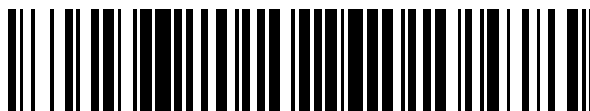


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 239**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2009 E 09758459 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2303887**

54 Título: **Miméticos de hélice alfa y métodos relacionados con los mismos**

30 Prioridad:

06.06.2008 US 59607 P

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

26.11.2015

73 Titular/es:

**PRISM PHARMA CO., LTD. (100.0%)
4259-3, Nagatsuta-cho, Midori-ku
Yokohama-shi, Kanagawa 226-8510, JP**

72 Inventor/es:

**ODAGAMI, TAKENAO;
KOGAMI, YUJI y
KOUJI, HIROYUKI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 552 239 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

Miméticos de hélice alfa y métodos relacionados con los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere, en general, a estructuras miméticas de hélice alfa y a un compuesto relacionado con las mismas. La invención también se refiere a aplicaciones en el tratamiento de afecciones, por ejemplo, enfermedades cancerosas y enfermedades fibróticas, y a composiciones farmacéuticas que comprenden los miméticos.

Técnica antecedente

10 Recientemente se han desarrollado compuestos no peptídicos que imitan más la estructura secundaria de los giros inversos encontrados en las proteínas o péptidos biológicamente activos. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.440.013 de Kahn y las publicaciones de solicitudes PCT n.º WO94/03494, WOO1/00210A1 y WO01/16135A2 de Kahn desvelan, todas ellas, compuestos no peptídicos, limitados conformacionalmente, que imitan la estructura tridimensional de los giros inversos. Además, la patente de Estados Unidos n.º 5.929.237 y su continuación en parte, la patente de Estados Unidos n.º 6.013.458, ambas de Kahn, desvelan compuestos limitados conformacionalmente que imitan la estructura secundaria de regiones de giro inverso de péptidos y proteínas biológicamente activas. En relación con los miméticos de giro inverso, Kahn desveló nuevos compuestos limitados conformacionalmente que imitan la estructura secundaria de las regiones de hélice alfa de péptidos y proteínas biológicamente activas en los documentos WO2005/116032, WO2007/056513 y WO2007/056593.

20 Aunque se han realizado avances significativos en la síntesis e identificación de miméticos de hélice alfa y de giro inverso limitados conformacionalmente, sigue existiendo la necesidad en la técnica de moléculas pequeñas que imiten la estructura secundaria de los péptidos. También existe la necesidad en la técnica de bibliotecas que contengan dichos miembros, así como de técnicas para sintetizar y explorar los miembros de las bibliotecas frente a dianas de interés, particularmente dianas biológicas, para identificar miembros bioactivos de las bibliotecas.

25 La presente invención también satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas al proporcionar compuestos limitados conformacionalmente que imitan la estructura secundaria de regiones de hélice alfa de péptidos y proteínas biológicamente activas.

30 La ruta de señalización Wnt regula una diversidad de procesos que incluyen el crecimiento celular, la oncogénesis y el desarrollo (Moon *et al.*, 1997, Trends Genet. 13, 157-162; Miller *et al.*, 1999, Oncogene 18, 7860-7872; Nusse y Varmus, 1992, Cell 69, 1073-1087; Cadigan y Nusse, 1997, Genes Dev. 11, 3286-3305; Peifer y Polakis, 2000 Science 287, 1606-1609; Polakis 2000, Genes Dev. 14, 1837-1851). La ruta de señalización Wnt se ha estudiado ampliamente en una diversidad de organismos. Se ha descubierto que la activación de la transcripción mediada por TCF4/ β -catenina mediante la transducción de señales Wnt juega un papel clave en sus funciones biológicas (Molenaar *et al.*, 1996, Cell 86:391-399; Gat *et al.*, 1998 Cell 95:605- 614; Orford *et al.*, 1999 J. Cell. Biol. 146:855-868; Bienz y Clevers, 2000, Cell 103:311-20).

35 En ausencia de señales Wnt, el gen supresor de tumores de poliposis adenomatosa coli (APC) interacciona de forma simultánea con la serina quinasa glucógeno sintasa quinasa (GSK)-3 β y la β -catenina (Su *et al.*, 1993, Science 262, 1734-1737; Yost *et al.*, 1996 Genes Dev. 10, 1443-1454; Hayashi *et al.*, 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 94, 242-247; Sakanaka *et al.*, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 95, 3020-3023; Sakanaka y William, 1999, J. Biol. Chem 274, 14090-14093). La fosforilación de APC por GSK-3 β regula la interacción de APC con la β -catenina, lo cual a su vez puede regular la función de señalización de la β -catenina (B. Rubinfeld *et al.*, Science 272, 1023, 1996). La señalización Wnt estabiliza a la β -catenina permitiendo su translocación al núcleo donde interacciona con miembros de la familia de factores de transcripción factor de unión 1 al potenciador linfóide (LEF1)/factor 4 de las células T (TCF4) (Behrens *et al.*, 1996 Nature 382, 638-642; Hsu *et al.*, Mol Cell. Biol. 18, 4807-4818; Roose *et al.*, 1999 Science 285, 1923-1926).

45 Recientemente se ha demostrado que c-myc, un oncogén conocido, es un gen diana para la transcripción mediada por β -catenina/TCF4 (He *et al.*, 1998 Science 281 1509-1512; Kolligs *et al.*, 1999, Mol. Cell. Biol. 19, 5696-5706). Se han identificado mucho otros genes importantes, incluyendo la ciclina D1, y la metaloproteínasa, que también están implicadas en la oncogénesis, y se ha descubierto que están reguladas por la ruta transcripcional de TCF4/ β -catenina (Crawford *et al.*, 1999, Oncogene 18, 2883-2891; Shtutman *et al.*, 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos., 11, 5522-5527; Tetsu y McCormick, 1999 Nature, 398, 422-426). Además, se ha descubierto que la sobreexpresión de varios mediadores posteriores en la cascada de la señalización Wnt regula la apoptosis (Moris *et al.*, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 93, 7950-7954; He *et al.*, 1999, Cell 99, 335-345; Orford et al, 1999 J. Cell. Biol., 146, 855-868; Strovel y Sussman, 1999, Exp. Cell. Res., 253, 637-648). La sobreexpresión de APC en células cancerosas colorrectales humanas inducía la apoptosis (Moris *et al.*, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos., 93, 7950-7954), y la expresión ectópica de la β -catenina inhibía la apoptosis asociada con la pérdida de unión a la matriz extracelular (Orford et al., 1999, J. Cell Biol. 146, 855-868). La inhibición de la transcripción de TCF4/ β -catenina por la expresión de un mutante dominante negativo de TCF4 bloqueaba la supervivencia celular mediada por Wnt-1 y hacía que las células fueran sensibles a estímulos apoptóticos tales como agentes

anticancerosos (Shaoqiong Chen *et al.*, 2001, J. Cell. Biol., 152, 1, 87-96) y la mutación APC inhibía la apoptosis al permitir la expresión constitutiva de la survivina, una proteína antiapoptótica bien conocida (Tao Zhang *et al.*, 2001, Cáncer Research, 62, 8664-8667).

5 Aunque no se han encontrado mutaciones en el gen Wnt en el cáncer humano, una mutación en APC o en la β -catenina, como ocurre en el caso de la mayoría de los tumores colorrectales, da como resultado una activación inapropiada de TCF4, la sobreexpresión de c-myc y la producción de crecimiento neoplásico (Bubinfeld *et al.*, 1997, Science, 275, 1790-1792; Morin *et al.*, 1997, Science, 275, 1787-1790; Casa *et al.*, 1999, Cell. Growth. Differ. 10, 369-376). En el 85 % de los cánceres colorrectales y también en una diversidad de cánceres distintos, el gen supresor de tumores (APC) se ha perdido o está inactivado (Kinzler y Vogelstein, 1996, Cell 87, 159-170). El papel principal de los APC es el de un regulador negativo de la cascada de transducción de señales Wnt. Una característica importante de esta ruta implica la modulación de la estabilidad y la localización de una reserva citosólica de β -catenina por interacción con un complejo grande basado en axin que incluye APC. Esta interacción da como resultado la fosforilación de la β -catenina, dirigiéndola de esta manera a una ruta de degradación.

15 Inicialmente se identificaron proteínas de unión a CREB (CBP)/p300 en ensayos de interacción de proteínas, en primer lugar, mediante su asociación con el factor de transcripción CREB (Chrivia *et al.*, 1993, Nature, 365, 855-859) y posteriormente mediante su interacción con la proteína de transformación adenoviral E1A (Stein *et al.*, 1990, J. Viol., 64, 4421-4427; Eckner *et al.*, 1994, Genes. Dev., 8, 869-884). CBP tenía potencial para participar en una diversidad de funciones celulares incluyendo la función de coactivador de la transcripción (Shikama *et al.*, 1997, Trends. Cell. Biol., 7, 230-236; Janknecht y Hunter, 1996, Nature, 383, 22-23). CBP/p300 potencia la activación mediada por la β -catenina del promotor de siamois, una diana conocida de Wnt (Hecht *et al.*, 2000, EMBO J. 19, 8, 1839-1850). La β -catenina interacciona directamente con el dominio de unión a CREB de CBP y la β -catenina sinergiza con CBP para estimular la activación transcripcional de TCF4/ β -catenina (Ken-Ichi Takemaru y Randall T. Moon, 2000 J. Cell. Biol., 149, 2, 249-254).

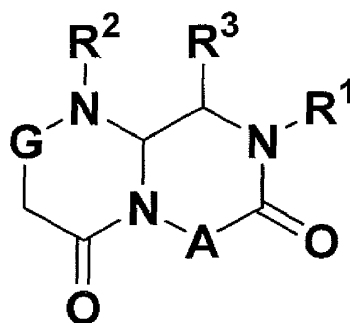
Sumario de la invención

25 La presente invención se refiere, en general, a estructuras miméticas de hélice alfa y a un compuesto relacionado con las mismas. La invención también se refiere a aplicaciones en el tratamiento de afecciones, por ejemplo, enfermedades cancerosas y enfermedades fibróticas, y a composiciones farmacéuticas que comprenden los miméticos.

30 A partir del análisis de antecedentes anterior, se observa que el complejo TCF4/ β -catenina y CBP de la ruta Wnt puede considerarse una molécula diana para la regulación del crecimiento celular, la oncogénesis y la apoptosis de las células, etc. Por consiguiente, la presente invención también soluciona la necesidad de compuestos que bloqueen la ruta transcripcional de TCF4/ β -catenina mediante la inhibición de CBP y, por lo tanto, puede usarse para el tratamiento de cánceres, especialmente del cáncer colorrectal y de enfermedades fibróticas. En sus aspectos, la presente invención se refiere a un nuevo tipo de compuestos limitados conformacionalmente, que imitan la estructura secundaria de las regiones de hélice alfa de péptidos y proteínas biológicamente activas. Esta invención también desvela bibliotecas que contienen dichos compuestos, así como la síntesis y exploración de los mismos.

35 Por consiguiente, la presente invención incluye las siguientes realizaciones.

(1) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I):



40 en donde

A es $-\text{CHR}^7-$,

en donde

45 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-10} de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente

sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

G es -NH-, -NR⁶-, -O- o -C(R⁶)₂-,

en donde

5 R⁶ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido y alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R¹ es -Ra-R¹⁰;

en donde

10 Ra es alqueno C₁₋₆ opcionalmente sustituido y R¹⁰ es naftilo opcionalmente sustituido o heteroarilo condensado bicíclico opcionalmente sustituido;

R² es -W²¹-W²²-Rb-R²⁰,

en donde

W²¹ es -(CO)- o -(SO₂)-;

W²² es un enlace, -O-, -NH- o alqueno C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

15 Rb es un enlace o alqueno C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y

R²⁰ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

20 R³ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido;

"opcionalmente sustituido" significa que un radical dado puede consistir únicamente en sustituyentes hidrógeno a través de valencias disponibles o puede comprender adicionalmente uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a través de valencias disponibles, y los sustituyentes distintos de hidrógeno se seleccionan entre el grupo que consiste en -R⁸, -OH, -OR⁸, -OC(O)R⁸, -OC(O)OR⁸, -COOH, -COOR⁸, -CONH₂, -CONHR⁸, -CONR⁸R⁴, -NH₂, -NHR⁸, -NR⁸R⁴, -SH, -SR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂NHR⁸, -SO₂NR⁸R⁴-SO₃H, -SOR⁸, -NHC(NH₂)(=NH), -NHC(NHR⁸)(=NR⁴), -OP(=O)(OH)₂, -OP(=O)(ONa)₂, -OP(=O)(OR⁸)₂, -OP(=O)(OR⁸)(OH), -OP(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)₂, -OP(=O)(ONa)-O-OP(=O)(ONa)₂, -CN, -NO₂ y halógeno, en los que R⁸ y R⁴ se seleccionan independientemente entre cadena lineal o ramificada, una cadena alquilo C₁₋₁₀ cíclica o no cíclica, arilo C₆₋₁₄ y aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₁₀;

el "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o bicíclico, en donde al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo y los átomos en el anillo restantes son carbono;

el "heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo siempre que uno o más de los átomos que forman el anillo sean un heteroátomo;

35 el "heteroátomo" se selecciona entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

"condensado bicíclico" se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica cuando los átomos en el anillo que son comunes a ambos anillos están unidos directamente entre sí;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 (2) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I),

en donde R⁷ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

45 (3) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I),

en donde R² es -W²¹-W²²-Rb-R²⁰, en donde W²¹ es -(CO)-; W²² es -NH-; Rb es un enlace o alqueno C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y R²⁰ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

(4) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I), en donde R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo inferior opcionalmente sustituido; y R^{20} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 (5) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I), en donde R^3 es alquilo C_{1-4} .

(6) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I), en donde R^7 es arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

10 (7) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I), en donde R^7 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

(8) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I), en donde G es $-NH-$, $-NR^6-$ o $-O-$, en donde R^6 es alquilo C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 .

15 (9) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I), en donde G es $-NR^6-$ en donde R^6 es alquilo C_1-C_6 o alqueno C_1-C_6 .

(10) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I), en donde Ra es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido.

(11) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera del punto (2) - (9) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I),

30 en donde Ra es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo
35 opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo
40 opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido.

(12) El compuesto de acuerdo con el punto (10) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I),

en donde R^3 es alquilo C_{1-4} .

45 (13) El compuesto de acuerdo con el punto (10) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I),

en donde R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y R^{20} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

(14) El compuesto de acuerdo con el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I),

sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_{1-4} ; y

R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^{20} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

(18) El compuesto de acuerdo con el punto (8) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I),

en donde R^7 es arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 es $-Ra-R^{10}$; en donde Ra es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_{1-4} ; y

R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^{20} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

(19) El compuesto de acuerdo con el punto (9) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (I),

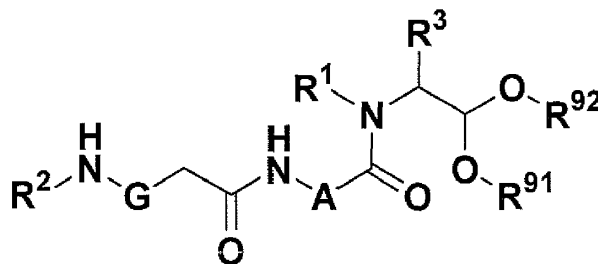
en donde R^7 es arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 es $-Ra-R^{10}$; en donde Ra es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_{1-4} ; y

R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^{20} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

(20) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (II):



en donde

A es $-CHR^7-$,

en donde

5 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-10} de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

G es $-NH-$, $-NR^6-$, $-O-$ o $-C(R^6)_2-$,

en donde

10 R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido y alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido;

R^1 es $-Ra-R^{10}$;

en donde

Ra es alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido, y

15 R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido o heteroarilo condensado bicíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$,

en donde

W^{21} es $-(CO)-$ o $-(SO_2)-$;

W^{22} es un enlace, $-O-$, $-NH-$ o alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido;

20 Rb es un enlace o alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

R^{20} es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

25 R^3 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido o alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido;

R^{91} se selecciona entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un enlazador o un soporte sólido;

R^{92} se selecciona entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un enlazador y un soporte sólido;

30 "opcionalmente sustituido" significa que un radical dado puede consistir únicamente en sustituyentes hidrógeno a través de valencias disponibles o puede comprender adicionalmente uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a través de valencias disponibles, y los sustituyentes distintos de hidrógeno se seleccionan entre el grupo que consiste en $-R^8$, $-OH$, $-OR^3$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)OR^8$, $-COOH$, $-COOR^8$, $CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CONR^9R^4$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-NR^9R^4$, $-SH$, $-SR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$, $-SO_2NR^9R^4-SO_3H$, $-SOR^8$, $-NHC(NH_2)(=NH)$, $-NHC(NHR^8)(=NR^4)$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(ONa)_2$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, $-OP(=O)(OR^8)(OH)$, $-OP(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(ONa)-O-OP(=O)(ONa)_2$, $-CN$, $-NO_2$ y halógeno, en los que R^8 y R^4 se seleccionan independientemente entre cadena lineal o ramificada, una cadena alquilo C_{1-10} cíclica o no cíclica, arilo C_{6-14} y aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} ;

el "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o bicíclico, en donde al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo y los átomos en el anillo restantes son carbono;

40 el "heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo siempre que uno o más de los átomos que forman el anillo sean un heteroátomo;

el "heteroátomo" se selecciona entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

45 "condensado bicíclico" se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica cuando los átomos en el anillo que son comunes a ambos anillos están unidos directamente entre sí;

o una sal del mismo.

(21) El compuesto de acuerdo con el punto (20) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

5 en donde R^7 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

(22) El compuesto de acuerdo con el punto (20) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

10 en donde R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y R^{20} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

(23) El compuesto de acuerdo con el punto (20) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

15 en donde R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y R^{20} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

(24) El compuesto de acuerdo con el punto (20) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde R^3 es alquilo C_{1-4} .

20 (25) El compuesto de acuerdo con el punto (20) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde R^7 es arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

(26) El compuesto de acuerdo con el punto (20) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

25 en donde R^7 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

(27) El compuesto de acuerdo con el punto (20) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde G es $-NH-$, $-NR^6-$ o $-O-$, en donde R^6 es alquilo inferior o alqueno inferior.

30 (28) El compuesto de acuerdo con el punto (20) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde G es $-NR^6-$ en donde R^6 es alquilo C_1-C_6 o alqueno C_1-C_6 .

(29) El compuesto de acuerdo con el punto (22) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde Ra es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y

35 R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo
40 opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo
45 opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido.

(30) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera del punto (21) - (28) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde Ra es alquileo inferior opcionalmente sustituido, y

R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo

opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido.

(31) El compuesto de acuerdo con el punto (29) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde R^3 es alquilo C_{1-4} .

(32) El compuesto de acuerdo con el punto (29) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y R^{20} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

(33) El compuesto de acuerdo con el punto (20) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde R^7 es arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; y

R^1 es $-Ra-R^{10}$; en donde Ra es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido; R^3 es alquilo C_{1-4} ; R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^{20} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

(34) El compuesto de acuerdo con el punto (27) que se ha mencionado anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

en donde R^7 es arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 es $-Ra-R^{10}$; en donde Ra es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_{1-4} ; y

R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^{20} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

(35) El compuesto de acuerdo con el punto (28) que se ha mencionado anteriormente, en donde,

en la fórmula (II),

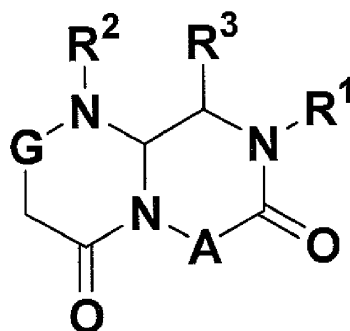
en donde R^7 es arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido;

opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_{1-4} ; y

R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es un enlace o alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^{20} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

(41) Un proceso para preparar un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I):



como se definió anteriormente, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de general fórmula (II) como se definió anteriormente, o una sal del mismo, con un ácido.

La presente invención también se refiere a bibliotecas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I) anterior, así como métodos para sintetizar dichas bibliotecas y métodos para explorar las mismas para identificar compuestos biológicamente activos.

En otra realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, si es necesario, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. También se desvelan composiciones que contienen un compuesto de esta invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden ser para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad cancerosa o fibrosis. Los compuestos también pueden ser para su uso en la prevención o tratamiento de trastornos asociados con la ruta de señalización de Wnt. Los trastornos que pueden tratarse o prevenirse usando un compuesto o composición de la presente invención incluyen un tumor o cáncer (por ejemplo, tumor asociado a KSHV), enfermedades fibróticas, reestenosis asociada a angioplastia, enfermedad renal poliquística, enfermedad de angiogénesis aberrante, complejo de esclerosis tuberosa, pérdida del cabello y enfermedad de Alzheimer. Dichos métodos comprenden administrar a un sujeto que necesita el mismo un compuesto o composición de la presente invención en una cantidad eficaz para conseguir el resultado deseado.

Estos y otros aspectos de esta invención serán evidentes tras la referencia a la figura adjunta y la siguiente descripción detallada. Para este fin, se exponen en esta memoria diversas referencias, que describen en más detalle ciertos procedimientos, compuestos y/o composiciones.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1, 2 y 3 proporcionan un esquema sintético general para preparar los miméticos de hélice alfa de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere generalmente a estructuras miméticas de hélice alfa y a un compuesto relacionado con las mismas. La presente invención también se refiere a compuestos conformacionalmente restringidos que imitan la estructura secundaria de las regiones de hélice alfa de péptidos biológicos y proteínas (también denominados en la presente memoria como "miméticos de hélice alfa"), y también se refiere a bibliotecas químicas relacionadas con los mismos. El compuesto de la presente invención es útil como agentes bioactivos, incluyendo (pero sin limitación) el uso como agentes de diagnóstico, profilácticos y/o terapéuticos. Las bibliotecas de estructura mimética de hélice alfa de esta invención son útiles en la identificación de agentes bioactivos que tienen tales usos.

En la práctica de la presente invención, las bibliotecas pueden contener de decenas a cientos de miles (o más) de estructuras de hélice alfa individuales (también denominadas en la presente memoria como "miembros").

Definiciones

5 A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tendrán los siguientes significados para los fines de esta Solicitud.

"Inferior", a menos que se indique otra cosa, significa que el número de los átomos de carbono que constituyen los radicales dados está entre uno y seis.

10 "Opcionalmente sustituido", a menos que se indique otra cosa, significa que un radical dado puede consistir únicamente en sustituyentes hidrógeno a través de valencias disponibles o puede comprender adicionalmente uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a través de valencias disponibles. En general, un sustituyente distinto de hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que pueda unirse a un átomo del radical dado que se especifica que está sustituido. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, $-R^8$, $-OH$, $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)OR^8$, $-COOH$, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^4$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-NR^8R^4$, $-SH$, $-SR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$, $-SO_2NR^8R^4$, $-SO_3H$, $-SOR^8$, $-NHC(NH_2)$ ($=NH$), $-NHC(NHR^8)$ ($=NR^4$), $-OP(=O)$ (OH)₂, $-OP(=O)$ (ONa)₂, $-OP(=O)$ (OR^8)₂, $-OP(=O)$ (OR^8) (OH), $-OP(=O)$ (OH)- $OP(=O)$ (OH)₂, $-OP(=O)$ (ONa)- O - $OP(=O)$ (ONa)₂, $-CN$, $-NO_2$ y halógeno, en los que R^8 y R^4 se selecciona independientemente entre restos alquilo, arilo y arilalquilo de cadena lineal o ramificada, cíclicos o no cíclicos, sustituidos o sin sustituir.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. "Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

20 "Alquilo" se refiere a un radical alifático lineal o ramificado y saturado que tiene una cadena de átomos de carbono. Se usa típicamente alquilo C_{X-Y} , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. El número de átomos de carbono en la cadena es preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6, adicionalmente preferiblemente de 1 a 4. Los ejemplos no exclusivos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo y similares.

25 "Alqueno" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Se usa típicamente alqueno C_{X-Y} , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. El número de átomos de carbono en la cadena es preferiblemente de 2 a 10, más preferiblemente de 2 a 6. Los ejemplos no exclusivos de alqueno incluyen etenilo (vinilo), alilo, isopropenilo, 2-metilalilo, 1-pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares.

30 "Alquino" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Se usa típicamente alquino C_{X-Y} , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. El número de átomos de carbono en la cadena es preferiblemente de 2 a 10, más preferiblemente de 2 a 6. Los ejemplos no exclusivos de alquino incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

35 "Alquileo", a menos que se indique otra cosa, se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada, saturada, alifática, polivalente. Se usa típicamente alquileo C_{X-Y} , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. El número de átomos de carbono en la cadena es preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6. Los ejemplos no exclusivos de alquileo incluyen metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), metilmetileno ($-CH(CH_3)-$), 1,2-propileno ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,2-butileno ($-CH_2CH(CH_2CH_3)-$), 1,3-butileno ($-CH_2CH_2CH(CH_3)-$), 1,4-butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 2-metiltetrametileno ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$), pentametileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 1,2,3-propanotriilo, 1,3,3-propanotriilo y similares.

40 "Oxo" se refiere al radical $-O-$. Se aprecia que el radical oxi puede estar adicionalmente sustituido con una diversidad de sustituyentes para formar grupos oxi diferentes que incluyen hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi y similares.

"Tio" se refiere al radical $-S-$. Se aprecia que el radical tio puede estar adicionalmente sustituido con una diversidad de sustituyentes para formar diferentes grupos tio que incluyen mercapto, alquiltio, ariltio, heteroariltio y similares.

45 "Sulfinilo" se refiere al radical $-SO-$. Se aprecia que el radical sulfinilo radical puede estar adicionalmente sustituido con una diversidad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo que incluyen alquilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo y similares.

"Sulfonilo" se refiere al radical $-SO_2-$. Se aprecia que el radical sulfonilo puede estar adicionalmente sustituido con una diversidad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo que incluyen alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y similares.

50 "Alcoxi" se refiere a un resto de oxígeno que tiene un sustituyente alquilo adicional. Se usa típicamente alcoxi C_{X-Y} , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. El número de átomos de carbono en la cadena es preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6. Los ejemplos no exclusivos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, *terc*-pentoxi, hexiloxi, isohexiloxi, y similares.

"Heteroátomo" se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono y un átomo de hidrógeno. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero sin limitación nitrógeno, oxígeno y azufre.

"Ariolo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico en donde cada anillo es aromático o cuando está condensado con uno o más anillos forma un anillo aromático. Se usa típicamente ariolo C_{X-Y} , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto anular. El número de átomos de carbono en el anillo es preferiblemente de 6 a 14, más preferiblemente de 6 a 10. Los ejemplos no exclusivos de ariolo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, bifenilo, fluorenilo, antraceno, fenalenilo y similares.

"Heteroarilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o policíclico en donde al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo y los átomos restantes en el anillo son carbono. Se usa típicamente "heteroarilo de X-Y miembros", donde X e Y indican el número de átomos de carbono y heteroátomos en el conjunto anular. El número de átomos de carbono y heteroátomos en el anillo es preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5 a 10. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, grupos aromáticos cíclicos que tienen cinco o seis átomos en el anillo, en los que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo y los átomos restantes en el anillo son carbono. Los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente y los átomos de azufre pueden oxidarse opcionalmente. Los ejemplos no exclusivos de grupos heteroarilo monocíclicos de esta invención incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. "Heteroarilo" también incluye, pero sin limitación, anillos bicíclicos o tricíclicos, en los que el anillo heteroarilo está condensado a uno o dos anillos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un anillo ariolo, un anillo cicloalquilo, y otro anillo monocíclico heteroarilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos no exclusivos de heteroarilo bicíclico o tricíclico incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de benzofurano (por ejemplo, benzo[b]furano), benzotiofeno (por ejemplo, benzo[b]tiofeno), bencimidazol, benzotriazina (por ejemplo, benzo[e][1.2.4]triazina, benzo[d][1.2.3]triazina), piridopirimidina (por ejemplo, pirido[4,3-d]pirimidina, pirido[3,4-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, pirido[2,3-d]pirimidina), piridopiridina (por ejemplo, pirido[3,4-b]piridina, pirido[2,3-b]piridina), piridopiridazina (por ejemplo, pirido[2,3-c]piridazina, pirido[3,4-c]piridazina, pirido[4,3-c]piridazina, pirido[3,2-c]piridazina), piridotriazina (por ejemplo, pirido[2,3-d][1.2.3]triazina, pirido[3,4-d][1.2.3]triazina, pirido[4,3-d][1.2.3]triazina, pirido[3,2-d][1.2.3]triazina, pirido[3,4-e][1.2.4]triazina, pirido[3,2-e][1.2.4]triazina), benzotiadiazol (por ejemplo, benzo[c][1,2,5]tiadiazol), furopiridina (por ejemplo, furo[3,2-b]piridina, furo[3,2-c]piridina, furo[2,3-c]piridina, furo[2,3-b]piridina), oxazolopiridina (por ejemplo, oxazolo[4,5-b]piridina, oxazolo[4,5-c]piridina, oxazolo[5,4-c]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina), tiazolopiridina (por ejemplo, tiazolo[4,5-b]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina), imidazopiridina (por ejemplo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[4,5-c]piridina, imidazo[1,5-a]piridina), quinazolina, tienopiridina (por ejemplo, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina), indolizina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, cinnolina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina), imidazopirimidina (por ejemplo, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina), pirrolopiridina (por ejemplo, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina), pirrolopirimidina (por ejemplo, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina), pirrolopirazina (por ejemplo, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirrolo[1,2-a]pirazina), pirrolopiridazina (por ejemplo, pirrolo[1,2-b]piridazina), triazopiridina (por ejemplo, triazo[1,5-a]piridina), pteridina, purina, carbazol, acridina, perimidina, 1,10-fenantrolina, fenoxatiin, fenoxazina, phenotiazina, fenazina y similares. Los anillos heteroarilo bicíclicos o tricíclicos pueden unirse a la molécula precursora a través del propio grupo heteroarilo o el grupo ariolo, cicloalquilo o heterocicloalquilo al que se condensa.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical anular no aromático, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico condensado o policíclico puenteado. Se usa típicamente cicloalquilo C_{X-Y} , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto anular. El número de átomos de carbono en el anillo es preferiblemente de 3 a 10, más preferiblemente de 3 a 8. Los ejemplos no exclusivos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, biciclo[2.2.1]hept-1-ilo, y similares.

"Heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo seleccionado, independientemente entre N, O, o S. Se usa típicamente heterocicloalquilo C_{X-Y} , donde X e Y indican el número de átomos de carbono y heteroátomos en el conjunto anular. El número de átomos de carbono y heteroátomos en el anillo es preferiblemente de 3 a 10, más preferiblemente de 3 a 8. Los ejemplos no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolidinilo, 1,4-diazaperhidropiperinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, y similares.

Además, las definiciones que se han mencionado anteriormente pueden aplicarse a grupos en los que se conectan los sustituyentes que se han mencionado anteriormente. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que está sustituido con grupos ariolo, tales como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares.

"Anillo condensado", como se usa en este documento, se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica cuando los átomos en el anillo que son comunes para ambos anillos están unidos directamente entre sí. Los ejemplos no exclusivos de anillos condensados comunes incluyen decalina,

naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina, y similares. Los compuestos que tienen sistemas anulares condensados pueden estar saturados, parcialmente saturados o ser aromáticos.

5 "Anillo puenteado", como se usa en este documento, se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica donde dos átomos en el anillo que son comunes a ambos anillos no están directamente unidos entre sí. Los ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo puenteado incluyen adamantina, borneol, norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, y similares.

"Derivados protegidos" se refiere a derivados de compuesto en el que un sitio o sitios reactivos se bloquean con grupos protectores. Puede encontrarse una lista completa de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

10 "Isómeros" se refieren a cualquier compuesto que tenga una fórmula molecular idéntica pero que difiera de la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superpuestas se denominan "enantiómeros" o a veces "isómeros ópticos". Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se determina un "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantioméricas se denomina una "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, donde n es el número de centro quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada una "mezcla diastereomérica". Cuando un centro quiral está presente, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de ese centro quiral. Configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas de secuenciación *R* y *S* de Cahn, Ingold y Prelog. Las convenciones para la nomenclatura estereoquímica, métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (por ejemplo, véase, "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, Marzo, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

"Animal" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, ratones, ratas, perros, gatos, conejos, ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos, venado y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves, y similares).

30 "Enfermedad" incluye específicamente cualquier afección insalubre de un animal o parte del mismo, e incluye una afección insalubre que puede estar causada por, o inherente a, una terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los "efectos secundarios" de dicha terapia.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológica ni de otro modo no deseable e incluye aquella que es aceptable para uso veterinario, así como uso farmacéutico humano.

35 "Sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" se refiere a sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de gases que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares.

"Cantidad eficaz para tratar" se refiere a la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar dicho tratamiento para la enfermedad.

55 "Cantidad eficaz para prevenir" se refiere a la cantidad que, cuando se administra a un animal para prevenir una enfermedad, es suficiente para realizar dicha profilaxis para la enfermedad.

"Tratamiento" o "tratar" se refieren a cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

(1) impedir que la enfermedad aparezca en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que

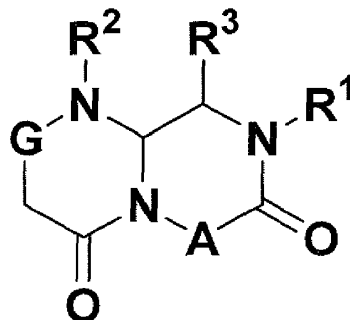
aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o

5 (3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

MIMÉTICOS DE HÉLICE ALFA

En un aspecto de la presente invención, se desvela un compuesto que tiene una estructura mimética de hélice alfa que tiene la siguiente fórmula (I):



10 en donde

A es $-\text{CHR}^7-$,

en donde

15 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-10} de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

G es $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$ o $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$,

20 en donde

R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido y alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido;

R^1 es $-\text{Ra}-\text{R}^{10}$;

en donde

25 Ra es alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido, y

R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido o heteroarilo condensado bicíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$,

en donde

W^{21} es $-(\text{CO})-$ o $-(\text{SO}_2)$

30 W^{22} es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido;

Rb es un enlace o alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

35 R^{20} es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido o alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido;

- "opcionalmente sustituido" significa que un radical dado puede consistir únicamente en sustituyentes hidrógeno a través de valencias disponibles o puede comprender adicionalmente uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a través de valencias disponibles, y los sustituyentes distintos de hidrógeno se seleccionan entre el grupo que consiste en $-R^8$, $-OH$, $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)OR^8$, $-COOH$, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^4$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-NR^8R^4$, $-SH$, $-SR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$, $-SO_2NR^8R^4$, $-SO_3H$, $-SOR^8$, $-NHC(NH_2)$ ($=NH$), $-NHC(NHR^8)$ ($=NR^4$), $-OP(=O)$ (OH)₂, $-OP(=O)$ (ONa)₂, $-OP(=O)$ (OR^8)₂, $-OP(=O)$ (OR^8) (OH), $-OP(=O)$ (OH)- $O-P(=O)$ (OH)₂, $-OP(=O)$ (ONa)- $O-OP(=O)$ (ONa)₂, $-CN$, $-NO_2$ y halógeno, en los que R^8 y R^4 se seleccionan independientemente entre cadena lineal o ramificada, una cadena alquilo C_{1-10} cíclica o no cíclica, arilo C_{6-14} y aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} ;
- el "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o bicíclico, en donde al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo y los átomos en el anillo restantes son carbono;
- el "heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo siempre que uno o más de los átomos que forman el anillo sean un heteroátomo; el "heteroátomo" se selecciona entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y
- "condensado bicíclico" se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica cuando los átomos en el anillo que son comunes a ambos anillos están unidos directamente entre sí;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización, A es $-(CHR^7)-$, en donde R^7 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.
- Los ejemplos de grupo alquilo opcionalmente sustituido incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carbamoilmetilo, carbamoiletilo, carbamoilpropilo, carbamoilbutilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metiltiometilo, metiltioetilo, metiltiopropilo, metiltiobutilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo y similares.
- Los ejemplos de grupo alquenilo incluyen etenilo, alilo, 1-propenilo, 2-metilalilo y similares.
- Los ejemplos de grupo alquinilo incluyen 1-propinilo, etinilo y similares.
- Ejemplos de arilo y heteroarilo incluyen bifenilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrahidronaftilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, indenilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, piridotriazinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, pirropiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopiridinilo y similares.
- Los ejemplos de cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y similares.
- En otra realización, A es $-(CHR^7)-$, en donde R^7 es arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales se representa por la fórmula $-Rc-R^{70}$, en donde Rc es un enlace o alquileo inferior opcionalmente sustituido, y R^{70} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
- Los ejemplos de grupo alquileo inferior incluyen metileno, etileno, metilmetileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, 1,2-butileno, 1,3-butileno, 1,4-butileno, 1,2,3-propanotriilo, 1,3,3-propanotriilo y similares.
- Los ejemplos de grupo arilo y grupo heteroarilo incluyen bifenilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrahidronaftilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, indenilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, piridotriazinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, pirropiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopiridinilo y similares.
- Los ejemplos de grupo cicloalquilo y grupo heterocicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y similares.

En una realización particular de fórmula (I), en las realizaciones que se han mencionado anteriormente R^{70} es un grupo arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 Los ejemplos de grupo arilo y grupo heteroarilo incluyen bifenilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrahidronaftilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, indenilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, piridotriazinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, pirropiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopiridinilo y similares.

10 Los ejemplos preferidos de grupo arilo y grupo heteroarilo incluyen fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, benzotienilo y similares.

Los ejemplos más preferidos de grupo arilo incluyen fenilo y similares.

15 Los ejemplos de sustituyentes para R^7 incluyen $-R^8$, $-OH$, $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)OR^8$, $-COOH$, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^4$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-NR^8R^4$, $-SH$, $-SR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$, $-SO_2NR^8R^4$, $-SO_3H$, $-SOR^8$, $-NHC(NH_2)(=NH)$, $-NHC(NHR^8)(=NR^4)$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(ONa)_2$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, $-OP(=O)(OR^8)(OH)$, $-OP(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(ONa)-O-OP(=O)(ONa)_2$, $-CN$, $-NO_2$ y halógeno, en los que R^8 y R^4 se selecciona independientemente entre restos de cadena alquilo, arilo y arilaquilo de cadena lineal o ramificada, cíclicos o no cíclicos, sustituidos o sin sustituir.

20 Los ejemplos preferidos de los sustituyentes incluyen $-OH$, $-COOH$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)OR^8$, $-NH_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SOR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, $-OP(=O)(OR^8)(OH)$, $-OP(=O)(ONa)_2$, $-OP(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(ONa)-O-OP(=O)(ONa)_2$ y halógeno.

Los ejemplos más preferidos de los sustituyentes incluyen $-OH$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(ONa)_2$ y halógeno.

G es $-NH-$, $-NR^6-$, $-O-$, o $-C(R^6)_2-$, en las que R^6 se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido.

25 G es preferiblemente $-NH-$, $-NR^6-$ o $-O-$, más preferiblemente $-NR^6-$.

Los ejemplos de grupo alquilo incluyen alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

Los ejemplos de grupo alqueno incluyen etenilo, alilo, 1-propenilo, 2-metilalilo y similares.

Los ejemplos de grupo alquino incluyen 1-propinilo, etinilo y similares.

30 R^6 es preferiblemente alquilo opcionalmente sustituido o alqueno opcionalmente sustituido, más preferiblemente alquilo inferior (por ejemplo, metilo) o alqueno inferior (por ejemplo, alilo).

R^1 es $-Ra-R^{10}$; en donde Ra es alqueno C_1-C_6 opcionalmente sustituido y R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido o heteroarilo condensado bicíclico opcionalmente sustituido.

35 Los ejemplos de grupo alqueno C_1-C_6 incluyen metileno, etileno, metilmetileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, 1,2-butileno, 1,3-butileno, 1,4-butileno, 1,2,3-propanotriilo, 1,3,3-propanotriilo y similares, preferiblemente metileno o etileno.

40 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, indenilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, piridotriazinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, pirropiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopiridinilo.

En una realización particular de fórmula (I), en las realizaciones que se han mencionado anteriormente Ra es inferior opcionalmente sustituido.

45 Los ejemplos de sustituyentes para R^1 incluyen $-R^8$, $-OH$, $-OR^8$, $-COOH$, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^4$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-NR^8R^4$, $-SH$, $-SR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$, $-SO_2NR^8R^4$, $-SO_3H$, $-SOR^8$, $-NHC(NH_2)(=NH)$, $-NHC(NHR^8)NR^4$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(ONa)_2$, $-CN$, $-NO_2$ y halógeno, en los que R^8 y R^4 se selecciona independientemente entre restos de cadena alquilo, arilo y arilaquilo de cadena lineal o ramificada, cíclicos o no cíclicos, sustituidos o sin sustituir.

50 Los ejemplos preferidos de los sustituyentes incluyen $-NH_2$, $-OH$, $-OR^8$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^4$, $-NHR^8$, $-NR^8R^4$ o halógeno. Los ejemplos más preferidos de los sustituyentes incluyen $-NH_2$, $-OH$, $-COOH$, $-CONH_2$ o halógeno.

- En una realización, R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, en donde W^{21} es $-(CO)-$ o $-(SO_2)-$; W^{22} es un enlace, $-O-$, $-NH-$ o alquileo inferior opcionalmente sustituido; Rb es un enlace o alquileo inferior opcionalmente sustituido; y R^{20} es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y similares.
- 5 Los ejemplos de grupo alquileo inferior para W^{22} incluyen metileno, etileno, propileno, butileno y similares.
- Los ejemplos de grupo alquileo inferior para Rb incluyen metileno, etileno, metilmetileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, 1,2-butileno, 1,3-butileno, 1,4-butileno, 1,2,3-propanotriilo, 1,3,3-propanotriilo y similares.
- 10 Los ejemplos de grupo alquilo opcionalmente sustituido incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carbamoilmetilo, carbamoiletilo, carbamoilpropilo, carbamoilbutilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metiltiometilo, metiltioetilo, metiltiopropilo, metiltiobutilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo y similares.
- Los ejemplos de grupo alqueno incluyen etenilo, alilo, 1-propenilo, 2-metilalilo y similares.
- 15 Los ejemplos de grupo alquino incluyen 1-propinilo, etinilo y similares.
- Los ejemplos de grupo arilo y grupo heteroarilo incluyen bifenilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tinilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrahidronaftilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, indenilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, piridotriazinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, pirropiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopiridinilo y similares.
- 20 Los ejemplos de grupo cicloalquilo y grupo heterocicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y similares.
- En una realización particular de fórmula (I), en las realizaciones que se han mencionado anteriormente R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, W^{21} es $-(CO)-$; W^{22} es $-NH-$; Rb es alquileo inferior opcionalmente sustituido; R^{20} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 25 Los ejemplos de grupo alquileo inferior para Rb incluyen metileno, etileno, metilmetileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, 1,2-butileno, 1,3-butileno, 1,4-butileno, 1,2,3-propanotriilo, 1,3,3-propanotriilo y similares.
- Los ejemplos de grupo arilo y grupo heteroarilo incluyen bifenilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrahidronaftilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, indenilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, piridotriazinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, pirropiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopiridinilo y similares.
- 30 El ejemplo preferido de grupo arilo y grupo heteroarilo incluyen un grupo arilo monocíclico o un grupo heteroarilo monocíclico, tal como fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo y similares.
- Los ejemplos de sustituyentes para R^{20} incluyen $-R^8$, $-OH$, $-OR^8$, $-COOH$, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^4$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-NR^8R^4$, $-SH$, $-SR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$, $-SO_2NR^8R^4$, $-SO_3H$, $-SOR^8$, $-NHC(NH_2)(=NH)$, $-NHC(NHR^8)NR^4$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(ONa)_2$, $-CN$, $-NO_2$ y halógeno, en los que R^8 y R^4 se selecciona independientemente entre restos de cadena alquilo, arilo y arilaquilo de cadena lineal o ramificada, cíclicos o no cíclicos, sustituidos o sin sustituir.
- 40 Los ejemplos preferidos de los sustituyentes incluyen $-NH_2$, $-OH$, $-OR^8$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^4$, $-NHR^8$, $-NR^8R^4$ o halógeno.
- 45 En una realización, R^3 es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido.
- Los ejemplos de grupo alquilo incluyen alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.
- Los ejemplos preferidos de grupo alquilo incluyen metilo, etilo y similares.
- 50 Los ejemplos de grupo alqueno incluyen etenilo, alilo, 1-propenilo, 2-metilalilo y similares.
- Los ejemplos de grupo alquino incluyen 1-propinilo, etinilo y similares.

R^3 es preferiblemente alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, más preferiblemente metilo o etilo.

La síntesis general de los compuestos en esta invención puede sintetizarse por la técnica ilustrada en las figuras 1, 2 y 3.

5 Haciendo referencia a las figuras 1, 2 y 3, por ejemplo, un Compuesto IX puede tener la estructura indicada en donde R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente, y R^{91} y R^{92} son un grupo protector adecuado para su uso en la síntesis, donde este grupo protector puede unirse a un soporte sólido polimérico o enlazador para permitir una síntesis en fase sólida. Los grupos R^{91} y R^{92} adecuados incluyen opcionalmente grupos alquilo sustituidos y, en una realización preferida, cada uno de R^{91} y R^{92} es un grupo metilo o etilo. Dicho Compuesto IX puede sintetizarse
10 fácilmente por aminación reductora de H_2N-R^1 con $CH(OR^{91})(OR^{92})-C(=O)R^3$, por aminación reductora de $R^{1a}-CHO$ (en donde R^1 equivale a CH_2-R^{1a}) con $CH(OR^{91})(OR^{92})-CHR^3-NH_2$, por una reacción de desplazamiento entre H_2N-R^1 y $CH(OR^{91})(OR^{92})-CHR^3-LG$ (en donde LG se refiere a un grupo saliente, por ejemplo, un grupo halógeno (Hal)) o mediante una reacción de desplazamiento entre $LG-R^1$ y $CH(OR^{91})(OR^{92})-CHR^3-NH_2$ (en donde LG se refiere a un grupo saliente, por ejemplo, un grupo halógeno (Hal)).

15 Un Compuesto III puede tener la estructura indicada en donde PG es un grupo protector amino adecuado para su uso en la síntesis peptídica, y A es como se definió anteriormente. Los grupos protectores preferidos incluyen 9H-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), t-butil dimetilsililo (TBDMS), t-butiloxycarbonilo (BOC), metiloxycarbonilo (MOC) y aliloxycarbonilo (Alloc). Están disponibles en el mercado aminoácidos N-protectados; por ejemplo, los aminoácidos Fmoc están disponibles a partir de una diversidad de fuentes. En el caso del derivado azido de un aminoácido que
20 sirve como el Compuesto III, dichos compuestos pueden prepararse a partir del aminoácido correspondiente por la reacción desvelada por Zaloom y col. (J. Org. Chem. 46: 5173-76, 1981).

Un Compuesto VI de esta invención puede tener la estructura indicada en donde G y R^2 son como se han definido anteriormente. Otros Compuestos VI adecuados están disponibles en el mercado a partir de una diversidad de fuentes o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la química orgánica.

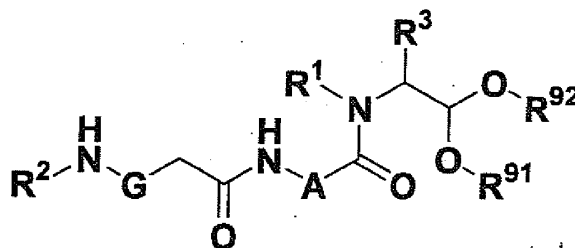
25 Los Compuestos X, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX y XXI están disponibles en el mercado a partir de una diversidad de fuentes o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la química orgánica.

Como se ilustra en las figuras 1, 2 y 3, los compuestos miméticos de hélice alfa de fórmula (I) pueden sintetizarse haciendo reaccionar un Compuesto IX con un Compuesto X para producir un Compuesto III combinado seguido de
30 tratamiento del Compuesto III combinado con piperidina para proporcionar el Compuesto IV. El Compuesto IV reacciona con el Compuesto VI secuencialmente para proporcionar un Compuesto II combinado, y después se cicla este intermedio para producir una estructura mimética de hélice alfa de fórmula (I). O, como se ilustra en las figuras 1, 2 y 3, los compuestos miméticos de hélice alfa de fórmula (I) pueden sintetizarse haciendo reaccionar un Compuesto VI con un Compuesto XV para producir un Compuesto VII combinado seguido de tratar el Compuesto VII con hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico para proporcionar el Compuesto VIII. El Compuesto VIII se
35 hace reaccionar con el Compuesto IX secuencialmente para proporcionar un Compuesto II combinado, y después se cicla este intermedio para producir una estructura mimética de hélice alfa de fórmula (I).

El método de preparación del Compuesto (I) no se limita en los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden producirse modificando o convirtiendo un sustituyente de un compuesto que sirve como precursor de los compuestos de acuerdo con el método o combinación de los
40 métodos descritos en publicaciones habituales en el campo de la química.

Las síntesis de compuestos representativos de esta invención se describen en los Ejemplos de trabajo.

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (II) es compuesto intermedio novedoso para preparar el compuesto de la fórmula (I).



45 en la los sustituyentes son como se han definido anteriormente

Los ejemplos y realizaciones preferibles de A, G, R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (II) son los mismos que los de la fórmula (I).

Los ejemplos de alquilo opcionalmente sustituido para R⁹¹ y R⁹² incluyen aquellos que se definen para R⁷ y similares.

Los ejemplos de enlazador y soporte sólido para R⁹¹ y R⁹² incluyen aquellos para preparar las bibliotecas como se explica a continuación.

- 5 La reacción de ciclación del Compuesto II para preparar el Compuesto (I) se explica en detalle a continuación.

Esta reacción de ciclación puede realizarse haciendo reaccionar el Compuesto II con un ácido.

El orden de adición de los reactivos no se limita particularmente, y, por ejemplo, puede añadirse un ácido al Compuesto II o viceversa.

- 10 El ácido que se va a usar en la reacción de ciclación no se limita particularmente, y los ejemplos del mismo incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico; una solución de hidrogenocloruro; una solución de hidrogenobromuro; hidrogenofluoruro y similares.

Además, pueden usarse agua, anisol, m-cresol, etanoditiol, tioanisol o triisopropilsilano junto con el ácido.

- 15 La cantidad del ácido que se va a usar en la reacción de ciclación es generalmente de 0,001 mol a 1000 mol, preferiblemente de 1 mol a 100 mol, más preferiblemente de 5 mol a 50 mol, con respecto a 1 mol del Compuesto II.

- 20 La reacción de ciclación puede realizarse con o sin disolvente. El disolvente que se va a usar en la reacción de ciclación puede ser cualquiera siempre que no inhiba la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), metil terc-butil éter, 1,4-dioxano, dietilenglicol dimetil éter (diglima), etilenglicol dimetil éter, 1,3-dioxolano, 2-metiltetrahidrofurano y similares; disolventes apróticos polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAc), dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), hexametil fosforamida (HMPA), acetonitrilo, propionitrilo y similares; disolventes halogenados, tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, monoclorobenceno y similares; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno, xileno y similares; agua y similares, y un disolvente mixto de los mismos. Cuando se usa un disolvente mixto, los disolventes pueden mezclarse en proporciones opcionales.

Aunque la temperatura de la reacción en la reacción de ciclación depende del reactivo que se va a usar y similares, es generalmente de -40 °C a 120 °C, preferiblemente de -20 °C a 60 °C, más preferiblemente de -10 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 h a 96 h, preferiblemente de 1 h a 48 h.

- 30 El compuesto (I) que se va a obtener en la reacción de ciclación puede aislarse y purificarse mediante un método convencional, tal como extracción, lavado con agua, lavado con ácido, lavado alcalino, cristalización, recristalización, cromatografía en columna sobre gel de sílice.

- 35 Además, continuando la explicación, los compuestos de la presente invención y sus sales son excelentes en la selectividad de la acción farmacológica, seguridad (diversas toxicidades y farmacología de seguridad), comportamiento farmacocinético, propiedades fisicoquímicas y similares y, por lo tanto, puede confirmarse la utilidad como ingredientes activos de medicamentos.

- 40 Los ejemplos de ensayos relacionados con la selectividad de la acción farmacológica incluyen, pero sin limitación, la siguiente lista incluyendo los ensayos de inhibición o activación en diversos receptores de dianas farmacológicas, ensayos de inhibición sobre diversas enzimas que son dianas farmacológicas, transportadores o canales iónicos, ensayos celulares a usar para la evaluación de las diversas acciones farmacológicas, y similares.

- 45 Los ejemplos de ensayos relacionados con la seguridad incluyen, pero sin limitación, la siguiente lista que incluye: ensayos citotóxicos (por ejemplo, ensayos que usan células HL60, hepatocitos, etc. y similares), ensayos de genotoxicidad (por ejemplo, ensayo de Ames, ensayo de linfoma de ratón TK, ensayo de aberración cromosómica, ensayo de micronúcleos y similares), ensayos de sensibilización de la piel (por ejemplo, método de Buehler, método de GPMT, método de APT, ensayo de LLNA y similares), ensayos de fotosensibilización en la piel (por ejemplo, método de Adyuvante y Despojado (Adjuvant and Strip) y similares), ensayos de irritación ocular (por ejemplo, una sola instilación, instilación de continuación a corto plazo, instilación repetitiva y similares), ensayos de farmacología de seguridad para el sistema cardiovascular (por ejemplo, método de telemetría, método APD, ensayo de inhibición de hERG y similares), ensayos de farmacología de seguridad para el sistema nervioso central (por ejemplo, el método FOB, versión modificada del método de Irwin y similares), ensayos de farmacología de seguridad para el sistema respiratorio (por ejemplo, método de medición que usa un aparato de medición de la función respiratoria, método de medición que usa un analizador de gases en sangre y similares), ensayos de toxicidad general y similares.

Los ejemplos de ensayos relacionados con el comportamiento farmacocinético incluyen, pero sin limitación, la

siguiente lista incluyendo ensayos de inhibición o inducción de la enzima citocromo P450, ensayos de permeabilidad celular (por ejemplo, ensayos que usan células CaCO-2, células MDCK etc., y similares), ensayo de ATPasa de transportador de fármaco, ensayos de absorción oral, ensayos de medición de la transición de la concentración sanguínea, ensayos del metabolismo (por ejemplo, ensayo de estabilidad, ensayo de especies moleculares de metabolitos, ensayo de reactividad y similares), ensayos de solubilidad (por ejemplo, ensayo de solubilidad basado en el método de turbidez y similares) y similares.

Los ejemplos de ensayos relacionados con las propiedades fisicoquímicas incluyen, pero sin limitación, la siguiente lista que incluye: ensayos de estabilidad química (por ejemplo, ensayo de estabilidad que usa HPLC, etc., y similares), coeficiente de partición (por ejemplo, ensayo de partición que usa fase de octanol/fase acuosa y similares), ensayo de constante de ionización, ensayo de cristalización y similares.

El compuesto de la presente invención es útil como agente bioactivo, tal como agente de diagnóstico, profiláctico y terapéutico. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede usarse para modular péptidos relacionados con un factor de transcripción de señalización celular en un animal de sangre caliente, por un método que comprende administrar al animal una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I).

En otra realización, se proporciona un método para tratar una afección cancerosa o fibrosis mediante la administración del compuesto de fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para inhibir o tratar trastornos modulados por la ruta de señalización Wnt, tales como un cáncer, tal como el cáncer colorrectal y similares.

En otra realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, si se desea o es necesario, conjuntamente con un vehículo farmacéutico aceptable. En otro aspecto, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto que tiene la fórmula general (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede usarse para el tratamiento de trastornos modulados por la ruta de señalización Wnt, especialmente mediante el complejo TCF4- β -catenina-CBP.

Además, la presente invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales mediante el uso de la composición descrita anteriormente de la presente invención; un método para inducir la apoptosis de células tumorales mediante el uso de la composición de la presente invención descrita anteriormente; un método para tratar un trastorno modulado por el complejo TCF4- β -catenina-CBP mediante el uso de la composición de la presente invención descrita anteriormente; y un método para tratar cánceres tales como el cáncer colorrectal mediante la administración de la composición de la presente invención junto con otro agente anticanceroso tal como 5-fluorouracilo (5-FU), taxol, cisplatino, mitomicina C, tegafur, raltitrexed, capecitabina e irinotecán, etc.

En otro aspecto de esta invención, se desvelan bibliotecas que contienen estructuras miméticas de hélice alfa de la presente invención. Una vez ensambladas, las bibliotecas de la presente invención pueden explorarse para identificar miembros individuales que tienen bioactividad. Dicha exploración de las bibliotecas para seleccionar miembros bioactivos pueden implicar, por ejemplo, la evaluación de la actividad de unión de los miembros de la biblioteca o la evaluación del efecto que tienen los miembros de la biblioteca en un ensayo funcional. La exploración normalmente se realiza poniendo en contactos los miembros de la biblioteca (o una subserie de los miembros de la biblioteca) con una diana de interés tal como, por ejemplo, un anticuerpo, enzima, receptor o línea celular. Los miembros de la biblioteca que pueden interactuar con la diana de interés se denominan en el presente documento "miembros bioactivos de la biblioteca" o "miméticos bioactivos". Por ejemplo, un mimético bioactivo puede ser un miembro de la biblioteca que es capaz de unirse a un anticuerpo o receptor, o que es capaz de inhibir una enzima, o que es capaz de inducir o antagonizar una respuesta funcional asociada, por ejemplo, con una línea celular. En otras palabras, la exploración de las bibliotecas de la presente invención determina qué miembros de la biblioteca son capaces de interactuar con una o más dianas biológicas de interés. Además, cuando se produce la interacción, el mimético bioactivo (o miméticos) pueden después identificarse a partir de los miembros de la biblioteca. La identificación de un solo (o un número limitado de) mimético(s) bioactivo(s) a partir de la biblioteca produce estructuras miméticas de hélice alfa que son biológicamente activas por sí mismas, y por lo tanto son útiles como agentes de diagnóstico, profilácticos o terapéuticos, y pueden usarse adicionalmente para acelerar significativamente la identificación de compuestos importantes en estos campos.

La síntesis de los miméticos de péptidos de la biblioteca de la presente invención puede realizarse usando técnicas de síntesis de péptidos conocidas, en combinación con la primera, segunda y tercera piezas de componentes de esta invención. Más específicamente, puede añadirse cualquier secuencia de aminoácidos al extremo N y/o extremo C del mimético de hélice alfa limitado conformacionalmente. Para este fin, los miméticos pueden sintetizarse en un soporte sólido (tal como resina PAM) por técnicas conocidas (véase, por ejemplo, John M. Stewart y Janis D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 1984, Pierce Chemical Comp., Rockford, Ill.) o en una resina unida a sílice mediante unión de alcohol (véase Randolph *et al.*, J. Am Chem. Soc. 117:5712-14, 1995).

Además, puede utilizarse una combinación de técnicas de síntesis en fase de solución y en fase sólida para sintetizar los miméticos de péptidos de esta invención. Por ejemplo, puede utilizarse un soporte sólido para sintetizar la secuencia peptídica lineal hasta el punto en el que se añade la hélice alfa limitada conformacionalmente a la

secuencia. Después puede añadirse una estructura mimética de hélice alfa limitada conformacionalmente adecuada que previamente se ha sintetizado por técnicas de síntesis en solución, como siguiente "aminoácido", a la síntesis en fase sólida (es decir, el mimético de hélice alfa limitado conformacionalmente que tiene tanto un extremo N como un extremo C, puede utilizarse como siguiente aminoácido a añadir al péptido lineal). Tras la incorporación de las

- 5 estructuras miméticas de hélice alfa limitadas conformacionalmente en la secuencia, pueden añadirse aminoácidos adicionales para completar el péptido unido al soporte sólido. Como alternativa, pueden sintetizarse en un soporte sólido las secuencias peptídicas lineales protegidas en el extremo N y en el extremo C, retirarse del soporte y después acoplarse a las estructuras miméticas de hélice alfa limitadas conformacionalmente en solución usando técnicas de acoplamiento en solución conocidas.
- 10 En cuanto a los métodos para construir las bibliotecas, las técnicas de química combinatoria tradicionales (véase, por ejemplo, Gallop *et al.*, J. Med. Chem. 37:1233-1251, 1994) permiten preparar rápidamente un gran número de compuestos mediante la combinación secuencial de reactivos con un armazón molecular básico. Pueden usarse técnicas combinatorias para construir bibliotecas peptídicas derivadas de los aminoácidos naturales. Por ejemplo, cogiendo 20 mezclas de 20 aminoácidos protegidos convenientemente y diferentes y acoplando cada uno con uno
- 15 de los 20 aminoácidos, se crea una biblioteca de 400 (es decir 20^2) dipéptidos. Al repetir el procedimiento siete veces se consigue la preparación de una biblioteca de péptidos compuesta por aproximadamente 26 billones de octapéptidos (es decir 20^8).

20 Específicamente, la síntesis de los miméticos de péptidos de la biblioteca de la presente invención puede realizarse usando técnicas de síntesis de péptidos conocidas, tales como las desveladas, por ejemplo, en el documento WO 2005/116032.

En un aspecto adicional de esta invención, la presente invención proporciona métodos para explorar las bibliotecas para determinar la bioactividad y aislar miembros bioactivos de las bibliotecas.

25 En una realización, los datos de actividad biológica se determinan de la siguiente manera. Todos los compuestos se ensayan usando un método del siguiente ensayo de gen indicador, y al menos los compuestos ejemplificados mostraron una actividad inhibidora mayor del 49 % a una concentración de 10 microM (μM).

Ensayo de Gen Indicador

La exploración de la acción inhibidora de la ruta de señalización Wnt puede realizarse de acuerdo con el siguiente procedimiento usando la línea de células transfectadas de forma estable Hek-293, STF1.1.

30 Medio de crecimiento: DMEM, FBS al 10%, Pen-Estrep, suplementado con 400 $\mu\text{g/ml}$ de G418 para mantener la selección del gen de luciferasa dirigido por SuperTOPFLASH

1. En el día previo al ensayo, dividir las células en una placa blanca opaca de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo en 200 microlitros de medio de crecimiento completo
2. Incubar la placa durante una noche a 37 °C con un 5 % de CO_2 y dejar que las células se adhieran
- 35 3. Al día siguiente, preparar los inhibidores a ensayar en medio de crecimiento completo, sin G418, a 2 veces la concentración final deseada (todas las condiciones se realizan por duplicado)
4. Retirar cuidadosamente el medio viejo de cada pocillo usando una pipeta múltiple
5. Añadir a cada pocillo 50 microlitros de medio de crecimiento nuevo (sin G148) que contiene el inhibidor
6. Asegurarse de incluir 2 pocillos que contengan medio solo, 2 pocillos para el control de la estimulación, 2 pocillos para el control con DMSO y pocillos para el control positivo ICG-001 (2, 5 y 10 micromolar)
- 40 7. Una vez que se han añadido todos los inhibidores y controles, incubar la placa durante 1 hora a 37 °C con un 5 % de CO_2
8. Mientras se incuba la placa, preparar LiCl nuevo 20 milimolar en medio de crecimiento completo (sin G418)
9. Después de 1 hora, retirar la placa del incubador y añadir 50 microlitros del medio que contiene LiCl 20 mM a cada pocillo, excepto los dos pocillos del control no estimulado (añadir 50 microlitros de medio completo solo)
- 45 10. Incubar la placa durante 24 horas a 37 °C con un 5 % de CO_2
11. Después de 24 horas, añadir 100 microlitros de BrightGlo (Promega, n.º de catálogo: G7573) a cada pocillo
12. Agitar la placa durante 5 minutos para asegurar la lisis completa
13. Leer la placa en el Packard TopCount

Las bibliotecas de la presente invención también pueden explorarse para determinar la bioactividad por otras

técnicas y métodos diversos. Por ejemplo, el ensayo de exploración puede realizarse (1) poniendo en contacto los miméticos de una biblioteca con una diana biológica de interés, tal como un receptor, para permitir que tenga lugar la unión entre los miméticos de la biblioteca y la diana, y (2) detectar el acontecimiento de unión mediante un ensayo apropiado, tal como el ensayo colorimétrico desvelado por Lam *et al.* (Nature 354:82-84, 1991) o Griminski *et al.* (Biotechnology 12:1008-1011, 1994) (ambos incorporados en el presente documento por referencia). En una realización preferida, los miembros de la biblioteca están en solución y la diana se inmoviliza en una fase sólida. Como alternativa, la biblioteca puede inmovilizarse en una fase sólida y puede sondarse poniéndola en contacto con la diana en solución.

Un método para realizar un ensayo de unión también puede aplicarse como se indica a continuación. El método puede incluir proporcionar una composición que incluye un primer coactivador, una proteína de interacción y un compuesto de ensayo. La estructura de aminoácidos del primer coactivador incluye un motivo de unión de LXXLL, LXXLI o FxxFF donde X es cualquier aminoácido. El método además incluye detectar una alteración en la unión entre el primer coactivador y la proteína de interacción debido a la presencia del compuesto, y después caracterizar el compuesto de ensayo en términos de su efecto sobre la unión. El ensayo puede realizarse por cualquier medio que pueda medir el efecto de un compuesto de ensayo sobre la unión entre dos proteínas. Muchos de estos ensayos se conocen en la técnica y pueden utilizarse en el método de la presente invención, incluyendo los denominados sistemas de dos híbridos ("Two-Hybrid") y Split-híbrido ("Split-Hybrid"). El sistema de dos híbridos, y diversos medios para realizar un ensayo usando este sistema, se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 6.410.245. El sistema Split-híbrido se ha descrito, por ejemplo, por Hsiu-Ming Shiu *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 93:13896-13901, noviembre de 1996; y John D. Crispino, *et al.* Molecular Cell, 3:1-20, febrero de 1999. En el sistema Split-híbrido, se utiliza una proteína de fusión en la que la proteína X está fusionada a los dominios de unión al ADN de lex A (pLexA) y la proteína Y está fusionada al activador de la transcripción VP16 (pSHM.1- LacZ). La interacción entre lexA-X y VP16-Y conduce a la expresión de la proteína represora de tetraciclina (TetR). TetR previene la transcripción del gen indicador HIS3, haciendo que las células no puedan crecer en medio que carece de histidina. La ruptura de la interacción proteína-proteína restaurará la capacidad de las células de crecer en dicho medio al inactivarse la expresión del represor de tetraciclina. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden añadirse a las células en crecimiento, y si la adición del compuesto restaura la capacidad de las células de crecer en el medio, el compuesto puede considerarse un alterador eficaz de la interacción proteína-proteína. Las cepas de levadura necesarias para hacer que funcione el sistema Split-híbrido pueden emplearse con construcciones LexA/VP16 de dos híbridos tales como las descritas por Stanley M. Hollenberg, *et al.* Molecular and Cellular Biology 15(7):3813-3822, julio de 1995. Takemaru, K. I. y Moon, R. T. J. of Cell Biol. 149:249-254, 2000, utilizaron una modificación útil del sistema Split-híbrido.

También pueden ser adecuados otros formatos de ensayo. Por ejemplo, ensayos de gen indicador para AP-1, ELISA, por ejemplo, que bloquean la producción de IL-2 por una línea de células T después de la estimulación con CD3 and CD28 para buscar inhibidores de la transcripción de IL-2. Los ensayos de unión directa (entre coactivadores y sus moléculas compañeras) pueden realizarse por espectroscopía de resonancia de plasmones superficiales (Biacore, Suecia, fabrica instrumentos adecuados), o ELISA.

Los ejemplos de los reguladores de la transcripción incluyen, sin limitación, VP16, VP64, p300, CBP, PCAF, SRC1, PvalF, AtHD2A y ERF-2. Véase, por ejemplo, Robyr *et al.* (2000) Mol. Endocrinol. 14:329-347; Collingwood *et al.* (1999) J. Mol. Endocrinol. 23:255-275; Leo *et al.* (2000) Gene 245:1-11; Manteuffel-Cymborowska (1999) Acta Biochim. Pol. 46:77-89; McKenna *et al.* (1999) J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 69:3-12; Malik *et al.* (2000) Trends Biochem. Sci. 25:277-283; y Lemon *et al.* (1999) Curr. Opin. Genet. Dev. 9:499-504. Otros factores de la transcripción ejemplares incluyen, sin limitación, OsGAI, HALF-1, C1, API, ARF-5, -6, -7 y -8, CPRF1, CPRF4, MYC-RP/GP y TRAB1. Véase, por ejemplo, Ogawa *et al.* (2000) Gene 245:21-29; 5 Okanami *et al.* (1996) Genes Cells 1:87-99; Goff *et al.* (1991) Genes Dev. 5:298-309; Cho *et al.* (1999) Plant Mol. Biol. 40:419-429; Ulmason *et al.* (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 96:5844-5849; Sprenger-Haussels *et al.* (2000) Plant J. 22:1-8; Gong *et al.* (1999) Plant Mol. Biol. 41:33-44; y Hobo *et al.* (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 96:15.348-15.353.

El coactivador de la transcripción puede ser un coactivador de la transcripción humano. En otra realización, el coactivador de la transcripción es un miembro de la familia de coactivadores p300/CBP que tienen actividad histona acetiltransferasa. p300 se describe, por ejemplo, por Eckner *et al.*, 1994 y CBP por Bannister y Kouzarides, 1996. Para los 5 propósitos de la presente invención, la mención a p300/CBP se refiere a variantes alélicas humanas y sintéticas de p300, y a otras variantes de mamífero y variantes alélicas y sintéticas de las mismas, así como a fragmentos de dichas formas humanas y de mamífero de p300. En un aspecto del ensayo, la proteína de interacción es un factor de transcripción o un segundo coactivador. En un aspecto del ensayo, la proteína de interacción es una cualquiera de RIP140; SRC-1 (NCoA-1); TIF2 (GRIP-1; SRC-2); p (CIP; RAC3; ACTR; AIB-1; TRAM-1; SRC-3); CBP (p300); TRAPs (DRIPs); PGC-1; CARM-1; PRIP (ASC-2; AIB3; RAP250; NRC); GT-198; y SHARP (CoAA; p68; p72). En otro aspecto del ensayo, la proteína de interacción es una cualquiera de TAL 1; p73; MDm2; TBP; HIF-1; Ets-1; RXR; p65; AP-1; Pit-1; HNF-4; Stat2; HPV E2; BRCA1; p45 (NF-E2); c-Jun; c-myb; Tax; Sap 1; YY1; SREBP; ATF-1; ATF-4; Cubitus; Interruptus; Gli3; MRF; AFT-2; JMY; dMad; PyLT; HPV E6; CITTA; Tat; SF-1; E2F; junB; RNA helicasa A; C/EBP β ; GATA-I; Neuro D; Microftalmia; E1A; TFIIb; p53; P/CAF; Twist; Myo D; pp90 RSK; c-Fos; y antígeno T grande de SV40. En otro aspecto del ensayo, la proteína de interacción es una cualquiera de ERAP140; RIP140; RIP160; Trip1; SWII (SNF); ARA70; RAP46; TIF1; TIF2; GRIP1; y TRAP. En otro aspecto de la invención, la proteína de interacción es una cualquiera de VP16; VP64; p300; CBP; PCAF; SRC1 PvalF; AtHD2A; ERF-2;

OsGAI; HALF-1; C1; AP-1; ARF-5; ARF-6; ARF-7; ARF-8; CPRF1; CPRF4; MYC-RP/GP; y TRAB1. En otro aspecto de la invención, el primer coactivador es CBP o p300.

El compuesto de ensayo se selecciona entre los compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, compuestos que tienen la fórmula (I). Típicamente, un compuesto de ensayo puede evaluarse a varias concentraciones diferentes, donde estas concentraciones se seleccionarán, en parte, basándose en las condiciones del ensayo, por ejemplo, las concentraciones del primer coactivador y la proteína de interacción. Pueden usarse concentraciones en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 10 μ M. En un aspecto, el ensayo evalúa la eficacia relativa de dos compuestos para afectar a la interacción de unión entre dos proteínas, donde al menos uno de esos dos compuestos es un compuesto de la presente invención. El compuesto más eficaz puede entonces servir como compuesto de referencia en un estudio de la relación entre la estructura del compuesto y la actividad del compuesto.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden inhibir la activación de la transcripción mediada por CBP en células cancerosas debido a su unión específica a CBP. Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la expresión de survivina en células SW480 y, por lo tanto, inhibir la actividad oncogénica en células cancerosas.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir las células cancerosas y, por lo tanto, serían útiles para la regulación del crecimiento celular. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse ventajosamente para inducir la apoptosis en células.

La presente invención también se refiere a profármacos que usan las bibliotecas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I). Un profármaco típicamente está diseñado para liberar el fármaco activo en el cuerpo durante o después de la absorción por hidrólisis enzimática y/o química. La estrategia del profármaco es una forma eficaz de mejorar la biodisponibilidad oral o la administración i.v. de fármacos poco solubles en agua mediante derivatización química para obtener compuestos más solubles en agua. La estrategia de profármaco usada con más frecuencia para aumentar la solubilidad acuosa de fármacos que contienen un grupo hidroxilo es producir ésteres que contienen un grupo ionizable; por ejemplo, un grupo fosfato, un grupo carboxilato, un grupo alquilamino (Fleisher *et al.*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 115-130, 1996; Davis *et al.*, *Cancer Res.*, 7247-7253).

En otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto que tiene la fórmula general (I). Estas composiciones pueden usarse en diversos métodos (por ejemplo, para tratar un cáncer, fibrosis o enfermedad de Alzheimer) de la presente invención como se describe con detalle más adelante.

La composición farmacéutica de la presente invención se formula de manera que sea compatible con su vía de administración deseada. Los ejemplos de vías de administración incluyen la administración parenteral, por ejemplo intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (por ejemplo tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones (por ejemplo, inyección) usadas para aplicación parenteral (particularmente intravenosa), intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. Además, el pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o de plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución fisiológica salina, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición tiene que ser estéril y debe ser suficientemente fluida como para que pueda administrarse con una jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol o sorbitol, o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo, por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula general (I) en la cantidad requerida, en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, cuando sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que

contiene un medio de dispersión y los demás ingredientes necesarios elegidos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente filtrada de forma estéril del mismo.

- 5 Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas.

Las composiciones orales también pueden prepararse usando un vehículo fluido para usarse como un colutorio, donde el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral, se utiliza como enjuague y se expulsa o se traga.

10 Como parte de la composición pueden incluirse agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta; salicilato de metilo o aroma de naranja.

15

Para la administración por inhalación, los compuestos se administran en forma de una pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o dispensador que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

- 20 La administración sistémica también puede ser a través de la mucosa o por medios transdérmicos. Para la administración a través de la mucosa o transdérmica, en la formulación de usan penetrantes apropiados para la barrera que se desea atravesar. Dichos penetrantes generalmente se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, en el caso de la administración a través de la mucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración a través de la mucosa puede realizarse mediante el uso de pulverizaciones nasales o supositorios.
- 25 En el caso de la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, bálsamos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

Los compuestos también pueden prepararse en forma de supositorios (por ejemplo, con bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para administración rectal.

- 30 En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán al compuesto frente a la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de liberación microencapsulados. Pueden usarse polímeros biocompatibles y biodegradables tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Los materiales también pueden obtenerse en el mercado en Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También pueden usarse como
- 35 vehículos farmacéuticamente aceptables suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales). Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 4.522.811.

- 40 Puede ser ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y conseguir la uniformidad de la dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitaria de la invención viene dictada y es directamente dependiente de las características
- 45 específicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular que se desea conseguir, y las limitaciones intrínsecas en la técnica de composición de dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos.

- Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente invención es una adecuada para administración oral en una forma de dosificación unitaria tal como un comprimido o cápsula que contiene de
- 50 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g del compuesto de esta invención. En otras realizaciones, una composición farmacéutica de la presente invención es una adecuada para la inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular. Un paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg del compuesto de la presente invención. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede administrarse por medio de una inyección en embolada o mediante infusión continua durante un período de tiempo. Como alternativa, un paciente recibirá una dosis oral diaria
- 55 aproximadamente equivalente a la dosis parenteral diaria, administrándose la composición de 1 a 4 veces al día.

Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención puede administrarse por vía intravenosa (de una forma particularmente preferible, mediante infusión continua de goteo o administración intravenosa rápida) a mamíferos, incluyendo seres humanos.

En este caso, la dosis se selecciona de manera apropiada dependiendo de diversos factores tales como el peso corporal y/o la edad de los pacientes, y/o el grado de los síntomas y la vía de administración. Por ejemplo, la dosis del compuesto de fórmula (I) para administración intravenosa generalmente está en el intervalo de 1 a 10000 mg/día/m² de área de superficie corporal humana, preferentemente en el intervalo de 1 a 5000 mg/día/m² de área de superficie corporal humana y más preferentemente de 10 a 5000 mg/día/m² de área de superficie corporal humana mediante la administración por infusión continua de goteo.

La composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula general (I) puede usarse para el tratamiento de trastornos modulados por la ruta de señalización Wnt, especialmente cánceres y más especialmente cáncer colorrectal.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral, mediante métodos que comprenden la etapa de administrar a un sujeto (por ejemplo, un sujeto mamífero) que tiene un tumor un compuesto con la fórmula general (I) en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento tumoral. Un compuesto o composición inhibe el crecimiento tumoral si los tamaños del tumor son más pequeños de una forma estadísticamente significativa en los sujetos con el tratamiento del compuesto o composición que en los sujetos sin el tratamiento.

El efecto inhibitorio de un compuesto o composición particular de la presente invención sobre el crecimiento tumoral puede caracterizarse por cualquier método apropiado conocido en la técnica. Por ejemplo, puede medirse el efecto del compuesto o composición sobre la expresión de la survivina. Es probable que los compuestos o composiciones que regulan negativamente la expresión de survivina tengan efectos inhibitorios sobre el crecimiento tumoral. Además, también pueden usarse ensayos que usan líneas de células tumorales (por ejemplo, ensayos en agar blando usando células SW480) y modelos animales para el crecimiento tumoral (por ejemplo, ratones desnudos con injertos de células tumorales y modelo de ratón Min) para evaluar el efecto inhibitorio sobre el crecimiento tumoral de un compuesto o composición dada como se describe con detalle en los ejemplos. Otros modelos animales o xenoinjertos ejemplares para el crecimiento tumoral incluyen los de cáncer de mama (Guo et al, Cancer Res. 62: 4678-84, 2002; Lu et al, Breast Cancer Res. Treat. 57: 183-92, 1999), cáncer pancreático (Bouvet et al, Cancer Res. 62: 1534-40, 2002), tumor ovárico (Nilsson et al, Cancer Chemother. Pharmacol. 49: 93-100, 2002; Bao et al, Gynecol. Oncol. 78:373-9, 2000), melanoma (Demidem et al, Cancer Res. 61: 2294-300, 2001), cáncer colorrectal (Brown et al, Dig. Dis. Sci. 45:1578-84, 2000; Tsunoda et al, Anticancer Res. 19: 1149-52, 1999; Cao et al, Clin Cancer Res. 5: 267-74, 1999; Shawler et al, J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol. 17: 201-8, 1995; McGregor et al, Dis. Colon. Rectum. 36: 834-9, 1993; Verstijnen et al, Anticancer Res. 8: 1193-200, 1988), cáncer hepatocelular (Labonte et al, Hepatol. Res. 18: 72-85, 2000) y cáncer gástrico (Takahashi et al, Int. J. Cancer 85: 243-7, 2000).

El compuesto o composición que inhibe el crecimiento tumoral puede administrarse en un sujeto con un tumor mediante una vía apropiada dependiendo, por ejemplo, del tejido en el que reside el tumor. La dosificación apropiada puede determinarse usando el conocimiento y las técnicas conocidas en este campo como se ha descrito anteriormente. El efecto del tratamiento del compuesto o composición sobre el crecimiento tumoral también puede supervisarse usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse diversos métodos para supervisar la progresión y/o crecimiento del cáncer colorrectal, incluyendo colonoscopia, sigmoidoscopia, biopsia, tomografía computarizada, ultrasonidos, formación de imágenes por resonancia magnética, y tomografía de emisión de positrones. Los métodos para supervisar la progresión y/o el crecimiento del cáncer ovárico incluyen, por ejemplo, ultrasonidos, tomografía computarizada, formación de imágenes por resonancia magnética, radiografía torácica, laparoscopia y muestreo de tejidos.

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de un cáncer o fibrosis, mediante métodos que comprenden la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o composición que tiene la fórmula general (I) en una cantidad eficaz para tratar o prevenir el cáncer o la fibrosis en el sujeto. Se entiende que el tratamiento del cáncer (o fibrosis) incluye la reducción o eliminación de la progresión del cáncer, por ejemplo, el crecimiento del cáncer y la metástasis (o fibrosis, cuando sea aplicable). Se entiende que la prevención del cáncer (o fibrosis) incluye la prevención o retraso del inicio del cáncer (o fibrosis, según sea aplicable). Diversos tipos de cánceres pueden tratarse o prevenirse por la presente invención. Estos incluyen, pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer de útero, cáncer de ovario, gliomas, melanoma, linfoma y leucemia. Un sujeto en necesidad de tratamiento puede ser un ser humano o un primate no humano u otro animal con diversos tipos de cánceres.

El sujeto en necesidad de prevención puede ser un ser humano o un primate no humano u otro animal que tenga riesgo de desarrollar cáncer o fibrosis. En la técnica se conocen métodos para diagnosticar cánceres (o fibrosis) y para la selección de individuos con alto riesgo de padecer cáncer (o fibrosis), y pueden usarse en la presente invención. Por ejemplo, el cáncer colorrectal puede diagnosticarse mediante un ensayo de sangre oculta en las heces, sigmoidoscopia, colonoscopia, enema con bario con contraste de aire, y colonoscopia virtual. Un individuo con alto riesgo de padecer cáncer colorrectal puede tener uno o más factores de riesgo de cáncer colorrectal tales como una marcada historia familiar de cáncer colorrectal o pólipos, una historia familiar conocida de síndromes de cáncer colorrectal hereditarios, una historia personal de pólipos adenomatosos y una historia personal de

enfermedad inflamatoria crónica del intestino.

Un compuesto con fórmula general (I) útil en el tratamiento o prevención del cáncer (o fibrosis) puede identificarse por métodos apropiados conocidos en este campo. También pueden usarse métodos que pueden usarse para seleccionar compuestos con respecto a su efecto inhibidor sobre el crecimiento tumoral como se ha descrito anteriormente. La vía de administración, la dosificación de un compuesto dado y la eficacia del tratamiento pueden determinarse usando el conocimiento y las técnicas conocidas en este campo. Los factores que pueden considerarse para realizar dicha determinación incluyen, por ejemplo, el tipo y el estadio del cáncer (o fibrosis) a tratar.

El compuesto con la fórmula general (I) útil en el tratamiento y prevención del cáncer puede administrarse en combinación con otro agente antineoplásico. El agente antineoplásico se refiere a un compuesto que inhibe el crecimiento tumoral.

Los ejemplos específicos del otro agente antineoplásico incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN (RTM); alquilsulfonatos tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas and metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatrina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enodiino (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma 11 y caliqueamicina omega 11 (véase, por ejemplo, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl. 33:183-186 (1994))); dinemicina, incluyendo dinemicina. A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enodiino de cromoproteína relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, antramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina ADRIAMYCIN (RTM) (incluyendo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplocina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU), tegafur, raltitrexed; análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido frolinico; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico, 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK (RTM) (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermano; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roidina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, paclitaxel TAXOL (RTM) (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), formulación de nanopartículas modificadas con albúmina de paclitaxel, sin Cremophor ABRAXANE (RTM) (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y docetaxel TAXOTERE (RTM) (Rhne-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; gemzitabina GEMZAR (RTM); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina NAVELBINE (RTM); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; irinotecán (por ejemplo, CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores.

Además, los ejemplos del otro agente antineoplásico también incluyen agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo tamoxifeno NOLVADEX (RTM)), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno FARESTON; inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol MEGASE (RTM), exemestano AROMASIN (RTM), formestano, fadrozol, vorozol RIVISOR (RTM), letrozol FEMARA (RTM) y anastrozol ARIMIDEX (RTM); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de nucleósido de citosina de 1,3-dioxolano); oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la

proliferación de células adherentes, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; ribozimas tales como un inhibidor de la expresión de VEGF (por ejemplo, ribozima ANGIOZYME (RTM)) y un inhibidor de la expresión de HER2; vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, vacuna ALLOVECTIN (RTM), vacuna LEUVECTIN (RTM), y vacuna VAXID (RTM); rIL-2 PROLEUKIN (RTM); inhibidor de la topoisomerasa 1 LURTOTECAN (RTM); rmRH ABARELIX (RTM); y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores.

Además, los ejemplos del otro agente antineoplásico también incluyen "un agente inhibidor del crecimiento" que se refiere a un compuesto o composición que inhibe el crecimiento de una célula *in vitro* y/o *in vivo*. De esta manera, el agente inhibidor del crecimiento puede ser uno que reduce significativamente el porcentaje de células en fase S. Los ejemplos de agentes inhibidores del crecimiento incluyen agentes que bloquean la progresión del ciclo celular (en un momento distinto de la fase S), tales como agentes que inducen la detención en G1 y la detención en la fase M. Los bloqueantes clásicos de la fase M incluyen las vincas (vincristina y vinblastina), TAXOL (RTM) e inhibidores de topo II tales como doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, etopósido y bleomicina. Los agentes que detienen en G1 también afectan a la detención en la fase S, por ejemplo, agentes alquilantes del ADN tales como tamoxifeno, prednisona, dacarbazina, mecloretamina, cisplatino, metotrexato, 5-fluorouracilo y ara-C.

Además, los ejemplos del otro agente antineoplásico también incluyen un "fármaco diana molecular" que bloquea la proliferación y metástasis de un cáncer al interferir con moléculas específicas implicadas en la carcinogénesis (el proceso mediante el cual las células normales se convierten en células cancerosas), el crecimiento tumoral o la extensión tumoral. Los ejemplos específicos del "fármaco diana molecular" incluyen inhibidores de quinasa que inhiben la actividad quinasa sobre los tumores incluyendo, por ejemplo, imatinib, erlotinib, gefitinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib; anticuerpos que se unen a la molécula en la superficie celular presente en las células tumorales o al factor de crecimiento y similares tales como, por ejemplo, ibritumomab, cetuximab, trastuzumab, panitumumab, bevacizumab, rituximab; e inhibidores de proteasoma que inhiben el proteasoma que regula la expresión y la función de proteínas mediante la degradación de proteínas ubiquitiniladas, tales como bortezomib; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores.

Puede encontrarse información adicional en *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn and Israel, eds., Capítulo 1, titulado "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" por Murakami *et al.* (W B Saunders: Philadelphia, 1995), especialmente p. 13.

En el caso de un compuesto con la fórmula general (I) administrado en combinación con un agente antineoplásico, no se requiere necesariamente que el compuesto y el agente antineoplásico se administren de forma conjunta. El compuesto y el agente pueden administrarse por separado siempre que en un momento dado tengan efectos sobre las mismas células cancerosas.

Por ejemplo, el modo de administración puede ejemplificarse mediante (1) la administración de una sola preparación obtenida mediante la formulación simultánea del compuesto de fórmula (I) y el otro agente antineoplásico, (2) la administración simultánea a través de la misma vía de administración de dos preparaciones obtenidas mediante la formulación por separado del compuesto de fórmula (I) y el otro agente antineoplásico, (3) la administración con un intervalo de tiempo a través de la misma vía de administración de dos preparaciones obtenidas mediante la formulación por separado del compuesto de fórmula (I) y el otro agente antineoplásico, (4) la administración simultánea a través de diferentes vías de administración de dos preparaciones obtenidas mediante la formulación por separado del compuesto de fórmula (I) y el otro agente antineoplásico, (5) la administración con un intervalo de tiempo a través de diferentes vías de administración de dos preparaciones obtenidas mediante la formulación por separado del compuesto de fórmula (I) y el otro agente antineoplásico (por ejemplo, administración en orden del compuesto de fórmula (I) y después el otro agente antineoplásico, o la administración en el orden inverso), o similares. La cantidad del otro agente antineoplásico a administrar puede seleccionarse de forma apropiada con respecto a la dosificación usada clínicamente. La relación de mezcla del compuesto de fórmula (I) y el otro agente antineoplásico puede seleccionarse de forma apropiada de acuerdo con el objeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad a tratar, los síntomas, la combinación y similares.

Además, el compuesto de la presente invención también puede usarse en combinación, por ejemplo, con terapia génica que implica VEGF, TNF α o similares, o métodos terapéuticos que implican diversas medicinas de anticuerpos o similares.

En un aspecto relacionado adicional, la presente invención proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso para promover la apoptosis en células cancerosas, mediante métodos que comprenden la etapa de poner en contacto células cancerosas con un compuesto que tiene la fórmula general (I) en una cantidad eficaz para promover la apoptosis en esas células. Un compuesto promueve la apoptosis si el número de células cancerosas que experimentan apoptosis es mayor de una forma estadísticamente significativa en presencia del compuesto que en ausencia del compuesto. Dichos compuestos pueden identificarse por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, midiendo actividades caspasa y/o la muerte celular) usando líneas de células cancerosas cultivadas, xenoinjertos o modelos de cáncer animales. Preferentemente, el compuesto es más activo para promover la apoptosis en las células cancerosas que en las células normales. Las células cancerosas tratables por el presente método pueden proceder de diversos orígenes de tejidos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno modulado por la ruta de señalización Wnt, mediante un método que comprende administrar a un paciente una cantidad segura y eficaz de los compuestos que tienen la fórmula general (I). La composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención también puede usarse para este fin.

A este respecto, en la presente invención se ha descubierto que los compuestos que tienen la fórmula general (I) o la composición farmacéutica que los contiene pueden ser útiles para el tratamiento de un trastorno modulado por el complejo TCF4/ β -catenina/CBP, que se cree que es responsable de la iniciación de la sobreexpresión de células cancerosas relacionadas con la ruta de señalización Wnt. De esta manera, otro aspecto de la presente invención es proporcionar compuestos o composiciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno modulado por el complejo TCF4/ β -catenina/CBP, usando los compuestos que tienen la fórmula general (I).

La presente invención también proporciona compuestos y composiciones para su uso en la inhibición de la expresión de survivina. La survivina es un gen diana de la ruta de TCF/ β -catenina y, más específicamente, es un gen diana de la ruta de TCF/ β -catenina/CBP. Es un miembro de la familia IAP (Inhibidor de la proteína de la Apoptosis). La actividad biológica asociada con la survivina incluye: alta expresión en G2/M, regulación de la entrada y salida del ciclo celular; asociada con microtúbulos, centrosomas, centrómeros y zona de separación dependiendo de las fases del ciclo celular; y anti-apoptosis mediante la interacción directa o indirecta con caspasas (por ejemplo, la caspasa 3, 7 y 9). En relación con el cáncer, la survivina se expresa de forma generalizada y a altos niveles en células tumorales, pero se expresa en una medida pequeña o nula en células de tejidos normales. Además, se ha observado que los pacientes con cáncer cuyos tumores expresaban survivina tenían una menor supervivencia en general. Además, el grado de expresión de la survivina se ha correlacionado con otros marcadores de cáncer, por ejemplo, Ki67, PNCA, p53, APC, etc.

El efecto de un compuesto particular de la presente invención sobre la expresión de la survivina puede caracterizarse por métodos conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen métodos para caracterizar la expresión de la survivina a nivel de la transcripción o traducción. Son métodos ejemplares para caracterizar la expresión de la survivina a nivel transcripcional: micromatriz de ADNc, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), inmunoprecipitación de cromatina (ChIP), y ensayos para actividades indicadoras dirigidas por el promotor de la survivina. Son métodos ejemplares para caracterizar la expresión de la survivina a nivel traduccional: análisis de transferencia de Western, inmunquímica y actividades de caspasa. Pueden encontrarse descripciones detalladas de los métodos ejemplares anteriores en los siguientes ejemplos.

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona compuestos y composiciones de la invención para su uso en la inhibición de la expresión de survivina, mediante métodos que comprenden la etapa de poner en contacto una célula que expresa survivina con un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para inhibir la expresión de la survivina. Un compuesto inhibe la expresión de la survivina si la expresión de la survivina en una célula está reducida en presencia del compuesto en comparación con la expresión de la survivina en ausencia del compuesto. Las células que expresan survivina incluyen células tumorales que expresan esta proteína, tales como células de o procedentes de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de útero, cáncer ovárico, gliomas, melanoma, cáncer colorrectal, linfoma y leucemia. La etapa de poner en contacto las células que expresan survivina con el compuesto puede realizarse *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Un compuesto útil para inhibir la expresión de la survivina puede identificarse, y los efectos de un compuesto particular de la presente invención pueden caracterizarse por métodos apropiados conocidos en la técnica, como se ha descrito con detalle anteriormente.

Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la expresión de la survivina. Blanc-Brude *et al.*, Nat. Medicine 8:987 (2002), han demostrado que la survivina es un regulador crítico de la apoptosis de células musculares lisas, lo cual es importante en la remodelación de las paredes patológicas de los vasos. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la reestenosis asociada con la angioplastia que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y eficaz de un mimético de hélice alfa de la presente invención. En una realización, la invención trata la reestenosis, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que tiene reestenosis consigue una reducción de la gravedad, medida o grado, etc. de la reestenosis. En otra realización, la invención previene la reestenosis, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que se prevé que desarrolle una nueva reestenosis o una reestenosis adicional consigue una reducción en la gravedad, medida o grado, etc. previstos de la reestenosis. Opcionalmente, el sujeto es un sujeto mamífero.

Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la transcripción de TCF/ β -catenina. Rodova *et al.*, J. Biol. Chem. 277:29577 (2002) han demostrado que el promotor PKD-1 es una diana de la ruta de TCF/ β -catenina. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad poliquística renal que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y eficaz de un mimético de hélice alfa de la presente invención. En una realización, la invención trata la enfermedad poliquística renal, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que tiene enfermedad poliquística renal consigue una reducción en la gravedad, medida o grado etc. de la enfermedad poliquística renal. En otra realización, la invención previene la enfermedad poliquística renal, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que se prevé que desarrolle una enfermedad poliquística renal nueva o adicional consigue una reducción en

la gravedad, medida o grado previsto etc. de la enfermedad poliquística renal. Opcionalmente, el sujeto es un sujeto mamífero.

Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la expresión de la señalización Wnt. Hanai *et al.*, J. Cell Bio.158:529 (2002) han demostrado que la endostatina, un factor antiangiogénico conocido, inhibe la señalización Wnt. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad con angiogénesis aberrante que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y eficaz de un mimético de hélice alfa de la presente invención. En una realización, la invención trata la enfermedad con angiogénesis aberrante, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que tiene enfermedad con angiogénesis aberrante consigue una reducción en la gravedad, medida o grado etc. de la enfermedad con angiogénesis aberrante. En otra realización, la invención previene la enfermedad con angiogénesis aberrante, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que se prevé que desarrolle una enfermedad con angiogénesis aberrante nueva o adicional consigue una reducción en la gravedad, medida o grado etc. previsto de la enfermedad con angiogénesis aberrante. Opcionalmente, el sujeto es un sujeto mamífero.

Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la señalización Wnt TCF/ β -catenina. Por consiguiente, otro aspecto de la invención proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso en el tratamiento o prevención del complejo de esclerosis tuberosa (TSC) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y eficaz de un mimético de hélice alfa de la presente invención. Los sujetos que tienen TSC típicamente desarrollan múltiples lesiones focales en el cerebro, corazón, riñón y otros tejidos (véase, por ejemplo, Gomez, M. R. Brain Dev. 17(suppl): 55-57 (1995)). Los estudios en células de mamífero han demostrado que la sobreexpresión de TSC1 (que expresa hamartina) y TSC2 (que expresa tuberina) regula negativamente la proliferación celular e induce la detención en G-i/S (véase, por ejemplo, Miloloza, A. *et al.*, Hum. Mol Genet. 9: 1721-1727 (2000)). Otros estudios han demostrado que la hamartina y la tuberina funcionan a nivel del complejo de degradación de β -catenina y, más específicamente, que estas proteínas regulan negativamente la estabilidad y la actividad de la β -catenina al participar en el complejo de degradación de β -catenina (véase, por ejemplo, Mak, B.C., *et al.* J. Biol. Chem. 278(8): 5947-5951, (2003)). La β -catenina es una proteína de 95 kDa que participa en la adhesión celular mediante su asociación con miembros de la familia de la cadherina unida a la membrana, y en la proliferación y diferenciación celular como componente clave de la ruta Wnt/Wingless (véase, por ejemplo, Daniels, D.L., *et al.*, Trends Biochem. Sci-26: 672-678 (2001)). Se ha demostrado que la falta de regulación de esta ruta es oncogénica en humanos y roedores. La presente invención proporciona compuestos que modulan la actividad de la β -catenina y particularmente sus interacciones con otras proteínas y, por consiguiente, puede usarse en el tratamiento de TSC. De esta manera, en una realización, la invención trata el TSC, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que tiene TSC consigue una reducción de la gravedad, medida o grado, etc., del TSC. En otra realización, la invención previene el TSC, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que se prevé que desarrolle un nuevo TSC o un TSC adicional consigue una reducción en la gravedad, medida o grado etc. previsto del TSC. Opcionalmente, el sujeto es un sujeto mamífero.

Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la expresión de la señalización Wnt. El antígeno nuclear asociado a la latencia (LANA) del herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi (KSHV) se expresa en todos los tumores asociados con KSHV, incluyendo el sarcoma de Kaposi (KS) y malignidades de células β tales como el linfoma primario de cavidades (PEL) y la enfermedad de Castleman multicéntrica. Fujimuro, M. *et al.*, Nature Medicine 9(3): 300-306 (2003) han demostrado que LANA actúa estabilizando la β -catenina, aparentemente mediante una redistribución de la GSK-3 β regular negativa. La presente invención proporciona compuestos y métodos para inhibir interacciones de la proteína β -catenina, por ejemplo, la formación del complejo β -catenina/TCF. De esta manera, los compuestos de la presente invención alteran la acumulación inducida por LANA del complejo β -catenina/TCF y, al menos en parte, las consecuencias de la infección por KSHV. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de afecciones debidas a la infección por herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi (KSHV). Dichas afecciones incluyen tumores asociados con KSHV, incluyendo el sarcoma de Kaposi (KS) y el linfoma primario de cavidades (PEL). El método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y eficaz de un mimético de hélice alfa de la presente invención. En una realización, la invención trata el tumor asociado con KSHV, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que tiene un tumor asociado con KSHV consigue una reducción en la gravedad, medida o grado etc. del tumor. En otra realización, la invención previene un tumor asociado con KSHV, es decir, la administración de un mimético de hélice alfa de la presente invención a un sujeto que se prevé que desarrolle tumores asociados con KSHV nuevos o adicionales consigue una reducción en la gravedad, medida o grado etc. previsto del tumor. Opcionalmente, el sujeto es un sujeto mamífero.

Las proteínas de unión al ADN de LEF/TCF actúan de acuerdo con la β -catenina activada (el producto de la señalización Wnt) para transactivar genes diana corriente abajo. DasGupta, R. y Fuchs, E. Development 126(20): 4557-68 (1999) demostraron la importancia de complejos LEF/TCF activados en distintos momentos en el desarrollo del pelo y la ciclación cuando tienen lugar cambios en el destino y la diferenciación celular. Además, en la morfogénesis de la piel, se ha demostrado que la β -catenina es esencial para la formación del folículo piloso,

produciendo su sobreexpresión el fenotipo “peludo” en los ratones (Gat, U., *et al.* Cell 95:605-614 (1998) y Fuchs, E. Harvey Lect. 94:47-48. (1999)). Véase también Xia, X. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 98:10863-10868 (2001). Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben la expresión de la señalización Wnt, e interfieren con la formación de complejos de β -catenina. Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en la modulación del crecimiento del pelo, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y eficaz de un mimético de hélice alfa de la presente invención, donde la cantidad es eficaz para modular el crecimiento del pelo en el sujeto. Opcionalmente, el sujeto es un sujeto mamífero.

La presente invención también proporciona compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa con demencia progresiva. Esta enfermedad va acompañada por tres cambios estructurales importantes en el cerebro, particularmente i) depósitos de proteínas intracelulares (también conocidos como ovillos neurofibrilares o NFT), ii) depósitos de proteínas extracelulares denominados placas amiloides que están rodeadas por neuritis distrófica y iii) pérdida difusa de neuronas.

Los compuestos o composiciones de la presente invención pueden rescatar los defectos en la diferenciación neuronal causada por una mutación de presenilina-1 y pueden reducir el número o proporción a la que se diferencian las poblaciones precursoras de neuronas en neuronas de cerebros con Alzheimer. Las presenilinas son proteínas transmembrana cuyas funciones están relacionadas con el tráfico, renovación y escisión de la proteína Notch y precursora de amiloide. Las mutaciones sin sentido en la presenilina 1 (PS-1) están asociadas con la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz (Fraser *et al.*, Biochem. Soc. Symp. 67, 89 (2001)). Los compuestos de la presente invención pueden ser aplicables no solo a individuos con mutaciones de Alzheimer familiares PS-1, sino también a pacientes con Alzheimer en general.

Además, la presente invención puede proporcionar compuestos o composiciones de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y eficaz de un mimético de hélice alfa de la presente invención, donde la cantidad es eficaz para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer en el sujeto. Se entiende que el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer incluye la reducción o eliminación de la manifestación de los síntomas característicos de la enfermedad de Alzheimer, o el retraso de la progresión de esta enfermedad. Se entiende que la prevención de la enfermedad de Alzheimer incluye la prevención o retraso del inicio de esta enfermedad.

Un sujeto que necesita tratamiento puede ser un ser humano o un primate no humano u otro animal que esté en diversas fases de la enfermedad de Alzheimer. En la técnica se conocen métodos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, Dinsmore, J. Am. Osteopath. Assoc. 99.9, Suppl., P:51-5, 1999; Kurz *et al.*, J. Neural Transm. Suppl. 62: 127-33, 2002; Storey *et al.*, Front Biosci. 7: e155-84, 2002; Marin *et al.*, Geriatrics 57: 36-40, 2002; Kril y Halliday, Int. Rev. Neurobiol. 48: 167-217, 2001; Gurwitz, Trends Neurosci. 23: 386, 2000; Muller-Spahn y Hock, Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 249 Suppl. 3: 37-42; Fox y Rossor, Rev. Neuro. (Paris) 155 Suppl. 4: S33-7, 1999), incluyendo el uso de medidas neuropsicológicas, medidas de imágenes funcionales, marcadores biológicos y autopsia de tejido cerebral. Un sujeto que necesita prevención puede ser un ser humano o un primate no humano u otro animal que tenga riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, tal como un individuo que tiene una mutación de ciertos genes responsables de esta enfermedad (por ejemplo, genes que codifican la proteína precursora de amiloide, presenilina 1, y presenilina 2), y/o un gen implicado en la patogénesis de esta enfermedad (por ejemplo, gen de la apolipoproteína E) (Rocchi *et al.*, Brain Res. Bull. 61: 1- 24, 2003).

Los compuestos con las estructuras indicadas en la fórmula (I) pueden explorarse con respecto a su actividad en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer por cualquier método apropiado conocido en este campo. Dicha selección puede realizarse inicialmente usando células cultivadas *in vitro* (por ejemplo, células PC-12). Los compuestos capaces de rescatar los defectos en la diferenciación neuronal causada por la mutación de presenilina 1 pueden explorarse adicionalmente usando diversos modelos animales para la enfermedad de Alzheimer. Como alternativa, los compuestos con estructuras indicadas en la fórmula (I) pueden ensayarse directamente en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer. En la técnica se conocen muchos sistemas de modelos y pueden usarse en la presente invención [véase, por ejemplo, Rowan *et al.*, Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 358: 821-8, 2003; Lemere *et al.*, Neurochem. Res, 28: 1017- 27, 2003; Sant'Angelo *et al.*, Neurochem. Res. 28: 1009-15, 2003; Weiner' Harv. Rev. Psychiatry 4: 306-16, 1997). Los efectos de los compuestos seleccionados sobre el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer pueden caracterizarse o supervisarse por métodos conocidos en este campo para evaluar el progreso de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo los descritos anteriormente para el diagnóstico de esta enfermedad.

La presente invención también proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso en la promoción del crecimiento de neuritas, por métodos que comprenden la etapa de poner en contacto una neurona con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en una cantidad eficaz para promover el crecimiento de neuritas. Estos métodos son útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, glaucoma, degeneración macular, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer) y lesiones en el sistema nervioso. Un compuesto promueve el crecimiento de neuritas si las longitudes de las neuritas de las neuronas en presencia del compuesto son mayores de una forma estadísticamente significativa que en ausencia del compuesto. Dicho compuesto puede

identificarse usando células cultivadas *in vitro* (por ejemplo, células PC-12, célula de neuroblastoma B104) (Bitar *et al.*, Cell Tissue Res. 298: 233-42, 1999; Pellitteri *et al.*, Eur. J. Histochem. 45: 367-76, 2001; Satoh *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 258: 50-3, 1999; Hirata y Fujisawa, J. Neurobiol. 32:415-25, 1997; Chauvet *et al.*, Cha 18: 211-23, 1996; Vetter y Bishop, Curr. Biol. 5: 168-78, 1994; Koo *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci/Estados Unidos 90: 4748-52, 1993; Skubitz *et al.*, J. Cell Biol. 115: 1137-48, 1991; O'Shea *et al.*, Neuron. 7: 231-7, 1991; Rydel y Greene, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 85: 1257-61, 1988) o usando explantes (Kato *et al.*, Brain Res. 31: 143-7, 1983; Vanhems *et al.*, Eur. J. Neurosci. 2: 776-82, 1990; Carri *et al.*, Int. J. Dev. Neurosci. 12: 567-78, 1994).

La puesta en contacto de una neurona con un compuesto de acuerdo con la presente invención puede realizarse *in vitro* o *in vivo*. La neurona tratada resultante, si se genera *in vitro*, puede trasplantarse en un tejido que lo necesita (Lacza *et al.*, Brain Res. Brain Res. Protoc. 11: 145-54, 2003; Chu *et al.*, Neurosci. Lett. 343: 129-33, 2003; Fukunaga *et al.*, Cell Transplant 8: 435-41, 1999).

La presente invención también proporciona compuestos o composiciones de la invención para su uso en la promoción de la diferenciación de una célula madre neural, que comprende poner en contacto una célula madre neural con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en una cantidad eficaz para promover la diferenciación de una célula madre neural. Dichos métodos también son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, glaucoma, degeneración macular, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer) y lesiones en el sistema nervioso. "Célula madre neural" se refiere a una célula clonogénica, indiferenciada, multipotente capaz de diferenciarse en una neurona, un astrocito o un oligodendrocito en condiciones apropiadas. Un compuesto promueve la diferenciación de células madres neurales si la célula madre neural en presencia del compuesto presenta un grado superior de una forma estadísticamente significativa de diferenciación que en ausencia del compuesto. Dicho compuesto puede identificarse usando ensayos que implican células madre cultivadas *in vitro* o modelos animales (Albranches *et al.*, Biotechnol. Lett. 25: 725-30, 2003; Deng *et al.*, Exp. Neurol. 182: 373-82, 2003; Muñoz-Elias *et al.*, Stem Cells 21: 437-48, 2003; Kudo *et al.*, Biochem. Pharmacol. 66: 289-95, 2003; Wan *et al.*, Chin. Med. J.-116:428-31, 2003; Kawamorita *et al.*, Hum. Cell 15: 178-82, 2002; Stayridis y Smith, Biochem. Soc. Trans. 31: 45-9, 2003; Pachnik *et al.*, Reprod. Nutr. Dev. 42: 317-26, 2002; Fukunaga *et al.*, supra). La célula madre neural puede ser una célula madre cultivada, una célula madre aislada recientemente de su tejido fuente o una célula madre dentro de su organismo fuente. De esta manera, la puesta en contacto de la célula madre neural con un compuesto de acuerdo con la presente invención puede realizarse *in vitro* (para una célula madre cultivada o aislada recientemente) o *in vivo* (para una célula madre dentro de su organismo fuente). La célula neural diferenciada resultante, si se genera *in vitro*, puede trasplantarse en un tejido que lo necesita (Lacza *et al.*, supra; Chu *et al.*, supra; Fukunaga *et al.*, supra). Dicho tejido incluye un tejido cerebral u otro tejido nervioso que padece un traumatismo o una enfermedad neurodegenerativa.

En una realización de la presente invención, el o los compuestos de la presente invención o formulaciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o prevención de la fibrosis en general. A continuación se proporciona una descripción adicional de ejemplos de diversos tipos/formas de fibrosis que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención.

El factor de crecimiento transformante β (TGF- β), un mediador clave en el desarrollo de la fibrosis, es importante en la proliferación y diferenciación celular, apoptosis y deposición de la matriz extracelular (ECM). La señalización TGF- β activa las rutas de transcripción Smad y AP-1. El TGF- β en las vías respiratorias de pacientes con fibrosis pulmonar (PF) puede funcionar inicialmente como una "molécula de curación" implicada en la disminución de la inflamación inicial de las vías respiratorias y en la reparación de tejidos. Sin embargo, con una respuesta inflamatoria tal como la que puede producirse en PF, el equilibrio puede desplazarse a una deposición excesiva de ECM y al desarrollo de fibrosis en las vías respiratorias.

Las enfermedades fibroproliferativas generalmente se producen por la activación de células estrelladas residentes que se encuentran en la mayoría de los órganos. La activación de las células estrelladas conduce a su conversión en miofibroblastos que presentan características de células musculares y no musculares. Las células estrelladas activadas inician señales inflamatorias, principalmente mediadas por TGF- β . Las citocinas inflamatorias y otros mediadores además de TGF- β conducen a la proliferación de los miofibroblastos. Los miofibroblastos derivados de las células estrelladas proliferan y reemplazan las células de los órganos funcionales, sanos, con matriz extracelular que presenta rasgos de tejido muscular y conectivo. Finalmente, se produce una insuficiencia orgánica cuando la matriz en panal fibrótica no funcional reemplaza a un número crítico de células sanas.

Se cree que la causa inicial de la fibrosis es el resultado de una lesión en tejidos de órganos. Esta lesión celular en tejidos de órganos con frecuencia puede producirse por agentes tóxicos e infecciosos. La fibrosis pulmonar, o enfermedad pulmonar intersticial, con frecuencia es el resultado del hábito de fumar, del asma crónica, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o de una neumonía. La fibrosis afecta a casi todos los sistemas de tejidos y órganos. A continuación se indican ejemplos no limitantes de trastornos en los que la fibrosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Fibrosis de órganos importantes

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) incluye una amplia gama de trastornos característicos en los que la

inflamación pulmonar y la fibrosis son la ruta común final de la patología. Hay más de 150 causas de EPI, incluyendo sarcoidosis, silicosis, reacciones adversas a fármacos, infecciones y enfermedades vasculares de colágeno y esclerosis sistémica (esclerodermia).

5 La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es el tipo más común de EPI. La cirrosis hepática tiene causas similares a la EPI, siendo la hepatitis viral, la esquistosomiasis y el alcoholismo crónico las causas principales a nivel mundial.

La enfermedad renal, incluyendo la diabetes, puede producir daños y cicatrices en los riñones, lo cual conduce a una pérdida progresiva de la función. La hipertensión sin tratamiento también puede contribuir a la fibroproliferación de los riñones.

La enfermedad cardíaca asociada con tejido cicatricial puede alterar la capacidad de bombeo del corazón.

10 La enfermedad oftálmica incluyendo la degeneración macular y la retinopatía retiniana y vítrea pueden afectar a la visión.

La pancreatitis crónica es una enfermedad irreversible del páncreas caracterizada por una inflamación crónica y fibrosis que conduce a la pérdida de la función endocrina y exocrina.

15 Los trastornos fibroproliferativos incluyen esclerodermia sistémica y local. La esclerodermia es una enfermedad crónica del tejido conectivo que puede ser localizada o sistémica y puede tener un efecto en muchos órganos y tejidos del cuerpo.

Queloides y cicatrices hipertróficas que pueden aparecer después de una cirugía, heridas traumáticas, quemaduras o incluso rozaduras. Se manifiestan como un crecimiento excesivo de tejido cicatricial en el sitio de la lesión.

20 Aterosclerosis and reestenosis. La reestenosis se refiere al re-estrechamiento de una arteria coronaria después de una angioplastia para tratar la aterosclerosis. La cicatrización asociada con un traumatismo puede asociarse con un exceso de crecimiento del tejido cicatricial en el sitio de la lesión relacionada con el traumatismo. Las complicaciones quirúrgicas pueden conducir a una fibrosis en cualquier órgano, produciéndose el tejido cicatricial y la fibroproliferación como resultado de los procedimientos quirúrgicos.

25 Puede producirse fibrosis inducida por quimioterapia, por ejemplo, en los pulmones después de una quimioterapia, puede manifestarse como una fibrosis pulmonar y puede ser suficientemente severa para requerir un trasplante de pulmón, incluso en casos en los que la malignidad subyacente no afecta a los pulmones.

30 La fibrosis inducida por radiación (FIR) es una complicación grave y común de la radioterapia que puede producir dolor crónico, neuropatía, movimiento limitado de las articulaciones e inflamación de los ganglios linfáticos. La mayoría de las veces se produce en tejido de mama, cabeza, cuello y tejido conectivo. La FIR puede desarrollarse desde los 4-6 meses a los 1-2 años después de la exposición a la radioterapia, y se vuelve más grave a lo largo del tiempo. Los factores de riesgo para desarrollar FIR incluyen alta dosis de radiación, grandes volúmenes de tejido expuesto a radiación y radiación combinada con cirugía, quimioterapia o ambas cosas.

Las quemaduras pueden producir fibrosis cuando hay una sobreproducción de proteínas ECM. El exceso de deposición de ECM hace que el tejido se vuelva fibrótico.

35 Fibrosis pulmonar

40 La fibrosis pulmonar destruye la capacidad de los pulmones de transportar oxígeno y otros gases hacia o desde la sangre. Esta enfermedad modifica los tejidos elásticos y delicados del pulmón, haciendo que estos tejidos se transformen en un tejido más grueso y rígido. Este cambio o reemplazo del tejido original es similar a la cicatrización permanente que se produce en otros tejidos dañados. La cicatrización del pulmón reduce la capacidad del pulmón de permitir que los gases (es decir, oxígeno y dióxido de carbono) entren o salgan de la sangre. Gradualmente, los alveolos de los pulmones se reemplazan por tejido fibrótico. Cuando se forma la cicatriz, el tejido se vuelve más grueso provocando una pérdida irreversible de la capacidad del tejido de transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Los síntomas incluyen falta de aliento, particularmente con un esfuerzo excesivo, sequedad crónica, tos seca; fatiga y debilidad; molestias en el pecho; pérdida de apetito, y pérdida rápida de peso.

45 Se conocen varias causas de fibrosis pulmonar e incluyen exposiciones ocupacionales y ambientales. Muchos trabajos, particularmente los relacionados con la minería o que exponen a los trabajadores a asbestos o a polvos metálicos, pueden producir fibrosis pulmonar. Los trabajadores que hacen estos tipos de trabajos pueden inhalar pequeñas partículas (como polvo de sílice o fibras de asbestos) que pueden dañar a los pulmones, especialmente las vías respiratorias inferiores y los alveolos, y producir la cicatrización asociada con la fibrosis. Los trabajadores agrícolas también pueden verse afectados. Algunas sustancias orgánicas, tales con el heno mohoso, producen una reacción alérgica en los pulmones. Esta reacción se denomina pulmón de granjero y puede producir fibrosis pulmonar. Otros gases que se encuentran en las granjas son directamente tóxicos para los pulmones.

50 Otra causa es la sarcoidosis, una enfermedad caracterizada por la formación de granulomas (áreas de células inflamatorias) que pueden atacar a cualquier área del cuerpo pero que la mayoría de las veces afectan a los

pulmones.

5 Ciertas medicinas pueden tener el efecto secundario indeseable de producir fibrosis pulmonar, como lo puede hacer la radiación, tales como el tratamiento del cáncer de mama. El tejido conectivo o las enfermedades del colágeno, tales como la esclerosis sistémica, también están asociadas con la fibrosis pulmonar. Aunque pueden estar implicados factores genéticos y familiares, esta causa no es tan común como las otras causas indicadas anteriormente.

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la proliferación del tejido conectivo y la fibrosis pueden caracterizar una EPOC severa. La EPOC puede desarrollarse como resultado del hábito de fumar o del asma crónica.

10 Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

15 Cuando se han descartado todas las causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial, la afección se denomina fibrosis pulmonar "idiopática" (de origen desconocido) (FPI). Más de 83.000 americanos viven con FPI, y se desarrollan más de 31.000 nuevos casos cada año. Esta afección debilitante implica la cicatrización de los pulmones. Los alveolos de los pulmones desarrollan cicatrices, o tejido fibrótico, que gradualmente interfiere con la capacidad del cuerpo de transferir oxígeno al interior del torrente sanguíneo, impidiendo que los órganos vitales y los tejidos obtengan suficiente oxígeno como para funcionar normalmente.

20 Hay varias teorías en cuanto a lo que puede producir la FPI, incluyendo enfermedades víricas y la exposición alérgica o ambiental (incluyendo el humo del tabaco). Estas teorías aún se están investigando. Las bacterias y otros microorganismos no se consideran la causa de la FPI. También hay una forma familiar de la enfermedad conocida como fibrosis pulmonar idiopática familiar. Se están realizando investigaciones adicionales para determinar si hay una tendencia genética a desarrollar la enfermedad, así como para determinar otras causas de FPI.

25 Los pacientes con FPI padecen síntomas similares a los que tienen fibrosis pulmonar cuando sus pulmones pierden la capacidad de transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Los síntomas incluyen falta de aliento, particularmente durante o después de una actividad física; tos seca, espasmódica; pérdida de peso gradual no intencionada; fatiga y debilidad; molestias torácicas; deformación o aumento del tamaño de los extremos de los dedos de las manos (o algunas veces de los dedos de los pies) debido a una acumulación de tejido. Estos síntomas pueden reducir en gran medida la calidad de vida de los pacientes con FPI. La rehabilitación y la terapia con oxígeno pueden reducir los efectos de la FPI que alteran el estilo de vida, pero no proporcionan una cura.

30 Para desarrollar un tratamiento para la enfermedad fibrótica, es importante centrarse en la vía común a la patología final que se comparte por los estados de enfermedad, independientemente de la causa o del tejido en el que se manifieste. A continuación se analizan varios componentes de la ruta causante, particularmente en relación con el papel de la β -catenina.

Otras Afecciones Patológicas

35 La survivina, un inhibidor de la apoptosis, está implicada en la hipertensión pulmonar. Se ha demostrado que la actividad CK2 quinasa promueve la supervivencia celular al aumentar la expresión de la survivina mediante la transcripción mediada por β -catenina Tcf/Lef. Tapia, 1C. *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. D.S.A. 103: 15079-84 (2006). Esta ruta, por lo tanto, proporciona otra oportunidad para utilizar los presentes compuestos para alterar los procesos de transcripción génica mediada por β -catenina.

40 McMurtry. M.S. *et al.*, Clin. Invest. 115:1461-1463 (2005) notificaron que la survivina se expresaba en las arterias pulmonares de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, pero no en las arterias pulmonares de pacientes sin hipertensión arterial pulmonar. Se encontraron resultados comparables en ratas tratadas con monocrotalina para inducir la hipertensión arterial pulmonar. En las ratas, la supervivencia se prolongaba y la hipertensión arterial pulmonar se revertía por terapia génica con inhalación de un adenovirus que llevaba un mutante de survivina con propiedades dominantes negativas.

45 La expresión de la survivina está regulada positivamente en la neovascularización hiperproliferativa (Simosa, H.F. *et al.*, 1 Vase. Curg. 41:682-690, 2005). La survivina se expresaba específicamente en placas ateroscleróticas humanas y en injertos de venas estenóticas. En un modelo de conejo de hiperplasia después de una lesión por balón de las arterias iliofemorales, el tratamiento con un vector mutante de survivina con defectos en la fosforilación reducía el área de la neointima. La correlación entre la expresión de la survivina y la regulación de un fenotipo de célula muscular lisa después de una lesión vascular indica que la survivina podría ser una diana para la terapia en el tratamiento de las enfermedades vasculares.

55 La survivina es susceptible de establecerse como diana mediante la administración de un compuesto desvelado en este documento a través de una o más de las vías descritas en el presente documento. Sin limitarse por un modo particular de acción, los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse en forma de endoprótesis recubiertas, por ejemplo en relación con una angioplastia. Los métodos para preparar endoprótesis recubiertas se describen en la técnica y podrían modificarse si fuera necesario para usarse con los compuestos de la

invención. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N.º 7.097.850 desvela y enseña métodos para recubrir una endoprótesis con una diversidad de compuestos bioactivos. La patente de Estados Unidos N.º 7.087.078 desvela métodos para preparar una endoprótesis con al menos un ingrediente activo. Tanto las endoprótesis coronarias como las endoprótesis periféricas son susceptibles de incorporar uno o más compuestos develados en el presente documento. Se dispone de enseñanzas adicionales en relación con endoprótesis recubiertas con fármacos en Grube, E. *et al.*, Herz 29:162-6 (2004) y W.L. Hunter, Adv. Drug Deliv. Rev. 58:347-9 (2006).

Las células de médula ósea contribuyen a la aterosclerosis asociada con trasplantes (Sata, M., Trends Cardiovasc. Med. 13:249-253, 2003). Las células de médula ósea también contribuyen a la patogénesis de la formación de lesiones después de una lesión vascular mecánica (Sata, M. *et al.*, Nat. Med. 8:403-409, 2002). De esta manera, mediante el tratamiento de la aterosclerosis y las lesiones vasculares con uno o más compuestos de la invención, puede conseguirse la reducción en la formación de lesiones vasculares.

La survivina también juega un papel en la hiperplasia de injertos venosos (Wang, G.J. *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 25:2091-2087, 2005). Los injertos de derivación con frecuencia desarrollan hiperplasia en la íntima, una lesión fibroproliferativa caracterizada por un espesamiento de la íntima. Se trataron injertos de vena de conejo con construcciones de survivina adenovirales. Se demostró expresión de transgenes en todos los injertos tratados con adenovirus. El tratamiento con un adenovirus mutante dominante negativo redujo la proliferación celular en las primeras fases de la remodelación de injertos. Los datos proporcionan evidencias de un papel importante de la survivina en la regulación de la remodelación de injertos venosos también en este sistema y confirman además un papel para los compuestos de la invención en relación con injertos de derivación.

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad que se produce en algunos pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (Moss, J. *et al.*, Am. J. Respir. Crit Care Med. 163:669-671, 2001).

La enfermedad pulmonar quística en LAM se caracteriza por una proliferación anómala de las células del músculo liso. Es de esperar que los compuestos desvelados en el presente documento encuentren utilidad en la regulación y alivio de la proliferación celular, moderando de esta manera los síntomas clínicos.

El Papel de TGF- β

En la fibrosis pulmonar, el tejido pulmonar normalmente fino se reemplaza por un tejido cicatricial grueso y áspero que afecta negativamente al flujo de oxígeno a la sangre y conduce a una pérdida de función pulmonar. Un conjunto de investigaciones cada vez mayor sugiere que el exceso de TGF- β es la causa inmediata de la fibrosis. Se ha demostrado que esta sobreexpresión de TGF- β produce fibrosis pulmonar en ratones. Una señal de TGF- β anormalmente elevada hace que las células epiteliales sanas del pulmón mueran mediante apoptosis. La muerte celular conduce al reemplazo del tejido pulmonar sano por un tejido cicatricial espeso con mal funcionamiento. Se requiere apoptosis de las células epiteliales sanas antes del desarrollo de fibrosis pulmonar (Elias *et al.*). Una forma de tratamiento de trastornos pulmonares fibróticos implica la administración de fármacos que inhiben específicamente al TGF- β , lo cual a su vez bloquea la apoptosis, impidiendo la formación de tejido fibrótico en el pulmón. Sin embargo, por las razones analizadas más adelante, el propio TGF- β puede no ser un agente terapéutico ideal.

El TGF- β es un miembro de la superfamilia de los factores de crecimiento transformantes que consiste en moléculas de señalización polipeptídicas secretadas implicadas en la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis, la deposición de la matriz extracelular (ECM) y la adhesión celular. El TGF- β es un potente inhibidor del crecimiento celular y tiene propiedades inmunosupresoras. Sin embargo, el TGF- β también produce la deposición de componentes de la ECM que conduce a fibrosis. Un papel del TGF- β como mediador clave en el desarrollo de la fibrosis está relacionado con su capacidad de actuar como quimioatrayente de fibroblastos, de estimular la expresión del gen del procolágeno de los fibroblastos/la síntesis de la proteína colágeno y de inhibir la degradación del colágeno. El TGF- β además estabiliza la ECM mediante la inhibición de la expresión de proteasas de la ECM y la estimulación de la expresión de inhibidores de proteasas de ECM. El sistema de fibrinólisis es esencial en la acumulación de ECM y en la fibrosis. La inhibición de la fibrinólisis tiene como resultado la acumulación de fibrina y ECM. El inhibidor-1 del activador de plasminógeno (PAI-1) es el inhibidor clave de la fibrinólisis. El promotor de PAI contiene varios sitios de unión a factores de transcripción incluyendo un AP-1 y elementos de unión a Smad que promueven la inducción de PAI-1 por TGF- β . PAI-1 es el inhibidor primario tanto del plasminógeno de tipo tisular (TPA) como del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA). De esta manera, TGF- β y PAI-1 trabajan en tándem para producir el tejido característico de la fibrosis.

En el modelo de fibrosis pulmonar (PF) inducida por bleomicina, los ratones en los que el gen PAI-1 está delecionado están protegidos del desarrollo de PF. Además, la transferencia mediada por adenovirus del gen de uPA al pulmón reduce significativamente la producción de hidroxiprolina pulmonar y atenúa el aumento inducido por bleomicina del colágeno pulmonar, siendo ambos rasgos característicos de la fibrosis. La ruta de señalización de TGF- β es compleja. Los miembros de la familia del TGF- β se unen a pares específicos de serina/treonina quinasas receptoras. Tras la unión, el ligando actúa ensamblando dos receptores de tipo I y dos receptores de tipo II en un complejo. El receptor de tipo II fosforila el receptor de tipo I que posteriormente fosforila los sustratos intracelulares Smad 2 and Smad 3. Este complejo después se une a Smad 4 y se transloca al núcleo para la propagación de la

señal. TGF- β también puede activar la transcripción de AP-1 mediante la ruta de MAPK. TGF- β originalmente puede actuar como una “molécula de curación” en el pulmón o en el hígado después de la inflamación inicial y la lesión en el tejido. Sin embargo, con una inflamación/lesión continuada, el equilibrio puede desplazarse a una fibroproliferación excesiva y a la deposición de ECM conduciendo a un proceso “curación sin fin” y al desarrollo de fibrosis. De esta manera, la inhibición completa del TGF- β podría perjudicar inicialmente el proceso de curación.

El TGF- β tiene una alta expresión en el epitelio de las vías respiratorias y en los macrófagos de las vías respiratorias inferiores en pacientes con EPOC. El uso de terapias antiinflamatorias, tales como corticosteroides e interferón- γ , para tratar la FP se ha desaconsejado debido a la eficacia variable y a los efectos adversos significativos. Por lo tanto, un logro importante es identificar moléculas pequeñas que interactúan con rutas moleculares identificadas previamente (es decir, la señalización de TGF- β) implicadas en el desarrollo de la fibrosis para prevenir la progresión o invertir la fibrosis observada en los pacientes.

Señalización Wnt y Enfermedad Humana

Las proteínas Wnt de los vertebrados son homólogos del gen *wingless* de la *Drosophila* y se ha demostrado que juegan papeles importantes en la regulación de la diferenciación, proliferación y polaridad celular. Cadigan, K.M. *et al.*, *Genes Dev.* 11:3286-3305 (1997); Parr, B.A. *et al.*, *Curr Opin. Genet. Dev.* 4:523-528 (1994); Smalley, M. J. *et al.*, *Cancer Met. Rev.* 18:215-230 (1999); y Willert, K. *et al.*, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 8:95-102 (1998). Las proteínas Wnt son glicoproteínas secretadas ricas en cisteína que emiten señales a través de al menos tres rutas conocidas. La mejor conocida de estas rutas, denominada comúnmente la ruta canónica, implica la unión de proteínas Wnt a receptores frizzled de la superficie celular y a correceptores de la superficie celular de lipoproteínas de baja densidad, inhibiendo de esta manera la fosforilación por la glucógeno sintasa quinasa 313 (GSK-313) de la proteína β -catenina del citoesqueleto. Esta β -catenina hipofosforilada después se transloca al núcleo, donde se une a miembros de la familia LEF/TCF de factores de transcripción. La unión de la β -catenina convierte los factores LEF/TCF de represores a activadores, activando de esta manera la transcripción génica específica de células. Se cree que las otras dos rutas que pueden señalar proteínas Wnt activan la calmodulina quinasa II y la proteína quinasa C (conocida como ruta Wnt/Ca⁺⁺) o la quinasa N-terminal jun (también conocida como ruta de polaridad celular plana).

Varios componentes de la ruta Wnt se han implicado en la tumorigénesis en seres humanos y en ratones, y los estudios de estos han identificado, a su vez, un papel de la β -catenina. Wnt1 se identificó por primera vez a partir de una integración retroviral en ratones que producía tumores mamarios. Tsukamoto, A. S. *et al.*, *Cell* 55: 619-625 (1988); y Jue, S. F. *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 12: 321-328 (1992). La sobreexpresión de la proteína quinasa CK2 en la glándula mamaria, que potencia la señalización Wnt dependiente de β -catenina, también aumenta la incidencia de tumores mamarios en ratones transgénicos. Landesman-Bollag, E. *et al.*, *Oncogene* 20: 3247-3257 (2001); y Song, D. H. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275: 23790-23797 (2000). El epitelio intestinal ha revelado la correlación más amplia entre la señalización Wnt y la tumorigénesis. Varios informes han descrito mutaciones en la propia β -catenina en algunos tumores de colon y estas mutaciones se producen en o cerca de los sitios de fosforilación de la GSK-313. Polakis, P. *et al.*, *Adv. Exp. Med. Biol.* 470: 23-32 (1999); y Morin, P. J. *et al.*, *Science* 275: 1787-1790 (1997). Chilosi y colaboradores (Chilosi, M. *et al.*, *Am. J. Pathol.* 162: 1497-1502, 2003) investigaron las mutaciones de la β -catenina en pacientes con FPI pero no identificaron ninguna. Esto es coherente con un mecanismo en el que la activación aberrante de la ruta Wnt es una respuesta y no una causa de la FPI.

Desarrollo pulmonar y señalización Wnt

En el ratón, el pulmón procede del endodermo del intestino anterior primitivo empezando en aproximadamente E9.5 durante el desarrollo del ratón (Warburton, D. *et al.*, *Mech. Dev.* 92: 55-81, 2000). Este epitelio primitivo se rodea por células mesenquimáticas multipotentes derivadas del mesodermo, que con el tiempo se diferenciarán en varios linajes celulares incluyendo músculo liso bronquial y vascular, fibroblastos pulmonares y células endoteliales del sistema vascular. Durante la gestación, el epitelio de las vías respiratorias evoluciona y crece a través de un proceso denominado morfogénesis de ramificación. Este proceso da como resultado la red arborizada tridimensional de vías respiratorias necesaria para generar una superficie específica suficiente para la respiración postnatal. El desarrollo de pulmón embrionario de ratón puede dividirse en al menos cuatro fases: embrionaria (E9.5 a E12.5), pseudoglandular (E12.5 a E16.0), canalicular (E16.0 a E17.5) y sacular/alveolar (E17.5 a postnatal).

Durante el desarrollo, la señalización epitelial-mesenquimática juega un papel importante en la regulación de la diferenciación tanto de células epiteliales como de células mesenquimáticas y en el desarrollo. Varias moléculas de señalización importantes se expresan en el epitelio de las vías respiratorias y emiten señales al mesénquima adyacente incluyendo miembros de la familia morfogenética ósea (BMP-4), la familia del factor de crecimiento transformante (TGF- β 1, -2) y hedgehog sónico (SHH). A su vez, el mesénquima expresa varias moléculas de señalización tales como FGF-7, -9 y -10, importantes para el desarrollo y la proliferación del epitelio pulmonar. Los experimentos de aumento de función y pérdida de función en ratones han demostrado un papel importante para cada uno de estos factores en la regulación de la proliferación y diferenciación mesenquimática y del epitelio pulmonar. Bellusci, S., *et al.*, *Development* 1997, 124: 4867-4878; Simonet, W. S., *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. Estados Unidos* 1995, 92: 12461-12465; Clark, Je., *et al.*, *Am. J. Physiol* 2001, 280: L705-L715; Min, R., *et al.*, *Genes Dev.* 1998, 12: 3156-3161; Motoyama, *et al.*, *Nat. Genet.* 1998, 20: 54-57; Litingtung, Y., *et al.*, *Nat. Genet.* 1998, 20:

58-61; Pepicelli, C. V., *et al.*, *Cur. Biol.* 1998, 8: 1083-1086; Weaver, M., *et al.*, *Development* 1999, 126: 4005-4015.

La señalización Wnt también juega un papel durante el desarrollo pulmonar. Varios genes Wnt se expresan en el pulmón en desarrollo y de adulto, incluyendo Wnt2, Wnt2b/13, Wnt7b, Wnt5a y Wnt11-Kispert, A., *et al.*, *Development* 1996, 122: 3627-3637; Lin, Y., *et al.*, *Dev. Dyn.* 2001, 222: 26-39; Monkley, S. I., *et al.*, *Development* 1996, 122: 3343-3353; Yamaguchi, T. P., *et al.*, *Development* 1999, 126: 1211-1223; Weidenfeld, J., *et al.*, *J Biol. Chem.* 2002, 277: 21061-21070. De estos, Wnt5a y Wnt7b se expresan a altos niveles exclusivamente en el epitelio de las vías respiratorias en desarrollo durante el desarrollo pulmonar. Wnt2, Wnt5a y Wnt7b se han inactivado mediante recombinación homóloga en ratones. Los ratones en los que se ha inactivado el gen Wnt2 no presentan un fenotipo pulmonar abierto y los ratones en los que se ha inactivado el gen Wnt5a tienen defectos de maduración pulmonar en las últimas fases, que corresponden a una expresión posterior de Wnt5a en el desarrollo pulmonar. (Monkley, (1996); Li, C. *et al.*, *Dev. Biol.* 248: 68-81 (2000)). La inactivación de Wnt7b da como resultado la muerte precoz del embrión debido a defectos en los tejidos extraembrionarios o una muerte perinatal debido a defectos en el desarrollo pulmonar. Parr, B. A., *et al.*, *Dev. Biol.* 237: 324-332 (2001); Shu, W. *et al.*, *Development* 129: 4831-4842 (2002)). Estos defectos pulmonares incluyen una reducción de la proliferación mesenquimática, hipoplasia pulmonar producida por una reducción de la ramificación y defectos del músculo liso vascular pulmonar que producen hemorragia en los vasos sanguíneos del pulmón (Shu, W. (2002)). De esta manera, la señalización Wnt regula aspectos importantes tanto del desarrollo epitelial como del desarrollo mesenquimático durante la gestación, probablemente a través de mecanismos de señalización tanto autocrinos como paracrinos.

Se ha observado acumulación de la β -catenina nuclear en linajes de células tanto epiteliales como mesenquimáticas (miofibroblastos) en el pulmón humano adulto. Otros informes soportan estas observaciones durante el desarrollo pulmonar del ratón. (Tebar, R., *et al.*, *Mech. Dev.* 109: 437-440 (2001)). Los neumocitos de tipo 2 parecen expresar altos niveles de β -catenina tanto en el embrión como en el adulto. (Tebar, 2001). Las células de tipo 2 son precursoras de las células de tipo 1, que forman el estrato fino que permite la difusión importante para el intercambio gaseoso en el pulmón. Se ha demostrado que las células de tipo 2 vuelven a entrar en el ciclo celular, crecimiento y diferenciación para dar células de tipo 1 en algunos modelos de reepitelización pulmonar. (Borok, Z. *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12: 50-55 (1995); Danto, S. I. *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12: 497-502 (1995)).

Es importante destacar que las células de tipo 2 proliferan excesivamente durante la fibrosis idiopática (FPI) y otras enfermedades pulmonares proliferativas, y el aumento de la β -catenina nuclear en estas células sugiere que la señalización Wnt regula esta proliferación. (Kawanami, O., *et al.*, *Lab. Invest.* 46: 39-53 (1982); Kasper, M. *et al.*, *Histol Histopathol* 11: 463-483 (1996)). Un aumento de la proliferación de células de tipo 2 en la FPI también puede inhibir su diferenciación en células de tipo 1, porque la proliferación excesiva con frecuencia es antagonista de la diferenciación celular. En este contexto, es importante indicar que la expresión de ciertos reguladores transcripcionales y de señalización importantes en el pulmón se reduce con la edad gestacional. La sobreexpresión forzada de algunos de estos, tales como BMP-4, GATA6 y Foxa2 da como resultado un desarrollo pulmonar aberrante que presenta muchos aspectos de una madurez epitelial pulmonar detenida. (Weaver, 1999; Koutsourakis, M. *et al.*, *Mech. Dev.* 105: 105-114, 2001; Zhou, L. *et al.*, *Dev. Din.* 210:305-314, 1997). De esta manera, se requiere un equilibrio cuidadoso de la expresión espacial y temporal correcta de ciertos genes reguladores para un desarrollo pulmonar normal, y una activación inapropiada de estas vías puede dar como resultado defectos severos en la diferenciación epitelial.

La β -catenina nuclear se encuentra en el mesénquima adyacente al epitelio de las vías respiratorias (Chilosi, 2003), y esto es especialmente significativo porque estas células parecen ser de naturaleza miofibroblástica y pueden contribuir al músculo liso bronquial y vascular del pulmón. Aunque las señales Wnt en estas células mesenquimáticas podrían ser de naturaleza autocrina, es muy probable que las células mesenquimáticas respondan a una señal paracrina del epitelio de las vías respiratorias donde se expresan Wnt tales como Wnt5a y Wnt7b. De esta manera, el epitelio puede ser responsable de causar la activación aberrante de la señalización Wnt en el mesénquima adyacente, conduciendo a una mayor fibrosis y lesión en el pulmón. Esto es particularmente importante debido al aumento del número de células de tipo 2 en las vías respiratorias de los pacientes con FPI. Esto también puede ser un reflejo de un cambio a un fenotipo embrionario en el alveolo, donde las células de tipo 1 son raras. A su vez, esto daría como resultado un aumento en la expresión de varios genes, incluyendo Wnt tales como Wnt7b, cuya expresión está regulada negativamente de forma espectacular en el desarrollo postnatal (Weidenfeld, 2002; Shu, 2002). El mayor nivel de Wnt puede inhibir la diferenciación apropiada de más células alveolares maduras tales como células de tipo 1, afectando al proceso de reparación.

Como la translocación nuclear de la β -catenina es un resultado de la actividad de señalización de Wnt, su presencia en células tales como el epitelio distal de las vías respiratorias y en el mesénquima adyacente al epitelio de las vías respiratorias sugiere que la señalización Wnt en el mesénquima-epitelio es activa y probablemente juega un papel importante durante el desarrollo pulmonar y patologías tales como la FPI.

Regulación de las interacciones célula-matriz por la señalización Wnt

Se ha demostrado una asociación entre la señalización Wnt y la regulación de las interacciones célula-matriz incluyendo la adhesión celular y la migración. En particular, se ha demostrado que la señalización Wnt afecta a la motilidad celular y a la invasividad de células de melanoma (Weer A. T. *et al.*, *Cancer Cell* 1: 279-288 (2002)). En

este sistema, las células de melanoma que sobreexpresaban Wnt5a presentaron una mayor adhesividad, que se correlacionaba con un citoesqueleto de actina reorganizado (Weer, 2002). Estos datos sugieren que la expresión de Wnt5a se correlaciona directamente con la capacidad metastásica de los tumores de melanoma. En el tejido pulmonar de pacientes con FPI (Chilosi, 2003), la importante metaloproteínasa de la matriz extracelular matrilisina se sobreexpresaba en algunas de las células que contenían altos niveles de β -catenina nuclear. Esto se confirma por estudios previos que demostraban que la matrilisina es una diana molecular de la señalización Wnt (Crawford, H. C., *Oncogene* 18: 2883-2891, 1999). La matrilisina se ha asociado a un papel en la carcinogénesis tanto en tumores intestinales como en tumores endometriales. Un aumento de la expresión de matrilisina se correlaciona fuertemente con un aumento de la expresión nuclear de β -catenina y la inhibición de esta translocación nuclear da como resultado una reducción en la expresión de matrilisina (Crawford, 1999). Sin limitarse por una hipótesis específica, el mecanismo puede implicar una mayor degradación de la matriz extracelular debida a una mayor expresión de matrilisina, que conduce a una menor adhesión celular y una mayor motilidad celular. En la FPI, esto podría reducir la capacidad tanto de las células epiteliales como de las células mesenquimáticas de reestructurar de manera apropiada la arquitectura alveolar después de una lesión. Además, puede requerirse la integridad de la matriz extracelular para la diferenciación de las células de tipo 1, debido a su morfología aplanada y a la gran superficie específica que cubren en el alveolo. Este proceso puede contribuir a un aumento en la proliferación de células de tipo 2, lo cual a su vez podría reducir la diferenciación de células de tipo 1.

Señalización Wnt y FPI

Sin limitarse por una hipótesis específica, varios modelos podrían explicar el descubrimiento de que la señalización Wnt está activada de forma aberrante en la FPI. En primer lugar, la activación no regulada de la ruta de señalización Wnt podría ser una respuesta fisiológica a la lesión pulmonar o al proceso de reparación, posiblemente debido al requisito de la ruta Wnt de la proliferación en células tales como el epitelio alveolar de tipo 2 y los miofibroblastos asociados. En este modelo, la señalización Wnt desactivaría la esclerodermia. En el segundo modelo, la señalización Wnt aberrante es el acontecimiento iniciador que lleva a una mayor proliferación celular en las células de tipo 2, que puede inhibir su capacidad de diferenciarse en células de tipo 1 y de reestructurar la arquitectura alveolar de manera apropiada. Las mutaciones inducidas por lesiones o espontáneas en ciertos componentes de la ruta Wnt canónica o en moléculas reguladoras que regulan esta ruta pueden dar como resultado esta falta de regulación de la proliferación celular. El hecho de que la β -catenina esté regulada positivamente en otras enfermedades proliferativas pulmonares sugiere que los datos previos (Chilosi, 2003) pueden ser una respuesta y no un acontecimiento causante primario de la FPI. Además, la proliferación no regulada en células de tipo 2 y fibroblastos mesenquimáticos junto con la mayor presencia de la β -catenina nuclear sugieren que la ruta Wnt está estimulada continuamente en enfermedades pulmonares tales como FPI y que los inhibidores de la señalización Wnt pueden proporcionar un medio para controlar esta proliferación. Se detectó un aumento de β -catenina nuclear en el mesénquima adyacente al epitelio de las vías respiratorias, descrito como miofibroblastos (Chilosi, 2003). Estos miofibroblastos inducen la apoptosis en células epiteliales vecinas *in vitro* e *in vivo*, probablemente mediante la degradación de la matriz extracelular (Ubal, B.D. *et al.*, *Am. J. Physiol.* 275: L1192-L1199, 1998; Dhal, B.D. *et al.*, *Am. J. Physiol.* 269: L819-L822, 1995; Selman, M. *et al.*, *Am. J. Physiol.* 279: L562-L574, 2000). Además, en la FPI parece haber una falta de re-epitelialización o un aumento en las células de tipo 2 con muy poca o nada de maduración de las células de tipo 1, lo cual conduce a áreas lesionadas con componentes mesodérmicos expuestos o re-epitelializadas con células de tipo 2 inmaduras. Como se ha demostrado que las células de tipo 2 expresan altos niveles de TGF- β 1, que es una citosina profibrótica, en la FPI cualquier escenario inhibiría la re-epitelialización apropiada de estas áreas lesionadas, causando más fibrosis (Kapanci, Y., *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152: 2163-2169, 1995; Khalil, N., *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 5: 155-162, 1991). Este proceso podría avanzar sin comprobación y finalmente conduciría a cambios masivos en la arquitectura del tejido, a la destrucción final del tejido y a la pérdida de la función pulmonar. El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) es un péptido rico en cisteína de 36 a 38 kD, que contiene 349 aminoácidos. Pertenece a la familia de factores de crecimiento CCN (CTGF, *cyr* 61/*cef* 10, *nov*). El gen de CTGF se clonó originalmente a partir de una biblioteca de ADNc de células endoteliales umbilicales humanas. Se ha detectado CTGF en células endoteliales, fibroblastos, células cartilaginosas, células de músculo liso y algunas líneas de células cancerosas. Ciertos estudios anteriores revelaron que TGF- β 1 aumenta notablemente el ARNm de CTGF en fibroblastos de prepucio humano. También se demostró que PDGF, EGF y FGF inducen la expresión de CTGF, pero sus efectos solo eran transitorios y débiles.

El factor de crecimiento de tejido conectivo tiene diversas bioactividades. Dependiendo de los tipos celulares, se demostró que CTGF inducía la mitogénesis, quimiotaxis, producción de ECM, apoptosis y angiogénesis. En ciertos estudios anteriores, se detectó que CTGF tenía efectos mitogénicos y quimiotácticos sobre los fibroblastos. También se notificó que CTGF aumentaba la expresión del ARNm de colágeno α 1(I), fibronectina, y como integrina en los fibroblastos. El descubrimiento de que TGF- β aumenta la síntesis de CTGF y de que TGF- β y CTGF comparten muchas funciones es coherente con la hipótesis de que CTGF es un mediador aguas abajo de TGF- β .

El mecanismo mediante el cual CTGF ejerce sus efectos sobre las células, especialmente su transducción de señales, aún no está claro. Se notificó que CTGF se unía a la superficie de los fibroblastos con alta afinidad, y competía por esta unión PDGF BB recombinante. Esto sugiere que CTGF se une a cierta clase de receptores de PDGF, o que hay alguna reactividad cruzada de PDGF BB con receptores de CTGF.

Se ha detectado ARNm de factor de crecimiento de tejido conectivo en fibroblastos de lesiones escleróticas de pacientes con esclerosis sistémica. En pacientes con esclerodermia localizada, se detectó ARNm de CTGF en fibroblastos de tejidos de la fase esclerótica más que de la fase inflamatoria, lo que sugiere una fuerte correlación entre CTGF y la fibrosis. También se obtuvieron resultados similares en queloides y otras enfermedades fibróticas.

5 Posteriormente, se ha notificado la expresión de CTGF en una diversidad de fibrosis, tales como fibrosis hepática, fibrosis pulmonar y fibrosis cardíaca.

CTGF también está implicado en la fibrosis dérmica de la esclerodermia. Sin embargo, aún se desconoce el papel detallado de CTGF en la fibrosis. Se necesitan más estudios para esclarecer este punto.

10 La familia CCN comprende el factor de crecimiento de tejido conectivo rico en cisteína 61 (CYR61/CCN1) (CTGF/CCN2), proteínas sobreexpresadas por nefroblastoma (NOV/CCN3) y proteínas secretadas inducidas por Wnt 1 (WISP-1/CCN4), 2 (WISP-2/CCN5) y 3 (WISP-3/CCN6). Estas proteínas estimulan la mitosis, la adhesión, la apoptosis, la producción de matriz extracelular, la detención del crecimiento y la migración de múltiples tipos celulares. Muchas de estas actividades probablemente se producen mediante la capacidad de las proteínas CCN de unirse y activar integrinas de la superficie celular.

15 El factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) se ha identificado como una diana potencial de la señalización Wnt y BMP. Se ha confirmado por resultados de micromatriz y se ha demostrado que CTGF estaba regulado positivamente en las primeras fases de BMP~9 y estimulaciones de Wnt3A y que la expresión de CTGF regulada por Wnt3A era dependiente de la β -catenina.

20 Cada una de las afecciones anteriores puede beneficiarse del tratamiento con uno o más compuestos de la presente invención. Cada uno de los tipos de fibrosis descritos anteriormente puede tratarse con uno o más compuestos de la presente invención.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los compuestos, composiciones y métodos de uso de esta invención.

Ejemplos

25 La presente invención se explicará adicionalmente específicamente con referencia a los ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. En los ejemplos, para la cromatografía de capa fina (TLC), se usó gel de sílice cubierto previamente 60 F254 (producido por Merck, número de producto: 5715-1M)). Después del desarrollo con cloroformo:metanol (1:0 a 1:1) o acetato de etilo:hexano (1:0 a 0:1), se observaron manchas por irradiación UV (254 nm) o desarrollo de color con ninhidrina o una solución de ácido fosfomolibdico en etanol. Para secar el disolvente orgánico, se usó sulfato de magnesio anhidro o sulfato sódico anhidro. Al igual que para la cromatografía en columna, la indicación de "Buch" se refiere al uso de un sistema de cromatografía preparativa Buch sepacore (producido por Buch), y se usaron una o más columnas seleccionadas entre columnas de cartucho Si6M-12 x 75 mm, 12 x 150 mm, 40 x 75 mm y 40 x 150 mm producidas por el mismo fabricante dependiendo de la cantidad de muestra. Al igual que para la cromatografía en columna, la indicación de "Purif" se refiere al uso de un sistema de cromatografía preparativa Moritex Purif (producido por Moritex), y se usaron una o varias columnas seleccionadas entre columnas de cartucho 20, 35, 60, 200 y 400 producidas por el mismo fabricante dependiendo de la cantidad de muestra. Para la cromatografía en columna ultrarrápida, se usó Gel de Sílice 60N (forma esférica, neutro, de 40 a 100 μ m, producido por Kanto Chemicals). Se realizó la cromatografía preparativa de capa fina (en lo sucesivo en el presente documento abreviada como "PTLC") usando una o más placas de gel de sílice de placa PLC 60 F254 (20 x 20 cm, espesor: 2 mm, zona de concentración: 4 cm, producidas por Merck, número de producto: 13793-1M) dependiendo de la cantidad de muestra.

40 La indicación de "LCMS" significa que el espectro de masa se midió por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS). Se usó un aparato de espectrometría de masas de tipo Platform-LC ZQ2000 (producido por Micromass) como el espectrómetro de masas, y la medición se realizó por el método de ionización por electronebulización (ESI). Como aparato de cromatografía líquida, se usó un aparato producido por Waters. Como columna de separación, se usó Develosil C30-UG-5 (50 x 4,6 mm, Nomura Kagaku Co., Ltd.) para el método "A" o Agilent ZOBAX SB-C (2,1 x 50 mm, Agilent) para el método "B", "C", "D", "E", "F", "G" y "H" en las tablas mencionadas a continuación. La elución se realizó a un caudal de 1 ml/minuto, y la Solución A = agua [que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v)] y la Solución B = acetonitrilo [que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v)] para el método "A" se usaron como disolventes. Se realizó otro método de elución como se muestra a continuación.

50 Para el método "B"

Columna: Agilent ZOBAX SB-C18 3,5 μ m, 2,1 x 50 mm

Temperatura: 40 °C

Fase Móvil: A = agua que contenía TFA al 0,1 %, solución B = acetonitrilo que contenía TFA al 0,05 %

Caudal: 0,6 ml/min

ES 2 552 239 T3

Gradiente: 0 - 3,4 min lineal 0-100 % de B;
3,4 min - 3,9 min, isocrático 100 % de B;
3,91 min - 4,5 min, isocrático 0 % de B

Para el método "C"

5 Columna: Agilent ZOBAX SB-C18 3,5 μm , 2,1 x 50 mm

Temperatura: 50 °C

Fase Móvil: A = agua que contenía TFA al 0,1 %, solución B = acetonitrilo que contenía TFA al 0,05 %

Caudal: 0,8 ml/min

Gradiente: 0 - 3,4 min lineal 1~100 % de B;

10 3,4 min - 3,9 min, isocrático 100 % de B;

3,91 min - 4,5 min, isocrático 1 % de B

Para el método "D"

Columna: Agilent ZOBAX SB-C18 3,5 μm , 2,1 x 50 mm

Temperatura: 50 °C

15 Fase Móvil: A = agua que contenía TFA al 0,1 %, solución B = acetonitrilo que contenía TFA al 0,05 %

Caudal: 0,8 ml/min

Gradiente: 0 - 3,4 min lineal 10-100 % de B;

3,4 min - 3,9 min, isocrático 100 % de B;

3,91 min - 4,5 min, isocrático 10 % de B

20 Para el método "E"

Columna: Agilent ZOBAX SB-C18 3,5 μm , 2,1 x 50 mm

Temperatura: 50 °C

Fase Móvil: A = agua que contenía TFA al 0,1 %, solución B = acetonitrilo que contenía TFA al 0,05 %

Caudal: 0,8 ml/min

25 Gradiente: 0 - 3,4 min lineal 25~100 % de B;

3,4 min - 3,9 min, isocrático 100 % de B;

3,91 min - 4,5 min, isocrático 25 % de B

Para el método "F"

Columna: Agilent ZOBAX SB-C18 3,5 μm , 2,1 x 50 mm

30 Temperatura: 50 °C

Fase Móvil: A = agua que contenía TFA al 0,1 %, solución B = acetonitrilo que contenía TFA al 0,05 %

Caudal: 0,8 ml/min

Gradiente: 0 - 3,4 min lineal 40-100 % de B;

3,4 min - 3,9 min, isocrático 100 % de B;

35 3,91 min - 4,5 min, isocrático 40 % de B

Para el método "G"

Columna: Waters X Bridge Shield PR18 5 μm , 2,1 x 50 mm

Temperatura: 40 °C

Fase Móvil: C= agua que contenía $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,05 %, solución D = acetonitrilo

Caudal: 0,8 ml/min

- 5 Gradiente: 0 - 3,4 min lineal 5~100 % de D;
3,4 min - 3,9 min, isocrático 100 % de D;
3,91 min - 4,5 min, isocrático 5 % de D

Para el método "H"

Columna: Waters X Bridge Shield PR18 5 μm , 2,1 x 50 mm

- 10 Temperatura: 40 °C

Fase Móvil: C= agua que contenía 0,05 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$, solución D = acetonitrilo

Caudal: 0,8 ml/min

- 15 Gradiente: 0 - 3,4 min lineal 15~100 % de D;
3,4 min - 3,9 min, isocrático 100 % de D;
3,91 min - 4,5 min, isocrático 15 % de D

- 20 En las tablas mencionadas a continuación, los datos indicados por "TA" se refieren a datos de tiempo de retención de cromatografía líquida. En las columnas de "Masa", se muestran datos de espectrometría de masas (la indicación "N.D" significa que no se detectó ningún pico de ión molecular). En las columnas de "método", se describen las condiciones de elución de la cromatografía líquida. Para la indicación del tiempo de retención en la cromatografía líquida, indicación "A" para la condición de elución significa que la medición se realizó por elución con un gradiente lineal del 5 al 100 % (v/v) de Solución B de 0 minutos a 5 minutos y después con el 100 % de Solución B hasta 6 minutos. Otra indicación "B", "C", "D", "E", "F", "G" y "H" para la condición de elución en las tablas que se han mencionado anteriormente.

- 25 En las tablas mencionadas a continuación, los datos indicados por "Ensayo" significan datos de la actividad biológica que se determinan de la siguiente manera. Para la indicación de la actividad biológica, la indicación "Act." indica una actividad inhibidora mayor del 50 % a la concentración de 10 microM (μM) determinada por el ensayo del gen indicador que se menciona a continuación.

Ensayo de gen indicador

- 30 La exploración de la acción inhibidora de la ruta de señalización Wnt se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento usando la línea de células transfectada de forma estable Hek-293, STF1.1

Medio de crecimiento: DMEM, FBS al 10 %, Pen-Estrep, suplementado con 400 $\mu\text{g/ml}$ de G418 para mantener la selección del gen Luciferasa dirigido por SuperTOPFLASH

de luciferasa dirigido por SuperTOPFLASH

- 35 1. En el día previo al ensayo, dividir las células en una placa blanca opaca de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo en 200 microlitros de medio de crecimiento completo
2. Incubar la placa durante una noche a 37 °C con un 5 % de CO_2 y dejar que las células se adhieran
3. Al día siguiente, preparar los inhibidores a ensayar en medio de crecimiento completo, sin G418, a 2 veces la concentración final deseada (todas las condiciones se realizan por duplicado)
4. Retirar cuidadosamente el medio viejo de cada pocillo usando una pipeta múltiple
- 40 5. Añadir a cada pocillo 50 microlitros de medio de crecimiento nuevo (sin G148) que contiene el inhibidor
6. Asegurarse de incluir 2 pocillos que contengan medio solo, 2 pocillos para el control de la estimulación, 2 pocillos para el control con DMSO y pocillos para el control positivo ICG-001 (2, 5 y 10 micromolar)
7. Una vez que se han añadido todos los inhibidores y controles, incubar la placa durante 1 hora a 37 °C con un 5 % de CO_2

8. Mientras se incubaba la placa, preparar LiCl nuevo 20 mM en medio de crecimiento completo (sin G418)
9. Después de 1 hora, retirar la placa del incubador y añadir 50 microlitros del medio que contiene LiCl 20 mM a cada pocillo, excepto los dos pocillos del control no estimulado (añadir 50 microlitros de medio completo solo)
10. Incubar la placa durante 24 horas a 37 °C con un 5 % de CO₂
- 5 11. Después de 24 horas, añadir 100 microlitros de BrightGlo (Promega, n.º de catálogo: G7573) a cada pocillo
12. Agitar la placa durante 5 minutos para asegurar la lisis completa
13. Leer la placa en el Packard TopCount

[Ejemplo XV-1]**Síntesis de 2-(1-alilhidrazinil)acetato de etilo (Compuesto XV-1)**

- 10 A la solución de alilhidrazina al 70 % de 7,73 g (75 mmol) y 8,38 ml de trietilamina (60 mmol) se le añadió 2-bromoacetato de etilo en 25 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a reflujo durante 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró, y la solución madre se concentró al vacío para obtener 6,90 g del compuesto del título (87 %).

15 [Ejemplo XV-2]**Síntesis de 2-(1-metilhidrazinil)acetato de etilo (Compuesto XV-2)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto XV-1 con la modificación de que la reacción se realizó durante una noche, se hizo reaccionar 7,13 ml de metilhidrazina (150 mmol) con 16,7 g de 2-bromoacetato de etilo (100 mmol) para obtener 10,2 g del compuesto del título (77 %).

20 [Ejemplo XII-1]**Síntesis de tiofen-2-ilmetilcarbamoil de 4-nitrofenilo (Compuesto XII-1)**

- 25 A la solución de 1,02 ml de tiofen-2-ilmetanamina (1,0 mmol) y 1,39 ml de trietilamina (1,0 mmol) en diclorometano se le añadieron 1,42 g de 4-nitrocloroformiato (1,2 mmol) y agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de agua y después 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró, y la solución madre se concentró al vacío para obtener 3,15 g del compuesto del título (110 %).

[Ejemplo V-1]**Síntesis de 2-(1-alil-2-(bencilcarbamoil)hidrazinil)acetato de etilo (Compuesto V-1)**

- 30 A la solución de 6,9 g de 2-(1-alilhidrazinil)acetato de etilo (Compuesto XV-1) (44 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 6,1 g de isocianato de bencilo (46 mol) a 0 °C y a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y se lavó con 75 ml de agua y 75 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener 9,43 g del compuesto del título (75 %).

[Ejemplo V-2]

- 35 **Síntesis de 2-(1-Metil-2-(bencilcarbamoil)hidrazinil)acetato de etilo (Compuesto V-2)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto V-1 con la modificación de que la reacción se realizó durante una noche, se hizo reaccionar 10 ml de 2-(1-metilhidrazinil)acetato de etilo (Compuesto XV-2) (76 mmol) con 11,1 g de isocianato de bencilo (83,3 mmol) para obtener 15,2 g del compuesto del título (76 %).

40 [Ejemplo V-3]**Síntesis de (R)-etil 2-(1-alil-2-(1-feniletilcarbamoil)hidrazinil)acetato de etilo (Compuesto V-3)**

- 45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto V-1 con la modificación de que la reacción se realizó durante una noche, se hizo reaccionar 316 mg de 2-(1-alilhidrazinil)acetato de etilo (Compuesto XV-1) (2,0 mmol) con 338 µl de (R)-(1-isocianatoetil)benceno (2,4 mmol) para obtener 455 mg del compuesto del título (74 %).

[Ejemplo V-4]**Síntesis de (S)-etil 2-(1-alil-2-(1-feniletilcarbamoil)hidrazinil)acetato de etilo (Compuesto V-4)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto V-1 con la modificación de que la reacción se realizó durante una noche, se hizo reaccionar 316 mg de 2-(1-alilhidrazinil)acetato de etilo (Compuesto XV-1) (2,0 mmol) con 338 µl de (S)-(1-isocianatoetil)benceno (2,4 mmol) para obtener 509 mg del compuesto del título (87 %).

[Ejemplo V-13]**Síntesis de 2-(1-metil-2-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acetato de etilo (Compuesto V-13)**

A la solución de tiofen-2-ilmetilcarbamoil de 4-nitrofenilo (Compuesto XII-1) 3,14 g (11 mmol) en diclorometano 20 ml, se le añadió 2-(1-metilhidrazinil)acetato de etilo (Compuesto XV-2) 2,98 g (22,6 mmol) y trietilamina 2,36 ml (17 mmol) a 0 °C y se agitó durante 4,5 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con agua 10 ml y 75 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para obtener 1,38 g del compuesto del título (45 %).

[Ejemplo VI-1]**Síntesis de ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1)**

A la solución de 5 g de ácido 2-(aminooxi)acético (46 mmol) y 3,17 ml de trietilamina (23 mmol) en 60 ml de diclorometano y 60 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 5,43 ml de isocianato de bencilo (44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 400 ml de acetato de etilo y se lavó con 300 ml de agua y 200 ml de salmuera. La fase orgánica se basificó con 60 ml de hidruro sódico 1 N. La fase acuosa se acidificó con 70 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 200 ml de salmuera y se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se precipitó mediante la adición de 50 ml de éter y 150 ml de n-hexano para obtener 3,2 g del compuesto del título (33 %).

[Ejemplo VI-2]**Síntesis de ácido 2-(1-alil-2-(bencilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-2)**

A la solución de 2-(1-alil-2-(bencilcarbamoil)hidrazinil)acetato de etilo (Compuesto V-1) 1,31 g (4,5 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (2:3:1) 24 ml, se le añadieron 377 mg de hidróxido de litio monohidrato (9,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua 25 ml y se lavó con éter 25 ml. La fase acuosa se acidificó con ácido cítrico al 10 % 25 ml y se extrajo con cloroformo 30 ml. La fase orgánica se lavó con salmuera 25 ml, se secó con sulfato de magnesio y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener 982 mg del compuesto del título (83 %).

[Ejemplo VI-3]**Síntesis de ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto VI-2 con la modificación de que la reacción se realizó durante una noche, se hizo reaccionar 2-(1-alil-2-(bencilcarbamoil)hidrazinil)acetato de etilo (Compuesto V-2) 1,33 g (5,0 mmol) con 420 mg de hidróxido de litio monohidrato (10,0 mmol) para obtener 1,05 g del compuesto del título (88 %).

[Ejemplo VI-4]**Síntesis de ácido (R)-2-(1-alil-2-(1-feniletilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-4)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto VI-2 con la modificación de que la reacción se realizó durante 2 horas, se hizo reaccionar 2-(1-alil-2-(1-feniletilcarbamoil)hidrazinil)acetato de (R)-etilo (Compuesto V-3) 229 mg (0,75 mmol) con 38 mg de hidróxido de litio monohidrato (0,9 mmol) para obtener 202 mg del compuesto del título (97 %).

[Ejemplo VI-5]**Síntesis de ácido (S)-2-(1-alil-2-(1-feniletilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-5)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto VI-2 con la modificación de que la reacción se realizó durante 2 horas, se hizo reaccionar 2-(1-alil-2-(1-feniletilcarbamoil)hidrazinil)acetato de (S)-etilo (Compuesto V-4) 183 mg (0,6 mmol) con 30 mg de hidróxido de litio monohidrato (0,72 mmol) para obtener 157 mg del compuesto del título (94 %).

[Ejemplo VI-13]**Síntesis de ácido 2-(1-metil-2-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-13)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto VI-2 con la modificación de que la reacción se realizó durante 2 horas, se hizo reaccionar 2-(1-metil-2-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acetato de etilo (Compuesto V-13) 1,38 g (5,1 mmol) con 426 mg de hidróxido de litio monohidrato (10,1 mmol) para obtener 1,0 g del compuesto del título (82 %).

[Ejemplo XIX-1]**Síntesis de (S)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto XIX-1)**

A la solución de hidrocloreuro de N-metoxi-N-metilamina 21,95 g (225 mmol) en 225 ml de hidróxido sódico 1 N se le añadieron 33,48 g de ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)propanoico (150 mmol) y 62,26 g de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (225 mmol) en 225 ml de acetonitrilo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con 600 ml de acetato de etilo y se lavó con 300 ml de agua y 300 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró, y la solución madre se concentró al vacío para obtener 42,33 g de 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamoato de (S)-bencilo (93 %).

A la solución de 5,33 g de 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamoato de (S)-bencilo (20,0 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano se le añadió hidruro de litio y aluminio 2 N en 10 ml de una solución de tetrahidrofurano a 0 °C durante 0,5 h. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se saturó con 10 ml de cloruro de amonio ac. añadido gota a gota. El precipitado se filtró sobre celite y se lavó con 50 ml de metanol. La solución madre se concentró al vacío y se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró, y la solución madre se concentró al vacío. El residuo se diluyó en 50 ml de etanol y se añadió a ácido clorhídrico 4 N en 0,25 ml de dioxano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 200 ml de bicarbonato sódico saturado y 200 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró, y la solución madre se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 80:20) para obtener 3,55 g de 1,1-dietoxipropan-2-ilcarbamoato de (S)-bencilo (63 %, 2 etapas).

A la solución de 844 mg de 1,1-dietoxipropan-2-ilcarbamoato de (S)-bencilo (3,00 mmol) en 50 ml de metanol se le añadieron 30 mg de paladio sobre carbono al 5 % y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con 200 ml de metanol y la solución madre se concentró al vacío para obtener 442 mg del compuesto del título (100 %).

[Ejemplo XXI-1]**Síntesis de 4-Bromometil-2-bis(terc-butoxicarbonil)aminobenzotiazol (Compuesto XXI-1)**

A la solución de 2-amino-4-metilbenzotiazol 5,01 g (30,5 mmol) en tetrahidrofurano 100 ml, trietilamina 8,50 ml (61 mmol) se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo 9,11 ml (39,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina 745 mg (6,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 % 300 ml, agua 300 ml, bicarbonato sódico saturado 300 ml y 100 ml de salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna (n-hexano:acetato de etilo = 95:5 a 90:10 cada vez) para obtener 3,74 g de 2,2-(Bis-(terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilbenzotiazol (34 %).

A la solución de 2,2-(Bis-(terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilbenzotiazol 1,09 g (3,00 mmol) en tetracloruro de carbono 15 ml se le añadieron N-bromosuccinimida 694 mg (3,90 mmol) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) 99 mg (0,20 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna (n-hexano:cloroformo = 60:40 a 50:50) para obtener 1,26 g del compuesto del título (95 %).

[Ejemplo XX-1]**Síntesis de 5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-carbaldehído (Compuesto XX-1)**

A la solución de cloruro de fosfolilo 14,9 ml (160 mol) en dimetilformamida 45 ml se le añadió en porciones N-(2-oxotetrahidrotiofen-3-il)acetamida 12,74 g (80 mmol) y se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua 400 ml y se siguió de la adición de acetato sódico saturado 500 ml. La solución se extrajo por acetato de etilo 1000 ml. La fase orgánica se lavó con 300 ml de agua y 200 ml de salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó mediante la adición de acetato de etilo/éter (1:1) 200 ml y se filtró. El filtrado se concentró para obtener 3,55 g del compuesto del título (18 %).

[Ejemplo IX-1]**Síntesis de 4-((1,1-dietoxipropan-2-ilamino)metil)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (Compuesto IX-1)**

5 A la solución de (S)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto XIX-1) 442 mg (3,00 mmol) en acetonitrilo 5 ml se le añadieron 4-bromometil-2-bis(terc-butoxicarbonil)aminobenzotiazol (Compuesto XXI-1) 133 mg (0,30 mmol) y carbonato potásico 62 mg (0,45 mmol) y se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio 1 g y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener 173 mg del compuesto del título (rendimiento del 71 %).

[Ejemplo IX-2]**Síntesis de (S)-1,1-dietoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-2)**

15 A la solución de (S)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto XIX-1) 682 mg (3,55 mmol) en tetrahidrofurano 2 ml se le añadió 1-naftaldehído 554 mg (3,55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano 3 ml, se añadió triacetoxiborohidruro sódico 829 mg (3,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado 50 ml dos veces, agua 50 ml dos veces y salmuera 50 ml dos veces. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró, y la solución madre se concentró al vacío para obtener 685 mg del compuesto del título (67,1 %).

[Ejemplo IX-3]**Síntesis de (S)-1,1-dietoxi-N-(quinolin-8-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-3)**

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IX-2, se hizo reaccionar (S)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto XIX-1) 442 mg (3,00 mmol) con 8-Quinolinacarbaldéhído 393 mg (2,50 mmol) para obtener 649 mg del compuesto del título (91 %).

[Ejemplo IX-4]**Síntesis de (S)-N-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-4)**

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IX-2, se hizo reaccionar (S)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto XIX-1) 883 mg (6,0 mmol) con benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-carbaldéhído 837 mg (5,1 mmol) para obtener 1,41 g del compuesto del título (95 %).

[Ejemplo IX-5]**Síntesis de (S)-1,1-dietoxi-N-(isoquinolin-8-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-5)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IX-2, se hizo reaccionar (S)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto XIX-1) 883 mg (6,0 mmol) con isoquinolin-5-carbaldéhído 802 mg (5,1 mmol) para obtener 1,37 g del compuesto del título (95 %).

[Ejemplo IX-6]**Síntesis de (S)-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-6)**

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IX-2, se hizo reaccionar (S)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto XIX-1) 883 mg (6,0 mmol) con benzo[b]tiofeno-3-carbaldéhído 827 mg (5,1 mmol) para obtener 1,45 g del compuesto del título (97 %).

[Ejemplo IX-7]**Síntesis de (S)-N-((5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)metil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-7)**

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IX-2, se hizo reaccionar (S)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto XIX-1) 1,98 g (13,4 mmol) con 5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-carbaldéhído (Compuesto XX-1) 1,98 g (10,mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (cloroformo:metanol = 98:2 a 95:5) para obtener 996 mg del compuesto del título (30 %).

[Ejemplo IX-8]**Síntesis de (S)-1,1-dietoxi-N-(quinoxalin-5-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-8)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IX-2, se hizo reaccionar (S)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto XIX-1) 1,57 g (10,0 mmol) con quinoxalin-5-carbaldehído 1,34 g (8,5 mmol) para obtener 1,93 g del compuesto del título (78 %).

[Ejemplo III-1]**Síntesis de (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(2-terc-butoxicarbonil)aminobenzotiazol-4-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-1)**

A la solución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-terc-butoxifenil)propanoico 101 mg (0,22 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio 84 mg (0,22 mmol) en diclorometano 1 ml se le añadieron 4-((1,1-dietoxipropan-2-ilamino)metil)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (Compuesto IX-1) 82 mg (0,2 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina 38 µl (0,22 mmol) en diclorometano 1 ml y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de bicarbonato sódico saturado, 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1 a 7:3) para obtener 85,8 mg del compuesto del título (50 %).

[Ejemplo III-2]**Síntesis de (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-2)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se acopló (S)-1,1-dietoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-2) 686 mg (2,4 mmol) con ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-terc-butoxifenil)propanoico 1,15 g (2,51 mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (n-hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 1,384 g del compuesto del título (79 %).

[Ejemplo III-3]**Síntesis de (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metil (Compuesto III-3)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se acopló (S)-1,1-dietoxi-N-(quinolin-8-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-3) 1,33 g (4,6 mmol) con (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-terc-butoxifenil)propanoico 2,22 g (4,84 mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (n-hexano:acetato de etilo = 4:6) para obtener 2,41 g del compuesto del título (68 %).

[Ejemplo III-4]**Síntesis de (S)-1-((benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-4)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se acopló (S)-N-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-4) 1,41 g (4,78 mmol) con ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-terc-butoxifenil)propanoico 2,4 g (5,23 mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (n-hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 2,38 g del compuesto del título (68 %).

[Ejemplo III-5]**Síntesis de (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(isoquinolin-5-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metil (Compuesto III-5)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se acopló (S)-1,1-dietoxi-N-(isoquinolin-8-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-5) 1,98 g (5,21 mmol) con ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-terc-butoxifenil)propanoico 2,4 g (5,21 mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (n-hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 2,92 g del compuesto del título (76 %).

[Ejemplo III-6]**Síntesis de (S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metil (Compuesto III-6)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se acopló (S)-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-6) 1,45 g (4,941 mmol) con ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-terc-butoxifenil)propanoico 2,50 g (5,44 mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (n-hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 2,36 g del compuesto del título (59 %).

[Ejemplo III-7]**10 Síntesis de (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)metil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metil (Compuesto III-7)**

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se acopló (S)-N-((5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)metil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-7) 996 mg (3,03 mmol) con ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-terc-butoxifenil)propanoico 1,53 g (3,33 mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (cloroformo:metanol = 98:2) para obtener 1,29 g del compuesto del título (55 %).

[Ejemplo III-8]**Síntesis de (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinoxalin-5-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-8)**

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se acopló (S)-1,1-dietoxi-N-(quinoxalin-5-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-8) 1,93 g (6,65 mmol) con ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-terc-butoxifenil)propanoico 3,36 g (7,31 mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (cloroformo:metanol = 100:0 a 98:2) para obtener 2,35 g del compuesto del título (48 %).

25 [Ejemplo III-9]**Síntesis de (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-9)**

30 A la solución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)propanoico 907 mg (2,1 mmol) y (S)-1,1-dietoxi-N-(quinolin-8-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-3) 577 mg (2,0 mmol) en diclorometano 10 ml se le añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio 660 mg (2,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de bicarbonato sódico saturado, 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 775 mg del compuesto del título (55 %).

35 [Ejemplo III-10]**Síntesis de (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-10)**

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-1,1-dietoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-2) 12,9 g (45 mmol) y Fmoc-Ala-OH 18,3 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (diidopropiletilamina) (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (acetato de etilo) (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE (éter de petróleo):AE = 30:1 a 5:1 para dar 18,6 g del compuesto del título (rendimiento del 71 %).

[Ejemplo III-11]**Síntesis de (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-11)**

50 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-1,1-dietoxi-N-(quinolin-8-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-3) 13,0 g (45 mmol) y Fmoc-Ala-OH 18,3 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se

extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 18,1 g del compuesto del título (rendimiento del 69 %).

[Ejemplo III-12]

5 **Síntesis de metil (S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-ilo) (Compuesto III-12)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-6) 13,2 g (45 mmol) y Fmoc-Ala-OH 18,3 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 16,9 g del compuesto del título (rendimiento del 64 %).

[Ejemplo III-13]

15 **Síntesis de 6-terc-Butoxicarbonilamino-2-(S)-(9H-fluoren-9-il)metilamino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)hexanamida (Compuesto III-13)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-1,1-dietoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-2) 12,9 g (45 mmol) y Fmoc-Lys(Boc)-OH 27,6 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 21,9 g del compuesto del título (rendimiento del 66 %).

[Ejemplo III-14]

25 **Síntesis de 6-terc-Butoxicarbonilamino-2-(S)-(9H-fluoren-9-il)metilamino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)hexanamida (Compuesto III-14)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-1,1-dietoxi-N-(quinolin-8-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-3) 13,0 g (45 mmol) y Fmoc-Lys(Boc)-OH 27,6 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 19,0 g del compuesto del título (rendimiento del 57 %).

[Ejemplo III-15]

35 **Síntesis de 6-terc-Butoxicarbonilamino-2-(S)-(9H-fluoren-9-il)metilamino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(benzotiofen-3-ilmetil)hexanamida (Compuesto III-15)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-6) 13,2 g (45 mmol) y Fmoc-Lys(Boc)-OH 27,6 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 22,8 g del compuesto del título (rendimiento del 68 %).

[Ejemplo III-16]

45 **Síntesis de 3-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto III-16)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-1,1-dietoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-2) 12,9 g (45 mmol) y Fmoc-Asp(tBu)-OH 24,2 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 19,6 g del compuesto del título (rendimiento del 64 %).

[Ejemplo III-17]**Síntesis de 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto III-17)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-1,1-dietoxi-N-(quinolin-8-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-3) 13,0 g (45 mmol) y Fmoc-Asp(tBu)-OH 24,2 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 20,6 g del compuesto del título (rendimiento del 67 %).

[Ejemplo III-18]**Síntesis de 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto III-18)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-6) 13,2 g (45 mmol) y Fmoc-Asp(tBu)-OH 24,2 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 20,4 g del compuesto del título (rendimiento del 66 %).

[Ejemplo III-19]**Síntesis de (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-19)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-1,1-dietoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-2) 12,9 g (45 mmol) y Fmoc-Asn(Trt)-OH 35,1 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 21,4 g del compuesto del título (rendimiento del 55 %).

[Ejemplo III-20]**Síntesis de (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-20)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-1,1-dietoxi-N-(quinolin-8-ilmetil)propan-2-amina (Compuesto IX-3) 13,0 g (45 mmol) y Fmoc-Asn(Trt)-OH 35,1 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 25,8 g del compuesto del título (rendimiento del 66 %).

[Ejemplo III-21]**Síntesis de (S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-21)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto III-1, se disolvieron (S)-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1,1-dietoxipropan-2-amina (Compuesto IX-6) 13,2 g (45 mmol) y Fmoc-Asn(Trt)-OH 35,1 g (58,8 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron HATU (25,6 g, 67,5 mmol) y DIEA (8,7 g, 67,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (800 ml). La solución se extrajo con AE (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 30:1 a 5:1 para dar 22,0 g del compuesto del título (rendimiento del 56 %).

[Ejemplo IV-1]**Síntesis de (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-((2-terc-butoxicarbonil)aminobenzotiazol-4-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-1)**

5 Al (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(2-terc-butoxicarbonil)aminobenzotiazol-4-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-1) 85 mg (0,1 mmol) se le añadió piperidina al 25 %/diclorometano 1 ml y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, cloroformo:metanol = 100:0 y 8:2) para obtener del compuesto del título 51,1 mg (81 %).

[Ejemplo IV-2]**10 Síntesis de (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2)**

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IV-1, se trató (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-2) 1,34 g (1,84 mmol) con piperidina y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, cloroformo:metanol = 100:0 y 8:2) para obtener 928 mg del compuesto del título (99 %).

[Ejemplo IV-3]**Síntesis de (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3)**

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IV-1, se trató (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-3) 2,41 g (3,31 mmol) con piperidina y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, cloroformo:metanol = 100:0 y 8:2) para obtener 1,29 g del compuesto del título (77 %).

25 [Ejemplo IV-4]**Síntesis de (S)-2-amino-N-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-4)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IV-1, se trató (S)-1-((benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-4) 509 mg (0,69 mmol) con piperidina y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, cloroformo:metanol = 100:0 y 8:2) para obtener 496 mg del compuesto del título (139 %).

[Ejemplo IV-5]**35 Síntesis de (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(isoquinolin-5-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-5)**

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IV-1, se trató (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(isoquinolin-5-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-5) 508 mg (0,70 mmol) con piperidina y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, cloroformo:metanol = 100:0 y 8:2) para obtener 406 mg del compuesto del título (114 %).

[Ejemplo IV-6]**Síntesis de (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6)**

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IV-1, se trató (S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-6) 500 mg (0,68 mmol) se trató con piperidina y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, cloroformo:metanol = 100:0 y 8:2) para obtener 339 mg del compuesto del título (98 %).

[Ejemplo IV-7]**Síntesis de (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)metil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-7)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IV-1, se trató (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)metil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-7) 512 mg (0,66 mmol) con piperidina y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, cloroformo:metanol = 100:0 y 8:2) para obtener 429 mg del compuesto del título (119 %).

[Ejemplo IV-8]**10 Síntesis de (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinoxalin-5-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-8)**

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IV-1, se trató (S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinoxalin-5-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-8) 586 mg (0,80 mmol) con piperidina y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, cloroformo:metanol = 100:0 y 8:2) para obtener 288 mg del compuesto del título (71 %).

[Ejemplo IV-9]**Síntesis de (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-9)**

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IV-1, se trató (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-9) 512 mg (0,73 mmol) con piperidina y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, cloroformo:metanol = 100:0 y 8:2) para obtener 404 mg del compuesto del título (115 %).

25 [Ejemplo IV-10]**Síntesis de (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10)**

30 Se añadieron (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-10) 15,7 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (diclorometano) (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 7,7 g del compuesto del título (rendimiento del 80 %).

[Ejemplo IV-11]**Síntesis de (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-11)**

35 Se añadieron (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-11) 15,7 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 7,1 g del compuesto del título (rendimiento del 73 %).

[Ejemplo IV-12]**40 Síntesis de (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-12)**

45 Se añadieron (S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-12) 15,8 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 7,4 g del compuesto del título (rendimiento del 75 %).

[Ejemplo IV-13]**Síntesis de (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13)**

50 Se añadieron 6-terc-Butoxicarbonilamino-2-(S)-(9H-fluoren-9-il)metilamino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-

1-ilmetil)hexanamida (Compuesto III-13) 19,9 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 11,1 g del compuesto del título (rendimiento del 80 %).

5 [Ejemplo IV-14]

Síntesis de (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-14)

10 Se añadieron 6-terc-Butoxicarbonilamino-2-(S)-(9H-fluoren-9-il)metilamino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)hexanamida (Compuesto III-14) 20,0 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 11,3 g del compuesto del título (rendimiento del 81 %).

[Ejemplo IV-15]

Síntesis de (S)-5-amino-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-15)

15 Se añadieron 6-terc-butoxicarbonilamino-2-(S)-(9H-fluoren-9-il)metilamino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(benzotiofen-3-ilmetil)hexanamida (Compuesto III-15) 20,1 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 11,7 g del compuesto del título (rendimiento del 83 %).

[Ejemplo IV-16]

Síntesis de 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-16)

25 Se añadieron 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato (S)-terc-butilo (Compuesto III-16) 18,4 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 10,3 g del compuesto del título (rendimiento del 83 %).

[Ejemplo IV-17]

Síntesis de 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-17)

30 Se añadieron 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto III-17) 18,4 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 10,5 g del compuesto del título (rendimiento del 85 %).

[Ejemplo IV-18]

Síntesis de 3-amino-4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-18)

40 Se añadieron 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto III-18) 18,5 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 10,2 g del compuesto del título (rendimiento del 81 %).

[Ejemplo IV-19]

Síntesis de (S)-2-amino-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(naftalen-1-ilmetil)-N⁴-tritisuccinamida (Compuesto IV-19)

50 Se añadieron (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-19) 23,4 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua

(150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 13,6 g del compuesto del título (rendimiento del 78 %).

[Ejemplo IV-20]

5 **Síntesis de (S)-2-amino-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(quinolin-8-ilmetil)-N⁴-tritisuccinamida (Compuesto IV-20)**

Se añadieron (S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-20) 23,4 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 15,3 g del compuesto del título (rendimiento del 88 %).

[Ejemplo IV-21]

15 **Síntesis de (S)-2-amino-N¹-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N⁴-tritisuccinamida (Compuesto IV-21)**

Se añadieron (S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Compuesto III-21) 23,5 g (27 mmol) y piperidina 22,7 g (270 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE:AE = 50:1 a DCM:MeOH = 10:1 para dar 15,1 g del compuesto del título (rendimiento del 86 %).

[Ejemplo II-1]

20 **Síntesis de N-bencil-2-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-1)**

A la solución de ácido 2-(2-(bencilcarbamoi)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 182 mg (0,77 mmol), hidroxibenzotriazol 104 mg (0,77 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida 148 mg (0,77 mmol) en diclorometano 3 ml se le añadió una solución de (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 260 mg (0,51 mmol) y 4-dimetilaminopiridina 31 mg (0,26 mmol) en diclorometano 3 ml y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de bicarbonato sódico saturado, 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (cloroformo:metanol = 95:5) para obtener 333 mg del compuesto del título (90 %).

[Ejemplo II-2]

35 **Síntesis de 2-alil-N-bencil-2-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)hidrazinacarboxamida (Compuesto II-2)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(1-alil-2-(bencilcarbamoi)hidrazinil)acético (Compuesto VI-2) 198 mg (0,75 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 253 mg (0,5 mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (cloroformo:metanol = 98:2) para obtener 230 mg del compuesto del título (61 %).

[Ejemplo II-3]

40 **Síntesis de (S)-2-(2-(3-bencilureidooxi)acetamido)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto II-3)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 168 mg (0,75 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 253 mg (0,5 mmol) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (cloroformo:metanol = 98:2) para obtener 112 mg del compuesto del título (31 %).

[Ejemplo II-4]

50 **Síntesis de 4-((S)-9-(4-terc-butoxibencil)-11-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-5-metil-3,7,10-trioxo-1-fenil-2,4,5,8,11-pentaazadodecan-12-il)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-4)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoi)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 23 mg (0,096 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-

butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(2-terc-butoxicarbonil)aminobenzotiazol-4-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-1) 50 mg (0,08 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) para obtener 21,8 mg del compuesto del título (32 %).

[Ejemplo II-5]

5 **Síntesis de N-bencil-2-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-5)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 907 mg (3,8 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 1,29 g (2,55 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) para obtener 1,07 g del compuesto del título (58 %).

[Ejemplo II-6]

15 **Síntesis de 2-alil-N-bencil-2-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)hidrazinacarboxamida (Compuesto II-6)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(1-alil-2-(bencilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-2) 485 mg (1,84 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 447 mg (0,92 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) para obtener 351 mg del compuesto del título (50 %).

20 [Ejemplo II-7]

25 **Síntesis de 2-alil-2-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-((R)-1-feniletil)hidrazinacarboxamida (Compuesto II-7)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido (R)-2-(1-alil-2-(1-feniletilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-4) 133 mg (0,48 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 203 mg (0,4 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 a 80:20) para obtener 261 mg del compuesto del título (85 %).

[Ejemplo II-8]

30 **Síntesis de 2-alil-2-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-((S)-1-feniletil)hidrazinacarboxamida (Compuesto II-8)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido (S)-2-(1-alil-2-(1-feniletilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-5) 133 mg (0,48 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 203 mg (0,4 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener 250 mg del compuesto del título (81 %).

[Ejemplo II-9]

40 **Síntesis de N-bencil-2-(2-((S)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-9)**

A la solución de ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 299 mg (1,26 mmol) y (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-9) 404 mg (0,84 mmol) en diclorometano 5 ml y dimetilformamida 5 ml se le añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio 305 mg (1,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de bicarbonato sódico saturado, 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Buch (cloroformo:metanol = 99:1 a 98:2) para obtener 298 mg del compuesto del título (50 %).

[Ejemplo II-10]

50 **Síntesis de 2-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-bencil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-10)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 236 mg (0,10 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-

3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxi-fenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6) 340 mg (0,66 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1) para obtener 276 mg del compuesto del título (57 %).

[Ejemplo II-11]

5 **Síntesis de 2-(2-((S)-1-((benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil))((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-bencil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-11)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 320 mg (1,35 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-4) 496 mg (0,96 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a 98:2) para obtener 303 mg del compuesto del título (43 %).

[Ejemplo II-12]

15 **Síntesis de N-bencil-2-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(isoquinolin-5-ilmetil)amino)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-12)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 285 mg (1,20 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)-N-(isoquinolin-5-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-5) 406 mg (0,80 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a 98:2) para obtener 128 mg del compuesto del título (22 %).

20 [Ejemplo II-13]

Síntesis de N-bencil-2-(2-((S)-1-(((5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)metil))((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-13)

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 278 mg (1,17 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((5-clorotieno[3,2-b]-piridin-3-il)metil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-7) 429 mg (0,78 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 99:1) para obtener 255,2 mg del compuesto del título (42 %).

[Ejemplo II-14]

30 **Síntesis de N-bencil-2-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinoxalin-5-ilmetil)amino)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-14)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 202 mg (0,85 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)-N-(quinoxalin-5-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-8) 429 mg (0,57 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 99:1) para obtener 255 mg del compuesto del título (62 %).

[Ejemplo II-15]

Síntesis de 4-bencil-1-(2-((S)-1-(bencil((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-15)

Se añadieron ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 115 mg (0,49 mmol) y NMM (N-metilmorfolina) 0,33 ml en DMF 1,5 ml. Después, se añadieron HOBt (hidroxibenzotriazol) 88 mg (0,65 mmol) y EDCI (hidrocloruro de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) 125 mg (0,65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron el compuesto (S)-2-amino-N-bencil-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (IV-10) 100 mg (0,32 mmol) en DCM 1,5 ml y DMAP 4,1 mg (0,03 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AE 30 ml y se lavó con ácido cítrico al 10 % 15 ml, NaHCO₃ sat. 15 ml y salmuera 15 ml. El disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

[Ejemplo II-16]

Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(piridin-4-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-16)

50 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-6) 100 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-

dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-17]

5 **Síntesis de 4-(4-clorobencil)-1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-17)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 114 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

10 **[Ejemplo II-18]**

Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-18)

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 120 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-19]

Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-etil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-19)

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 73 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-20]

25 **Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(piridin-4-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-20)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-6) 71 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-21]

Síntesis de 4-(4-clorobencil)-1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-21)

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 80 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-22]

40 **Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-22)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 85 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

45 **[Ejemplo II-23]**

Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-etil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-23)

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 52 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-

N-((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-24]

5 **Síntesis de (S)-5-(2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-24)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 69 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

10 **[Ejemplo II-25]**

Síntesis de (S)-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-5-(2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acetamido)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-25)

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-6) 69 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-26]

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-26)

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 79 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-27]

25 **Síntesis de (S)-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-5-(2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acetamido)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-27)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 84 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-28]

Síntesis de 3-(2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-28)

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 78 mg (0,33 mmol) con 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-16) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-29]

40 **Síntesis de 4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-3-(2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-29)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-6) 78 mg (0,33 mmol) con 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-16) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

45 **[Ejemplo II-30]**

Síntesis de 3-(2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-30)

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 89 mg (0,33 mmol) con 3-amino-4-(((S)-1,1-

dietoxipropan-2-il)-(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-16) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-31]

5 **Síntesis de 4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-3-(2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-31)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 94 mg (0,33 mmol) con 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-16) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

10 **[Ejemplo II-32]**

Síntesis de 4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-3-(2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-32)

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 57 mg (0,33 mmol) con 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-16) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-33]

Síntesis de 1-(2-(((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(piridin-4-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-33)

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-6) 56 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(naftalen-1-ilmetil)-N⁴-tritisuccinamida (Compuesto IV-19) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-34]

25 **Síntesis de 4-(4-clorobencil)-1-(2-(((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-34)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 63 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(naftalen-1-ilmetil)-N⁴-tritisuccinamida (Compuesto IV-19) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-35]

Síntesis de 1-(2-(((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-35)

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 67 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(naftalen-1-ilmetil)-N⁴-tritisuccinamida (Compuesto IV-19) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-36]

40 **Síntesis de 1-(2-(((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-etil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-36)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 41 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(naftalen-1-ilmetil)-N⁴-tritisuccinamida (Compuesto IV-19) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

45 **[Ejemplo II-37]**

Síntesis de 4-bencil-1-(2-(((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-37)

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 99 mg (0,42 mmol) con 100 mg de (S)-2-amino-N-((S)-

1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-11) (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-38]

5 **Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(piridin-4-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-38)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-6) 99 mg (0,42 mmol) con 100 mg de (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-11) (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

10 **[Ejemplo II-39]**

Síntesis de 4-(4-clorobencil)-1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-39)

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 113 mg (0,42 mmol) con 100 mg de (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-11) (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-40]

Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-40)

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 120 mg (0,42 mmol) con 100 mg de (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-11) (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-41]

25 **Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-etil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-41)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 73 mg (0,42 mmol) con 100 mg de (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-11) (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-42]

Síntesis de 4-(4-clorobencil)-1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-42)

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 80 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-43]

40 **Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-43)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 85 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

45 **[Ejemplo II-44]**

Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-etil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-44)

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 52 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-

N-((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-45]

5 **Síntesis de (S)-5-(2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-45)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 69 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-14) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

10 **[Ejemplo II-46]**

15 **Síntesis de (S)-5-(2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-46)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 79 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-14) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-47]

20 **Síntesis de (S)-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-5-(2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acetamido)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-47)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 83 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-14) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-48]

25 **Síntesis de (S)-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-5-(2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-48)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 51 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-14) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-49]

35 **Síntesis de 3-(2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-49)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 77 mg (0,33 mmol) con 100 mg de 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-17) (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-50]

40 **Síntesis de 3-(2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-50)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 89 mg (0,33 mmol) con 100 mg de 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-17) (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

45 **[Ejemplo II-51]**

Síntesis de 4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-3-(2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-51)

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 94 mg (0,33 mmol) con 100 mg de 3-amino-4-(((S)-

1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-17) (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-52]

5 **Síntesis de 4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-3-(2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-52)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 57 mg (0,33 mmol) con 100 mg de 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-17) (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

10 **[Ejemplo II-53]**

Síntesis de 4-bencil-1-(2-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-53)

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 55 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(quinolin-8-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-20) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-54]

Síntesis de 4-(4-clorobencil)-1-(2-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-54)

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 63 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(quinolin-8-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-20) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-55]

25 **Síntesis de 1-(2-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-55)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 67 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(quinolin-8-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-20) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-56]

Síntesis de 1-(2-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-etil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-56)

35 De acuerdo con el procedimiento en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 41 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(quinolin-8-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-20) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-57]

Síntesis de 1-(2-(((S)-1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-bencil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-57)

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 98 mg (0,41 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-12) 100 mg (0,27 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-58]

45 **Síntesis de 1-(2-(((S)-1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(piridin-4-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-58)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-6) 98 mg (0,41 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-12) 100 mg (0,27 mmol) para

obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-59]

Síntesis de 4-(4-clorobencil)-1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-59)

- 5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 112 mg (0,41 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-12) 100 mg (0,27 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-60]

- 10 **Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-60)**

- 15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 118 mg (0,41 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-12) 100 mg (0,27 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-61]

Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-etil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-61)

- 20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 72 mg (0,41 mmol) se acopló con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-12) 100 mg (0,27 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-62]

- 25 **Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(piridin-4-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-62)**

- De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-6) 70 mg (0,29 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 30 **[Ejemplo II-63]**

Síntesis de 4-(4-clorobencil)-1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-63)

- 35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 79 mg (0,29 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-64]

Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-64)

- 40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 84 mg (0,29 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-65]

- 45 **Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-etil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-65)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 51 mg (0,29 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6) 100 mg (0,20 mmol) para

obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-66]

Síntesis de (S)-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-5-(2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-66)

- 5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 68 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-15) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-67]

- 10 **Síntesis de (S)-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-5-(2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-67)**

- De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 78 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-15) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-68]

Síntesis de (S)-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-5-(2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-68)

- 20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 50 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-15) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-69]

- 25 **Síntesis de 4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-69)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 77 mg (0,32 mmol) con 3-amino-4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-18) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 30 **[Ejemplo II-70]**

Síntesis de 4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-70)

- 35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 88 mg (0,32 mmol) con 3-amino-4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-18) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-71]

Síntesis de 4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-71)

- 40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 93 mg (0,32 mmol) con 3-amino-4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-18) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-72]

- 45 **Síntesis de 4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-72)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 57 mg (0,32 mmol) con 3-amino-4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-18) 100 mg (0,22 mmol)

para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-73]

Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-bencil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-73)

- 5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(bencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-3) 55 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-21) 100 mg (0,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-74]

- 10 **Síntesis de 4-(4-clorobencil)-1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-74)**

- De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-7) 63 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-21) 100 mg (0,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-75]

Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)semicarbazida (Compuesto II-75)

- 20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-8) 66 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-21) 100 mg (0,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-76]

- 25 **Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetil)-4-etil-1-metilsemicarbazida (Compuesto II-76)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(2-(etilcarbamoil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto VI-9) 40 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-21) 100 mg (0,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 30 **[Ejemplo II-77]**

Síntesis de 1-bencil-3-(2-((S)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-77)

- 35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 94 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-78]

Síntesis de 1-(2-((S)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(piridin-4-ilmetil)urea (Compuesto II-78)

- 40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 94 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-79]

Síntesis de 1-(4-clorobencil)-3-(2-((S)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-79)

- 45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 108 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-80]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(naftalen-1-ilmetil)urea (Compuesto II-80)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(naftalen-1-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-12) 115 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-81]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-etilurea (Compuesto II-81)**

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 68 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-10) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-82]**Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(piridin-4-ilmetil)urea (Compuesto II-82)**

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 67 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

20

[Ejemplo II-83]**Síntesis de 1-(4-clorobencil)-3-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-83)**

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 77 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-84]**Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(naftalen-1-ilmetil)urea (Compuesto II-84)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(naftalen-1-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-12) 81 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-85]**Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-etilurea (Compuesto II-85)**

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 48 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-2) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

40

[Ejemplo II-86]**Síntesis de (S)-9-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)carbamoil)-3,7-dioxo-1-fenil-5-oxa-2,4,8-triazatridecan-13-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-86)**

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 65 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-87]**Síntesis de (S)-9-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)carbamoil)-3,7-dioxo-1-(piridin-4-il)-5-oxa-2,4,8-triazatridecan-13-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-87)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 66 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-88]**Síntesis de (S)-1-(4-clorofenil)-9-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)carbamoil)-3,7-dioxo-5-oxa-2,4,8-triazatridecan-13-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-88)**

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 75 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-89]**Síntesis de (S)-9-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)carbamoil)-1-(naftalen-1-il)-3,7-dioxo-5-oxa-2,4,8-triazatridecan-13-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-89)**

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(naftalen-1-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-12) 80 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-90]**Síntesis de (S)-10-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)carbamoil)-4,8-dioxo-6-oxa-3,5,9-triazatetradecan-14-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-90)**

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 47 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-13) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-91]**Síntesis de 4-(1-naftilmetil((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(2-(2-(4-clorobencilcarbamoil)aminoxi)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-91)**

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 85 mg (0,33 mmol) con 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-16) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-92]**Síntesis de 4-(1-naftilmetil((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(2-(2-(etilcarbamoil)aminoxi)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-92)**

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 53 mg (0,33 mmol) con 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-16) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-93]**Síntesis de 1-bencil-3-(2-(((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-93)**

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 52 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(naftalen-1-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-19) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-94]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(piridin-4-ilmetil)urea (Compuesto II-94)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 52 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(naftalen-1-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-19) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-95]**Síntesis de 1-(4-clorobencil)-3-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-95)**

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 60 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(naftalen-1-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-19) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-96]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-etilurea (Compuesto II-96)**

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 38 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(naftalen-1-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-19) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-97]**Síntesis de 1-bencil-3-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-97)**

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 94 mg (0,42 mmol) con 100 mg de (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-11) (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-98]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(piridin-4-ilmetil)urea (Compuesto II-98)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 94 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)-propanamida (Compuesto IV-11) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-99]**Síntesis de 1-(4-clorobencil)-3-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-99)**

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 108 mg (0,42 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)-propanamida (Compuesto IV-11) 100 mg (0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-100]**Síntesis de 1-bencil-3-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-100)**

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 66 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

45

[Ejemplo II-101]

Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(piridin-4-ilmetil)urea (Compuesto II-101)

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 67 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-102]

10 **Síntesis de 1-(4-clorobencil)-3-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-102)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 76 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-103]

Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(naftalen-1-ilmetil)urea (Compuesto II-103)

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(naftalen-1-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-12) 81 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-104]

Síntesis de 1-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-etilurea (Compuesto II-104)

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 48 mg (0,30 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-105]

30 **Síntesis de (S)-9-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)carbamoil)-3,7-dioxo-1-fenil-5-oxa-2,4,8-triazatridecan-13-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-105)**

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 65 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-14) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-106]

Síntesis de (S)-1-(4-clorofenil)-9-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)carbamoil)-3,7-dioxo-5-oxa-2,4,8-triazatridecan-13-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-106)

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 75 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-14) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-107]

45 **Síntesis de (S)-9-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)carbamoil)-1-(naftalen-1-il)-3,7-dioxo-5-oxa-2,4,8-triazatridecan-13-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-107)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(naftalen-1-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-12) 80 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-14) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-108]**Síntesis de (S)-10-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)carbamoil)-4,8-dioxo-6-oxa-3,5,9-triazatetradecan-14-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-108)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 47 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-14) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-109]**Síntesis de 4-(8-quinolilmetil((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(2-(2-(bencilcarbamoil)aminoxi)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-109)**

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 73 mg (0,33 mmol) con 100 mg de 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-17) (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-110]**Síntesis de 4-(8-quinolilmetil((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(2-(2-(etilcarbamoil)aminoxi)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-110)**

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 53 mg (0,33 mmol) con 100 mg de 3-amino-4-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-17) (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-111]**Síntesis de 1-(4-clorobencil)-3-(2-(((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-111)**

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 60 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(quinolin-8-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-20) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-112]**Síntesis de 1-(2-(((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-etilurea (Compuesto II-112)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 38 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N¹-(quinolin-8-ilmetil)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-20) 100 mg (0,16 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-113]**Síntesis de 1-(2-(((S)-1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(piridin-4-ilmetil)urea (Compuesto II-113)**

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 93 mg (0,41 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-propanamida (Compuesto IV-12) 100 mg (0,27 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-114]**Síntesis de 1-(2-(((S)-1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(naftalen-1-ilmetil)urea (Compuesto II-114)**

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(naftalen-1-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-12) 113 mg (0,41 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-12) 100 mg (0,27 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-115]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-etilurea (Compuesto II-115)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 67 mg (0,41 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-12) 100 mg (0,27 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-116]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-bencilurea (Compuesto II-116)**

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 66 mg (0,29 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-117]

15 **Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(piridin-4-ilmetil)urea (Compuesto II-117)**

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 66 mg (0,29 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-118]**Síntesis de 1-(4-clorobencil)-3-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-118)**

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 76 mg (0,29 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-119]

30 **Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-etilurea (Compuesto II-119)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 47 mg (0,29 mmol) con (S)-2-amino-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)propanamida (Compuesto IV-6) 100 mg (0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-120]**Síntesis de (S)-9-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)carbamoil)-3,7-dioxo-1-fenil-5-oxa-2,4,8-triazatridecan-13-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-120)**

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 64 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-6-oxohexilcarbamoilato de terc-butilo (Compuesto IV-15) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-121]**Síntesis de (S)-9-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)carbamoil)-3,7-dioxo-1-(piridin-4-il)-5-oxa-2,4,8-triazatridecan-13-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-121)**

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 65 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)amino)-6-oxohexilcarbamoilato de terc-butilo (Compuesto IV-15) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-122]**Síntesis de (S)-10-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)carbamoil)-4,8-dioxo-6-oxa-3,5,9-triazatetradecan-14-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-122)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 47 mg (0,29 mmol) con (S)-5-amino-6-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-6-oxohexilcarbamato de terc-butilo (Compuesto IV-15) 100 mg (0,19 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-123]**Síntesis de 4-(benzotiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-3-(2-(2-(etilcarbamoil)aminoxil)acetamido)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-123)**

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 52 mg (0,32 mmol) con 3-amino-4-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-terc-butilo (Compuesto IV-18) 100 mg (0,22 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-124]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-bencilurea (Compuesto II-124)**

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-bencilureidooxi)acético (Compuesto VI-1) 52 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-21) 100 mg (0,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-125]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(piridin-4-ilmetil)urea (Compuesto II-125)**

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-10) 52 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-21) 100 mg (0,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-126]**Síntesis de 1-(4-clorobencil)-3-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)urea (Compuesto II-126)**

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(4-clorobencil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-11) 60 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-21) 100 mg (0,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-127]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-(naftalen-1-ilmetil)urea (Compuesto II-127)**

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-(naftalen-1-ilmetil)ureidooxi)acético (Compuesto VI-12) 63 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxi-propan-2-il)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-21) 100 mg (0,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-128]**Síntesis de 1-(2-((S)-1-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)amino)-1,4-dioxo-4-(tritolamino)butan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)-3-etilurea (Compuesto II-128)**

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-15, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 37 mg (0,23 mmol) con (S)-2-amino-N¹-((benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N¹-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N⁴-tritolsuccinamida (Compuesto IV-21) 100 mg (0,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo II-129]**Síntesis de 2-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(quinolin-8-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)hidrazinacarboxamida (Compuesto II-129)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-1, se acopló ácido 2-(1-metil-2-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)hidrazinil)acético (Compuesto VI-14) 309 mg (1,27 mmol) con (S)-2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-3) 428 mg (0,84 mmol) y se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 99:1) para obtener 144 mg del compuesto del título (23 %).

[Ejemplo II-130]**10 Síntesis de 2-(2-((S)-1-ciclohexil-2-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-2-oxoetilamino)-2-oxoetil)-N-etil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-130)**

15 A la solución de ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 32 mg (0,18 mmol) y HOBt 6,1 mg (0,045 mmol) en DCM 1 ml se le añadió WSC 44 mg (0,23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió (S)-2-amino-2-ciclohexil-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)acetamida (Compuesto IV-22) 64 mg (0,15 mmol) en DCM 1 ml y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ ac. sat. 1 ml, H₂O 1 ml y salmuera 1 ml. La fase orgánica se filtró sobre celite 1 g y MgSO₄ 150 mg. La solución madre se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (placa de gel de sílice Merck 20 x 20 cm 2 mm de profundidad, disolvente de desarrollo CHCl₃:MeOH = 95:5) para dar 19 mg del compuesto del título (21 %).

20 [Ejemplo II-131]**Síntesis de 2-(2-((S)-3-ciclohexil-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-etil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-131)**

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-130, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 32 mg (0,18 mmol) con (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-23) 66 mg (0,15 mmol) para obtener 20 mg del compuesto del título (23 %).

[Ejemplo II-132]**Síntesis de 2-(2-((S)-3-terc-butoxi-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-etil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-132)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-130, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 32 mg (0,18 mmol) con (S)-2-amino-3-terc-butoxi-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-24) 65 mg (0,15 mmol) para obtener 20 mg del compuesto del título (22 %).

[Ejemplo II-133]**35 Síntesis de 2-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-etil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-133)**

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-130, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 32 mg (0,18 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-3-metoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-25) 58 mg (0,15 mmol) para obtener 19 mg del compuesto del título (23 %).

[Ejemplo II-134]**Síntesis de 2-(2-((S)-2-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-2-oxo-1-feniletilamino)-2-oxoetil)-N-etil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-134)**

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-130, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 32 mg (0,18 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)-2-fenilacetamida (Compuesto IV-26) 63 mg (0,15 mmol) para obtener 22 mg del compuesto del título (25 %).

[Ejemplo II-135]**Síntesis de 2-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-etil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-135)**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-130, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 32 mg (0,18 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)-3-fenilpropanamida (Compuesto IV-27) 65 mg (0,15 mmol) para obtener 24 mg del compuesto del título (27 %).

[Ejemplo II-136]**Síntesis de 2-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-3-(furan-2-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-etil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-136)**

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-130, se acopló ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 32 mg (0,18 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-3-(furan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-28) 64 mg (0,15 mmol) para obtener 24 mg del compuesto del título (27 %).

[Ejemplo II-137]**Síntesis de 2-(2-((S)-3-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-N-etil-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-137)**

20 A la solución de ácido 2-(3-etilureidooxi)acético (Compuesto VI-13) 32 mg (0,18 mmol) y HOBT 6,1 mg (0,045 mmol) en DCM 1 ml se le añadió WSC 44 mg (0,23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió (S)-2-amino-3-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Compuesto IV-29) 74 mg (0,15 mmol) en DCM 1 ml y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ ac. sat. 1 ml, H₂O 1 ml y salmuera 1 ml. La fase orgánica se filtró sobre celite 1 g y MgSO₄ 150 mg. La solución madre se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (placa de gel de sílice Merck 20 x 20 cm 2 mm de profundidad, disolvente de desarrollo CHCl₃:MeOH = 95:5) para dar 16 mg del compuesto del título (17 %).

[Ejemplo II-138]**Síntesis de N-(ciclohexilmetil)-2-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-138)**

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto IT-137, se acopló ácido 2-(3-ciclohexilureidooxi)acético (Compuesto VI-15) 44 mg (0,18 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)-3-fenilpropanamida (Compuesto IV-27) 65 mg (0,15 mmol) para obtener 30 mg del compuesto del título (30 %).

[Ejemplo II-139]**Síntesis de N-bencil-2-(2-((S)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilhidrazinacarboxilato (Compuesto II-139)**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el método de síntesis del Compuesto II-130, se acopló ácido 2-(2-(benciloxicarbonil)-1-metilhidrazinil)acético (Compuesto I-16) 43 mg (0,18 mmol) con (S)-2-amino-N-((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)-3-fenilpropanamida (Compuesto IV-27) 65 mg (0,15 mmol) para obtener 35 mg del compuesto del título (35 %).

[Ejemplo I-1]**Síntesis de (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida (Compuesto I-1)**

45 A la N-bencil-2-(2-((S)-3-(4-terc-butoxifenil)-1-(((S)-1,1-dietoxipropan-2-il)(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilhidrazinacarboxamida (Compuesto II-1) 323 mg (0,45 mmol) se le añadió agua al 10 %/HCOOH 4 ml y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3) para obtener 199 mg del compuesto del título (77 %).

[Ejemplo 1-7]**Síntesis de dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenilo (Compuesto I-7)**

5 A la solución de (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida (Compuesto I-5) 325 mg (0,43 mmol) y TEA 179 μ l (1,29 mmol) en tetrahidrofurano 6 ml se le añadió cloruro de fosforilo 200 μ l (2,15 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se agitó durante una noche más. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 10 % 30 ml y se extrajo con cloroformo 150 ml. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener 179 mg del compuesto del título (60 %).

[Ejemplo I-8]**Síntesis de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato sódico (Compuesto I-8)**

15 A la solución de (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida (Compuesto I-5) 323 mg (0,43 mmol) y TEA 179 μ l (1,29 mmol) en tetrahidrofurano 6 ml se le añadió cloruro de fosforilo 200 μ l (2,15 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato sódico saturado y se agitó durante una noche más. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 10 % 30 ml y se extrajo con cloroformo 150 ml. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se diluyó con tetrahidrofurano 20 10 ml. Al residuo se le añadió hidróxido sódico 1 N 860 μ l y se concentró al vacío para obtener 181 mg del compuesto del título (60 %).

Los ejemplos típicos de los compuestos de la presente invención que pueden darse haciendo reaccionar y tratando los compuestos de partida correspondientes usando cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria descriptiva se muestran en la Tabla 1. Los compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos de preparación de los números de compuestos (por ejemplo, "I-1") mostrados en las columnas de "Sin" en las tablas. "Int" se refiere a un número de compuesto intermedio.

Tabla 1

| Ej. N° | nombre químico | Sin. | Int. | Método | TA | Masa |
|--------|--|------|------|--------|------|-------|
| I-1 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-1 | A | 4,83 | 579,9 |
| I-2 | (6S,9S)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-2 | A | 5,12 | 603,1 |
| I-3 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxohexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-3 | A | 4,85 | 564,9 |
| I-4 | (6S,9S)-8-((2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)metil)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-4 | A | 3,85 | 599,9 |
| I-5 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-5 | A | 4,22 | 578,9 |
| I-6 | (6S,9S)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-6 | A | 4,57 | 604,9 |
| I-7 | dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenilo | I-7 | I-5 | A | 4,23 | 658,9 |
| I-8 | 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato sódico | I-8 | I-5 | A | 4,23 | 658,9 |
| I-9 | (6S,9S)-2-alil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-N-((R)-1-feniletil)-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-7 | A | 4,82 | 619 |
| I-10 | (6S,9S)-2-alil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-N-((S)-1-feniletil)-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-8 | A | 4,72 | 619 |

ES 2 552 239 T3

| Ej. N° | nombre químico | Sin. | Int. | Método | TA | Masa |
|--------|---|------|-------|--------|------|-------|
| I-11 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxi-2,6-dimetilbencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-9 | A | 4,53 | 607 |
| I-12 | (6S,9S)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-10 | A | 4,82 | 583,9 |
| I-13 | (6S,9S)-8-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-11 | A | 4,45 | 585,9 |
| I-14 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-8-(isoquinolin-5-ilmetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-12 | A | 3,13 | 579,1 |
| I-15 | (6S,9S)-N-bencil-8-((5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)metil)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-13 | A | 4,53 | 618,9 |
| I-16 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinoxalin-5-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-14 | A | 4,08 | 580,1 |
| I-17 | (6S,9S,9aS)-N-bencil-2,6,9-trimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-15 | E | 2,44 | 485,6 |
| I-18 | (6S,9S,9aS)-2,6,9-trimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-16 | D | 1,95 | 486,5 |
| I-19 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-2,6,9-trimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-17 | E | 2,67 | 520,0 |
| I-20 | (6S,9S,9aS)-2,6,9-trimetil-N,8-bis(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-18 | E | 2,71 | 535,6 |
| I-21 | (6S,9S,9aS)-N-etil-2,6,9-trimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-19 | D | 2,45 | 423,5 |
| I-22 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-20 | H | 2,20 | 578,6 |
| I-23 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-21 | E | 2,66 | 612,1 |
| I-24 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-N,8-bis(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-22 | E | 2,76 | 627,7 |
| I-25 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-N-etil-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-23 | D | 2,47 | 515,6 |
| I-26 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-N-bencil-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-24 | E | 1,78 | 542,7 |
| I-27 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-25 | D | 1,79 | 543,6 |
| I-28 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-aminobutil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-26 | E | 2,02 | 577,1 |
| I-29 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-2,9-dimetil-N,8-bis(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-27 | E | 2,01 | 592,7 |
| I-30 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-28 | E | 2,26 | 529,6 |
| I-31 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-1-((piridin-4-ilmetil)carbamoil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-29 | D | 1,91 | 530,5 |
| I-32 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-((4-clorobencil)carbamoil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-30 | H | 1,98 | 564,0 |

ES 2 552 239 T3

| Ej. N° | nombre químico | Sin. | Int. | Método | TA | Masa |
|--------|---|------|-------|--------|------|-------|
| I-33 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-1-((naftalen-1-ilmetil)carbamoil)-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-31 | E | 2,54 | 579,6 |
| I-34 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-(etilcarbamoil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-32 | D | 2,34 | 467,5 |
| I-35 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-33 | C | 2,38 | 529,5 |
| I-36 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(2-amino-2-oxoetil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-34 | E | 2,22 | 563,0 |
| I-37 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-2,9-dimetil-N,8-bis(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-35 | E | 2,32 | 578,6 |
| I-38 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-N-etil-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-36 | D | 2,17 | 466,5 |
| I-39 | (6S,9S,9aS)-N-bencil-2,6,9-trimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-37 | D | 2,36 | 486,5 |
| I-40 | (6S,9S,9aS)-2,6,9-trimetil-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-38 | C | 2,08 | 487,5 |
| I-41 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-2,6,9-trimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-39 | D | 2,42 | 521,0 |
| I-42 | (6S,9S,9aS)-2,6,9-trimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-40 | E | 2,04 | 536,6 |
| I-43 | (6S,9S,9aS)-N-etil-2,6,9-trimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-41 | C | 2,26 | 424,5 |
| I-44 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-42 | E | 2,08 | 613,1 |
| I-45 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-43 | E | 2,19 | 628,7 |
| I-46 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-N-etil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-44 | D | 2,11 | 516,6 |
| I-47 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-N-bencil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-45 | D | 2,00 | 543,6 |
| I-48 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-aminobutil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-46 | D | 2,13 | 578,1 |
| I-49 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-2,9-dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-47 | E | 1,71 | 593,7 |
| I-50 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-N-etil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-48 | C | 2,18 | 481,6 |
| I-51 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-49 | D | 2,15 | 530,5 |
| I-52 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-((4-clorobencil)carbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-50 | D | 2,27 | 565,0 |
| I-53 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-2,9-dimetil-1-((naftalen-1-ilmetil)carbamoil)-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-51 | D | 2,40 | 580,6 |

| Ej. N° | nombre químico | Sin. | Int. | Método | TA | Masa |
|--------|--|------|-------|--------|------|-------|
| I-54 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-(etilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-52 | C | 2,11 | 468,5 |
| I-55 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-N-bencil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-53 | D | 1,96 | 529,6 |
| I-56 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(2-amino-2-oxoetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-54 | D | 2,12 | 564,0 |
| I-57 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-2,9-dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-55 | D | 2,43 | 579,6 |
| I-58 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-N-etil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-56 | B | 2,37 | 467,5 |
| I-59 | (6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-2,6,9-trimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-57 | E | 2,42 | 491,6 |
| I-60 | (6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,6,9-trimetil-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-58 | D | 1,93 | 492,6 |
| I-61 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,6,9-trimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-59 | E | 2,61 | 526,0 |
| I-62 | (6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,6,9-trimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-60 | E | 2,68 | 541,6 |
| I-63 | (6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-etil-2,6,9-trimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-61 | D | 2,49 | 429,5 |
| I-64 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-62 | D | 2,22 | 584,6 |
| I-65 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-63 | E | 2,53 | 618,1 |
| I-66 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-64 | E | 2,74 | 633,7 |
| I-67 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-etil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-65 | D | 2,47 | 521,6 |
| I-68 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-66 | E | 1,97 | 548,7 |
| I-69 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-aminobutil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-67 | E | 2,13 | 583,1 |
| I-70 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-etil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-68 | D | 2,08 | 486,6 |
| I-71 | 2-((6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-69 | D | 2,68 | 535,6 |
| I-72 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-((4-clorobencil)carbamoil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-70 | E | 2,42 | 570,0 |
| I-73 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-1-(naftalen-1-ilmetil)carbamoil)-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-71 | E | 2,43 | 585,6 |
| I-74 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1-(etilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)acético | I-1 | II-72 | D | 2,32 | 473,5 |

ES 2 552 239 T3

| Ej. N° | nombre químico | Sin. | Int. | Método | TA | Masa |
|--------|--|------|-------|--------|------|-------|
| I-75 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-73 | D | 2,56 | 534,6 |
| I-76 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(2-amino-2-oxoetil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-74 | D | 2,74 | 569,0 |
| I-77 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-75 | E | 2,31 | 584,6 |
| I-78 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-etil-2,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-76 | C | 2,66 | 472,5 |
| I-79 | (6S,9S,9aS)-N-bencil-6,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-77 | D | 2,75 | 472,5 |
| I-80 | (6S,9S,9aS)-6,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-78 | D | 1,96 | 473,5 |
| I-81 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-79 | E | 2,56 | 507,0 |
| I-82 | (6S,9S,9aS)-6,9-dimetil-N,8-bis(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-80 | E | 2,68 | 522,6 |
| I-83 | (6S,9S,9aS)-N-etil-6,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-81 | D | 2,40 | 410,4 |
| I-84 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-82 | D | 2,29 | 565,6 |
| I-85 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-83 | E | 2,69 | 599,0 |
| I-86 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-N,8-bis(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-84 | E | 2,77 | 614,6 |
| I-87 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-N-etil-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-85 | D | 2,60 | 502,5 |
| I-88 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-N-bencil-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-86 | D | 2,41 | 529,6 |
| I-89 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-87 | D | 1,94 | 530,6 |
| I-90 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-aminobutil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-88 | E | 2,16 | 564,1 |
| I-91 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-9-metil-N,8-bis(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-89 | E | 2,20 | 579,7 |
| I-92 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-N-etil-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-90 | D | 2,00 | 467,5 |
| I-93 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-((4-clorobencil)carbamoil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-octahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-6-il)acético | I-1 | II-91 | E | 2,24 | 551,0 |
| I-94 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-(etilcarbamoil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-octahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-6-il)acético | I-1 | II-92 | G | 1,93 | 454,4 |
| I-95 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-N-bencil-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-93 | D | 2,46 | 515,5 |
| I-96 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-94 | C | 2,18 | 516,5 |

ES 2 552 239 T3

| Ej. N° | nombre químico | Sin. | Int. | Método | TA | Masa |
|--------|--|------|--------|--------|------|-------|
| I-97 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(2-amino-2-oxoetil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-95 | D | 2,74 | 550,0 |
| I-98 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-N-etil-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-96 | C | 2,49 | 453,4 |
| I-99 | (6S,9S,9aS)-N-bencil-6,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-97 | D | 2,33 | 473,5 |
| I-100 | (6S,9S,9aS)-6,9-dimetil-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-98 | C | 2,04 | 474,5 |
| I-101 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-99 | D | 2,42 | 507,9 |
| I-102 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-N-bencil-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-100 | D | 2,39 | 565,6 |
| I-103 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-101 | C | 2,04 | 566,6 |
| I-104 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-102 | E | 2,13 | 600,0 |
| I-105 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-103 | E | 2,21 | 615,6 |
| I-106 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-N-etil-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-104 | D | 1,97 | 503,5 |
| I-107 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-N-bencil-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-105 | D | 2,06 | 530,6 |
| I-108 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-aminobutil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-106 | D | 2,33 | 565,0 |
| I-109 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-9-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-107 | D | 2,34 | 580,7 |
| I-110 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-N-etil-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-108 | C | 2,17 | 468,5 |
| I-111 | ácido 2-((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-6-il)acético | I-1 | II-109 | D | 2,15 | 517,5 |
| I-112 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-1-(etilcarbamoil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-octahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-6-il)acético | I-1 | II-110 | C | 2,13 | 455,4 |
| I-113 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(2-amino-2-oxoetil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-111 | H | 2,23 | 551,0 |
| I-114 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-N-etil-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-112 | B | 2,70 | 454,4 |
| I-115 | (6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-6,9-dimetil-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-113 | D | 2,08 | 479,5 |
| I-116 | (6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-6,9-dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-114 | E | 2,48 | 528,6 |
| I-117 | (6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-etil-6,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-115 | D | 2,52 | 416,5 |

| Ej. N° | nombre químico | Sin. | Int. | Método | TA | Masa |
|--------|--|------|--------|--------|------|-------|
| I-118 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-116 | E | 2,51 | 570,6 |
| I-119 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-9-metil-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-117 | D | 2,29 | 571,6 |
| I-120 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-118 | E | 2,67 | 605,1 |
| I-121 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-etil-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-119 | D | 2,59 | 508,5 |
| I-122 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-120 | D | 2,40 | 535,6 |
| I-123 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-9-metil-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-121 | C | 2,03 | 536,6 |
| I-124 | (6S,9S,9aS)-6-(4-aminobutil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-etil-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-122 | D | 2,24 | 473,6 |
| I-125 | ácido 2-((6S,9S,9aS)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1-(etilcarbamoil)-9-metil-4,7-dioxo-octahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-6-il)acético | I-1 | II-123 | D | 2,18 | 460,5 |
| I-126 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-124 | D | 2,44 | 521,5 |
| I-127 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-9-metil-4,7-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-125 | C | 2,31 | 522,5 |
| I-128 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(2-amino-2-oxoetil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-126 | D | 2,80 | 556,0 |
| I-129 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-9-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-127 | H | 2,52 | 571,6 |
| I-130 | (6S,9S,9aS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-etil-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida | I-1 | II-128 | C | 2,47 | 459,5 |
| I-131 | (6S,9S)-6-(4-hidroxi-bencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-N-(tiofen-2-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-129 | A | 4,17 | 585,1 |
| I-132 | dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenilo | I-7 | I-1 | A | 4,84 | 657,9 |
| I-133 | 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,0,dimetil-4,7-dioxo-8-(naftalen-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,11-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato sódico | I-8 | I-1 | A | 4,84 | 657,9 |
| I-134 | (6S,9S)-6-ciclohexil-N-etil-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-130 | A | 5,00 | 491,6 |
| I-135 | (6S,9S)-6-(ciclohexilmetil)-N-etil-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,11-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-131 | A | 5,26 | 505,7 |
| I-136 | (6S,9S)-N-etil-6-(hidroximetil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-132 | A | 3,97 | 439,5 |
| I-137 | (6S,9S)-N-etil-6-(metoximetil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-133 | A | 4,19 | 453,5 |
| I-138 | (6S,9S)-N-etil-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-y[metil]-4,7-dioxo-6-fenil)octahidro-1H-pirazino[2,1c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-134 | A | 4,73 | 485,6 |
| I-139 | (6S,9S)-6-bencil-N-etil-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-135 | A | 4,75 | 499,6 |

| Ej. N° | nombre químico | Sin. | Int. | Método | TA | Masa |
|--------|--|------|--------|--------|------|-------|
| I-140 | (6S,9S)-N-etil-6-(furan-2-ilmetil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-y)metil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-136 | A | 4,45 | 489,6 |
| I-141 | (6S,9S)-6-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-etil-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-137 | A | 5,18 | 555,7 |
| I-142 | (6S,9S)-6-bencil-N-(ciclohexilmetil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida | I-1 | II-138 | A | 5,82 | 567,7 |
| I-143 | 6-bencil-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxilato de (6S,9S)-bencilo | I-1 | II-139 | A | 5,76 | 562,7 |

En la tabla 2, a continuación se muestran los compuestos que tienen una actividad inhibitoria de más del 50 % a la concentración de 10 microM (μM) determinada por el ensayo del gen indicador.

Tabla 2

| Compuesto N° | nombre químico |
|--------------|--|
| I-1 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-2 | (6S,9S)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-3 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxohexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida |
| I-4 | (6S,9S)-8-((2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)metil)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-5 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-6 | (6S,9S)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-7 | 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenilo dihidrogenofosfato |
| I-8 | 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato sódico |
| I-9 | (6S,9S)-2-alil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-N-((R)-1-feniletil)-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-10 | (6S,9S)-2-alil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-N-((S)-1-feniletil)-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-11 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxi-2,6-dimetilbencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-12 | (6S,9S)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-13 | (6S,9S)-8-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-14 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-8-(isoquinolin-5-ilmetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-15 | (6S,9S)-N-bencil-8-((5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)metil)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-16 | (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinoxalin-5-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-44 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida |
| I-45 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida |
| I-65 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida |
| I-66 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2,9-dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1(6H)-carboxamida |
| I-85 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida |
| I-104 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida |

| Compuesto Nº | nombre químico |
|-----------------|--|
| I-105 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida |
| I-118 | (6S,9S,9aS)-6-(4-hidroxibencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida |
| I-120 | (6S,9S,9aS)-N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxibencil)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-9-metil-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida |
| I-131 | (6S,9S)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-N-(tiofen-2-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida |
| I-132 | dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenilo |
| I-133 | 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(naftalen-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato sódico |

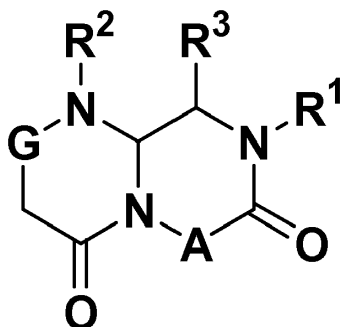
Aplicabilidad Industrial

5 El compuesto de la fórmula (I) en la presente invención bloquea la ruta transcripcional de TCF4/ β -catenina inhibiendo CBP y, por lo tanto, puede usarse para el tratamiento de cáncer, especialmente cáncer colorrectal, y enfermedades fibróticas.

Esta solicitud se basa en la solicitud provisional Nº 61/059.607 presentada en Estados Unidos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I):



en donde

5 A es $-\text{CHR}^7-$,

en donde

10 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-10} de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

G es $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$ o $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$,

en donde

15 R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido y alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido;

R^1 es $-\text{Ra}-\text{R}^{10}$;

en donde

Ra es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido, y

20 R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido o heteroarilo condensado bicíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$,

en donde

W^{21} es $-(\text{CO})-$ o $-(\text{SO}_2)-$;

W^{22} es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido;

25 Rb es un enlace o alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{20} es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

30 R^3 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido o alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido;

"opcionalmente sustituido" significa que un radical dado puede consistir únicamente en sustituyentes hidrógeno a través de valencias disponibles o puede comprender adicionalmente uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a través de valencias disponibles, y los sustituyentes distintos de hidrógeno se seleccionan entre el grupo que consiste en $-\text{R}^8$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^8$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^4$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^4$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^4$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)(=\text{NH})$, $-\text{NHC}(\text{NHR}^8)(=\text{NR}^4)$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{ONa})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^8)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OH})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{ONa})-\text{O}-\text{OP}(=\text{O})(\text{ONa})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y halógeno, en los que R^8 y R^4 se seleccionan independientemente entre cadena lineal o ramificada, una cadena alquilo C_{1-10} cíclica o no cíclica, arilo C_{6-14} y aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} ;

35

el "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o bicíclico, en donde al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo y los átomos en el anillo restantes son carbono;

el "cicloalquilo" se refiere a un radical anular no aromático, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico condensado o policíclico puenteado;

5 el "heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo siempre que uno o más de los átomos que forman el anillo sean un heteroátomo;

el "heteroátomo" se selecciona entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

10 "condensado bicíclico" se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica cuando los átomos en el anillo que son comunes a ambos anillos están unidos directamente entre sí;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1,

en donde

15 R^7 es arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-10} de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2,

20 en donde

R^2 es $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$,

en donde

W^{21} es $-(CO)-$;

W^{22} es $-NH-$;

25 Rb es un enlace o alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

R^{20} es arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de una cualquiera de la reivindicación 1 a 3,

30 en donde

R^3 es alquilo C_{1-4} .

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

en donde

35 R^7 es aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-10} de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

en donde

G e $-NH-$, $-NR^6-$, o $-O-$

40 en donde

R^6 es alquilo C_{1-6} o alquileo C_{2-6} .

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

en donde

Ra es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y

5 R¹⁰ es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido.

15 8. El compuesto de la reivindicación 7,

en donde

R² es -W²¹-W²²-Rb-R²⁰,

en donde

W²¹ es -(CO)-;

20 W²² es -NH-;

Rb es un enlace o alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y

R²⁰ es arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

en donde

25 R⁷ es aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀ de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido o heterocicloalquil-alquilo C₁₋₁₀ de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

R¹ e -Ra-R¹⁰;

en donde

30 Ra es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y R¹⁰ es naftilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, cinnolinilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, benzotriazinilo opcionalmente sustituido, piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, piridopirazinilo opcionalmente sustituido, piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, piridotriazinilo opcionalmente sustituido, indenilo opcionalmente sustituido, benzofurilo opcionalmente sustituido, benzotienilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo opcionalmente sustituido, tienopiridinilo opcionalmente sustituido, pirropiridinilo opcionalmente sustituido, oxazolopiridinilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridinilo opcionalmente sustituido o imidazopiridinilo opcionalmente sustituido;

R³ es alquilo C₁₋₄;

R² e -W²¹-W²²-Rb-R²⁰,

en donde

45 W²¹ es -(CO)-;

W²² es -NH-;

Rb es un enlace o alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R²⁰ es arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

en donde

R⁷ es -Rc-R⁷⁰;

5 en donde

Rc es un enlace o alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y

R⁷⁰ es

arilo opcionalmente sustituido con -OH, -OP(=O)(OH)₂, -OP(=O)(ONa)₂ o halógeno, o

grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por -OH, -OP(=O)(OH)₂, -OP(=O)(ONa)₂ o halógeno.

10 11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre

(6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9S)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

15 (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxohexahidropirazino[2,1-c][1.2.4]oxadiazin-1(6H)-carboxamida,

(6S,9S)-8-((2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)metil)-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

20 (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9S)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenilo,

25 dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenilo,

4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato sódico,

30 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(naftalen-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato sódico,

(6S,9S)-2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-9-metil-4,7-dioxo-N-((R)-1-feniletil)-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9S)-2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-9-metil-4,7-dioxo-N-((S)-1-feniletil)-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

35 (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxi-2,6-dimetilbencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9S)-8-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

40 (6S,9S)-8-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

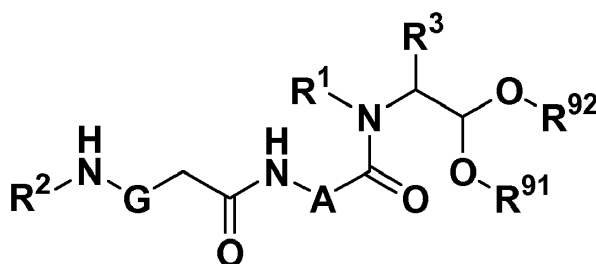
(6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(isoquinolin-5-ilmetil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9S)-N-bencil-8-((5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)metil)-6-(4-hidroxi-bencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinoxalin-5-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida, y

(6S,9S)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-N-(tiofen-2-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida;

- 5 12. El compuesto de la reivindicación 1, que es (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida.
13. El compuesto de la reivindicación 1, que es (6S,9S)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida.
- 10 14. El compuesto de la reivindicación 1, que es (6S,9S)-8-((2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)metil)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida.
15. El compuesto de la reivindicación 1, que es (6S,9S)-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida.
16. El compuesto de la reivindicación 1, que es (6S,9S)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-9-metil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida.
- 15 17. El compuesto de la reivindicación 1, que es dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenilo.
18. El compuesto de la reivindicación 1, que es dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-8-(naftalen-1-ilmetil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenilo.
- 20 19. El compuesto de la reivindicación 1, que es 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato sódico.
20. El compuesto de la reivindicación 1, que es 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(naftalen-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-6-il)metil)fenil fosfato sódico.
21. El compuesto de la reivindicación 1, que es (6S,9S)-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)-N-(tiofen-2-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1.2.4]triazin-1-carboxamida.
- 25 22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento o
- 30 prevención del cáncer.
24. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 23, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer de útero, cáncer de ovario, glioma, melanoma, linfoma y leucemia.
25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento o
- 35 prevención de la fibrosis.
26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento o
- 40 prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer, fibrosis, reestenosis asociada con angioplastia, enfermedad poliquística renal, enfermedad de angiogénesis aberrante, complejo de esclerosis tuberosa (TSC), tumor asociado con CSB, pérdida de cabello y enfermedad de Alzheimer.
27. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (II):



en donde

A es $-\text{CHR}^7-$,

en donde

5 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-10} de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

10 G es $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$ o $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$,

en donde

R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido y alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido;

R^1 es $-\text{Ra}-\text{R}^{10}$;

15 en donde

Ra es alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y

R^{10} es naftilo opcionalmente sustituido o heteroarilo condensado bicíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$,

en donde

20 W^{21} es $-(\text{CO})-$ o $-(\text{SO}_2)-$;

W^{22} es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

Rb es un enlace o alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

25 R^{20} es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

R^3 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido o alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido;

R^{91} se selecciona entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un enlazador o un soporte sólido;

30 R^{92} se selecciona entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un enlazador y un soporte sólido;

"opcionalmente sustituido" significa que un radical dado puede consistir únicamente en sustituyentes hidrógeno a través de valencias disponibles o puede comprender adicionalmente uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a través de valencias disponibles, y los sustituyentes distintos de hidrógeno se seleccionan entre el grupo que consiste en $-\text{R}^8$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^8$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^4$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^4$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^4$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)(=\text{NH})$, $-\text{NHC}(\text{NHR}^8)(=\text{NR}^4)$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{ONa})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^8)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OH})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{ONa})-\text{O}-\text{OP}(=\text{O})(\text{ONa})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y halógeno, en los que R^8 y R^4 se seleccionan independientemente entre cadena lineal o ramificada, una cadena alquilo C_{1-10} cíclica o no cíclica, arilo C_{6-14} y aril C_{6-14} -alquilo C_{1-10} ;

40 el "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o bicíclico, en donde al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo y los átomos en el anillo restantes son carbono;

el "cicloalquilo" se refiere a un radical anular no aromático, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico condensado o policíclico puenteado;

el "heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo siempre que uno o más de los átomos que forman el anillo sean un heteroátomo;

45 el "heteroátomo" se selecciona entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

"condensado bicíclico" se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica cuando los átomos en el anillo que son comunes a ambos anillos están unidos directamente entre sí;

o una sal del mismo.

- 5 28. Un proceso para preparar un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (II) de acuerdo con la reivindicación 27,

o una sal del mismo,

- 10 con un ácido.

FIG. 1

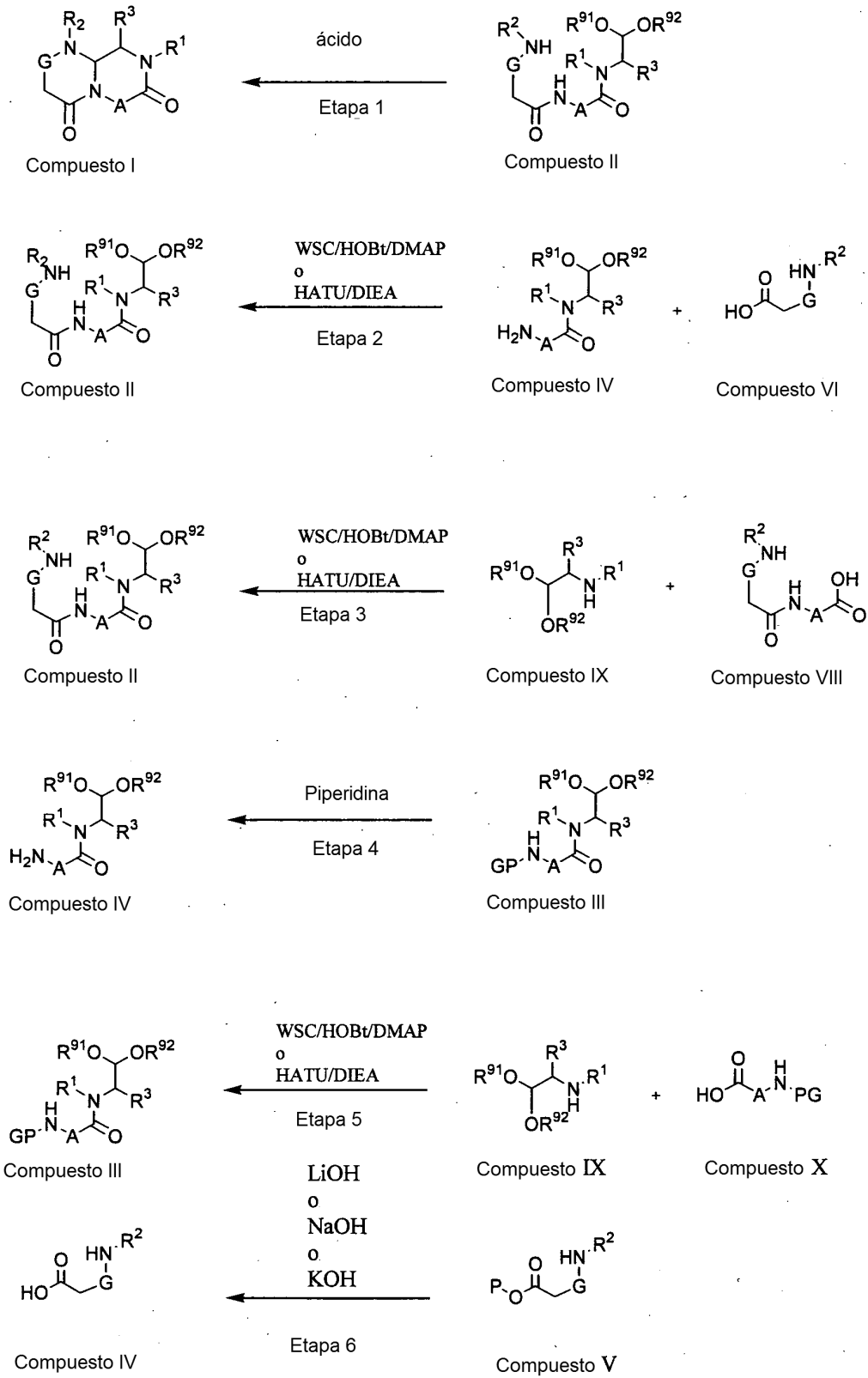


FIG. 2

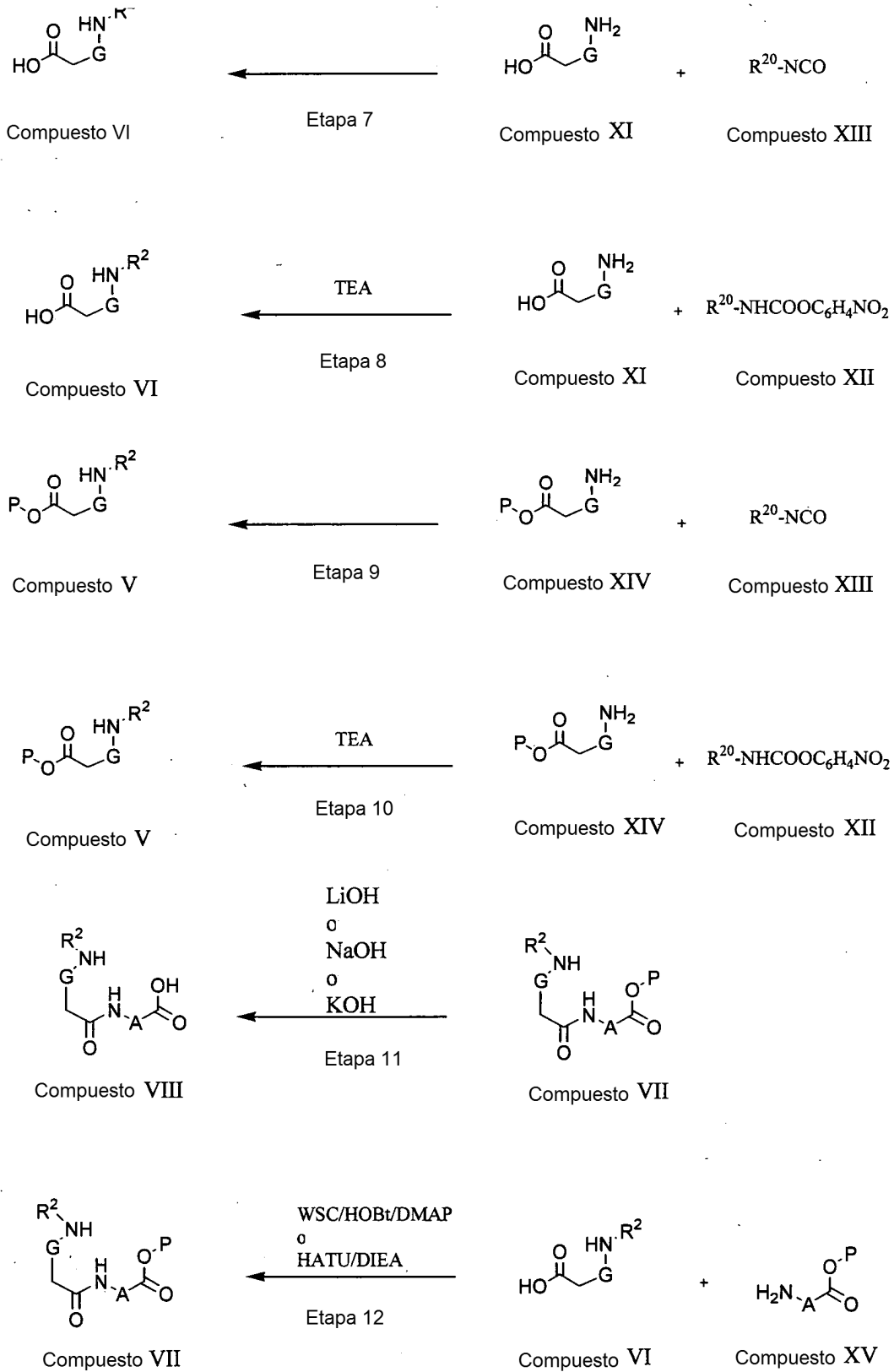


FIG. 3

