peso molecular: 586,56

IEN-EM: 587,2 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-acetamido-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il-amino)hept-2-enoato (A46)

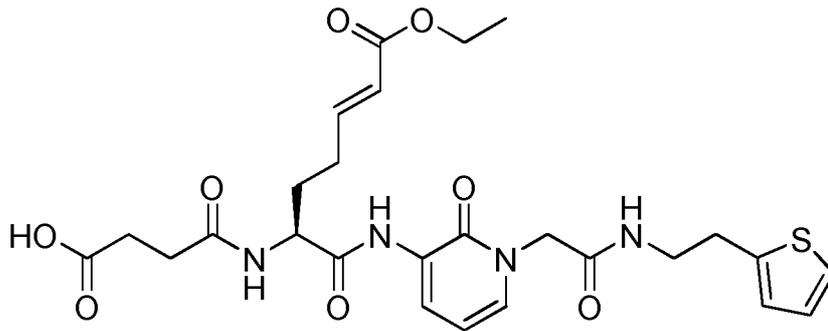


5

Fórmula empírica: C₂₄H₃₅N₅O₆
Peso molecular: 489,56

IEN-EM: 490,3 [M+H]⁺

10 **Ácido** (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(tiofen-2-il)etilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-il-amino)hept-5-en-2-il-amino)-4-oxobutanoico (A47)



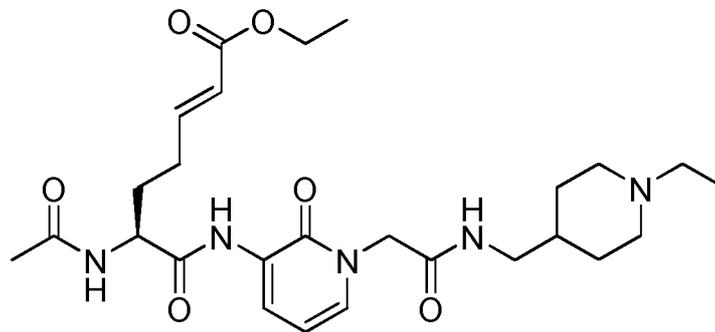
15

Fórmula empírica: C₂₆H₃₂N₄O₈S; Peso molecular: 560,62

IEN-EM: 561,2 [M+H]⁺

20 (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((1-etilpiperidin-4-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il-amino)-7-oxohept-2-enoato (A48)

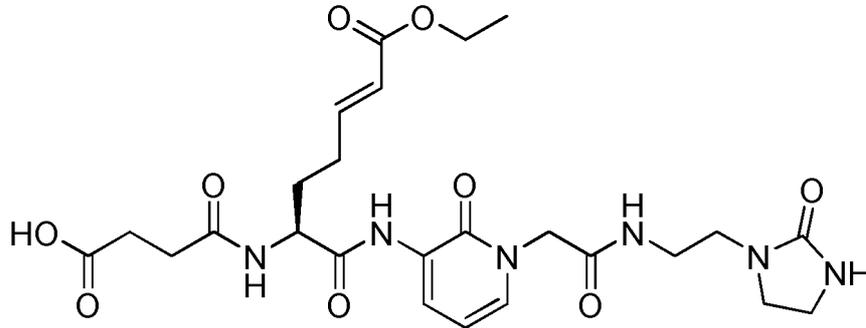
20



Fórmula empírica: C₂₆H₃₉N₅O₆; Peso molecular: 517,62

25 IEN-EM: 518,3 [M+H]⁺

Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A49)



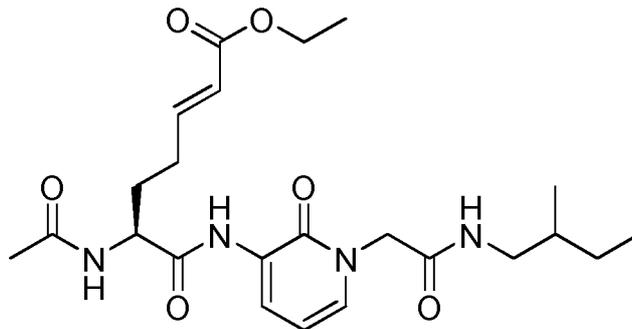
5

Fórmula empírica: C₂₅H₃₄N₆O₉
Peso molecular: 562,57

IEN-EM: 563,2 [M+H]⁺

10

(6S,E)-Etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-metilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-hept-2-enoato (A50)



Fórmula empírica: C₂₃H₃₄N₄O₆;

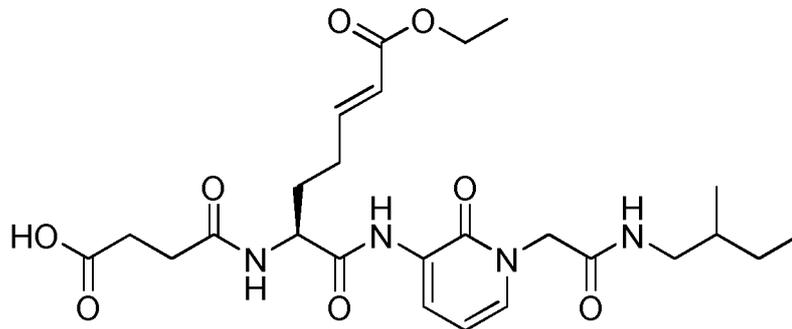
Peso molecular: 462,54

15

IEN-EM: 463,3 [M+H]⁺

20

Ácido 4-((2S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-(2-metilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxo-hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A51)



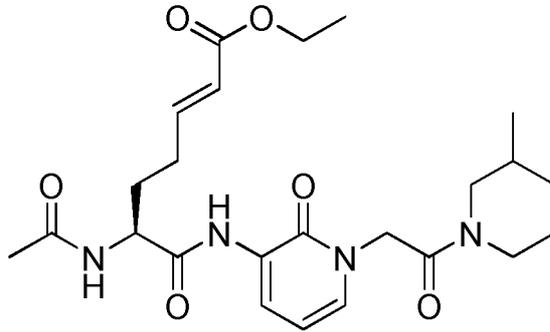
Fórmula empírica: C₂₅H₃₆N₄O₈;

Peso molecular: 520,58

25

IEN-EM: 521,3 [M+H]⁺

(6S,E)-Etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A52)



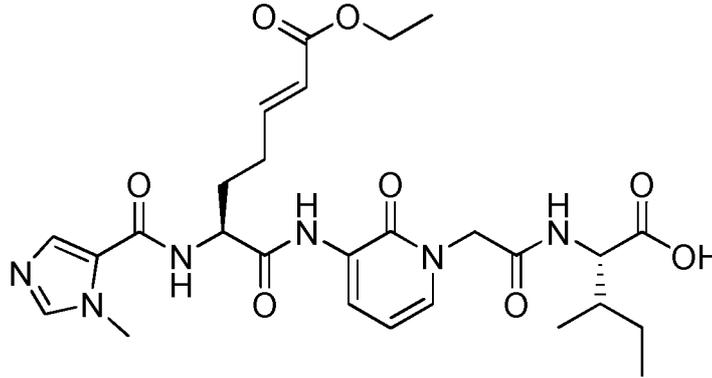
5

Fórmula empírica: C₂₄H₃₄N₄O₆;

Peso molecular: 474,55

IEN-EM: 475,3 [M+H]⁺

10 **Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-7-etoxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A53)**



15

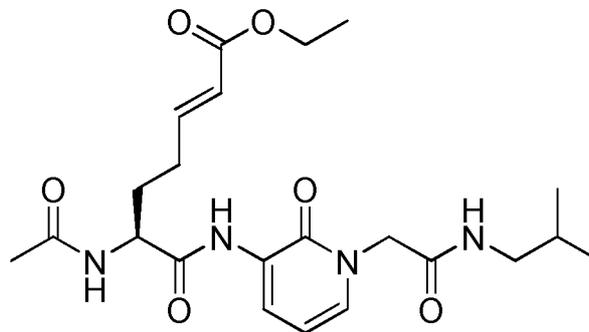
Fórmula empírica: C₂₇H₃₆N₆O₈

Peso molecular: 572,61

IEN-EM: 573,3 [M+H]⁺

20 **(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isobutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A54)**

20



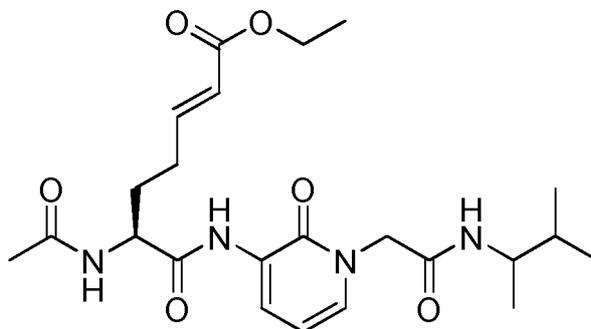
Fórmula empírica: C₂₂H₃₂N₄O₆

Peso molecular: 448,51

25

IEN-EM: 449,2 [M+H]⁺

(6S,E)-Etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3-metilbutan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A55)



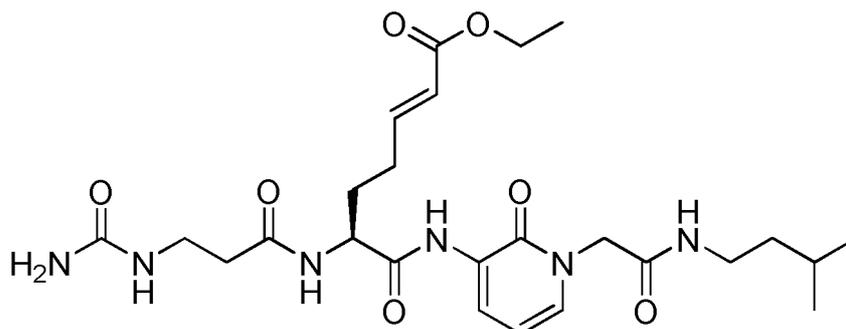
5

Fórmula empírica: C₂₃H₃₄N₄O₆
Peso molecular: 462,54

IEN-EM: 463,3 [M+H]⁺

10

(S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(3-ureidopropanamido)hept-2-enoato (A56)



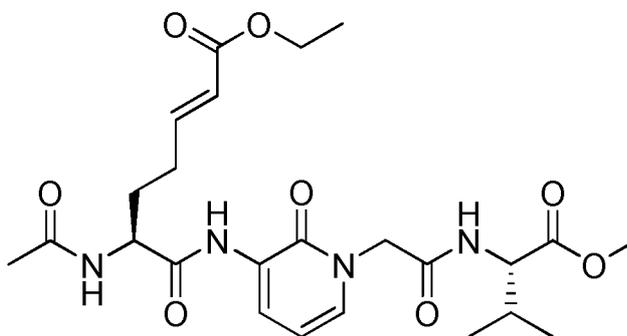
15

Fórmula empírica: C₂₅H₃₈N₆O₇
Peso molecular: 534,61

IEN-EM: 535,3 [M+H]⁺

20

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A57)



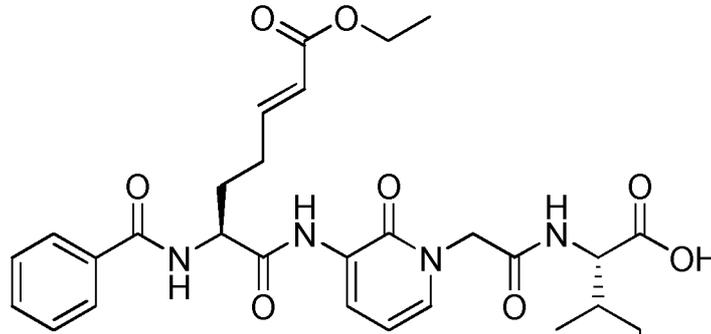
25

Fórmula empírica: C₂₄H₃₄N₄O₈
Peso molecular: 506,55

IEN-EM: 507,2 [M+H]⁺

30

Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-2-benzamido-7-etoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A59)



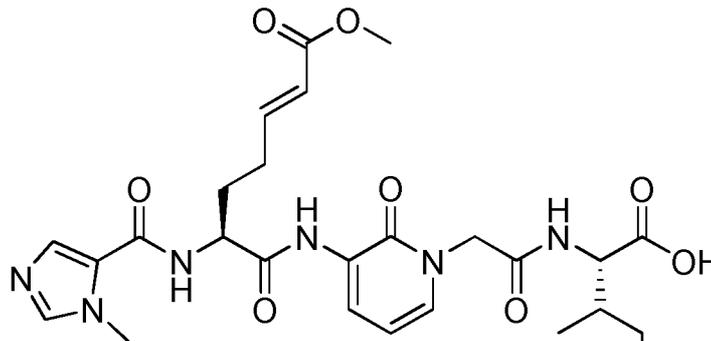
5

Fórmula empírica: C₂₉H₃₆N₄O₈;

Peso molecular: 568,62

IEN-EM: 569,3 [M+H]⁺

10 Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-7-metoxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A60)

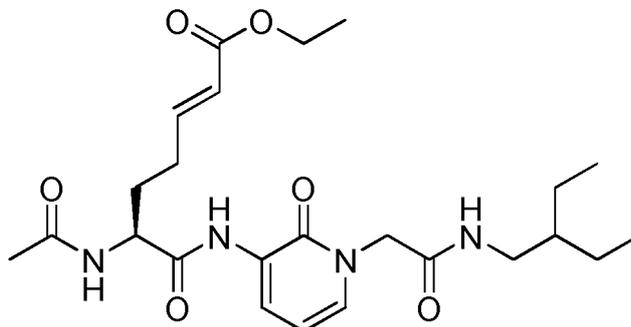


Fórmula empírica: C₂₆H₃₄N₆O₈;

Peso molecular: 558,58

15 IEN-EM: 559,3 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-hept-2-enoato (A62)



20

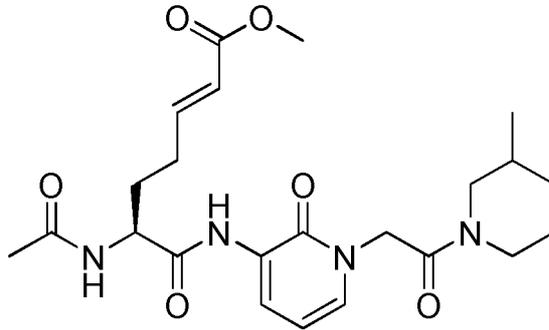
Fórmula empírica: C₂₄H₃₆N₄O₆;

Peso molecular: 476,57

IEN-EM: 477,3 [M+H]⁺

25

(6S,E)-Metil 6-acetamido-7-(1-(2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A64)



5

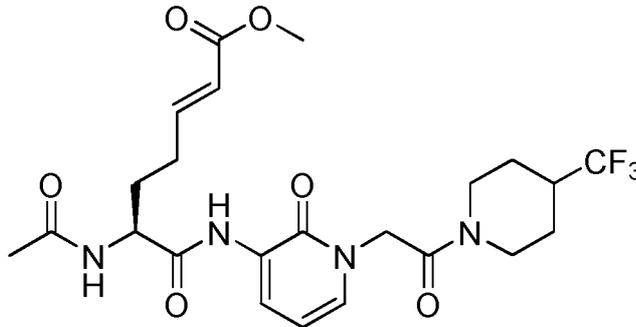
Fórmula empírica: C₂₃H₃₂N₄O₆;

Peso molecular: 460,52

IEN-EM: 560,3 [M+H]⁺

10

(S,E)-Metil 6-acetamido-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A65)



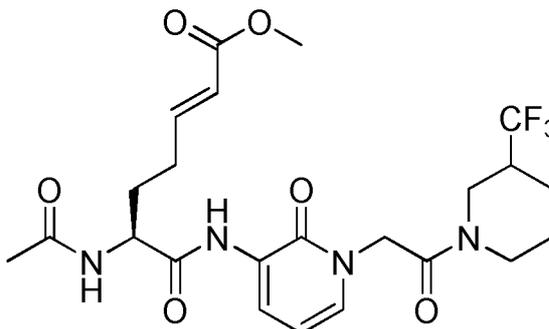
Fórmula empírica: C₂₃H₂₉F₃N₄O₆;

Peso molecular: 514,49

15

IEN-EM: 515,2 [M+H]⁺

(6S,E)-Metil 6-acetamido-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A66)



20

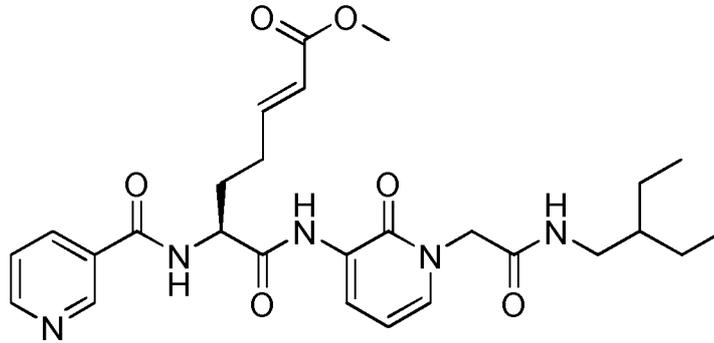
Fórmula empírica: C₂₃H₂₉F₃N₄O₆

Peso molecular: 514,49

25

IEN-EM: 515,2 [M+H]⁺

(S,E)-Metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato (A67)

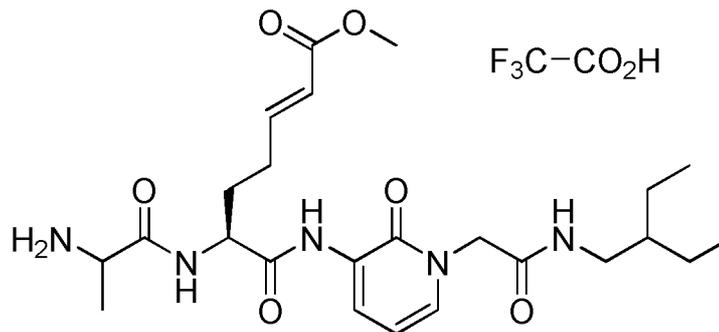


5

Fórmula empírica: C₂₇H₃₅N₅O₆
Peso molecular: 525,60

IEN-EM: 526,3 [M+H]⁺

(6S,E)-Metil 6-(2-aminopropanamido)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato (A68)

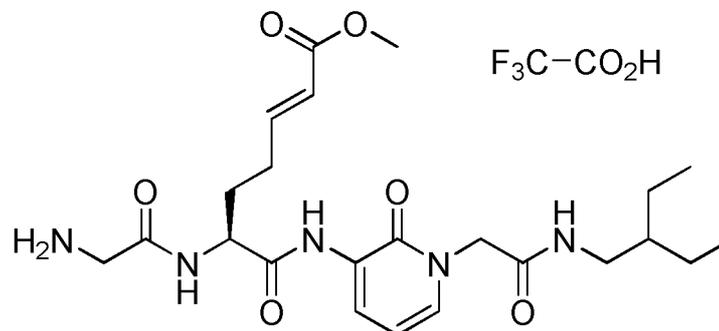


15

Fórmula empírica: C₂₆H₃₈F₃N₅O₈
Peso molecular: 605,60

IEN-EM: 492,3 [M+H]⁺

(S,E)-Metil 6-(2-aminoacetamido)-7-(3-((2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)(metil)amino)-3-oxoprop-1-en-2-ilamino)-7-oxohept-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato (A69)

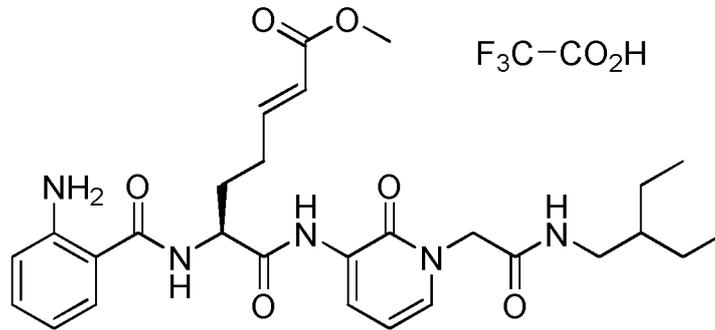


25

Fórmula empírica: C₂₅H₃₆F₃N₅O₈; Peso molecular: 591,58

IEN-EM: 478,3 [M+H]⁺

(S,E)-Metil 6-(2-aminobenzamido)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato (A70)



5

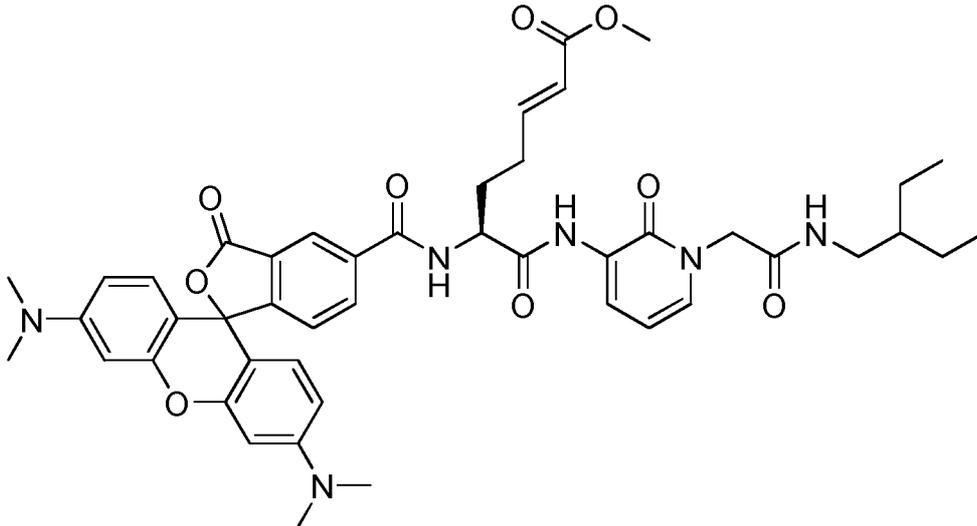
Fórmula empírica: C30H38F3N5O8;

Peso molecular: 653,65

IEN-EM: 540,3 [M+H]⁺

10

(S,E)-Metil 6-(3',6'-bis(dimetilamino)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,9'-xanteno]-5-ilcarboxamido)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A71)



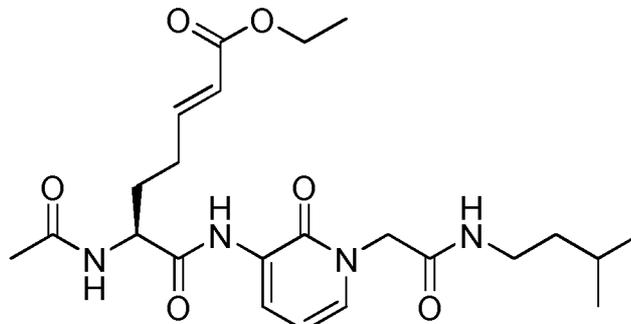
Fórmula empírica: C46H52N6O9;

Peso molecular: 832,94

15

IEN-EM: 833,4 [M+H]⁺

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A72)



20

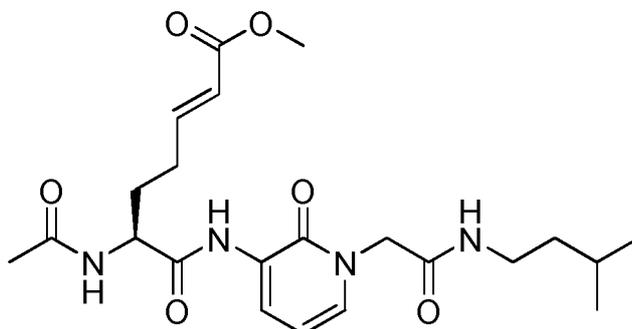
Fórmula empírica: C23H34N4O6;

Peso molecular: 462,54

IEN-EM: 463,3 [M+H]⁺

25

(S,E)-Metil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A73)



5

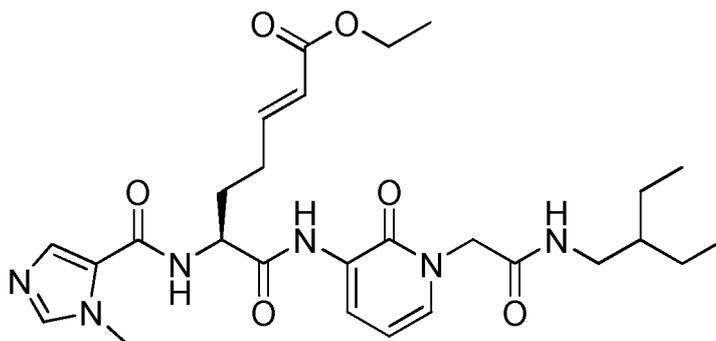
Fórmula empírica: C₂₂H₃₂N₄O₆;

Peso molecular: 448,51

IEN-EM: 449,2 [M+H]⁺

10

(S,E)-etil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A74)



15

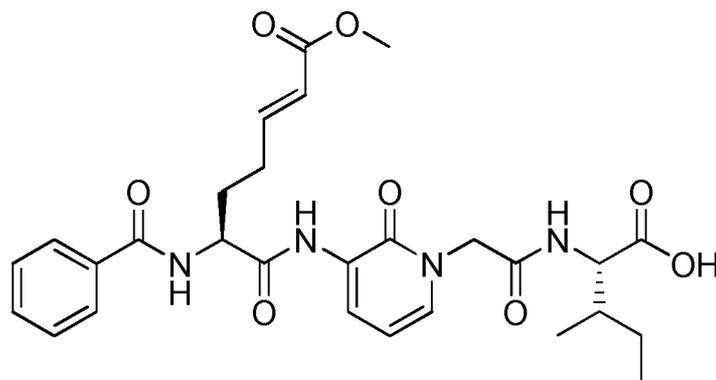
Fórmula empírica: C₂₇H₃₈N₆O₆;

Peso molecular: 542,63

IEN-EM: 543,3 [M+H]⁺

20

Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-2-benzamido-7-metoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A75)



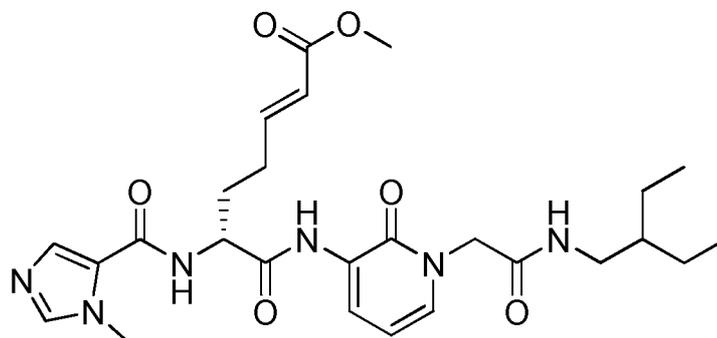
Fórmula empírica: C₂₈H₃₄N₄O₈;

Peso molecular: 554,59

IEN-EM: 555,2 [M+H]⁺

25

(R,E)-Metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A76)



5

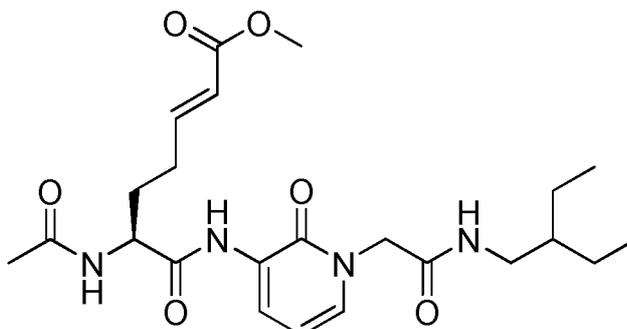
Fórmula empírica: C₂₆H₃₆N₆O₆;

Peso molecular: 528,60

IEN-EM: 529,3 [M+H]⁺

(S,E)-Metil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-hept-2-enoato (A79)

10

Fórmula empírica: C₂₃H₃₄N₄O₆

Peso molecular: 462,54

15

IEN-EM: 463,3 [M+H]⁺

9. Efecto inhibitor de los compuestos de la invención

20 Método general para la inactivación de transglutaminasa tisular humana

250 mg de transglutaminasa tisular humana liofilizada recombinante marcada con His (His₆-rh-TG2, producto T002 de Zedira) se reconstituyeron mediante la adición de 150 ml de agua. (Tampón resultante 50 mM NaH₂PO₄, NaCl 150 mM, pH = 8,0).

25

Se prepara una solución madre de inhibidor 10 mM en DMSO se prepara y se diluye respectivamente con tampón (mM Tris-HCl 50, 10 mM CaCl₂, DTT 5 mM, pH 7,5) a veinte veces la concentración deseada en la inhibición (pero como mínimo, dilución a 1/50 resultante al 2 % de la concentración de DMSO).

30

Se introducen 900 µl de solución de ensayo compuesta de Tris 55,56 mM, CaCl₂ 11,11 mM, PEG₈₀₀₀ al 0,11 %, DTT 5,56 mM, metiléster de glicina 5,56 mM y Abz-APE 50 µM (CAD DNP) CET-OH, (producto Zedira A102, número de patente: EP 1781807B1), pH = 7,5 en una cubeta y se temple en la célula de medición de un espectrofotómetro a 37 °C. A esta solución se le añaden 50 µl de la solución de inhibidor respectiva (dando como resultado una concentración de DMSO menor del 0,2 % en la mezcla). Se diluyen 7 µl de la solución de transglutaminasa reconstituida anterior con 51 µl de tampón (Tris 50 mM, NaCl 100 mM, DTT 5 mM, pH = 7,5). Se añaden 50 µl de esta solución de enzima (10 µg de His₆-rh-TG2) a la solución de ensayo que contiene la concentración respectiva de inhibidor. Se incubó durante 5 min a 37 °C antes de que se iniciase la medición (λ_{ex} = 313 nm y λ_{em} = 418 nm, t = 15 a 30 minutos).

40

La evaluación comparativa de las diferentes transglutaminasas para determinar la selectividad se efectúa con caseína y dansilcaderina como sustratos. Para este fin, se usa el Kit T036 (Zedira, Darmstadt; Lit.: Lorand, et al., Anal. Biochem. 1971 44:221-31), así como los productos de la transglutaminasa T009 (transglutaminasa 1), T012 (transglutaminasa 3), T021 (transglutaminasa 6) y T027 (transglutaminasa de plasma, factor XIII). Por lo tanto, se indican respectivamente dos valores Cl₅₀ diferentes para los compuestos.

La evaluación de la actividad enzimática resultante se lleva a cabo con la pendiente de las rectas obtenidas mediante el incremento de fluorescencia.

- 5 Con el fin de determinar la actividad de la enzima no inhibida, se usa DMSO en lugar de la solución madre inhibidora. Los valores de CI_{50} se determinan mediante representación gráfica de la actividad enzimática resultante contra el logaritmo de la concentración de inhibidor. La CI_{50} se define como la concentración de inhibidor con la que se obtiene un 50 % de actividad enzimática.
- 10 La actividad inhibidora de los compuestos de la invención en términos de la transglutaminasa tisular (TG2) se refleja en la tabla siguiente por medio del valor de CI_{50} .

Compuesto	CI_{50} TG2	Compuesto	CI_{50} TG2
A1	100 nM	A40	131 nM
A2	100 nM	A41	166 nM
A3	96 nM	A42	147 nM
A4	119 nM	A43	145 nM
A5	130 nM	A44	240 nM
A6	532 nM	A45	1,23 μ M
A7	126 nM	A46	3,3 μ M
A8	251 nM	A47	480 nM
A9	708 nM	A48	1,7 μ M
A10	73 nM	A49	1,8 μ M
A11	104 nM	A50	119 nM
A12	84 nM	A51	166 nM
A13	83 nM	A52	0,7 μ M
A14	137 nM	A53	60 nM
A15	92 nM	A54	191 nM
A16	104 nM	A55	153 nM
A17	63 nM	A56	139 nM
A18	175 nM	A57	84 nM
A19	80 nM	A58	76 nM
A20	202 nM	A59	43 nM
A21	111 nM	A60	54 nM
A22	133 nM	A61	25 nM
A23	475 nM	A62	93 nM
A24	173 nM	A63	45 nM
A25	4,8 μ M	A64	141 nM
A26	5,4 μ M	A65	132 nM
A27	5,2 μ M	A66	310 nM
A28	32 nM	A67	55 nM
A29	32 nM	A68	53 nM
A30	116 nM	A69	71 nM
A31	124 nM	A70	81 nM
A32	194 nM	A71	97 nM
A33	493 nM	A72	1,15 μ M
A34	640 nM	A73	157 nM
A35	55 nM	A74	554 nM
A36	88 nM	A75	136 nM
A37	340 nM	A76	54,7 μ M
A38	175 nM	A77	469 nM
A39	115 nM	A78	627 nM
		A79	34 nM

La selectividad de la actividad inhibidora de los compuestos seleccionados de la invención en términos de la transglutaminasa tisular (TG2) se representa a partir de los valores de CI_{50} frente las transglutaminasas TG1, TG6, TG3 y FXIII en la tabla siguiente. Cabe señalar que aquí se midió contra la caseína como sustrato, por lo que resultaron otros valores de inhibición aparente (CI_{50}).

5

A7	CI_{50}	A19	CI_{50}	A24	CI_{50}
TG2	3,6 μ M	TG2	2,39 μ M	TG2	7,5 μ M
TG1	28,8 μ M	TG1	96,0 μ M	TG1	91,9 μ M
TG6	51,0 μ M	TG6	54,3 μ M	TG6	38,5 μ M
TG3	84,1 μ M	TG3	128 μ M	TG3	119 μ M
FXIII	105 μ M	FXIII	81,1 μ M	FXIII	133 μ M

A29	CI_{50}	A30	CI_{50}	A35	CI_{50}
TG2	0,4 μ M	TG2	3,26 μ M	TG2	1,0 μ M
TG1	28,1 μ M	TG1	113 μ M	TG1	87,1 μ M
TG6	83,3 μ M	TG6	32,8 μ M	TG6	21,3 μ M
TG3	70,9 μ M	TG3	69,0 μ M	TG3	95,8 μ M
FXIII	67,4 μ M	FXIII	90,9 μ M	FXIII	70,7 μ M

A42	CI_{50}	A53	CI_{50}	A58	CI_{50}
TG2	7,1 μ M	TG2	833 nM	TG2	1,54 μ M
TG1	86,0 μ M	TG1	68,9 μ M	TG1	97,5 μ M
TG6	36,7 μ M	TG6	26,2 μ M	TG6	66,0 μ M
TG3	104 μ M	TG3	72,6 μ M	TG3	109 μ M
FXIII	109 μ M	FXIII	77,7 μ M	FXIII	120 μ M

A59	CI_{50}	A60	CI_{50}	A61	CI_{50}
TG2	461 nM	TG2	112 nM	TG2	79 nM
TG1	37,1 μ M	TG1	31,1 μ M	TG1	15,3 μ M
TG6	9,3 μ M	TG6	11,5 μ M	TG6	4,3 μ M
TG3	41,1 μ M	TG3	42,3 μ M	TG3	17,6 μ M

10

A62	CI ₅₀	A63	CI ₅₀	A64	CI ₅₀
TG2	1,96 µM	TG2	218 nM	TG2	3,0 µM
TG1	133 µM	TG1	51,8 µM	TG1	122 µM
TG6	47,0 µM	TG6	31,5 µM	TG6	109 µM
TG3	99,7 µM	TG3	73,9 µM	TG3	125 µM
FXIII	122 µM	FXIII	89,0 µM	FXIII	120 µM

A65	IC50	A79	IC50
TG2	2,9 µM	TG2	397 nM
TG1	120 µM	TG1	80,7 µM
TG6	37,7 µM	TG6	47,8 µM
TG3	100 µM	TG3	59,6 µM
FXIII	156 µM	FXIII	78,2 µM

10. Evidencia de la inhibición de la transglutaminasa tisular (TG2)

5 Se subdividieron 30 ratones BALB/c en 4 grupos: un grupo de control (3 animales) y 3 grupos de inhibidor (cada uno con 9 animales). Después de someter a los animales a 6 horas de ayuno, se administraron respectivamente 500 µl de solución de inhibidor (A63 (ZED1227), A29 (ZED1098) o A61 (ZED1219)) o de tampón por vía oral mediante sonda nasogástrica. La dosis por animal fue de 5 mg/kg de peso corporal. Después de 30 minutos, los animales
 10 volvieron a tener acceso a los alimentos. Después de tres, 8 o 24 horas, se sacrificó a 3 ratones por cada grupo de inhibidor y se prepararon los intestinos delgados.

Los intestinos delgados de los animales de control se prepararon después de 24 horas y se criopreservaron.

15 Se prepararon criosecciones con el microtomo de las pequeñas preparaciones intestinales. La calidad de los cortes se garantizó mediante tinción de hematoxilina/eosina.

Los métodos correspondientes son conocidos por el experto en la materia.

20 A continuación se llevó a cabo el protocolo de tinción descrito a continuación: Las criosecciones se disolvieron en acetona (100 %, enfriada sobre hielo) se fijaron durante 10 min y a continuación se bloquearon con BSA al 1 % en Tris-HCl 0,1 M. Después de una etapa de lavado (BSA al 1 % en tampón PBS) se incubó con 4 µg/ml de sustrato TG2 biotinil-TVQQEL (Zedira, número de producto B001) en presencia de CaCl₂ 5 mM durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con EDTA 25 mM. Después de cada etapa de lavado, bloqueo, y lavado se añadió
 25 el anticuerpo primario contra TG2 humano (Zedira, número de producto A018, 25 µg/ml) y se incubó durante una hora a temperatura ambiente. Después de cuatro etapas de lavado, se añadió estreptavidina-FITC (2 µg/ml; isotiocianato de estreptavidina-fluoresceína) y se añadió anticuerpo IgG de cabra anti-conejo marcado con Cy3 (22,5 µg/ml) y se incubó durante 40 min en la oscuridad a temperatura ambiente. De este modo TG2 fue visible en el microscopio de fluorescencia por tinción roja (Cy3), mientras por la actividad de transglutaminasa se visualizó la
 30 biotinil TVQQEL por tinción verde (FITC). La superposición de ambas imágenes dio lugar a una coloración amarillenta cuando se mostró la transglutaminasa activa.

En las secciones evaluables de los ratones de control no había presente inhibición de TG2, es decir, se pudo detectar TG2 en las puntas de las vellosidades intestinales. En contraste, la actividad de la TG2 aumentó
 35 significativamente en secciones de ratones a los que se les administró el inhibidor. En particular con las secciones de ratones sacrificados después de 24 h, fue detectable la inhibición de TG2 en aproximadamente todo el intestino delgado.

Los experimentos demuestran que los inhibidores ensayados son capaces de inhibir *in vivo* la TG2 en la mucosa del
 40 intestino delgado.

11. Ensayo *Ex vivo* de los inhibidores A63 (ZED1227) y A61 (ZED1219)

Las secciones (de aproximadamente 5 -7 µm de espesor) de un ratón de control del Ejemplo 10 se preincubaron
 45 después de fijación durante 30 min con 0,2 mg/ml; 0,02 mg/ml; 0,002 mg/ml y 0,0 mg/ml del inhibidor (A63 (ZED1227) o A61 (ZED1219)). A continuación se llevó a cabo el protocolo de tinción descrito en el Ej. 10. En las disecciones de control con 0,0 mg/ml de inhibidor se observó amarilleamiento en la mucosa del intestino delgado, que se debe a TG2 activa. Después de la adición del inhibidor se pudo comprobar con 0,002 mg/ml de inhibidor

transglutaminasa todavía activa. En las mayores concentraciones de inhibidor se inhibió completamente la TG2.

Los resultados demuestran que tanto A63 (ZED1227) como A61 (ZED1219) son capaces de inhibir la TG2 en secciones de tejido.

5

12. Determinación de la toxicidad celular de los inhibidores de transglutaminasa

10 Se sembraron y cultivaron células Huh7 (línea celular de hepatoma humano) y CaCo2 (línea celular de carcinoma de colon humano) en placas de 96 pocillos en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)/suero de ternera fetal (FCS) al 10 %. El método es conocido en la técnica.

15 Después de una hora se añadieron los inhibidores A63 (ZED1227), A29 (ZED1098) y A61 (ZED1219) a concentraciones de 0,1 μ M a 1 mM. La determinación de la proliferación se llevó a cabo utilizando el ELISA para proliferación celular, BrdU (Roche 11647229001): tras 24 horas de incubación de las células con los inhibidores se les añadió BrdU. Se llevó a cabo el revelado colorimétrico de las muestras después de otras 18 horas de acuerdo con el fabricante. La absorbancia se midió a 450 nm.

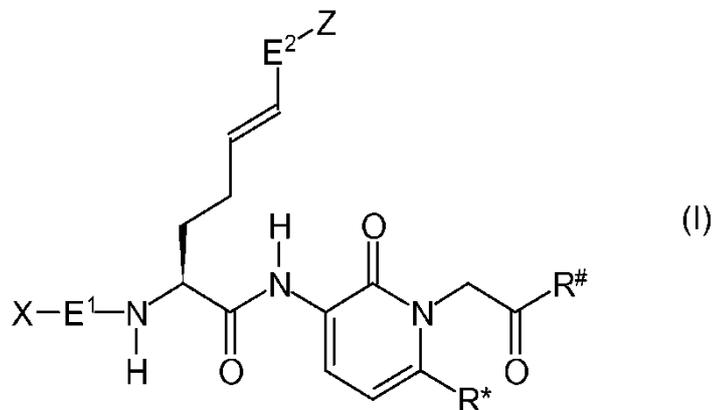
20 Para determinar la actividad metabólica con el ensayo EZ4U (Biomedica BI-5000) el sustrato de tetrazolio 48 horas después de la adición de los inhibidores añadidos a las células. La capacidad de ejecución de las células era un período de 4 horas por hora medidos a 450 nm contra un filtro de referencia de 630 nm.

25 Como referencia, se añadieron en ambos experimentos DMEM sin inhibidor, cicloheximida (2,5 μ g/ml) y camptotecina (0,2 μ g/ml) como controles positivos. Mientras que ambos controles positivos ocasionaron una reducción significativa de la proliferación y de la actividad metabólica tanto en células CaCo2 como en células Huh7, no pudo medirse ningún efecto sobre la actividad metabólica y la proliferación con los inhibidores A63 (ZED1227), A29 (ZED1098) y A61 (ZED1219) ensayados a la concentración más alta medida de 1 mM.

30 Los inhibidores A63 (ZED1227), A29 (ZED1098) y A61 (ZED1219), por lo tanto, no muestran ninguna actividad citotóxica.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la siguiente fórmula general (I):

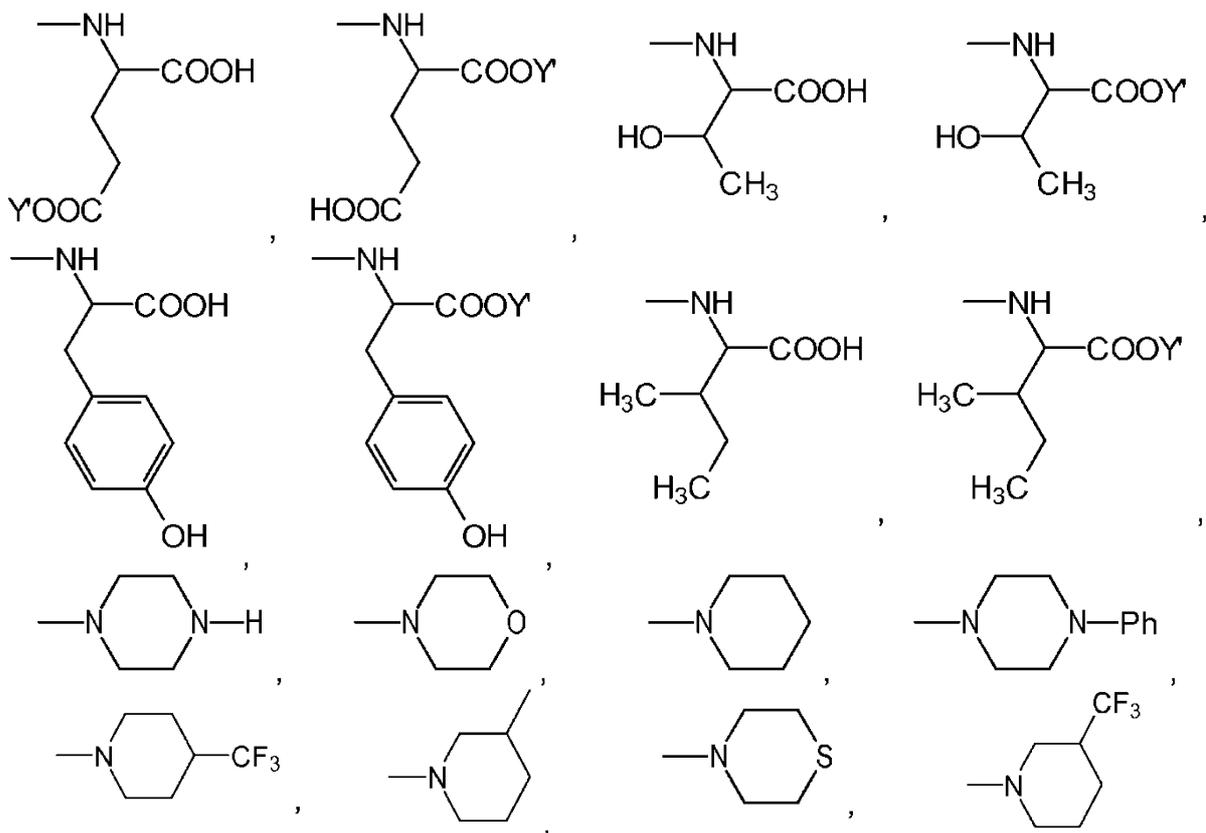


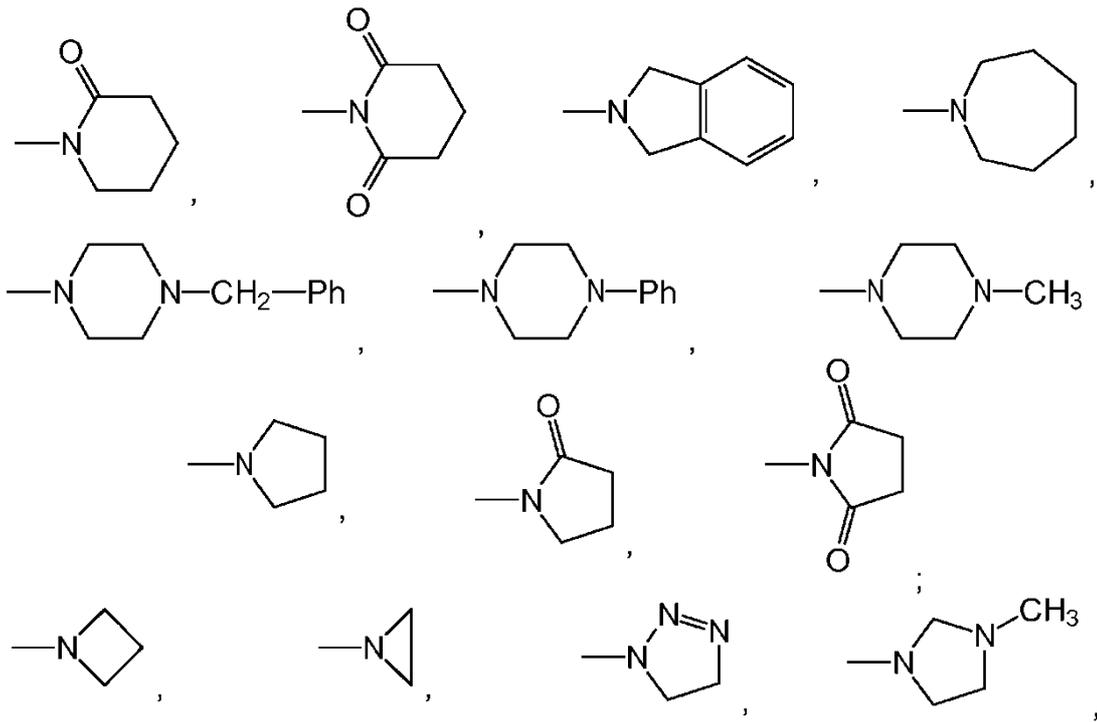
en la que

E^1 , E^2 representan independientemente -CO- o -SO₂-,

R^* representa uno de los siguientes residuos -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, o -C₄H₉,

$R^\#$ representa uno de los siguientes residuos -NYY', -OH, -OY, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₂CH₂SCH₃)-COOH, -NH-CH(CH₂OH)-COOH, -NH-CH(CH₂SH)-COOH, -NH-CH(CH₂CONH₂)-COOH, -NH-CH(CH₂CH₂CONH₂)-COOH, -NH-CH(CH₂CH(CH₃)₂)-CH₂COOH, -NH-CH(CH₂Ph)-COOH, -NH-CH(CH₂COOH)-COOH, -NH-CH(CH₂CH₂COOH)-COOH, -NH-CH(COOH)-CH(CH₃)₂, -NH-CH(CO-OH)-CH₂CH(CH₃)₂, -NH-CH₂-COOY', -NH-CH(CH₃)-COOY', -NH-CH(CH₂CH₂SCH₃)-COOY', -NH-CH(CH₂OH)-COOY', -NH-CH(CH₂SH)-COOY', -NH-CH(CH₂CONH₂)-COOY', -NH-CH(CH₂CH₂CONH₂)-COOY', -NH-CH(CH₂CH(CH₃)₂)-CH₂COOY', -NH-CH(CH₂Ph)-COOY', -NH-CH(CH₂COOH)-COOY', -NH-CH(CH₂COOY')-COOH, -NH-CH(CH₂COOY')-COOY', -NH-CH(CH₂CH₂COOY')-COOY', -NH-CH(CO-OH)-CH(CH₃)₂, -NH-CH(COOH)-CH₂CH(CH₃)₂





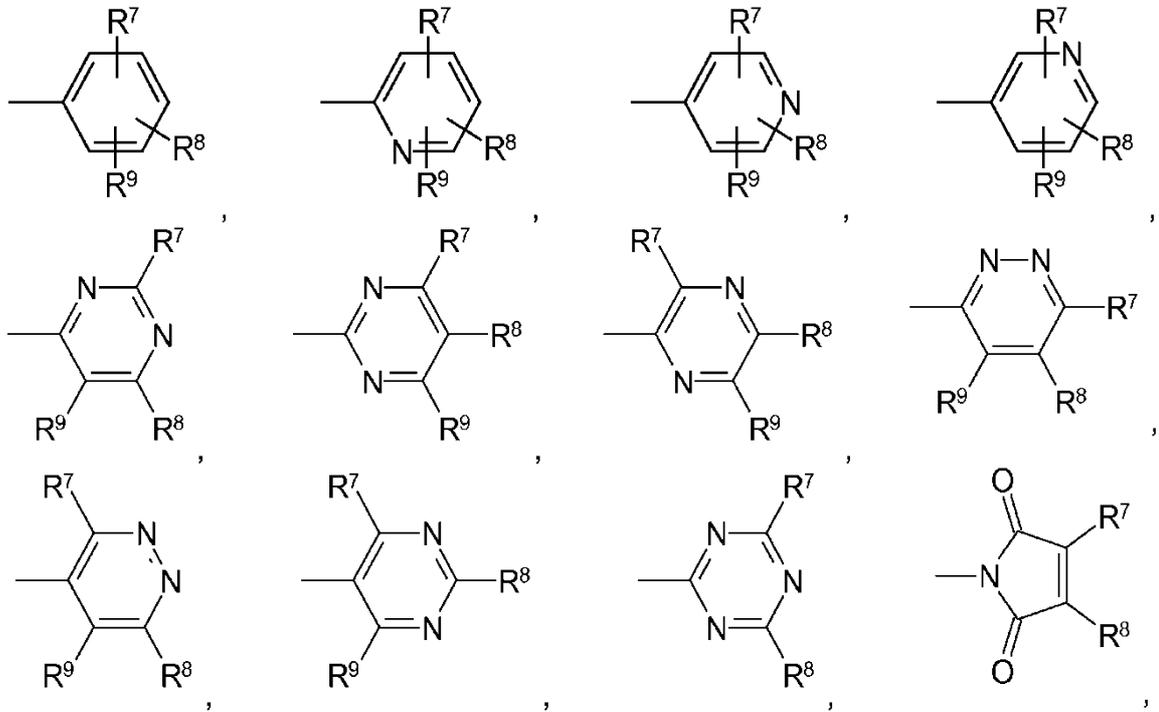
5

Y representa uno de los siguientes residuos: $-\text{CH}_2\text{R}^1$, $-\text{CHR}^1-\text{CH}_2\text{R}^2$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CH}_2\text{R}^3$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CHR}^3-\text{CH}_2\text{R}^4$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CHR}^3-\text{CHR}^4-\text{CH}_2\text{R}^5$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CHR}^3-\text{CHR}^4-\text{CHR}^5-\text{CH}_2\text{R}^6$

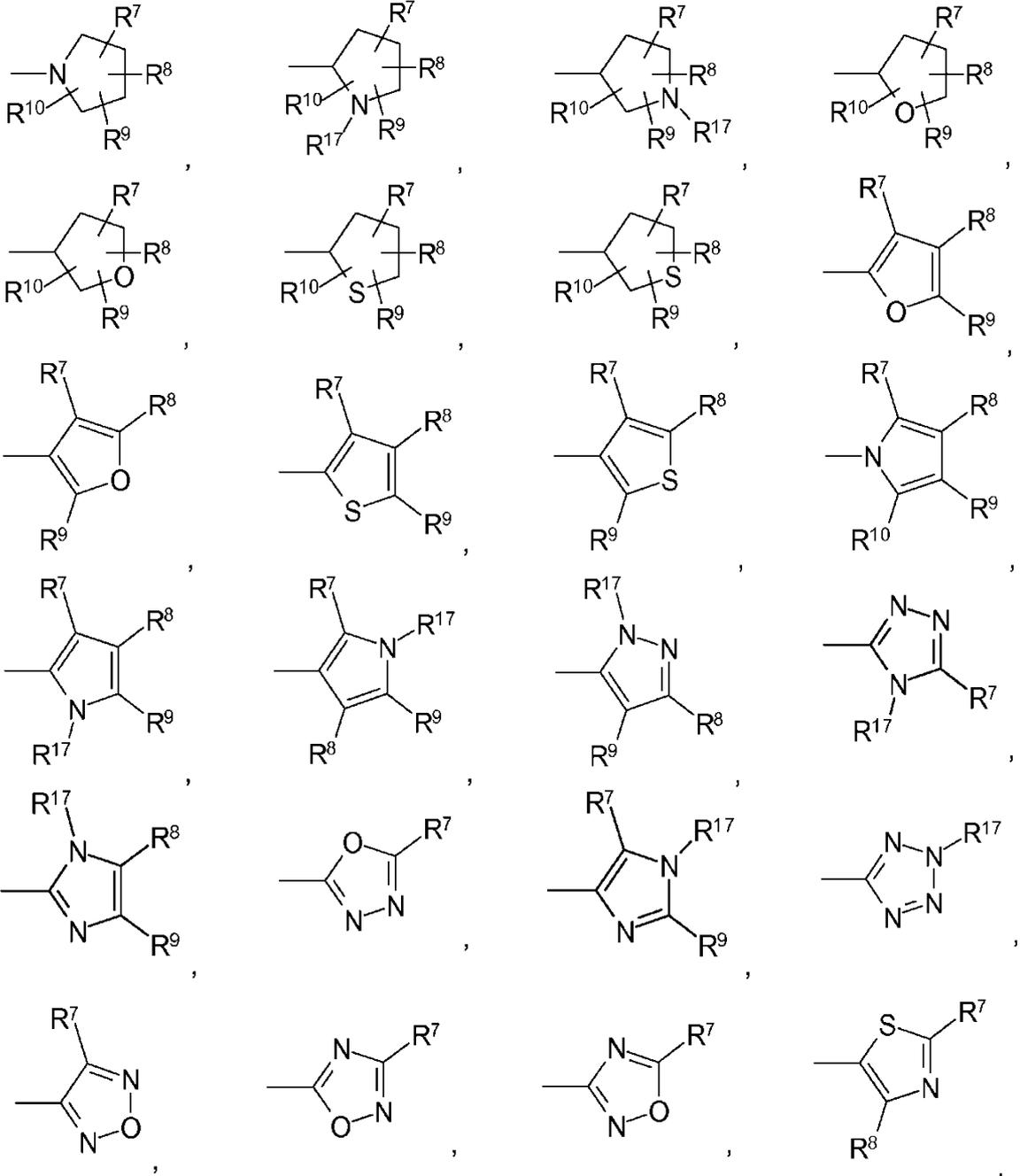
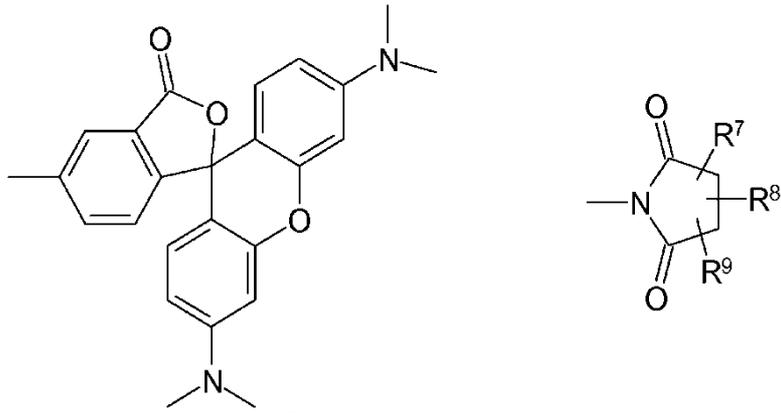
Y^* , R^{17} a R^{20} se seleccionan independientemente de: $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ y $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

10

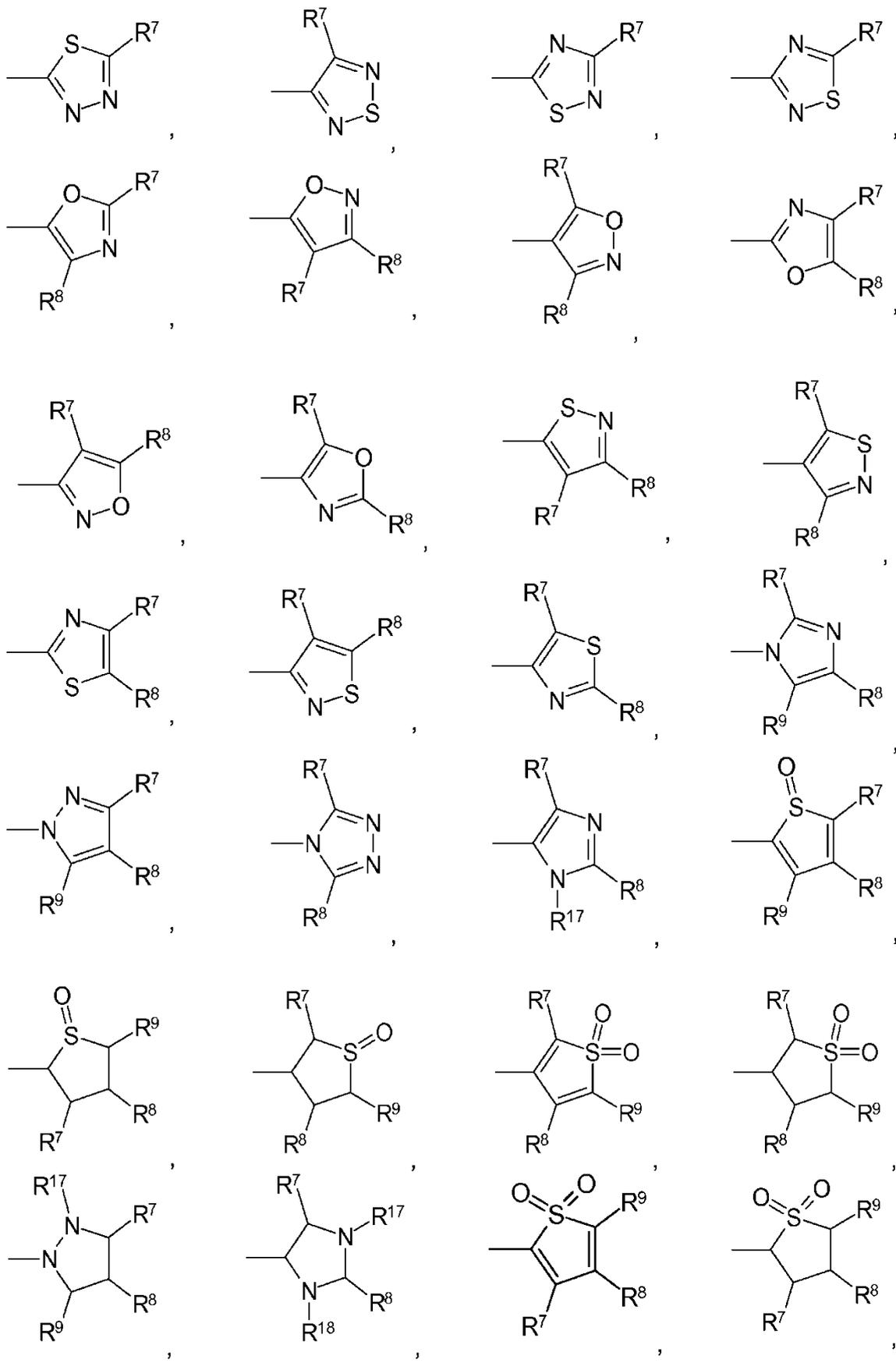
X significa: $-\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^7-\text{CH}_2\text{R}^8$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{O}-\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$, $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2\text{R}^8$,



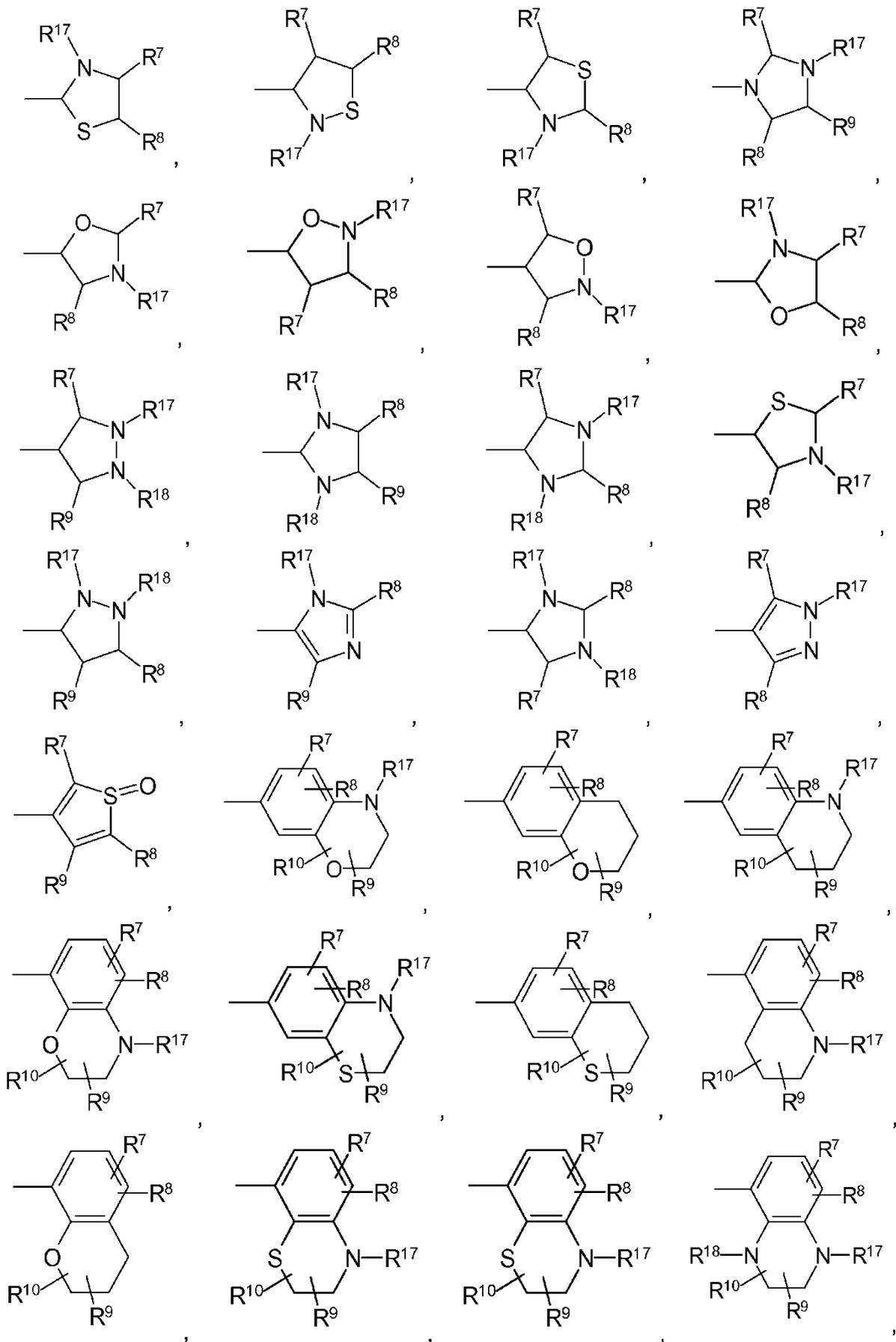
15



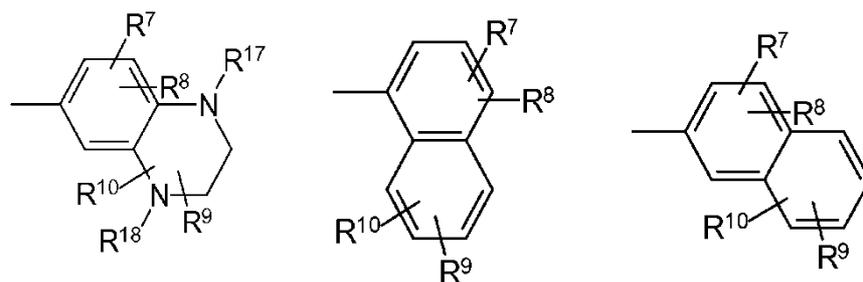
5



5



5

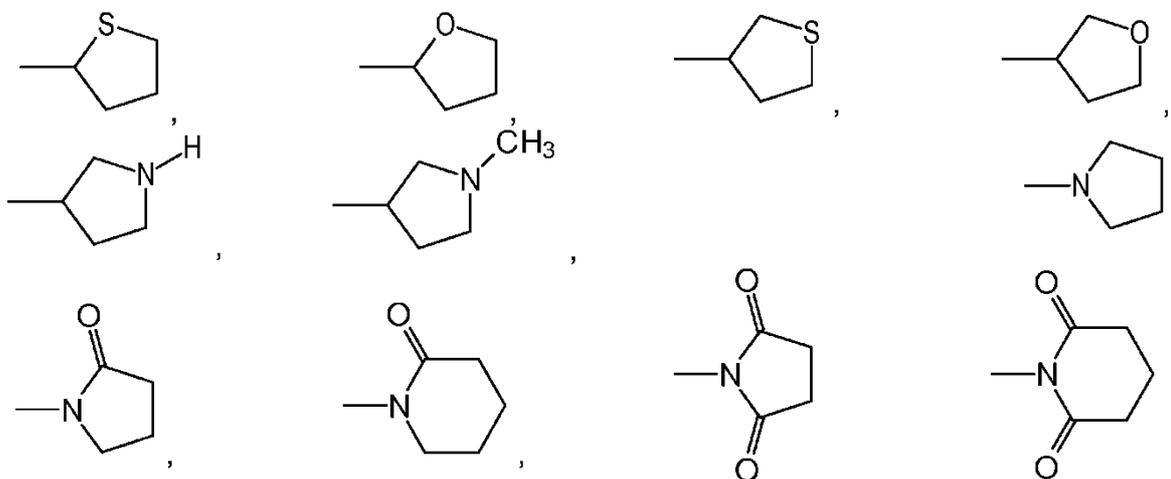


Z significa: -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -Ph, -CH₂-Ph, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCH=CH₂ o -OCH₂-CH=CH₂;

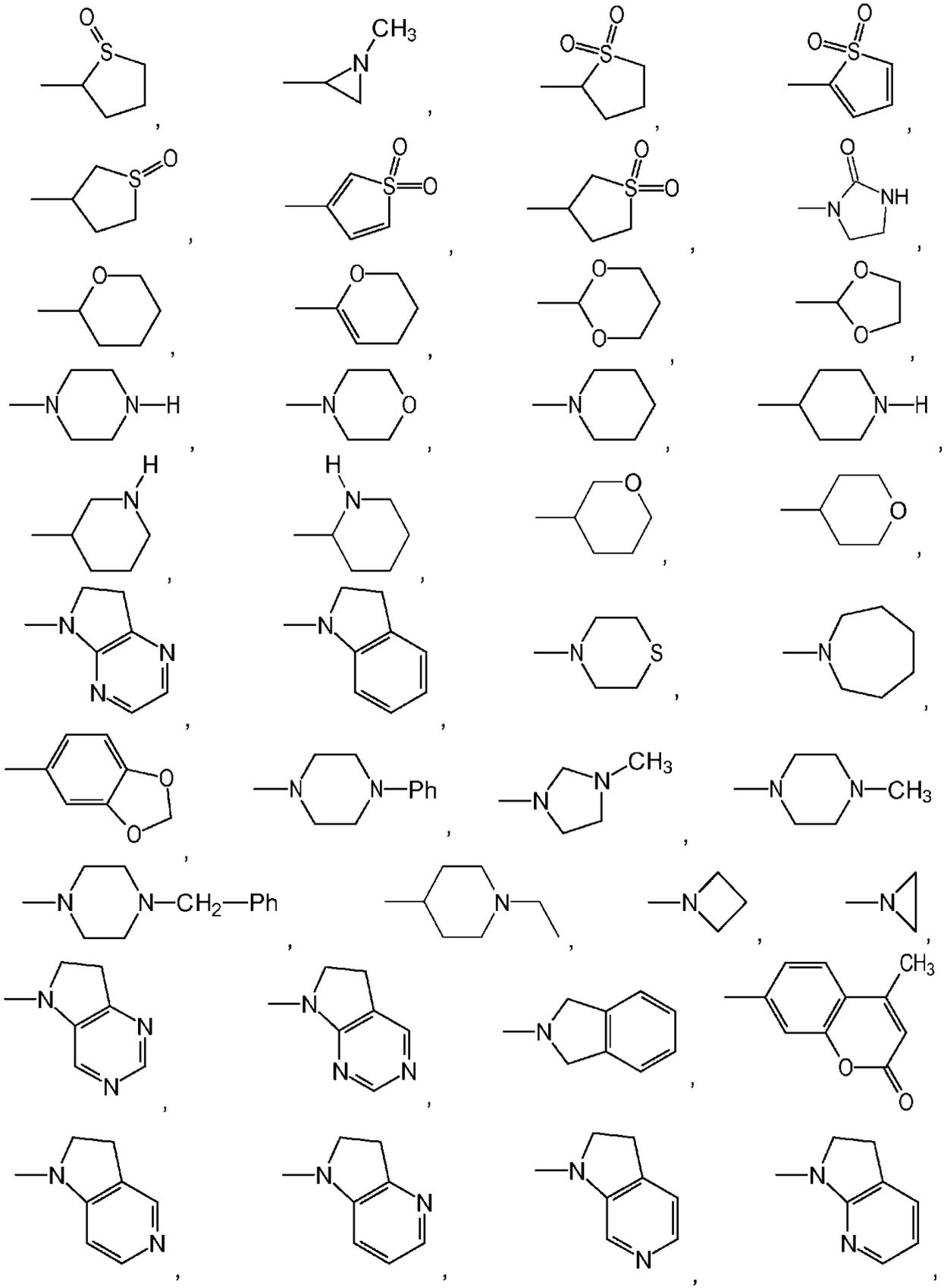
5

R¹ a R¹⁰ representan independientemente los siguientes grupos: -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃, -SH, -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, -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, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCO-ciclo-C₃H₅, -NHCO-CH(CH₃)₂, -NHCO-C(CH₃)₃, -NHCO-OCH₃, -NHCO-OC₂H₅, -NHCO-OC₃H₇, -NHCO-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, -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, -SO₂NH₂, -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-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, -NH₂*HOCCF, -CH₂F, -CF₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -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, -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=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=C, -CH(CH₃)-CH=CH, -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, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -CH₂SH, -CH₂-CH₂NH₂, -CH₂-CH₂SH, -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-C₂H₅, -C≡C-C₃H₇,

35

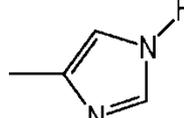
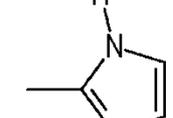
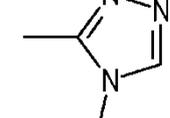
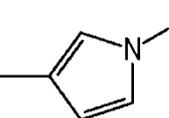
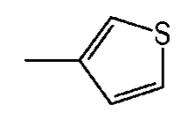
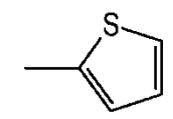
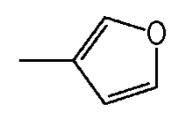
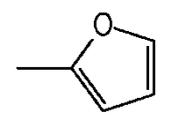
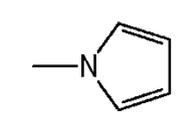
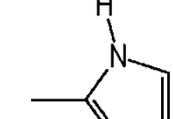
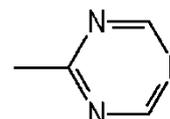
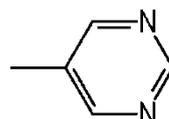
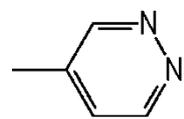
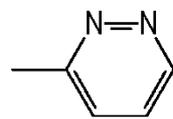
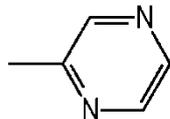
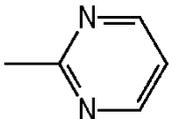
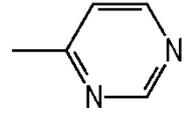
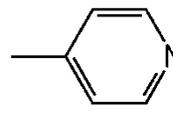
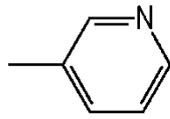
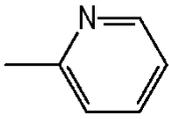


40

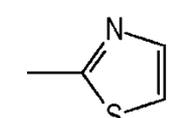
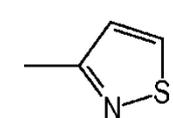
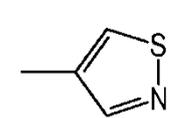
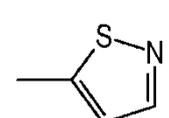
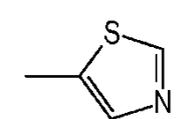
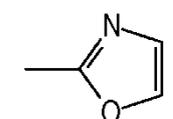
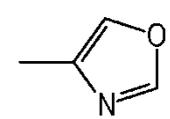
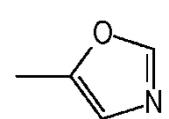
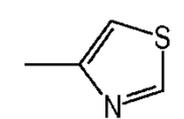
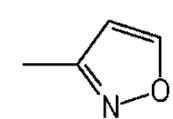
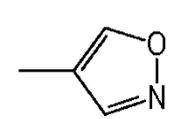
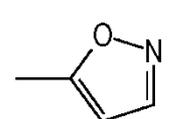
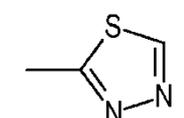
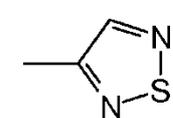
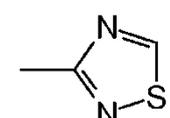
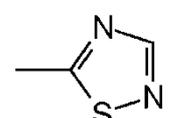
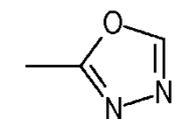
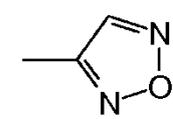
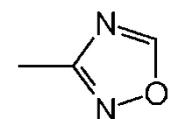
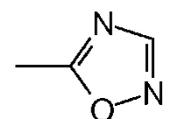


5

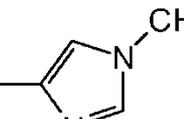
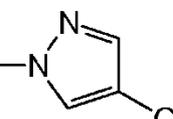
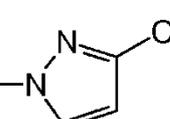
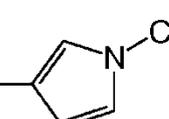
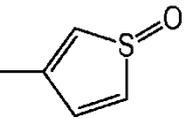
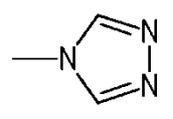
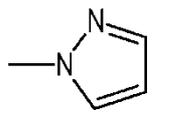
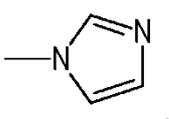
10

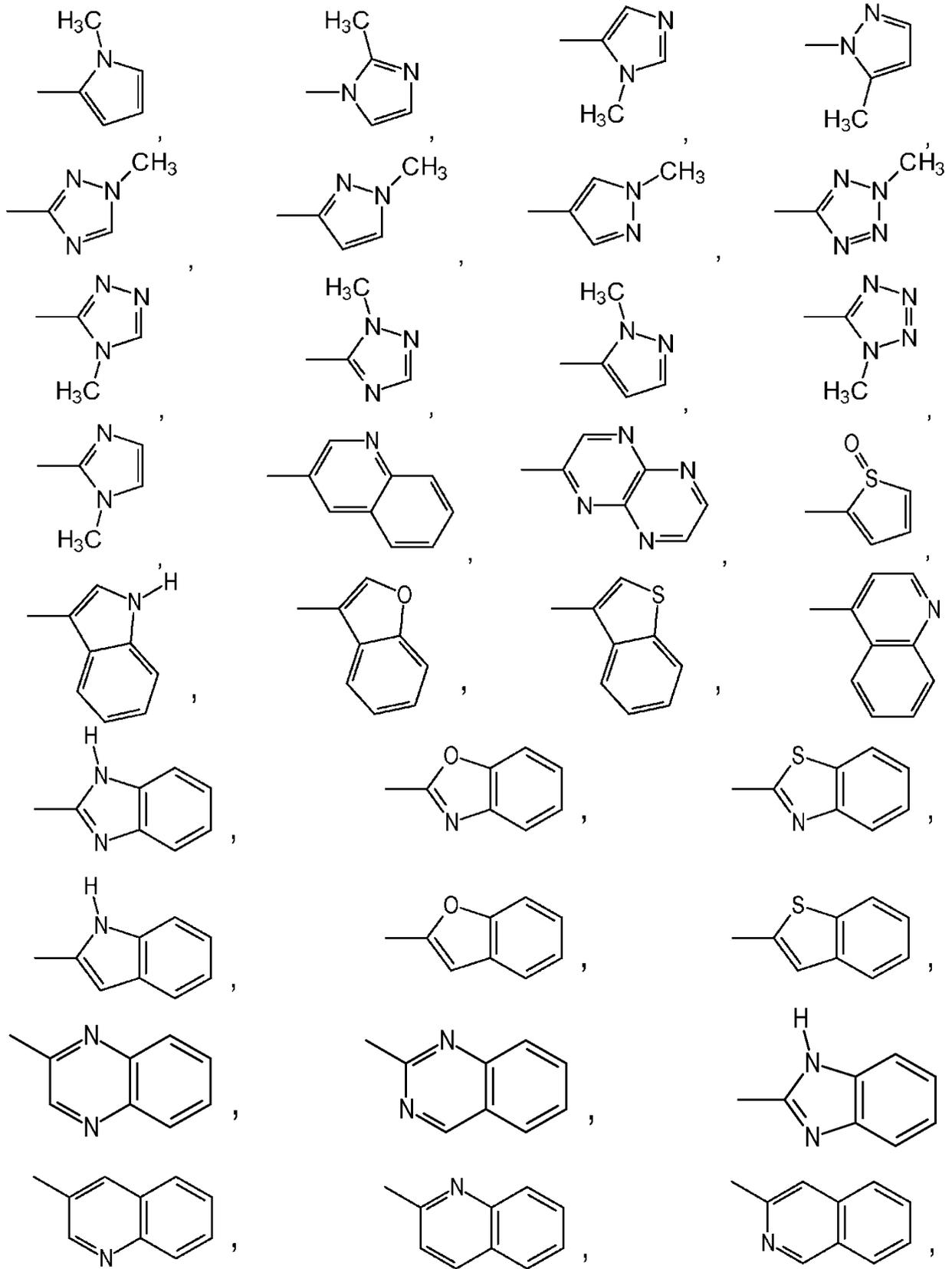


5



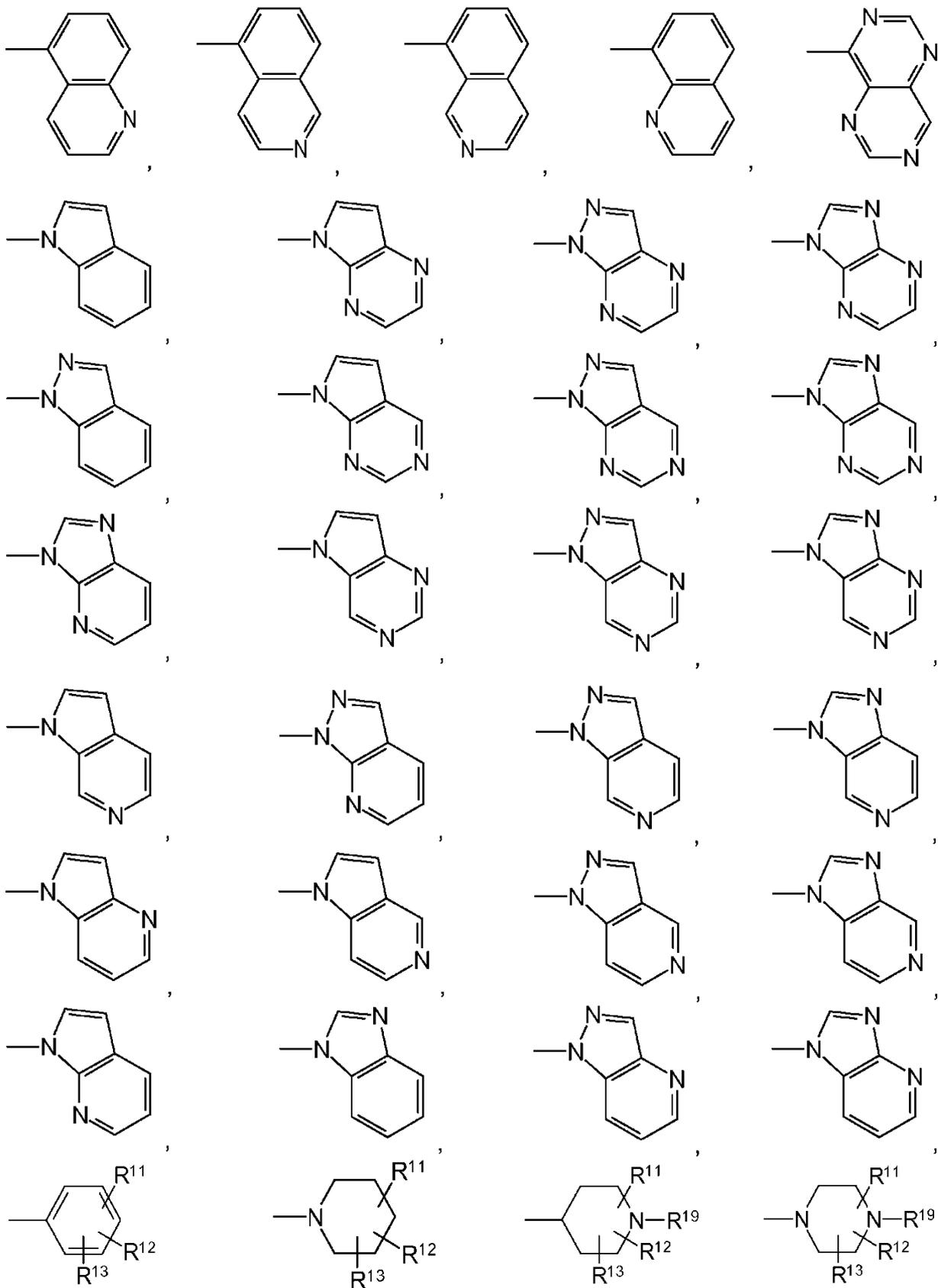
10

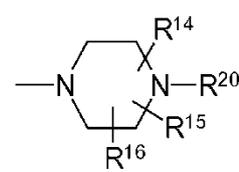
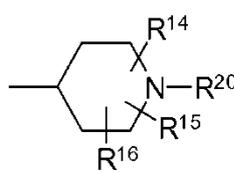
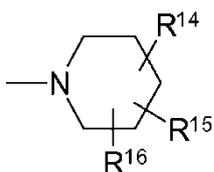
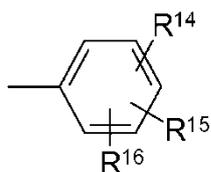




5

10





los residuos R^{11} a R^{16} representan independientemente los siguientes grupos: -H, -NH₂, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCF₃, -CF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -Ph y -CN;

así como las formas estereoisoméricas, E/Z-isómeros, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros, mezclas diastereoméricas, racematos, tautómeros, anómeros, formas cetoenol, formas de betaína, solvatos, hidratos, así como sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

Z representa -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₂-Ph,

R^* significa uno de los siguientes residuos -H o -CH₃,

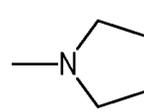
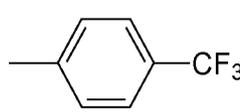
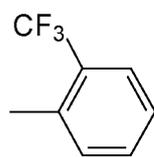
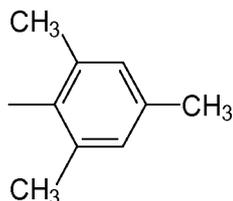
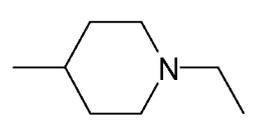
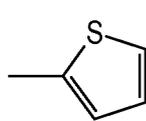
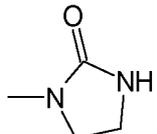
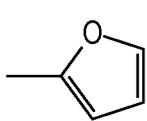
$R^\#$ es -NHY,

Y tiene el significado definido en la reivindicación 1.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que

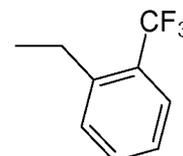
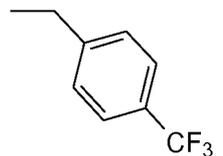
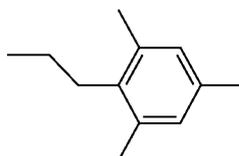
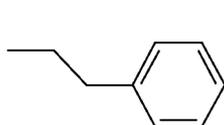
Y representa -CH₂R¹, -CHR-CH₂R², -CHR¹-CHR²-CH₂R³, -CHR¹-CHR²-CHR³-CH₂R⁴ o -CHR¹-CHR²-CHR³-CHR⁴-CH₂R⁵ y

R^1 a R^5 significan independientemente:



4. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en los que

Y representa -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₂H₄-CH(CH₃)₂,

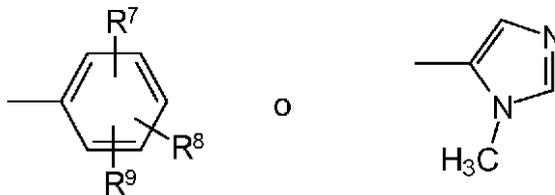


-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(C₂H₅)₂, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -C₂H₄-C(CH₃)₃ o -C₂H₄-CH(C₂H₅)₂,

5. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, en los que

X es $-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^7-\text{CH}_2\text{R}^8$,

5



6. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en los que

10

Z representa $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_2\text{-Ph}$,

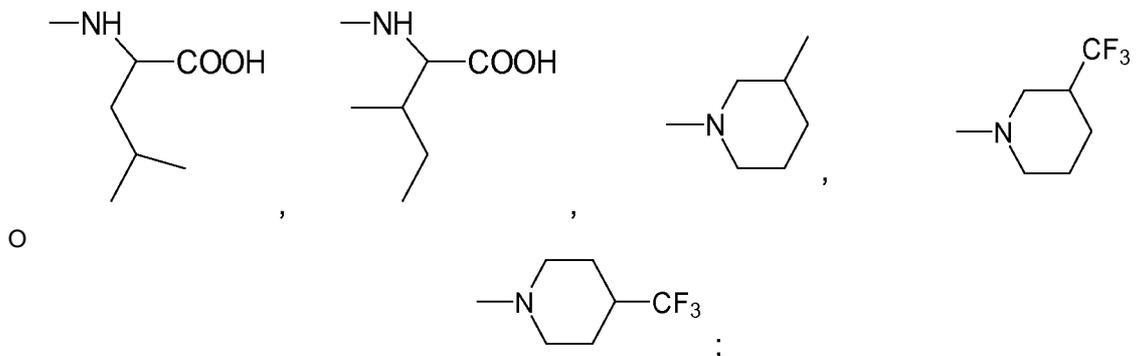
E¹ es $-\text{CO}-$ o $-\text{SO}_2-$,

E² representa $-\text{CO}-$

R* representa uno de los siguientes residuos $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$,

R# representa uno de los siguientes residuos: $-\text{NYY}'$,

15



20

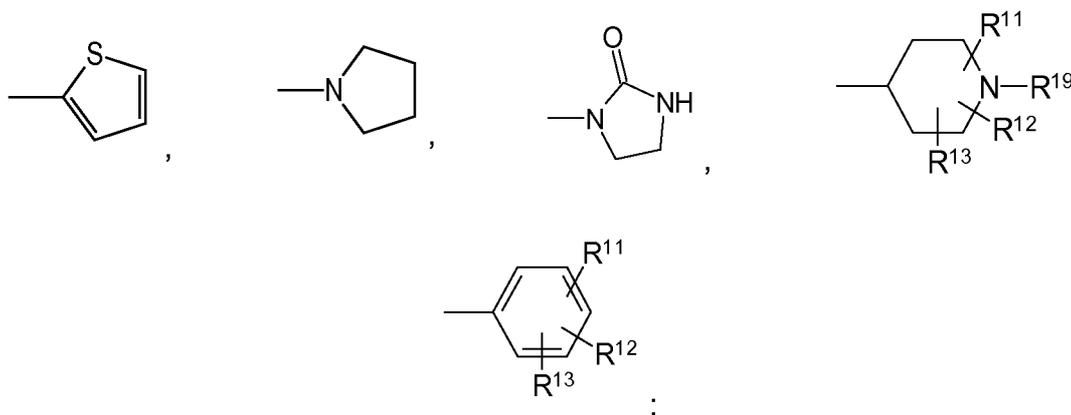
Y' es $-\text{H}$;

Y representa $-\text{CH}_2\text{R}^1$, $-\text{CHR}^1-\text{CH}_2\text{R}^2$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CH}_2\text{R}^3$, $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CHR}^3-\text{CH}_2\text{R}^4$ o $-\text{CHR}^1-\text{CHR}^2-\text{CHR}^3-\text{CHR}^4-\text{CH}_2\text{R}^5$;

R¹ a R⁵ representan independientemente: $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

25

o

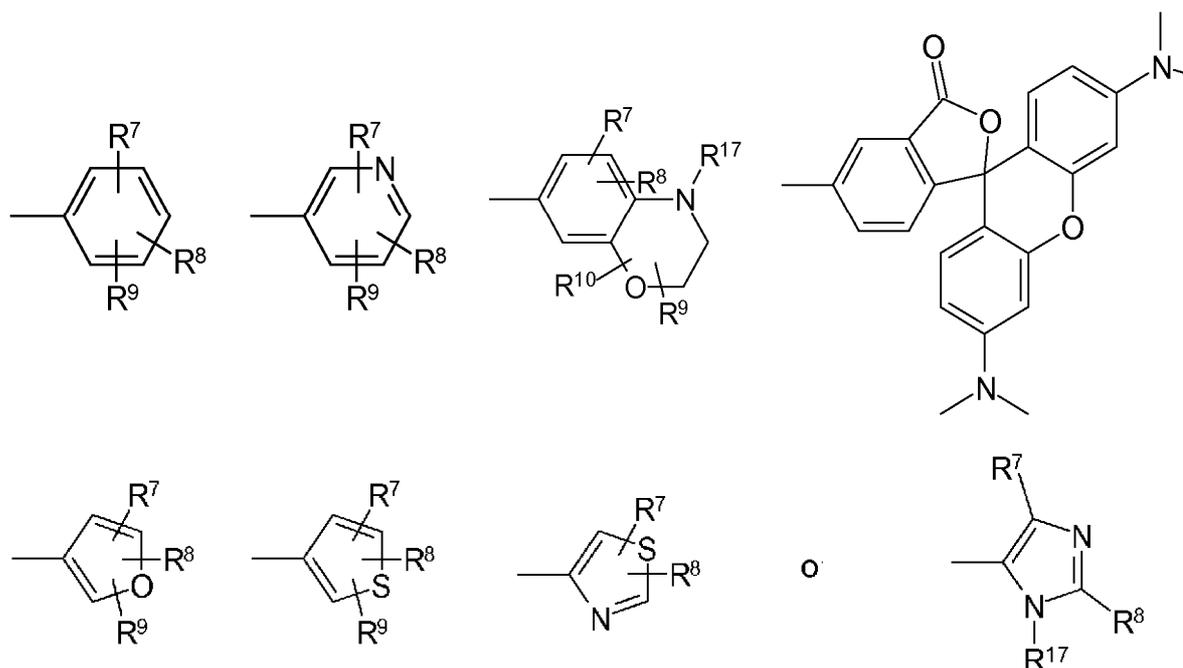


30

R¹⁷ a R¹³ representan independientemente $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ o $-\text{CF}_3$,

R¹⁹ representa $-\text{C}_2\text{H}_5$,

X representa $-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^7-\text{CH}_2\text{R}^8$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^7$,

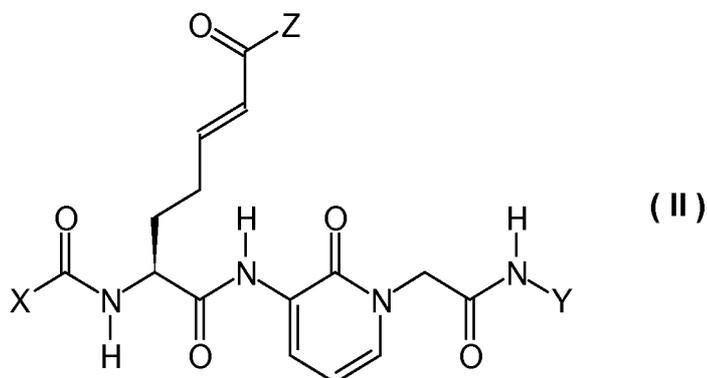


5 R⁷ a R¹⁰ representan independientemente -H, -OH, -COOH, -SO₂NH₂, -CH₃, -CF₃, -NH-CO-NH₂, -NH₂⁺HOCCF₃ o -NH₂,



10 R¹⁴ a R¹⁶ representan independientemente -H, -Cl o -CH₃, y R¹⁷ y R²⁰ representan -CH₃.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general (II):



15 en los que X, Y y Z tienen el significado como en la reivindicación 1.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste en:

- 20 (S,E)-etil 6-(benciloxycarbonilamino)-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2,4,6-trimetil-fenetilamino) etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) hept-2-enoato (A1)
 (S,E)-etil 6-(benciloxycarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A2)

- (S,E)-etil 6-(benciloxicarbonilamino)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A3)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A4)
- 5 **Ácido** 3-(2-(3-((S,E)-2-(Benciloxicarbonilamino)-7-etoxi-7-oxohept-5-enamido)-6-metil-2-oxopiridin-1 (2H)-il)acetamido)-5-metilhexanoico (A5)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A6)
- 10 (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A7)
- (S,E)-etil 7-(6-metil-2-oxo-1-(2-oxo-2-(feniletamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato (A8)
- (S,E) acetato de 6-((4-clorofenil)metilsulfonamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A9)
- 15 (S,E)-etil 6-benzamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A10)
- (S,E)-etil 6-(furan-3-carboxamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A11)
- 20 (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(tiofeno-3-carboxamido)hept-2-enoato (A12)
- (S,E)-etil 6-(furan-3-sulfonamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A13)
- (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(4-sulfamoilbenzamido)hept-2-enoato (A14)
- 25 (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(5-metiliazol-4-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A15)
- (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato (A16)
- 30 (S,E)-etil 6-(3,5-bis(trifluorometil)benzamido)-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A17)
- (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(4-(piperidin-1-il)benzamido)hept-2-enoato (A18)
- (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1 H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A19)
- 35 (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamido)-7-oxohept-2-enoato (A20)
- (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A21)
- (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(fenilsulfonamido)hept-2-enoato (A22)
- 40 **Ácido** (S,E)-5-(N-(7-etoxi-1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-il)sulfamoil)-2-hidroxibenzoico (A23)
- Ácido** (S,E)-4-(7-etoxi-1-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A24)
- 45 (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-(dietilamino)etilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A25)
- Ácido** (S,E)-4-(1-(1-(2-(2-(Dietilamino)etilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-etoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A26)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A27)
- 50 (S,E)-Metil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A28)
- (S,E)-metil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A29)
- 55 **Ácido** (S,E)-4-(7-etoxi-1-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A30)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((S)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A31)
- 60 **Ácido** 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((S)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A32)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((R)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A33)
- Ácido** 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((R)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A34)
- 65 (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((2S,3R)-1-metoxi-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A35)

- Ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((2S,3R)-1-metoxi-3-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A36)
- Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)encilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A37)
- 5 Ácido (S,E)-4-(1-(1-(2-(3,3-Dimetilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-etoxi-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A38)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3,3-dimetilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A39)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((S)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A40)
- 10 Ácido 4-((S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-((S)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A41)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3-etilpentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A42)
- 15 Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1-(1-(2-(3-etilpentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A43)
- Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil)encilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A44)
- 20 Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A45)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A46)
- Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(tiofen-2-il)etilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A47)
- 25 (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((1-etilpiperidin-4-il)metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A48)
- Ácido (S,E)-4-(7-etoxi-1,7-dioxo-1-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilamino)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A49)
- (6S,E)-Etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-metilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A50)
- 30 Ácido 4-((2S,E)-7-etoxi-1-(1-(2-(2-metilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-ilamino)-4-oxobutanoico (A51)
- (6S,E)-Etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A52)
- 35 Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-7-etoxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A53)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(2-(2-(isobutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A54)
- (6S,E)-Etil 6-acetamido-7-(1-(2-(3-metilbutan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A55)
- 40 (S,E)-etil 7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6-(3-ureidopropanamido)hept-2-enoato (A56)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A57)
- 45 (S,E)-etil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A58)
- Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-2-benzamido-7-etoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A59)
- 50 Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-7-metoxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A60)
- Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-2-benzamido-7-metoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A61)
- (S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A62)
- 55 (S,E)-Metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A63)
- (6S,E)-Metil 6-acetamido-7-(1-(2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A64)
- (S,E)-Metil 6-acetamido-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A65)
- 60 (6S,E)-Metil 6-acetamido-7-oxo-7-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)hept-2-enoato (A66)
- (S,E)-Metil 7-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(nicotinamido)-7-oxohept-2-enoato (A67)
- 65 (6S,E)-Metil 6-(2-aminopropanamido)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato (A68)

(S,E)-Metil 6-(2-aminoacetamido)-7-(3-((2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)(metil)amino)-3-oxoprop-1-en-2-ilamino)-7-oxohept-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato (A69)

(S,E)-Metil 6-(2-aminobenzamido)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato (A70)

5 (S,E)-Metil 6-(3',6'-bis(dimetilamino)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,9'-xanteno]-5-ilcarboxamido)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A71)

(S,E)-etil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A72)

10 (S,E)-Metil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A73)

(S,E)-etil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A74)

Ácido (2S,3R)-2-(2-(3-((S,E)-2-benzamido-7-metoxi-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamido)-3-metilpentanoico (A75)

15 (R,E)-Metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato (A76)

(S,E)-2-acetamido-N-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(metilsulfonil)hex-5-enamida (A77)

20 (S,E)-Bencil 6-acetamido-7-(1-(2-(isopentilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A78)

(S,E)-Metil 6-acetamido-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato (A79)

9. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-8 para su uso en medicina.

25

10. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad celíaca, fibrosis, trombosis, enfermedades neurodegenerativas, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cataratas, acné, psoriasis, envejecimiento de la piel, candidiasis y otras enfermedades dependientes de la transglutaminasa.

30

11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-8 y al menos un vehículo, excipiente o disolvente farmacéuticamente aceptable.

35

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además un ingrediente activo seleccionado del grupo formado por vitaminas, antiinflamatorios, peptidasas, proteasas, anticuerpos monoclonales, inmunomoduladores y moduladores de "uniones estrechas".

13. Procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 conforme a los siguientes esquemas de síntesis:

40

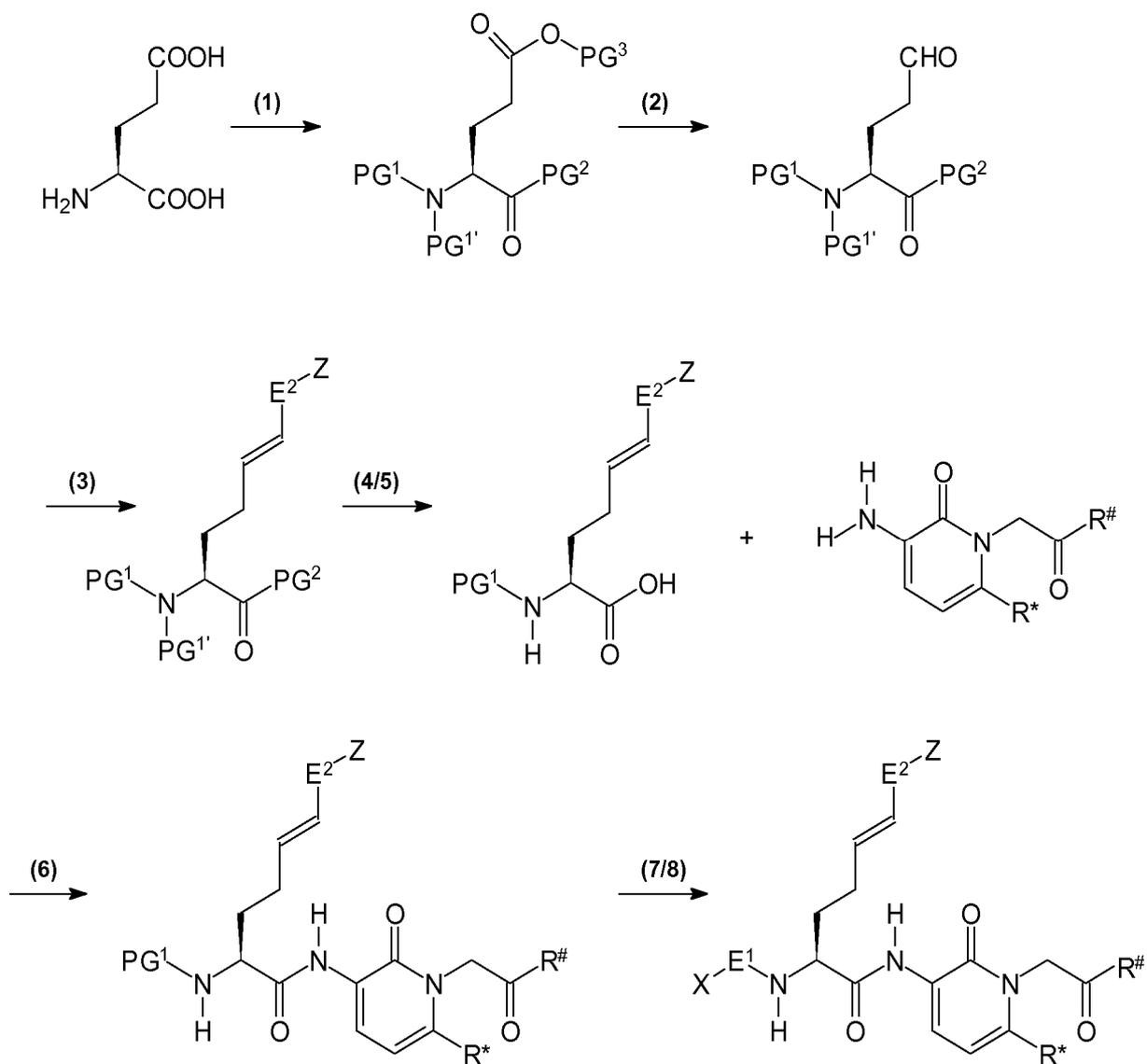
45

50

55

60

65



(0) Preparación del ácido glutámico,

5 (1) Disposición del ácido glutámico en el extremo C-terminal y N-terminal, así como en la función carboxilo de la cadena lateral con grupos protectores (PG¹, PG² y PG³),

(2) Reducción de la función carboxilo de la cadena lateral de ácido glutámico a aldehído,

(3) Conversión del aldehído obtenido en un doble enlace-aceptor electrófilo,

(4) Eliminación de un grupo protector en el extremo N-terminal,

10 (5) Eliminación del grupo protector en el extremo C-terminal,

(6) Extensión del extremo C-terminal con un fragmento de piridinona,

(7) Retirar el segundo grupo protector en el extremo N-terminal,

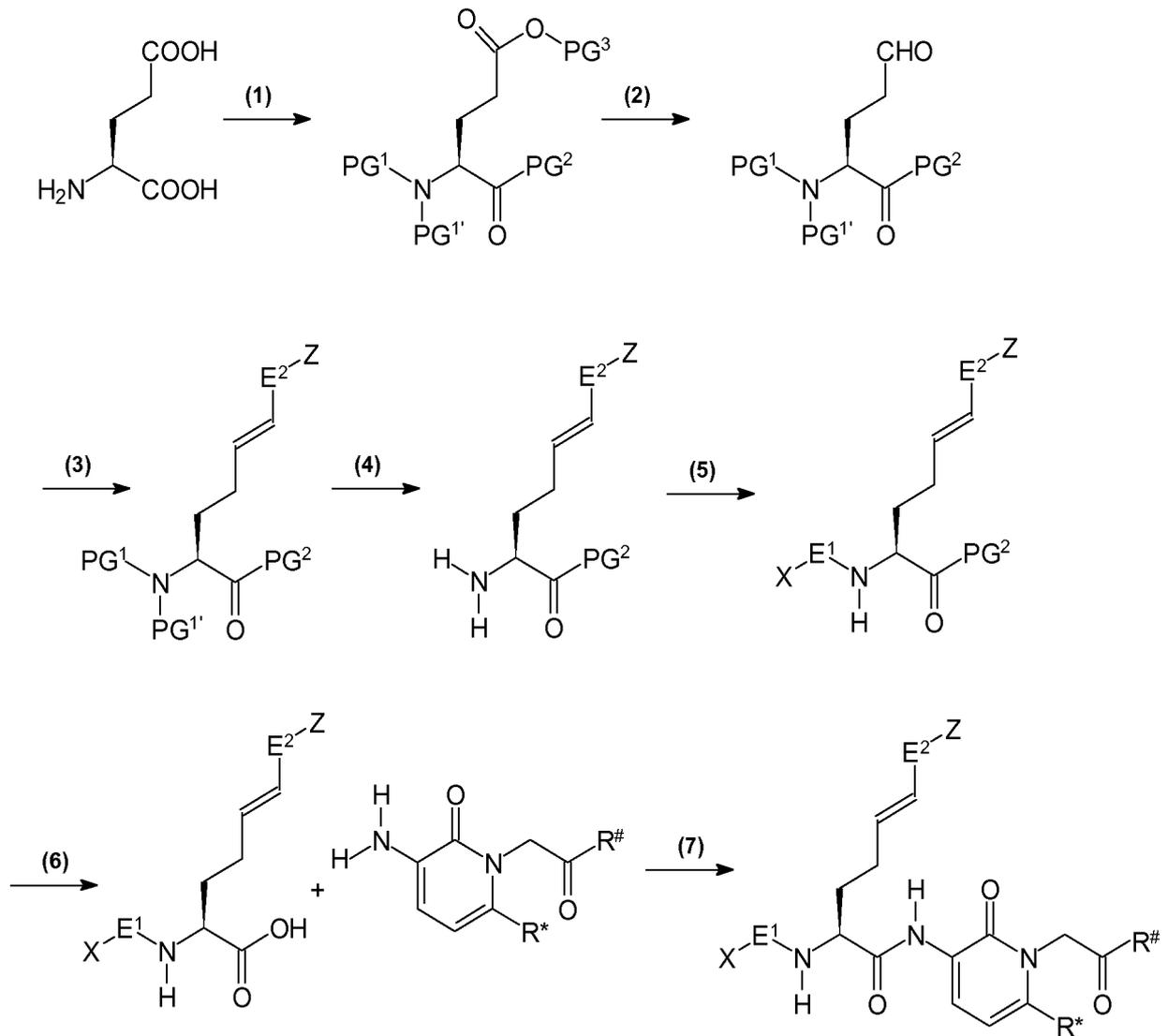
(8) Extensión del extremo N-terminal;

o bien

15

20

25



0) Preparación del ácido glutámico,

(1) Disposición del ácido glutámico en el extremo C-terminal y N-terminal, así como en la función carboxilo de la cadena lateral con grupos protectores (PG1, PG2 y PG3),

(2) Reducción de la función carboxilo de la cadena lateral de ácido glutámico a aldehído,

(3) Conversión del aldehído obtenido en un doble enlace-aceptor electrófilo,

(4) Eliminación de los grupos protectores en el extremo N-terminal,

(5) Extensión del extremo N-terminal,

(6) Eliminación del grupo protector en el extremo C-terminal,

(7) Extensión del extremo C-terminal con un fragmento de piridinona,

en el que los residuos X, Z, E¹, E², R[#] y R* tienen el significado definido en la reivindicación 1.

Fig. 2

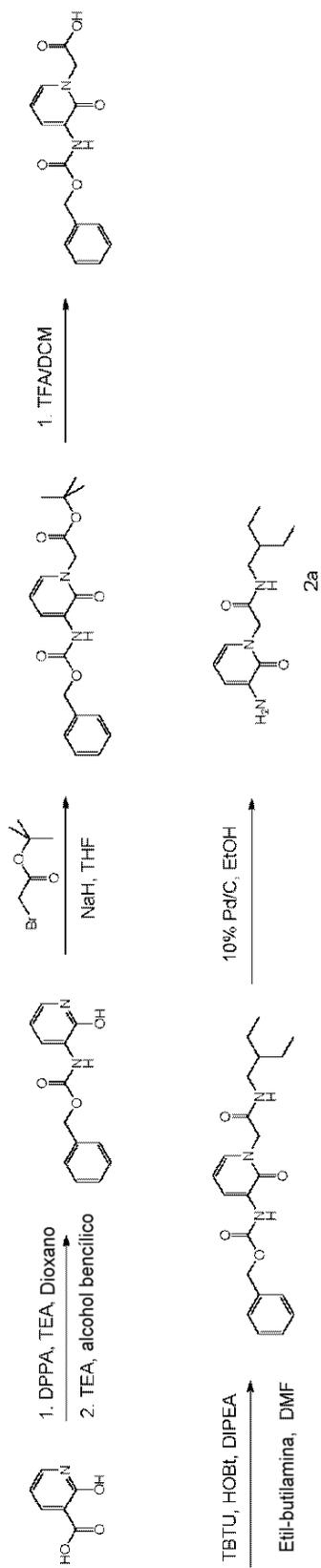


Fig. 3

