

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 703**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2008 PCT/KR2008/006071**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2009 WO09051398**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2008 E 08839260 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2212328**

54 Título: **Nuevos compuestos de estructuras miméticas de código inverso y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**15.10.2007 US 974941**

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

**07.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHUNG, JAE UK;  
JUNG, KYUNG-YUN;  
LEE, SANG-HWI y  
KANG, MYOUNG-JOO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 622 703 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de estructuras miméticas de código inverso y uso de los mismos

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere de forma general a nuevos compuestos de estructuras miméticas de código inverso que se pueden usar para tratar o prevenir una leucemia mieloide aguda.

**Técnica antecedente**

10 El cribado aleatorio de moléculas para determinar su posible actividad como agente terapéutico se ha realizado durante muchos años y ha dado como resultado el descubrimiento de importantes fármacos. Aunque los avances en la biología molecular y en la química computacional han suscitado mayor interés en los que se denomina "diseño racional de fármacos", dichas técnicas no han demostrado ser tan rápidas o fiables como se predijo inicialmente. Así pues, en los últimos años se ha producido un interés renovado y una vuelta al cribado aleatorio de fármacos. Para este fin, se han realizado avances especiales en nuevas tecnologías basadas en el desarrollo de bibliotecas de química combinatoria, y el cribado de dichas bibliotecas en la búsqueda de elementos biológicamente activos.

15 Inicialmente, las bibliotecas de química combinatoria estaban limitadas de forma general a los miembros de origen péptido o nucleótido.

Aunque las bibliotecas combinatorias que contienen miembros de origen péptido o nucleótido tienen un valor significativo, sigue existiendo una necesidad en la técnica de bibliotecas que contienen miembros de origen diferente. Por ejemplo, las bibliotecas peptídicas tradicionales, en gran medida, se limitan a variar la secuencia de aminoácidos para generar los miembros de la biblioteca. Aunque es bien reconocido que las estructuras secundarias de los péptidos son importantes para la actividad biológica, dichas bibliotecas de péptidos no transmiten una estructura secundaria con restricciones a los miembros de su biblioteca.

20

Para este fin, algunos investigadores han ciclado péptidos con puentes disulfuro en un intento de proporcionar una estructura secundaria más limitada (Tumelty et al., J. Chem. Soc. 1067-68, 1994; Eichler et al., Peptide Res. 7:300-306, 1994). No obstante, dichos péptidos ciclados siguen siendo generalmente bastante flexibles y están poco biodisponibles, y de esta forma solo han encontrado un éxito limitado.

25

Más recientemente, se han desarrollado compuestos no peptídicos que imitan más estrechamente la estructura secundaria de código inverso que se encuentran en las proteínas o los péptidos biológicamente activos. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.440.013 de Kahn y las solicitudes con números WO 94/03494, WO 01/00210A1, y WO 01/16135A2 de Kahn divulgan, cada una de ellas, compuestos no peptídicos limitados conformacionalmente, que imitan la estructura tridimensional del código inverso. Además, la patente de EE.UU. n.º 5.929.237 y su continuación parcial en la patente de Estados Unidos n.º 6.013.458, ambas de Kahn, divulgan compuestos conformacionalmente limitados que imitan la estructura secundaria de las regiones de código inverso de los péptidos y las proteínas biológicamente activos. La síntesis y la identificación de estructuras miméticas de código inverso conformacionalmente limitadas y su aplicación a enfermedades se revisió ampliamente en Obrecht (Advances in Med. Chem., 4, 1-68, 1999).

30

35

Aunque se han realizado avances significativos en la síntesis e identificación de estructuras miméticas de código inverso conformacionalmente limitadas, sigue existiendo una necesidad en la técnica de moléculas pequeñas que imitan la estructura secundaria de péptidos.

Entretanto, un protooncogén es un gen normal que puede convertirse en un oncogén debido a mutaciones o aumento de la expresión. c-Myc (*MYC*) se conoce como uno de los protooncogenes, y la desregulación de la c-Myc se considera una de una serie de eventos oncogénicos necesarios para la tumorigénesis en mamíferos (Pelengaris S, Khan M. The many faces of c-MYC. Arch Biochem Biophys. 2003; 416:129-136). La desregulación de *MYC*, mediante una variedad de mecanismos, también se encontró asociada con las leucemias mieloides (Hoffman B, Amanullah A, Shafarenko M, Liebermann DA. The proto-oncogene c-myc in hematopoietic development and leukemogenesis. Oncogene. 2002; 21: 3414-3421). Además, se descubrió que c-Myc induce rápidamente leucemia mieloide aguda (Hui Luo et al. "c-Myc rapidly induces acute myeloid leukemia in mice without evidence of lymphoma-associated antiapoptotic mutations", Blood, 1 de octubre de 2005, volumen 106, Número 7, pp 2452~2461).

40

45

Como c-Myc puede estar regulada en exceso en la leucemia mieloide aguda, se ha estudiado la función oncogénica de c-Myc y se ha estudiado su papel exacto en la leucemogénesis mieloide. Recientemente, algunos científicos han descubierto que Myc estimula preferentemente el crecimiento de células progenitoras mieloides en metil celulosa, y mostraron que Myc es un efector fundamental posterior en la leucemogénesis mieloide (ibid.).

50

El hallazgo de que c-Myc desempeña un papel fundamental en la leucemogénesis mieloide indica que, mediante la inhibición de la activación de la proteína c-Myc, se puede curar o prevenir la leucemia mieloide aguda.

Por otro lado, las enzimas de la superfamilia del citocromo P450 (CYP) son los principales determinantes de la

semivida y realizan los efectos farmacológicos de muchos fármacos terapéuticos. La subfamilia 3A del citocromo P450 (CYP) humano incluye CYP3A4, que es el más abundante en el hígado humano (~ 40%) y metaboliza más del 50 % de los fármacos usados clínicamente (Shimada et al 1994; Rendic y Di Carlo 1997).

5 Debido al papel clave de CYP3A4 en el metabolismo de los fármacos, una inactivación significativa de esta enzima podría dar como resultado importantes interacciones farmacocinéticas entre fármacos. La inhibición de CYP3A4 puede ocasionar una toxicidad a fármacos grave debido a la exposición potenciada de los fármacos administrados simultáneamente (Dresser et al 2000). Por ejemplo, cuando los inhibidores irreversibles de CYP3A4 tales como eritromicina o claritromicina se administran conjuntamente con terfenadina, astemizol, o pimozida, los pacientes pueden experimentar Torsades de pointes (una arritmia ventricular potencialmente mortal asociada con la  
10 prolongación del intervalo QT) (Spinier et al 1995; Dresser et al 2000). Los pacientes de cáncer, a veces, pueden tener múltiples regímenes de tratamiento, lo que aumenta el riesgo de interacciones entre fármacos, seguido por reacciones adversas contra fármacos.

15 Por lo tanto, durante el desarrollo de agentes terapéuticos, especialmente cuando se deben administrar combinados con otros fármacos, existe una necesidad de proporcionar compuestos que tengan menor actividad inhibitoria de CYP3A4.

Con respecto al presente texto, también se refiere a los documentos US 2007/021425 A1, US 2007/021431 A1, y al documentos WO 2005/116032 A2, divulgan compuestos conformacionalmente limitados que imitan la estructura secundaria de las regiones de código inverso de los péptidos y las proteínas biológicamente activos.

**Divulgación de la invención**

20 **Problema técnico**

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que imitan la estructura secundaria de regiones de código inverso de péptidos y proteínas biológicamente activos y que tienen actividad biológica tal como un efecto contra el cáncer.

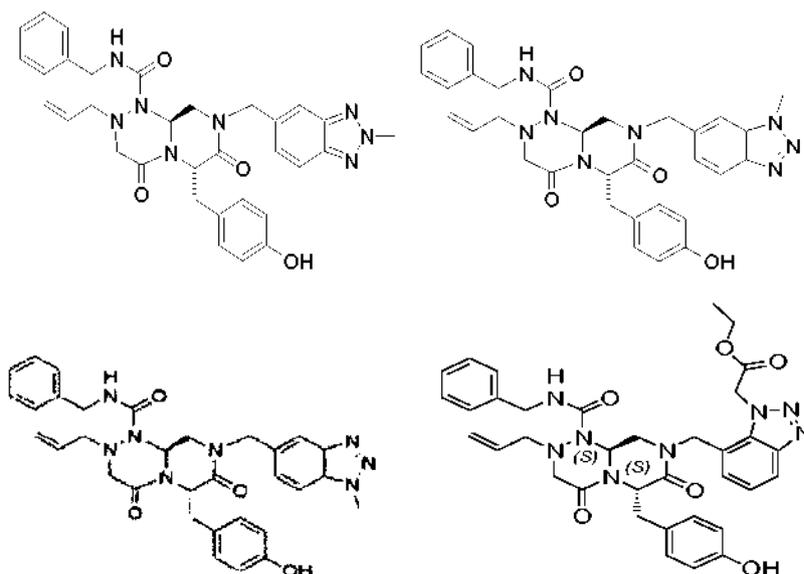
Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que inhiben la señalización Wnt.

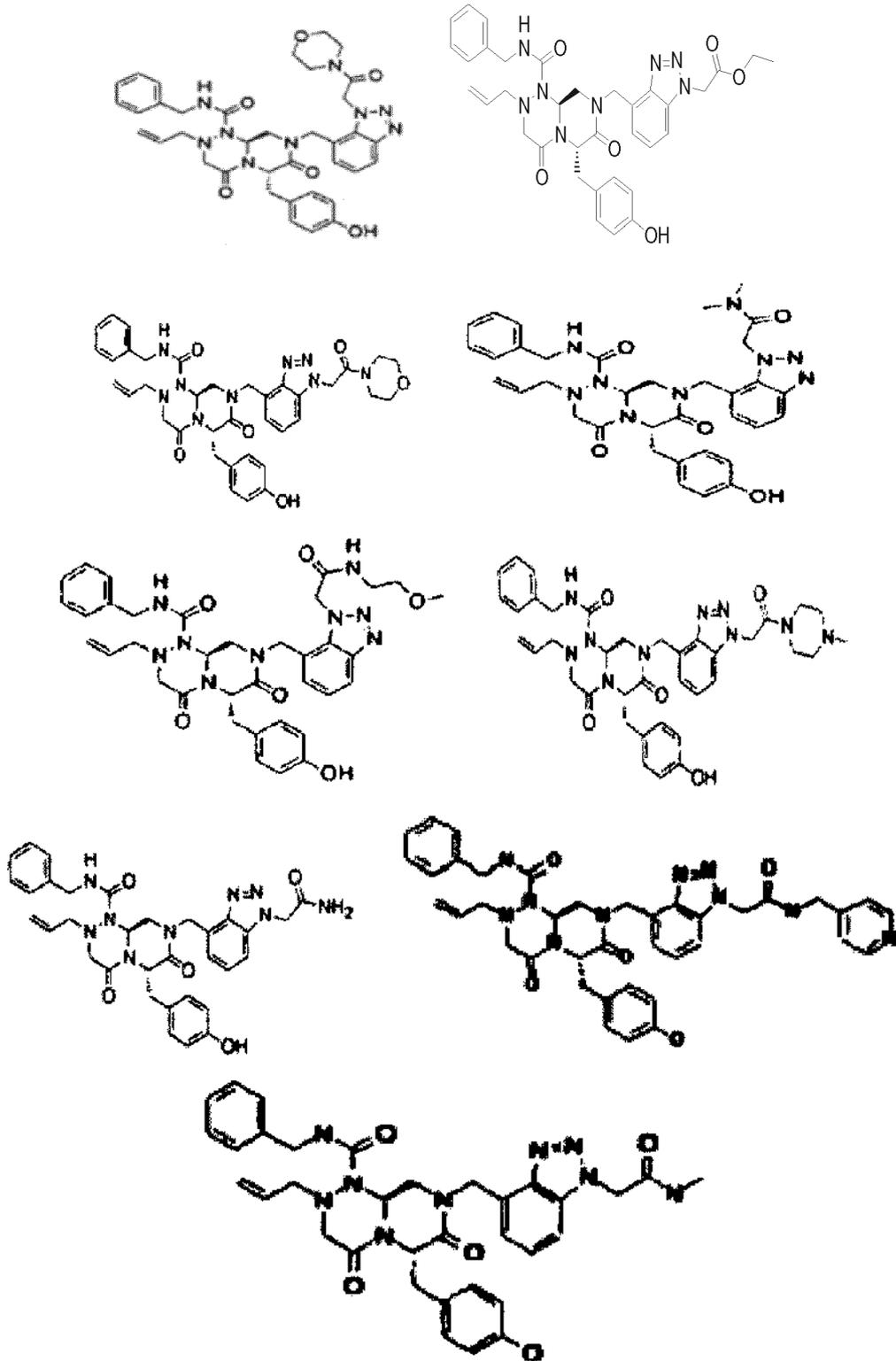
25 Otro objeto más de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que se puedan usar como compuestos farmacéuticos, en particular con menos actividad de inhibición de CYP3A4 (mayor  $CI_{50}$ ).

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos para un tratamiento o una prevención de la leucemia mieloide aguda mediante la regulación negativa en la expresión de c-Myc.

**Solución técnica**

30 La presente invención se dirige a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



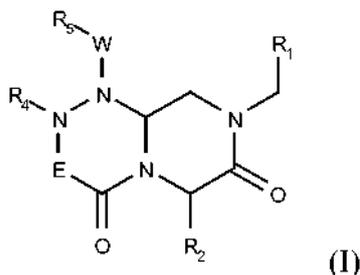


5

Con respecto a la presente invención, el presente texto describe de forma general un tipo novedoso de compuestos conformacionalmente limitados incluidos profármacos de los mismos, que imitan la estructura secundaria de las regiones de código inverso de los péptidos y las proteínas biológicamente activos. El presente texto también divulga bibliotecas que contienen estos compuestos, así como la síntesis y cribado de los mismos.

10

Los compuestos descritos en el presente documento tienen la siguiente Fórmula General (I):

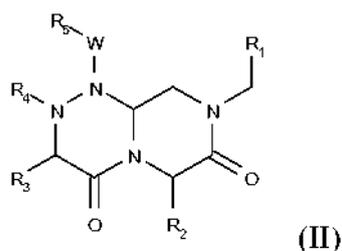


5 en la que E es  $-ZR_3-$  o  $-(C=O)-$ , en el que Z es CH o N; W es  $-(C=O)NH-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=O)S-$ ,  $-S(O)_2-$  o un enlace; y cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es igual o diferente y es independientemente un resto de cadena lateral de aminoácido o un derivado de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

En determinadas realizaciones,  $R_1$  de los compuestos de Fórmula (I) es benzotriazolilo o benzotriazolilo sustituido.

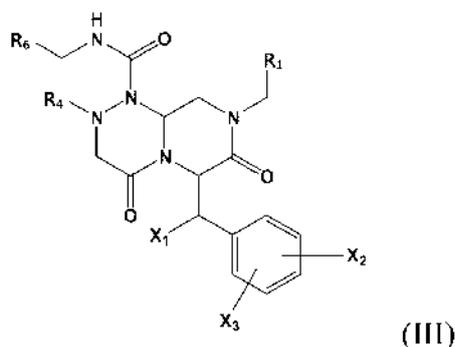
En la siguiente descripción detallada se proporcionan ejemplos específicos de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$ .

10 En una realización en la que E es  $CHR_3$ , los compuestos descritos en el presente documento tienen la siguiente Fórmula (II):



en la que W es como se ha definido anteriormente, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se definen en la siguiente descripción detallada.

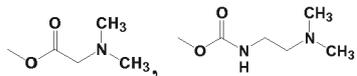
15 En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento tienen la siguiente Fórmula general (III):



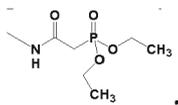
en la que  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $X_3$  se definen en la siguiente descripción detallada.

20 El presente texto también está relacionado con presentes compuestos que utilizan las bibliotecas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (I). Un profármaco está diseñado de forma típica para liberar el principio activo en el organismo durante o después de la absorción mediante hidrólisis enzimática y/o química. El enfoque del producto es un medio eficaz de mejorar la biodisponibilidad oral o la administración intravenosa de fármacos poco solubles en agua mediante derivatización química a compuestos más solubles en agua. El enfoque de profármaco más utilizado para aumentar la solubilidad de fármacos que contienen un grupo hidroxilo en medio acuoso es producir ésteres que contienen un grupo ionizable; *por ejemplo*, grupo fosfato, grupo carboxilato, grupo alquilamino (Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews, 115-130, 1996; Davis et al., Cancer Res., 7247-7253, 2002, Golik et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1837-1842, 1996).

Los ejemplos del grupo funcional que puede liberarse en el organismo pueden incluir fosfato,



y



- 5 pero pueden usarse otros grupos funcionales cualesquiera que se usen convencionalmente como el grupo ionizable en un profármaco.

En determinadas realizaciones, los profármacos del presente texto tienen la siguiente Fórmula general (IV):

(III)-R<sub>7</sub> (IV)

- 10 en la que (III) es la Fórmula (III) como se ha descrito anteriormente; uno de R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, y X<sub>3</sub> está unido a R<sub>7</sub> mediante Y; Y es un oxígeno, azufre, o nitrógeno en R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, o R<sub>6</sub>, o un oxígeno en X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, o X<sub>3</sub>; y R<sub>7</sub> es hidroxialquilo, glicosilo, fosforiloximetiloxicarbonilo, piperidin carboniloxi sustituido o sin sustituir, o una sal del mismo; o Y-R<sub>7</sub> es un resto de aminoácido, una combinación de restos de aminoácido, fosfato, hemimalato, hemisuccinato, dimetilaminoalquilcarbamato, dimetilaminoacetato, o una sal del mismo; y cuando no están unidos a R<sub>7</sub>: R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, y X<sub>3</sub> se definen en la siguiente descripción detallada.

- 15 En determinadas realizaciones, los profármacos del presente texto son capaces de servir como sustrato para una fosfatasa, una carboxilasa, u otras enzimas y por tanto se convierten en compuestos que tienen la Fórmula general (III).

- 20 El presente texto también se dirige a bibliotecas que contienen uno o más compuestos de la Fórmula (I) anterior, así como a procedimientos para sintetizar tales bibliotecas y procedimientos para cribar las mismas para identificar compuestos biológicamente activos.

En un aspecto relacionado, el presente texto proporciona además nuevos compuestos que tienen menos actividad inhibidora de CYP3A4. El presente texto también proporciona nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora frente a la señalización de Wnt.

- 25 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención (como se ha descrito anteriormente) para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de leucemia mieloide aguda.

### **Efectos ventajosos**

- 30 La presente invención proporciona compuestos novedosos de estructuras miméticas de código inverso. Los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibidora de CYP3A4 (mayor CI<sub>50</sub>) que permite los compuestos como posibles productos farmacéuticos, especialmente cuando se deben administrar combinados con otros fármacos. Los compuestos de la presente invención mostraron una importante actividad de inhibición contra la señalización Wnt y los compuestos inhibieron el crecimiento de células cancerosas AML y se puede usar en el tratamiento o la prevención de una leucemia mieloide aguda.

### **Breve descripción de los dibujos**

- 35 Se hará referencia ahora detalladamente a las realizaciones preferidas de la presente invención, así como a las realizaciones preferidas, con respecto a otros aspectos descritos en el presente texto, cuyos ejemplos se ilustran en los dibujos adjuntos a las mismas. Las realizaciones se describen a continuación de tal forma que expliquen la presente invención y aspectos adicionales relacionados con la misma por mención de las figuras.

La Figura 1 proporciona un esquema sintético general para preparar las estructuras miméticas de código inverso descritas en el presente documento.

- 40 La Figura 2 muestra un efecto de los compuestos de ensayo (Compuestos A y B) sobre la actividad de CYP3A4. El gráfico se basa en la medición de la CI<sub>50</sub> de los Compuestos A y B de la presente invención en un ensayo de inhibición de CYP3A4, en el que la inhibición de CYP3A4 se midió en varias concentraciones del compuesto para obtener el valor de la CI<sub>50</sub>. Los procedimientos detallados se divulgan en el Ejemplo 1.

- 45 La Figura 3 muestra los resultados de la medición de la CI<sub>50</sub> del Compuesto A para células SW480 en un bioensayo de gen indicador TopFlash.

La Figura 4 muestra la inhibición del crecimiento de células cancerosas AML mediante los compuestos de

ensayo de acuerdo con la concentración de los compuestos de ensayo (Compuestos A y C).

### **Mejor modo para realizar la invención**

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

- 5 "Amino" se refiere al radical  $-NH_2$ .
- "Amidino" se refiere al radical  $-C(=NH)-NH_2$ . Uno o ambos hidrógenos del grupo amina del amidino pueden estar reemplazados por uno o dos grupos alquilo, tal como se definen en el presente documento. Los radicales de amidino derivatizados con al quilo también se denominan "alquilamidino" y "dialquilamidino", respectivamente.
- "Ciano" se refiere al radical  $-CN$ .
- 10 "Carboxi" se refiere al radical  $-COOR$ , en el que R es hidrógeno o alquilo, tal como se definen en el presente documento.
- "Acilo" se refiere al radical  $-COR$ , en el que R es alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, tal como se definen en el presente documento. Por ejemplo, R puede ser metilo, butenilo, ciclopropilo, y similares. El alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se han descrito para un alquilo o un arilo, respectivamente.
- 15 Los grupos acilo ejemplares incluyen, sin limitación, fenilacilo, bencilacilo, acilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, acetilo) y similares.
- "Alquilsulfonato" se refiere al radical  $-S(O)_2-OR$ , en el que R es alquilo, tal como se definen en el presente documento.
- "Amidosulfonato" se refiere al radical  $-OS(O)_2-NR_2$ , cada R es independientemente hidrógeno o alquilo. Los amidosulfonatos ejemplares incluyen  $-OS(O)_2NH_2$ ,  $-OS(O)_2NHMe$ .
- 20 "Aminocarbonilo" se refiere al radical  $-C(O)NR_2$ , cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, amino, cicloalquilalquilo, heterociclilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, arilalquilo, heterocicilalquilo, o dos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, tal como se definen en el presente documento. Cuando uno de los R es hidrógeno, el otro R es alquilo  $C_{1-4}$ , aminocarbonilo puede representarse por "alquilformamidilo  $C_{1-4}$ ".
- 25 "*N*-formamidilo" se refiere al radical  $-NHC(O)H$ .
- "Fenilsulfonilo" se refiere al radical  $-S(O)_2-R$ , en el que R es fenilo, el fenilo puede estar adicionalmente sustituido con alquilo o cloro.
- "Fenilsulfonato" se refiere al radical  $-O-S(O)_2-R$ , en el que R es fenilo, el fenilo puede estar adicionalmente sustituido con alquilo o cloro.
- 30 "Alquilsulfonilo" se refiere al radical  $-S(O)_2-R$ , en el que R es alquilo, tal como se definen en el presente documento. Los radicales alquilsulfonilo ejemplares incluyen metilsulfonilo.
- "Alquiltio" se refiere al radical  $-SR$ , en el que R es alquilo, tal como se definen en el presente documento.
- "Arlitio" se refiere al radical  $-SR$ , en el que R es arilo, tal como se definen en el presente documento. El grupo arilo del arlitio puede estar adicionalmente sustituido con alquilo o cloro.
- 35 "Arioxi" se refiere al radical  $-OR$ , en el que R es arilo, tal como se definen en el presente documento. El grupo arilo puede estar adicionalmente sustituido con alquilo, alcoxi y similares.
- "Aciloxialquilo" se refiere al radical  $-R'-OC(O)-R$ , en el que R es alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, como se define en el presente documento; y R' es un alquilo.
- 40 "Guanidino" se refiere al radical  $-NH-C(=NH)-NH_2$ . Uno o ambos hidrógenos del grupo amina del guanidino pueden estar reemplazados por uno o dos grupos alquilo, tal como se definen en el presente documento. Los radicales de guanidina derivatizados con al quilo también se denominan "alquilguanidino" y "dialquilguanidino", respectivamente.
- "Nitro" se refiere al radical  $-NO_2$ .
- 45 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, Un alquilo puede ser saturado (que contienen carbonos unidos entre sí únicamente mediante enlaces sencillos) o insaturados (que contienen carbonos unidos entre sí mediante al menos un doble enlace o un triple enlace). Un alquilo que tiene de uno a doce átomos de carbono también se denomina "restos alquilo de cadena inferior" y pueden representarse mediante "alquilo  $C_{1-12}$ ". En otras realizaciones, un alquilo puede comprender de uno a cuatro carbonos y puede representarse mediante "alquilo  $C_{1-4}$ ". En otras realizaciones, un alquilo puede comprender de dos a cinco carbonos y puede representarse mediante "alquilo  $C_{2-5}$ ". Un alquilo unido al resto de la

molécula mediante un enlace sencillo. Los ejemplos de alquilo saturados incluyen, sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. Los ejemplos de alquilo insaturados incluyen, sin limitación, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo (es decir, acitilenilo), prop-1-inilo y similares.

- 5 Un alquilo también puede ser un radical de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, que pueden incluir sistemas de anillo condensados o puenteados. Un alquilo cíclico también se denomina "cicloalquilo". En determinadas realizaciones, un cicloalquilo puede comprender de tres a seis átomos de carbono y puede representarse mediante "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>". Los ejemplos de radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo insaturado contiene un doble enlace endo (es decir, un doble enlace en el anillo). Los ejemplos de un cicloalquilo insaturado incluyen ciclohexenilo. Los ejemplos de radicales cicloalquilo bicíclicos incluyen, por ejemplo, norbornilo (es decir, biciclo[2,2,1]heptilo), 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptilo, y similares.

- 15 A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "alquilo" pretende incluir alquilo y "alquilo sustituido", que se refiere a un radical alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: acilo, amidino, alquilamidino, dialquilamidino, alcoxi, arilo, ciano, cicloalquilo, guanidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, halo, heterociclilo, hidrazinilo, hidroxilo, nitro, -OC(O)-R<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)OR<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>11</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>11</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> (donde p es 0, 1 o 2), y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2) donde cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, tal como se definen en el presente documento.

"Alcoxi" se refiere a un radical representado por la fórmula alquil-O-, en la que alquilo es como se define en el presente documento. La porción de alquilo puede estar adicionalmente sustituida con uno o más halógenos. Un alcoxi también puede representarse mediante el número de carbonos en el grupo alquilo, por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

- 25 "Arilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un sistema de anillo monocíclico o bicíclico mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico comprende de seis a doce átomos de carbono (es decir, arilo C<sub>6-12</sub>), en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, *es decir*, contiene un sistema de electrones π (4n+2) cíclico deslocalizado de acuerdo con la teoría de Huckel. Opcionalmente, uno o dos átomos de anillo del arilo pueden ser heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "arilo" pretende incluir arilo y "arilo sustituido", que se refiere a un radical arilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo, acilo, amidino, amidosulfonato, alcoxi, ariloxi, ciano, guanidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, halo, hidrazinilo, hidroxilo, nitro, heterociclilo, -OC(O)-R<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)OR<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>11</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>11</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> (donde p es 0, 1 o 2), y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2) donde cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

- 40 "Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno o más hidrógenos del alquilo están reemplazados por uno o más grupos arilo, tal como se definen en el presente documento. En diversas realizaciones, los arilalquilo incluyen de 7 a 15 carbonos y pueden representarse mediante arilalquilo C<sub>7-15</sub>. En determinadas realizaciones, arilalquilo es aril-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que un alquilo C<sub>1-4</sub> está sustituido con un arilo o dos grupos arilo, denominándose también este último "diarilalquilo" o "bisarilalquilo". Los ejemplos de aril-alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen, pero sin limitación, arilmetilo, ariletilo, arilpropilo, arilbutilo, bisarilmetilo, bisariletilo, bisarilpropilo, bisarilbutilo. Los radicales arilalquilo ejemplares incluyen, sin limitación, bencilo, naftilmetilo, difenilmetilo, 3,3-bisfenilpropilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "arilalquilo" pretende incluir arilalquilo y "arilalquilo sustituido", en el que la parte de alquilo y/o la parte de arilo del radical arilalquilo puede estar sustituida como se describe en el presente documento para el radical alquilo y el radical arilo, respectivamente.

- 50 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno o más hidrógenos del alquilo están reemplazados por uno o más grupos c, tal como se definen en el presente documento. En determinadas realizaciones, cicloalquilalquilo es cicloalquil-alquilo C<sub>1-2</sub>, tal como cicloalquilmetilo, cicloalquiletilo y similares. Los radicales cicloalquilalquilo ejemplares incluyen, sin limitación, ciclohexilalquilo (por ejemplo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo) y cicloalquilalquilo (por ejemplo, cicloalquilmetilo y cicloalquiletilo) y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilalquilo" pretende incluir cicloalquilalquilo y "cicloalquilalquilo sustituido", en el que la parte de alquilo y/o la parte de cicloalquilo del radical cicloalquilalquilo puede estar sustituida como se describe en el presente documento para el radical alquilo y el radical cicloalquilo, respectivamente.

"Glicosilo" se refiere a un radical mediante retirada del grupo hidroxilo de hemiacetal a partir de una forma cíclica de un monosacárido (por ejemplo, glucosa), disacárido, oligosacárido (que comprende de tres a diez monosacáridos), o polisacárido (que comprende más de diez monosacáridos).

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

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se definen en el presente documento. Los haloalquilos ejemplares incluyen, sin limitación: trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2, 2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y similares. Un alquilo sustituido con uno o más flúor también se denomina "perfluoroalquilo", por ejemplo, "perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>". La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define en el presente documento para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico estable que comprende de dos a once átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas realizaciones, el heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico o policíclico, que pueden incluir sistemas de anillo condensados o puenteados. En determinadas realizaciones, el heterociclilo puede ser un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros. En otras realizaciones, el heterociclilo puede ser un anillo bicíclico condensado de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros. Los heteroátomos en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, pueden estar opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo puede ser no aromático o aromático (es decir, al menos un anillo en el radical heterociclilo tiene un sistema de electrones  $\pi$  ( $4n+2$ ) deslocalizado de acuerdo con la teoría de Huckel). El heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de radicales heterociclilo no aromáticos incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo (también denominado "piperidilo"), piperazinilo, 4-piperidonilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo y tiamorfolinilo. Los ejemplos de radicales heterociclilo aromáticos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzoisoxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopirazolilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotieno (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, carbazolilo, cromona, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanono, furo[3,2-c]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinono, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxirano, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazol[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo (también denominado piridilo), pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidrocarbazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazin-2-ilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir heterociclilo y "heterociclilo sustituido", que se refiere a un radical heterociclilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, acilo, oxo (por ejemplo, piridinono, pirrolidono), arilo, arilalquilo, acilalquilo, amidino, alcoxi, ciano, guanidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, halo, hidrazinilo, hidroxilo, nitro,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)N(R^{11})_2$ ,  $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ ,  $-N(R^{11})S(O)_tR^{11}$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^{11}$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_pR^{11}$  (donde p es 0, 1 o 2), y  $-S(O)_tN(R^{11})_2$  (donde t es 1 o 2), donde cada  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno o más hidrógenos del alquilo están reemplazados por uno o más grupos heterociclilo, tal como se definen en el presente documento. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. En determinadas realizaciones, la parte alquilo del heterociclilalquilo contiene 1-4 átomos de carbono y puede representarse mediante heterociclil-alquilo C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos de radicales heterociclilalquilo incluyen, sin limitación, morfolinilalquilo, tal como morfolinilmetilo, piperidilalquilo, tal como piperidilmetilo, imidazolidinilalquilo, tal como imidazolidinilmetilo y similares. Los ejemplos adicionales de radicales heterociclilalquilo, en el que la parte heterociclilo es aromática, incluyen, pero sin limitación: piridilmetilo, piridiletilo, piridilpropilo, piridilbutilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, quinolinilpropilo, quinolinilbutilo, indazolilmetilo, indazoliletilo, indazolilpropilo, indazolilbutilo, benzopirazolilmetilo, benzopirazoliletilo, benzopirazolilpropilo, benzopirazolilbutilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, isoquinolinilpropilo, isoquinolinilbutilo, benzotriazolilmetilo, benzotriazoliletilo, benzotriazolilpropilo, benzotriazolilbutilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterociclilalquilo" pretende incluir heterociclilalquilo y "heterociclilalquilo sustituido", en el que la parte alquilo y/o la parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar sustituida como se describe en el presente documento para el radical alquilo y el radical heterociclilo, respectivamente.

Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a su estequiometría absoluta, como (R) o (S) o, como (D) o (L) para aminoácidos. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de geometría asimétrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z (por ejemplo, *cis* o *trans*). Del mismo modo, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y

ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también están destinadas a estar incluidas en el presente texto.

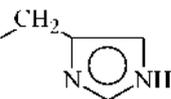
Como se usa en el presente documento, "aminoácido" pretende incluir  $\alpha$ -aminoácidos de origen natural y/o aminoácidos de origen no natural, tales como  $\beta$ -aminoácidos y homoaminoácidos. Los ejemplos de aminoácidos incluyen, pero sin limitación: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutílico, cirtulina, homocisteína, homoserina, metilalanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metioninsulfona, terc-butilglicina, 3,5-dibromotirosina y 3,5-diyodotirosina.

"Resto de aminoácido" o "resto de cadena lateral de aminoácido" se refiere a la porción de un aminoácido que permanece después de perder una molécula de agua (o alcohol) cuando el aminoácido se condensa con una molécula. Típicamente, un aminoácido se condensa con una molécula, incluyendo un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I)-(IV), mediante formación de un enlace de péptido. En determinadas realizaciones, el grupo funcional de amino del aminoácido puede condensarse con un grupo de ácido carboxílico o su equivalente reactivo (por ejemplo, anhídrido carboxílico) de la molécula. En otras realizaciones, el grupo funcional de ácido carboxílico del aminoácido puede condensarse con un grupo amina de la molécula. Típicamente, una molécula de agua se pierde durante la formación del enlace de péptido. Los ejemplos de los "restos de aminoácido" o "resto de cadena lateral de aminoácido" incluyen, pero sin limitación, restos de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutílico, cirtulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona, terc-butilglicina, 3,5-dibromotirosina, 3,5-diyodotirosina, treonina glicosilada, serina glicosilada, y asparagina flicosilada.

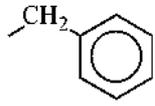
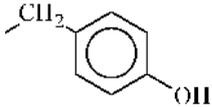
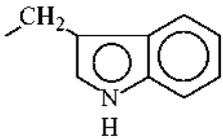
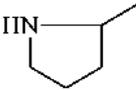
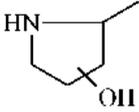
Un "derivado de cadena lateral de aminoácido" se refiere a un derivado de cualquier resto de cadena lateral de aminoácido como se describe en la Tabla 1. En determinadas realizaciones, el derivado de cadena lateral de aminoácido es alquilo, acilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, heterociclilo, o heterocicilalquilo, tal como se definen en el presente documento.

[TABLA 1]

Resto de cadena lateral de aminoácido Aminoácido

-H	Glicina
-CH <sub>3</sub>	Alanina
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Valina
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Leucina
-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Isoleucina
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Lisina
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(NH <sub>2</sub> )NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Arginina
	Histidina
-CH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	Ácido aspártico
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	Ácido glutámico
-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Asparagina
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Glutamina

(continuación)  
Resto de cadena lateral de aminoácido Aminoácido

	Fenilalanina
	Tirosina
	Triptófano
-CH <sub>2</sub> SH	Cisteína
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Metionina
-CH <sub>2</sub> OH,	Serina
-CH(OH)CH <sub>3</sub>	Treonina
	Prolina
	Hidroxirolina

5 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos enlazados mediante los mismos enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. Por tanto, se contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluyen "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un protón desplazado de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula.

10 "Profármacos" está destinado a indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. el precursor suele ofrecer ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo de un mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

15 Se proporciona una discusión sobre profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Volumen 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan en su totalidad por referencia en el presente documento.

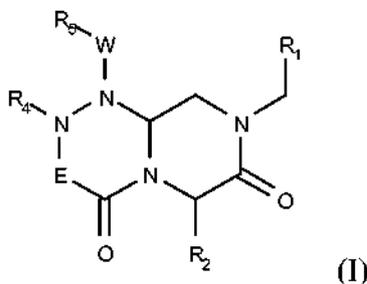
20 El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo enlazado covalentemente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describe en la presente memoria, pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escinden, bien en la manipulación rutinaria o bien *in vivo*, al precursor activo. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto

5 mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o un grupo mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de los profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, succinato, fosfato, hemisuccinato, malato, hemimalato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares. Otros ejemplos de profármaco incluyen, pero sin limitación, derivados de aminoácido de grupos funcionales de alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

El presente texto se dirige generalmente a compuestos restringidos conformacionalmente que imitan la estructura secundaria de regiones de código inverso de proteínas y péptido biológico (también denominadas en el presente documento "miméticos de código inverso"), y también se dirige a bibliotecas químicas que se refieren a los mismos.

10 Las estructuras miméticas de código inverso descritas en este documento son útiles como agentes bioactivos, incluyendo (pero sin limitación) su uso como agente diagnóstico, profiláctico y/o terapéutico. Las bibliotecas de estructuras miméticas de código inverso descritas en el presente documento son de utilidad para identificar agentes bioactivos que tienen dichos usos. Las bibliotecas pueden contener de decenas a cientos a miles (o más) de estructuras miméticas de código inverso individuales (también denominadas en el presente documento como "miembros").

15 En un aspecto del presente texto, una estructura mimética de código inverso se desvela como que tiene la siguiente Fórmula (I):



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

En determinadas realizaciones,  $R_1$  de los compuestos de Fórmula (I) es benzotriazolilo o benzotriazolilo sustituido.

25 En determinadas realizaciones,  $R_1$  de compuestos de Fórmula (I) puede ser benzotriazolilo o benzotriazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-7}$ , carboxialquilo, alquil  $C_{1-2}$ -heterociclicarbonilalquilo, y aminocarbonilo.

En una determinada realización de los compuestos descritos en el párrafo anterior, alquilo  $C_{1-7}$  es metilo.

En determinadas realizaciones,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $R_5$  de compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

30 alquilo  $C_{1-12}$  o alquilo  $C_{1-12}$  sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, ciano, alcoxi  $C_{1-6}$ , amino, guanidino, alquilguanidino  $C_{1-4}$ , dialquilguanidino  $C_{1-4}$ , amidino, alquilamidino  $C_{1-4}$ ,  
dialquilamidino  $C_{1-4}$ , alquilamino  $C_{1-5}$ , dialquilamino  $C_{1-5}$ , e hidroxilo;  
alquenilo  $C_{2-12}$  o alquenilo  $C_{2-12}$  sustituid que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente  
35 entre: amino, guanidino, alquilguanidino  $C_{1-4}$ , dialquilguanidino  $C_{1-4}$ , amidino, alquilamidino  $C_{1-4}$ , dialquilamidino  $C_{1-4}$ , alquilamino  $C_{1-5}$ , dialquilamino  $C_{1-5}$ , e hidroxilo;  
arilo  $C_{6-12}$  o arilo  $C_{6-12}$  sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:  
halógeno, amino, guanidino, alquilguanidino  $C_{1-4}$ , dialquilguanidino  $C_{1-4}$ , amidino, alquilamidino  $C_{1-4}$ ,  
dialquilamidino  $C_{1-4}$ , alquilamino  $C_{1-5}$ , dialquilamino  $C_{1-5}$ , e hidroxilo;  
40 alcoxi  $C_{1-6}$ ;  
heterocicliclialquilo  $C_{6-13}$ , que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o heterocicliclialquilo  $C_{6-13}$  sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , ciano, e hidroxilo; y arilalquilo  $C_{7-13}$  o arilalquilo  $C_{7-13}$  sustituido que tiene uno o más sustituyentes  
45 seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino  $C_{1-4}$ , halógeno, perfluoroalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo; y  
 $R_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en:

hidrógeno;

alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, guanidino, alquilguanidino C<sub>1-4</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>, amidino, alquilamidino C<sub>1-4</sub>, dialquilamidino C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-5</sub>, dialquilamino C<sub>1-5</sub>, e hidroxilo;

alquenilo C<sub>2-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, guanidino, alquilguanidino C<sub>1-4</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>, amidino, alquilamidino C<sub>1-4</sub>, dialquilamidino C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-5</sub>, dialquilamino C<sub>1-5</sub>, e hidroxilo;

arilo C<sub>6-12</sub> o arilo C<sub>6-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, amino, guanidino, alquilguanidino C<sub>1-4</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>, amidino, alquilamidino C<sub>1-4</sub>, dialquilamidino C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-5</sub>, dialquilamino C<sub>1-5</sub>, e hidroxilo; alcoxi C<sub>1-6</sub>;

heterociclilalquilo C<sub>6-13</sub>, que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o heterociclilalquilo C<sub>6-13</sub> sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano, e hidroxilo; y arilalquilo C<sub>7-13</sub> o arilalquilo C<sub>7-13</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo.

En determinadas realizaciones, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> de compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

aminoalquilo C<sub>2-5</sub>; guanidinoalquilo C<sub>2-5</sub>; alquilguanidino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>2-5</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>2-5</sub>; amidino-alquilo C<sub>2-5</sub>; alquilamidino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>2-5</sub>; dialquilamidino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>2-5</sub>; alcoxi C<sub>1-3</sub>;

alquilo C<sub>1-12</sub>; arilo C<sub>6-12</sub>; arilalquilo C<sub>6-12</sub>; alquenilo C<sub>2-12</sub>;

fenilo o fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

naftilo o naftilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, e hidroxilo;

bencilo o bencilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

bisfenilmetilo o bisfenilmetilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

piridilo o piridilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

piridilalquilo C<sub>1-4</sub>, o piridilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

pirimidilalquilo C<sub>1-4</sub>, o pirimidilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

triazin-2-il-alquilo C<sub>1-4</sub>, o triazin-2-ilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

imidazolilalquilo C<sub>1-4</sub> o imidazolilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

N-amidinopiperazinil-N-alquilo C<sub>0-4</sub>, N-amidinopiperidinil-alquilo C<sub>1-4</sub>; y

4-aminociclohexil-alquilo C<sub>0-2</sub>; y

R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

hidrógeno; aminoalquilo C<sub>2-5</sub>; guanidinoalquilo C<sub>2-5</sub>; alquilguanidino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>2-5</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>2-5</sub>; amidino-alquilo C<sub>2-5</sub>; alquilamidino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>2-5</sub>; dialquilamidino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>2-5</sub>; alcoxi C<sub>1-3</sub>;

alquilo C<sub>1-12</sub>; arilo C<sub>6-12</sub>; arilalquilo C<sub>6-12</sub>; alquenilo C<sub>2-12</sub>;

fenilo o fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;

naftilo o naftilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, e hidroxilo;

bencilo o bencilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,

alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;  
 bisfenilmetilo o bisfenilmetilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;  
 5 piridilo o piridilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;  
 piridilalquilo C<sub>1-4</sub>, o piridilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;  
 10 pirimidilalquilo C<sub>1-4</sub>, o pirimidilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;  
 triazin-2-il-alquilo C<sub>1-4</sub>, o triazin-2-ilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;  
 15 imidazolilalquilo C<sub>1-4</sub> o imidazolilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;  
 20 N-amidinopiperazinil-N-alquilo C<sub>0-4</sub>, N-amidinopiperidinil-alquilo C<sub>1-4</sub>; y 4-aminociclohexil-alquilo C<sub>0-2</sub>.

En determinadas realizaciones, R<sub>1</sub> de compuestos de Fórmula (I) puede ser benzotriazolilo o benzotriazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, carboximetilo, morfolinilcarbonilmetilo, metilpiperazinil-carbonilmetilo, alquilaminocarbonilmetilo C<sub>1-7</sub>, dialquilaminocarbonilmetilo C<sub>1-4</sub>, metoxietilaminocarbonilmetilo, aminocarbonilmetilo, y piridinilmetil-aminocarbonilmetilo, pero sin limitarse a ese. Los ejemplos específicos de R<sub>1</sub> incluyen 1-metil-1H-benzotriazolilo, 2-metil-2H-benzotriazolilo, 1-etoxicarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-hidroxycarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-morfolinil-N-carbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-N-metilpiperazinil-N-carbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-aminocarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-metilaminocarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, y 1-piridinilmetilaminocarbonilmetil-1H-benzotriazolilo.

En determinadas realizaciones, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> de compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

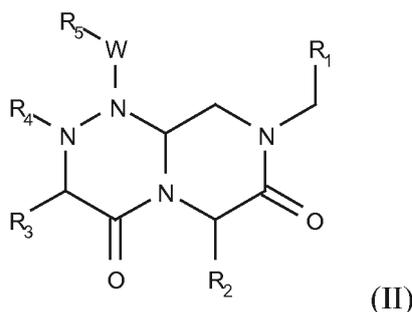
alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: acilo, carboxi, alquiltio, y fenilsulfonilo;  
 alquenilo C<sub>2-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, carboxi, alquiltio, y fenilsulfonilo;  
 35 arilo C<sub>6-12</sub> sustituido, sustituido con amidosulfonato;  
 arilalquilo C<sub>1-4</sub> o arilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-acilo C<sub>1-6</sub>, morforlinilalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxi, (alquil)(arilalquil)amino, heterociclilo, acilo, amidosulfonato, aminocarbonilo, alquilsulfonato, alquilsulfonilo, alquiltio, ariltio, fenilsulfonato, fenilsulfonilo, morforlinilalcoxi C<sub>1-3</sub>, N-formamidilo, y pirrolidonilo; heterociclilo o heterociclilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo;  
 45 heterociclilalquilo C<sub>1-4</sub> o heterociclilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-acilo C<sub>1-6</sub>, morforlinilalquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo, arilo, heterociclilo, acilo, fenilsulfonilo, cicloalquilalquilo, aciloxialquilo, aminocarbonilo y alquilformamidilo C<sub>1-4</sub>;  
 cicloalquilo o cicloalquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo; y  
 cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo; y  
 55 R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

hidrógeno;  
 alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: acilo, carboxi, alquiltio, y fenilsulfonilo;  
 alquenilo C<sub>2-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, carboxi, alquiltio, y fenilsulfonilo;  
 60 arilo C<sub>6-12</sub> sustituido, sustituido con amidosulfonato;  
 arilalquilo C<sub>1-4</sub> o arilalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>,

5 cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, hidroxilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-acilo C<sub>1-6</sub>, morforlinilalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxi, (alquil)(arilalquil)amino, heterociclilo, acilo, amidosulfonato, aminocarbonilo, alquilsulfonato, alquilsulfonilo, alquiltio, ariltio, fenilsulfonato, fenilsulfonilo, morforlinilalcoxi C<sub>1-3</sub>, N-formamidilo, y pirrolidono; heterociclilo o heterociclilo sustituido que  
 10 tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, hidroxilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-acilo C<sub>1-6</sub>, morforlinilalquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo, arilo, heterociclilo, acilo, fenilsulfonilo, cicloalquilalquilo, aciloxialquilo, aminocarbonilo y alquilformamidilo C<sub>1-4</sub>;  
 15 cicloalquilo o cicloalquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo; y cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo.

20 En una determinada realización de los compuestos descritos en el párrafo anterior, arilalquilo C<sub>1-4</sub> es bencilo, bisfenilmetilo, naftilmetilo o 3,3-bisfenilpropilo; y heterociclilalquilo C<sub>1-4</sub> es benzotriazolilalquilo C<sub>1-4</sub>, benzopirazolilalquilo C<sub>1-4</sub>, indazolilalquilo C<sub>1-4</sub>, isoquinolilalquilo C<sub>1-4</sub>, benzotiazolilalquilo C<sub>1-4</sub>, quinolinilalquilo C<sub>1-4</sub>, imidazolilalquilo C<sub>1-4</sub>, tienilalquilo C<sub>1-4</sub>, tetrahidrofuranilalquilo C<sub>1-4</sub>, piridinilalquilo C<sub>1-4</sub>, bencimidazolilalquilo C<sub>1-4</sub>, o indolilalquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización donde E es CHR<sub>3</sub>, el compuesto mimético de código inverso tiene una estructura de Fórmula (II):



25 en la que W es -(C=O)NH-, -(C=O)O-, -(C=O)S-, -S(O)<sub>2</sub>- o un enlace; y cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es igual o diferente y es independientemente un resto de cadena lateral de amino o un derivado de cadena lateral de aminoácido.

30 En determinadas realizaciones, R<sub>1</sub> de compuestos de Fórmula (II) es benzotriazolilo o benzotriazolilo sustituido y puede ser benzotriazolilo o benzotriazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-7</sub>, carboxialquilo, alquil C<sub>1-2</sub>-heterociclilcarbonilalquilo, y aminocarbonilo;

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

35 alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, guanidino, alquilguanidino C<sub>1-4</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>, amidino, alquilamidino C<sub>1-4</sub>, dialquilamidino C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-5</sub>, dialquilamino C<sub>1-5</sub>, e hidroxilo;  
 alqueno C<sub>2-12</sub> o alqueno C<sub>2-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, guanidino, alquilguanidino C<sub>1-4</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>, amidino, alquilamidino C<sub>1-4</sub>, dialquilamidino C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-5</sub>, dialquilamino C<sub>1-5</sub>, e hidroxilo;  
 40 arilo C<sub>6-12</sub> o arilo C<sub>6-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, amino, guanidino, alquilguanidino C<sub>1-4</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>, amidino, alquilamidino C<sub>1-4</sub>, dialquilamidino C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-5</sub>, dialquilamino C<sub>1-5</sub>, e hidroxilo;  
 alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 heterociclilalquilo C<sub>6-13</sub>, que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o heterociclilalquilo C<sub>6-13</sub> sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o  
 45 azufre y tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano, e hidroxilo; y arilalquilo C<sub>7-13</sub> o arilalquilo C<sub>7-13</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo, hidroxilo, fosfato, dimetilaminoacetato, dimetilaminoalquilcarbamato, y dietilfosfono-acetamido; y

R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

hidrógeno;

alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, guanidino, alquilguanidino C<sub>1-4</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>, amidino, alquilamidino C<sub>1-4</sub>, dialquilamidino C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-5</sub>, dialquilamino C<sub>1-5</sub>, e hidroxilo;

alquenilo C<sub>2-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, guanidino, alquilguanidino C<sub>1-4</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>, amidino, alquilamidino C<sub>1-4</sub>, dialquilamidino C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-5</sub>, dialquilamino C<sub>1-5</sub>, e hidroxilo;

arilo C<sub>6-12</sub> o arilo C<sub>6-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, amino, guanidino, alquilguanidino C<sub>1-4</sub>, dialquilguanidino C<sub>1-4</sub>, amidino, alquilamidino C<sub>1-4</sub>, dialquilamidino C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-5</sub>, dialquilamino C<sub>1-5</sub>, e hidroxilo;

alcoxi C<sub>1-6</sub>;

heterociclilalquilo C<sub>6-13</sub>, que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o heterociclilalquilo C<sub>6-13</sub> sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano, e hidroxilo; y arilalquilo C<sub>7-13</sub> o arilalquilo C<sub>7-13</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, amidino, guanidino, hidrazino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, halógeno, perfluoralquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, nitro, carboxi, ciano, sulfurilo e hidroxilo.

En una determinada realización de los compuestos descritos en el párrafo anterior, R<sub>1</sub> de compuestos de Fórmula (II) es benzotriazolilo o benzotriazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, carboximetilo, morfolinilcarbonilmetilo, metilpiperazinil-carbonilmetilo, alquilaminocarbonilmetilo C<sub>1-7</sub>, dialquilaminocarbonilmetilo C<sub>1-4</sub>, metoxietilaminocarbonilmetilo, aminocarbonilmetilo, y piridinilmetilaminocarbonilmetilo y los ejemplos específicos de R<sub>1</sub> incluyen, pero sin limitarse a estos, 1-metil-1H-benzotriazolilo, 2-metil-2H-benzotriazolilo, 1-etoxicarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-hidroxycarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-morfolinil-N-carbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-N-metilpiperazinil-N-carbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-aminocarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-metilaminocarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, y 1-piridinilmetilaminocarbonilmetil-1H-benzotriazolilo;

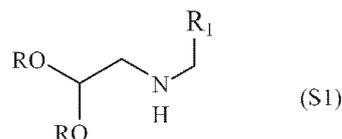
En una determinada realización de los compuestos descritos en el párrafo anterior, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, arilalquilo C<sub>7-12</sub>, heterociclilalquilo C<sub>6-11</sub>, hidroxibencilo, o bencilo sustituido que tiene sustituyentes seleccionados entre fosfato, dimetilaminoacetato, (2-dimetilamino-etil)-carbamato, y dietil-fosfonoacetamido;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-12</sub>; y

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-12</sub>, arilalquilo C<sub>7-12</sub>, o alquenilo C<sub>2-12</sub>.

Estos compuestos pueden prepararse utilizando moléculas de componente de material de partida adecuadas (en lo sucesivo denominados "piezas de componente"). En resumen, en la síntesis de estructuras miméticas de código inverso que tienen la Fórmula (I), las estructuras miméticas de código inverso de Fórmula (I) pueden prepararse mediante acoplamiento secuencial de las piezas de componente individuales tanto por etapas en solución o por síntesis de fase sólida como se realiza habitualmente en síntesis de péptidos en fase sólida, seguido de ciclación para producir las estructuras miméticas de código inverso de las descritas en el presente documento. Como alternativa, la primera y segunda piezas de componente se acoplan para formar un intermedio primero-segundo combinado, si es necesario, las tercera y/o cuarta piezas de componente se acoplan para formar un intermedio de tercero-cuarto combinado (o, si está disponible en el mercado, puede usarse un solo tercer intermedio), el intermedio primero-segundo combinado y el intermedio tercero-cuarto (o tercer intermedio) se acoplan después para proporcionar un intermedio primero-segundo-tercero-cuarto (o un intermedio primero-segundo-tercero) que se cicla para producir las estructuras miméticas de código inverso descritas en el presente documento.

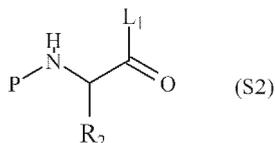
En la Figura 1 se ilustran piezas de componente específicas y el montaje de las mismas para preparar compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, una "primera pieza de componente" puede tener la siguiente fórmula S1:



en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, y R es un grupo protector adecuado para su uso en la síntesis de péptidos, donde este grupo protector puede unirse a un soporte polimérico para posibilitar la síntesis en fase sólida. Los grupos R adecuados incluyen grupos alquilo y, en una realización preferida, R es un grupo metilo. En la figura 1, uno de los grupos R es un soporte polimérico (sólido), indicado por "Pol" en la Figura. Tales primeras piezas de componente pueden sintetizarse fácilmente mediante aminación reductora de H<sub>2</sub>N-C-R<sub>1</sub> con CH(OR)<sub>2</sub>-CHO, o mediante una reacción de desplazamiento entre H<sub>2</sub>N-C-R<sub>1</sub> y CH(OR)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-LG (en el que LG se refiere a un grupo

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

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

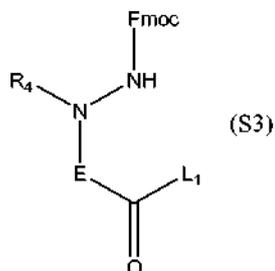


5 donde P es un grupo protector de amino adecuado para su uso en una síntesis de péptidos, L<sub>1</sub> es hidroxilo o un grupo de activación de carboxilo, y R<sub>2</sub> es como se ha definido anteriormente. Los grupos protectores preferidos incluyen t-butil dimetilsililo (TBDMS), t-butiloxycarbonilo (BOC), metiloxycarbonilo (MOC), 9H-fluorenilmetiloxycarbonilo (FMOC), y aliloxycarbonilo (Alloc). Los aminoácidos N-protectados están disponibles en el mercado; por ejemplo, los aminoácidos de FMOC están disponibles de una diversidad de fuentes. Para que la segunda pieza de componente sea reactiva con la primera pieza de componente, L<sub>1</sub> es un grupo de activación de carboxilo, y la conversión de grupos carboxilo en grupos de carboxilo activado puede conseguirse fácilmente por procedimientos conocidos en la técnica para la activación de grupos carboxilo. Los grupos de ácido carboxílico activados adecuados incluyen haluros de ácido donde L<sub>1</sub> es un haluro, tal como cloruro o bromuro, anhídridos de ácido donde L<sub>1</sub> es un grupo acilo, tal como acetilo, ésteres reactivos, tales como ésteres de N-hidroxisuccinimida y ésteres de pentafluorofenilo, y otros intermedios activados, tales como el intermedio activo formado en una reacción de acoplamiento usando una carbodiimida, tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC).

Por consiguiente, los aminoácidos N-protectados disponibles en el mercado pueden convertirse en formas activadas carboxílicas por medios conocidos para un experto en la materia.

En el caso del derivado de azido de un aminoácido que sirve como la segunda pieza de componente, tales compuestos pueden prepararse a partir del aminoácido correspondiente mediante la reacción desvelada por Zaloom y col. (J. Org. Chem. 46:5173-76, 1981).

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



25 en la que R<sub>4</sub>, E, y L<sub>1</sub> son como se han definido anteriormente. Las terceras piezas de componente adecuadas están disponibles en el mercado de una diversidad de fuentes o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos en química orgánica.

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

30 Por tanto, como se ha ilustrado anteriormente, los compuestos miméticos de código inverso de Fórmula (I) pueden sintetizarse haciendo reaccionar una primera pieza de componente con una segunda pieza de componente para producir un intermedio combinado primero-segundo, seguido de hacer reaccionar el intermedio combinado primero-segundo con unas terceras piezas de componente secuencialmente para proporcionar un intermedio combinado primero-segundo-tercero-cuarto, y después ciclando este intermedio para producir la estructura mimética de código inverso.

La síntesis de piezas de componente representativas de los aspectos descritos en el presente documento se describen en los ejemplos de Preparación.

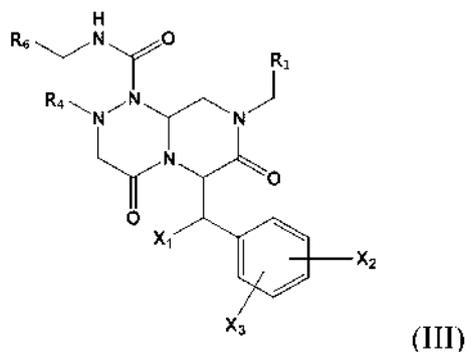
35 Las estructuras miméticas de código inverso de las Fórmulas (I) y (II) pueden fabricarse por técnicas análogas a las síntesis de componente modulares desveladas anteriormente, pero con modificaciones adecuadas a las piezas de componente.

40 Las estructuras miméticas de código inverso descritas en el presente documento son útiles como agentes bioactivos, tales como agentes de diagnóstico, profilácticos y terapéuticos. Por ejemplo, las estructuras miméticas de código inverso descritas en el presente documento pueden usarse para modular péptidos relacionados con un factor de transcripción de señalización celular en un animal de sangre caliente, mediante un procedimiento que comprende

administrar al animal, una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I).

Adicionalmente, las estructuras miméticas de código inverso descritas en el presente documento también pueden ser eficaces para inhibir la unión de péptido a dominios de PTB en un animal de sangre caliente; para modular el receptor acoplado a proteína G (GPCR) y el canal iónico en un animal de sangre caliente; para modular citocinas en un animal de sangre caliente.

Se ha descubierto que los compuestos de la Fórmula (I), especialmente compuestos de Fórmula (III) son eficaces para inhibir o tratar trastornos modulados por la ruta de señalización de Wnt, tales como cáncer.



La Fórmula (III) se ha mostrado anteriormente, en la que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>6</sub> es igual o diferente y es independientemente un resto de cadena lateral de aminoácido o un derivado de cadena lateral de amino. X<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, hidroxilo, o halógeno, y X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> puede ser independientemente hidrógeno, hidroxilo, o cualquiera de los grupos que puedan hacer al compuesto un profármaco, tal como fosfato, carboxilato, carbamato y amina sustituida.

En determinadas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (III), R<sub>1</sub> es benzotriazolilo o benzotriazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-7</sub>, carboxialquilo, alquil C<sub>1-2</sub>-heterociclicarbonilalquilo, y aminocarbonilo; R<sub>6</sub> es arilo C<sub>6-12</sub> o arilo C<sub>6-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno; hidroxilo; ciano; alquilo C<sub>1-6</sub>; y alcoxi C<sub>1-6</sub>; o heterociclilo C<sub>5-12</sub> o heterociclilo C<sub>5-12</sub> sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>; R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o perfluoroalquilo C<sub>1-6</sub>; X<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; y cada uno de X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, hidroxilo, fosfato, dimetilaminoacetato, (2-dimetilamino-etil)-carbamato, dietil-fosfono-acetamido o halógeno.

En una determinada realización de los compuestos descritos en el párrafo anterior, R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en benzotriazolilo o benzotriazolilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, carboximetilo, morfolinilcarbonilmetilo, metilpiperazinil-carbonilmetilo, alquilaminocarbonilmetilo C<sub>1-7</sub>, dialquilaminocarbonilmetilo C<sub>1-4</sub>, metoxietilaminocarbonilmetilo, aminocarbonilmetilo, y piridinilmetil-aminocarbonilmetilo, y los ejemplos de R<sub>1</sub> incluyen, pero sin limitarse a estos, 1-metil-1H-benzotriazolilo, 2-metil-2H-benzotriazolilo, 1-etoxicarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-hidroxicarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-morfolinil-N-carbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-N-metilpiperazinil-N-carbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-aminocarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, 1-metilaminocarbonilmetil-1H-benzotriazolilo, y 1-piridinilmetilaminocarbonilmetil-1H-benzotriazolilo; y R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub> o alilo; y R<sub>6</sub> es fenilo o fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub> halosustituido; o piridilo o piridilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>.

En otro aspecto descrito en el presente documento, se desvelan profármacos obtenidos a partir de compuestos que tienen la Fórmula general (I). Los profármacos aumentan generalmente la solubilidad acuosa y por tanto la biodisponibilidad de compuestos que tienen la Fórmula general (I). En determinadas realizaciones, los profármacos descritos en el presente documento tienen la siguiente Fórmula general (IV):



en la que uno de R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, y X<sub>3</sub> está unido a R<sub>7</sub> mediante Y, en el que:

Y es un oxígeno, azufre, o nitrógeno en R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, o R<sub>6</sub>, o un oxígeno X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, o X<sub>3</sub>; y R<sub>7</sub> es hidroxialquilo, glicosilo, fosforiloximetiloxicarbonilo, piperidin carbonilo sustituido o sin sustituir, o una sal del mismo; o Y-R<sub>7</sub> es un resto de aminoácido, una combinación de restos de aminoácido, fosfato, hemimalato, hemisuccinato, dimetilaminoalquilcarbamato, dimetilaminoacetato, o una sal del mismo; y cuando no están

unidos a R<sub>7</sub>; R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, y X<sub>3</sub> se definen según están en la Fórmula (III).

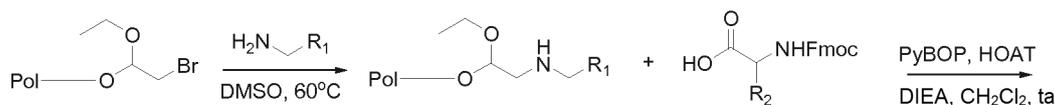
En otro aspecto descrito en el presente documento, se desvelan bibliotecas que contienen estructuras miméticas de código inverso del presente texto. Una vez ensambladas, las bibliotecas descritas en el presente documento pueden cribarse para identificar miembros individuales que tengan bioactividad. Tal cribado de las bibliotecas para miembros bioactivos puede implicar; por ejemplo, evaluar la actividad de unión de los miembros de la biblioteca o evaluar el efecto que tienen los miembros de la biblioteca en un ensayo funcional. El cribado se completa normalmente poniendo en contacto los miembros de la biblioteca (o un subconjunto de miembros de biblioteca) con una diana de interés, tal como, por ejemplo, un anticuerpo, una enzima, un receptor o una línea celular. Los miembros de la biblioteca que son capaces de interactuar con la diana de interés se denominan "miembros de biblioteca bioactivos" o "miméticos bioactivos". Por ejemplo, un mimético bioactivo puede ser un miembro de la biblioteca que sea 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, el cribado de las bibliotecas descritas en el presente documento determina qué miembros de la biblioteca son capaces de interactuar con una o más dianas biológicas de interés. Además, cuando no sucede la interacción, el mimético bioactivo (o miméticos) pueden después identificarse a partir de los miembros de la biblioteca. La identificación de uno solo (o un número limitado) de mimético o miméticos bioactivos a partir de la biblioteca produce estructuras miméticas de código inverso que son en sí mismas biológicamente activas, y por tanto son útiles como agentes de diagnóstico, profilácticos o terapéuticos, y pueden usarse adicionalmente para un avance significativo en la identificación de compuestos líder en estos campos.

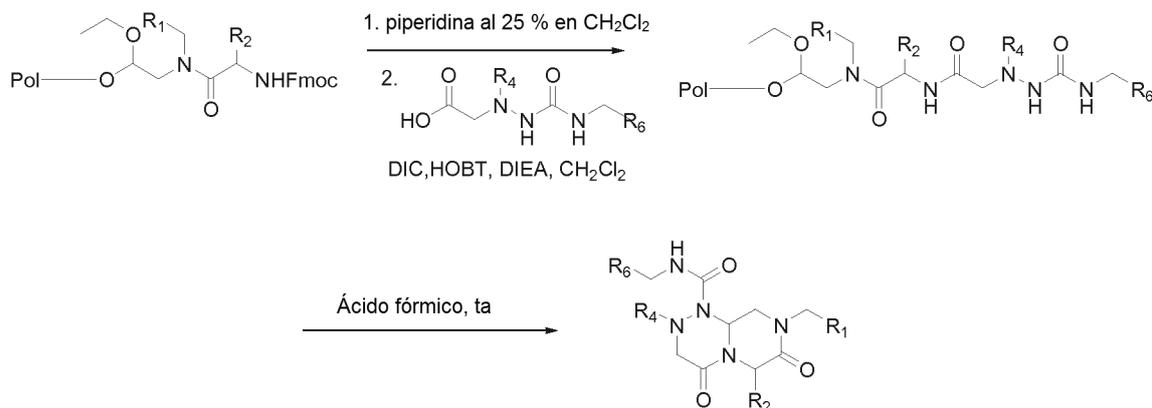
La síntesis de miméticos de péptido de la biblioteca descrita en el presente documento puede completarse usando técnicas de síntesis de péptidos conocidas, en combinación con la primera, segunda y tercera piezas de componente descritas en el presente documento. Más específicamente, cualquier secuencia de aminoácido puede añadirse al terminal N y/o terminal C del mimético de código inverso restringido 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 una unión de alcohol (véase Randolph y col., *J. Am Chem. Soc.* 117:5712-14, 1995).

Además, una combinación de técnicas de síntesis tanto en fase de solución como en fase sólida puede utilizarse para sintetizar los miméticos de péptido del presente texto. Por ejemplo, un soporte sólido puede utilizarse para sintetizar la secuencia de péptido lineal hasta el punto que el código inverso restringido conformacionalmente se añade a la secuencia. Una estructura mimética de código inverso restringida conformacionalmente que se ha sintetizado previamente mediante técnicas de síntesis en solución puede después añadirse como el siguiente "aminoácido" a la síntesis en fase sólida (es decir, el mimético de código inverso restringido conformacionalmente, que tienen tanto un término N como un término C, puede utilizarse como el siguiente aminoácido que debe añadirse al péptido lineal). Tras la incorporación de las estructuras miméticas de código inverso restringidas conformacionalmente en la secuencia, pueden después añadirse aminoácidos adicionales para completar el enlace de péptido al soporte sólido. Como alternativa, las secuencias de péptido lineales protegidas en el término N y el término C pueden sintetizarse en un soporte sólido, retirarse del soporte, y después acoplarse a las estructuras miméticas de código inverso restringidas conformacionalmente en la solución usando técnicas de acoplamiento en solución conocidas.

En un aspecto de este texto, se desvelan procedimientos para construir las bibliotecas. Las técnicas convencionales de química combinatoria (véase, *por ejemplo*, Gallop y col., *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. Se han usado técnicas combinatorias para construir bibliotecas de péptidos derivados de aminoácidos de origen natural. Por ejemplo, tomando 20 mezclas de 20 aminoácidos adecuadamente protegidos y diferentes y acoplando cada una con uno de los 20 aminoácidos, se crea una biblioteca de 400 (es decir, 20<sup>2</sup>) dipéptidos. La repetición del procedimiento siete veces da como resultado la preparación de una biblioteca de péptidos compuesta de aproximadamente 26 mil millones (es decir, 20<sup>8</sup>) octapéptidos.

Específicamente, la síntesis de los miméticos de péptido de la biblioteca del presente texto puede completarse usando técnicas de síntesis de péptidos conocidas, por ejemplo, El Esquema general de biblioteca mimética de código inverso, del modo siguiente:





5 La síntesis de miméticos de péptido de las bibliotecas del presente texto se completó usando un reactor de bloque FlexChem que tiene placas de 96 pocillos por técnicas conocidas. En el Esquema anterior "Pol" representa una resina de bromoacetal (Advanced ChemTech) y más adelante se ilustra un procedimiento detallado.

#### Etapa 1

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

#### 10 Etapa 2

Una solución de Fmoc-NH-CH(R<sub>2</sub>)-COOH disponible en el mercado (4 equiv.), PyBob (4 equiv.), HOAt (4 equiv.), y DIEA (12 equiv.) en DMF se añadió a la resina. Después de agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, la resina se lavó con DMF, MeOH, y después DCM.

#### Etapa 3

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

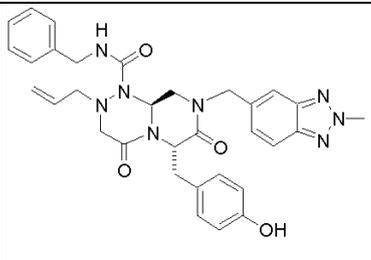
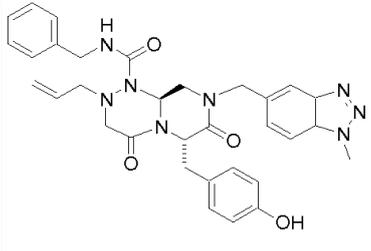
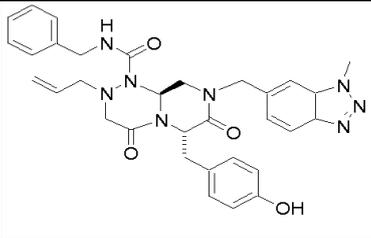
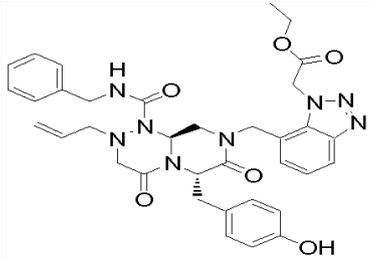
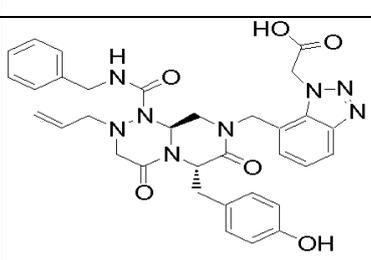
#### 20 Etapa 4

La resina obtenida en la Etapa 3 se trató con ácido fórmico (1,2 ml caca pocillo) durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de retirar la resina por filtración, el filtrado se condensó a presión reducida usando SpeedVac [SAVANT] para dar el producto en bruto en forma de un aceite. El producto se destiló con agua al 50 %/acetonitrilo y después se liofilizó tras congelación.

25 Para generar estas bibliotecas de bloque los ácidos de hidrazina intermedios clave se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Ejemplo de Preparación 1.

La Tabla 2 muestra los compuestos que se prepararon de acuerdo con el presente texto, de los cuales se da una preparación representativa en los Ejemplos de Preparación.

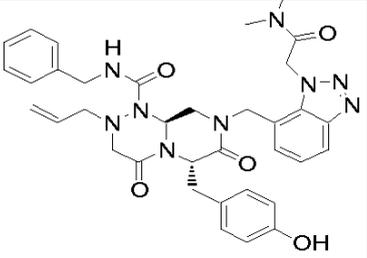
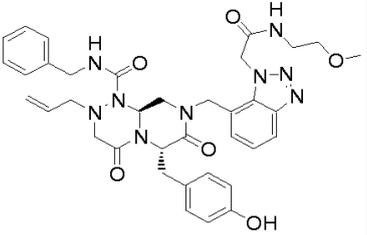
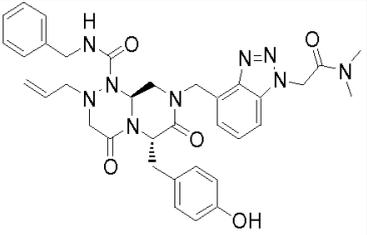
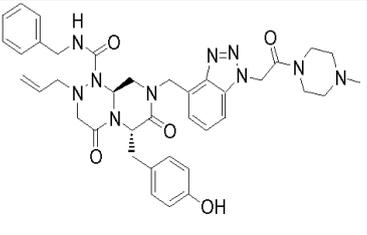
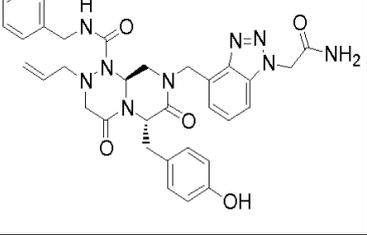
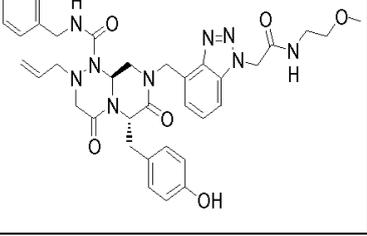
[Tabla 2]

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE CÓDIGO INVERSO			
N.º	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
1		594,66 C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	595
2		594,66 C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	595
3		594,66 C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	595
4		666,73 C <sub>35</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	668
5		638,67 C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	640

(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE CÓDIGO INVERSO			
N.º	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
6		707,78 C37H41N9O6	709
7		720,82 C38H44N10O5	722
8		666,73 C35H38N8O6	668
9		638,67 C33H34N8O6	640
10		707,78 C37H41N9O6	709

(continuación)

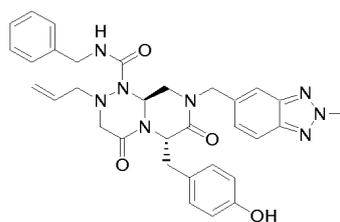
BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE CÓDIGO INVERSO			
N.º	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
11		665,74 C35H39N9O5	667
12		695,77 C36H41N9O6	697
13		665,74 C35H39N9O5	667
14		622,67 C33H34N8O5	624
15		720,82 C38H44N10O5	722
16		637,69 C33H35N9O5	639

(continuación)

BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE CÓDIGO INVERSO			
N.º	Estructura	P.M. Fórmula	M+H
17		695,77 C36H41N9O6	697
18		637,69 C33H35N9O5	639
19		718,61 C32H33N8Na2O7P	720
20		728,81 C39H40N10O5	730
21		651,72 C34H37N9O5	653

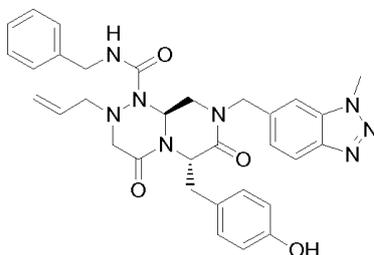
Más adelante hay datos de RMN de algunos de los compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento anterior:

5 **bencilamida del ácido 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(2-metil-2H-benzotriazol-5-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico**



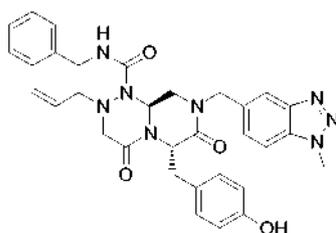
5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,849-7,819 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,629 (s, 1H), 7,376~7,209 (m, 5H), 7,003-6,975 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,712~6,670 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,682~6,654 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 5,698~5,589 (td, *J* = 17,0 Hz, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,438 ~ 5,389 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,364~5,078 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,112-5,078 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,987~4,927 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 4,919~4,869 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,682-4,633 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,497 (s, 3 H), 4,438~4,270 (dc, *J* = 15,0 Hz, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,479~3,261 (m, 7 H)

**bencilamida del ácido 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(3-metil-3H-benzotriazol-5-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico**



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,006-7,978 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,394-7,221 (m, 7 H), 6,951-6,923 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,758-6,718 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,609-6,581 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 5,689-5,555 (td, *J* = 16,7 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,386-5,294 (m, 2 H), 5,152-5,118 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,042-4,988 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,802 (s, 3 H), 4,445~4,266 (m, 6 H), 3,531-3,315 (m, 8 H),

15 **bencilamida del ácido 2-alil-6-(4-hidroxi-bencil)-8-(1-metil-1H-benzotriazol-5-ilmetil)-4,7-dioxo-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxílico**



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,736 (s, 1H), 7,529-7,500 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,404~7,211 (m, 6 H), 7,011~6,983 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,748~6,720 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,675~6,635 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,680~5,547 (td, *J* = 16,6 Hz, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,680~5,547 (m, 2 H), 5,337~4,961 (m, 5H), 4,607~4,558 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,428~4,245 (m, 2 H), 4,295 (s, 3 H), 3,514~3,223 (m, 9 H).

25 Las bibliotecas del presente texto se cribaron para determinar la bioactividad mediante diferentes técnicas y procedimiento. En general, el ensayo de cribado se puede llevar a cabo (1) poniendo el contacto la estructura mimética de una biblioteca con una diana biológica de interés, como un receptor, para permitir que se produzca la unión entre la estructura mimética de la biblioteca y la diana, y (2) detectar el evento de unión mediante un ensayo adecuado, tal como un ensayo calorimétrico divulgado en Lam et al. (Nature 354:82-84, 1991) o Griminski et al. (Biotechnology 12:1008-1011, 1994) (ambas incorporadas al presente documento como referencia). En una realización preferida, los miembros de la biblioteca están en solución, y la diana está inmovilizada en una fase sólida.

30 Como alternativa, la biblioteca puede estar inmovilizada en una fase sólida y se puede sondear poniéndola en contacto con la diana en solución.

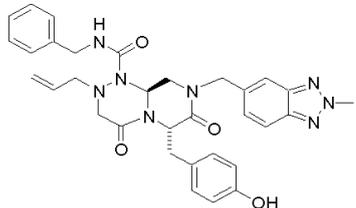
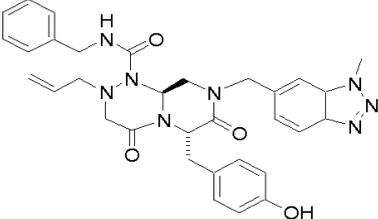
La actividad inhibitoria frente a la señalización Wnt se midió con el indicador TopFlash. El valor de la CI<sub>50</sub> menor significa la mayor actividad de inhibición. Un compuesto se puede clasificar como activo si la CI<sub>50</sub> es 10 mM o inferior. Cuando la CI<sub>50</sub> es 5~10 μM, el compuesto puede ser candidato a sustancia farmacéuticamente activa. Un

compuesto se considera fuerte si la  $CI_{50}$  es 1~5  $\mu M$ , y un compuestos se considera muy fuerte si la  $CI_{50}$  es 1  $\mu M$  o inferior.

La mayoría de los compuestos descritos en el presente documento mostraron una  $CI_{50}$  de 5  $\mu M$  o menor, lo que significa que tienen una fuerte actividad de inhibición contra la señalización de Wnt.

- 5 La Tabla 3 siguiente muestra los compuestos para ensayos de bioactividad seleccionados a partir de la biblioteca del presente texto y los valores de la  $CI_{50}$  de los mismos, que se midieron mediante el ensayo del gen indicador descrito en el Ejemplo 2.

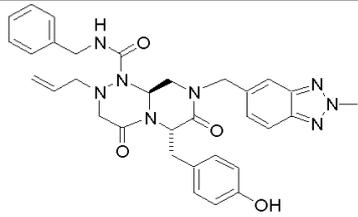
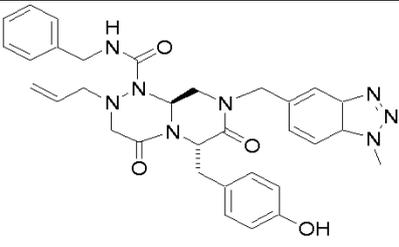
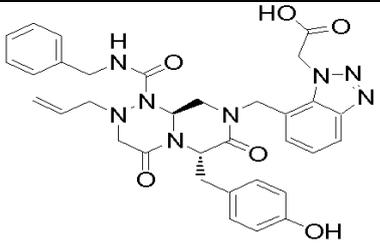
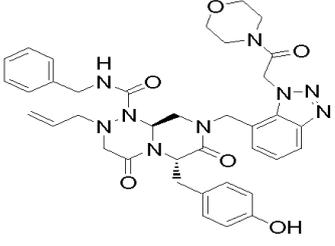
[Tabla 3]

CI <sub>50</sub> (μM) MEDIDA MEDIANTE EL ENSAYO DEL GEN INDICADOR TopFlash DE COMPUESTOS SELECCIONADOS DE LA BIBLIOTECA			
N.º	Estructura	P.M. Fórmula	RGA, CI <sub>50</sub> (μM)
			TopF
1		594,66 C32H34N8O4	1,00 ± 0,25
2		594,66 C32H34N8O4	3,73 ± 0,67

- 10 Se ha descubierto, con respecto a la presente invención, que los compuestos de la Fórmula general (I) tienen una actividad inhibidora de CYP3A4 inferior (mayor  $CI_{50}$ ). Los detalles de la medición de la actividad inhibidora de CYP3A4 se divulgan en el Ejemplo 1. Una actividad inhibidora de CYP3A4 menor significa que los compuestos descritos en el presente documento son más farmacológicamente favorables en términos de reacciones adversas.

- 15 La Tabla 4 siguiente muestra los compuestos para ensayos de bioactividad seleccionados a partir de la biblioteca del presente texto y los valores de la  $CI_{50}$  de los mismos, que se midieron mediante el cribado de la actividad inhibidora P450 CYP3A4 tal como se describe en el Ejemplo 1.

[Tabla 4]

CI50 (μM) MEDIDA MEDIANTE EL CRIBADO DE LA ACTIVIDAD INHIBIDORA P450 CYP3A4 DE COMPUESTOS SELECCIONADOS DE LA BIBLIOTECA			
N.º	Estructura	P.M.	inhibición de CYP3A4, IC50 (mM) ensayo fluorescente
		Fórmula	
1		594,66 C32H34N8O4	19,2
2		594,66 C32H34N8O4	18,8
3		638,67 C33H34N8O6	>50
4		707,78 C37H41N9O6	6,23

(continuación)

IC50 (μM) MEDIDA MEDIANTE EL CRIBADO DE LA ACTIVIDAD INHIBIDORA P450 CYP3A4 DE COMPUESTOS SELECCIONADOS DE LA BIBLIOTECA			
N.º	Estructura	P.M.  Fórmula	inhibición de CYP3A4, IC50 (mM) ensayo fluorescente
5		666,73 C35H38N8O6	7,40
6		638,67 C33H34N8O6	>50
7		665,74 C35H39N9O5	41,10
8		695,77 C36H41N9O6	46,90
9		665,74 C35H39N9O5	38,00

(continuación)

IC50 (µM) MEDIDA MEDIANTE EL CRIBADO DE LA ACTIVIDAD INHIBIDORA P450 CYP3A4 DE COMPUESTOS SELECCIONADOS DE LA BIBLIOTECA			
N.º	Estructura	P.M.  Fórmula	inhibición de CYP3A4, IC50 (mM) ensayo fluorescente
10		637,69 C33H35N9O5	12,20
11		695,77 C36H41N9O6	37,80
12		637,69 C33H35N9O5	33,20
13		651,72 C34H37N9O5	32,40

El presente texto también está relacionado con procedimientos para prevenir o tratar una leucemia mieloide aguda que comprende administrar al sujeto el compuesto que tiene la Fórmula (I) anterior.

5 En un aspecto, el presente texto proporciona compuestos que inhiben la formación de un complejo de  $\beta$ -catenina, unión de p300 y TCF a la proteína c-Myc y la formación de un complejo de  $\beta$ -catenina, unión de p300 y TCF al promotor de survivina.

En otro aspecto, el presente texto proporciona compuestos, en particular los que tienen la Fórmula (II), que controla la proteína c-Myc.

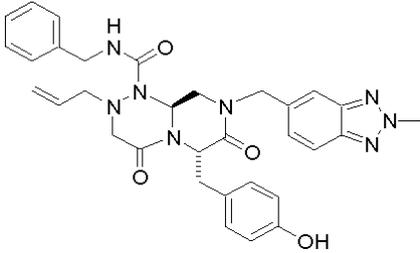
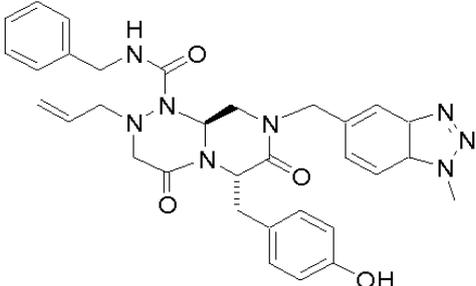
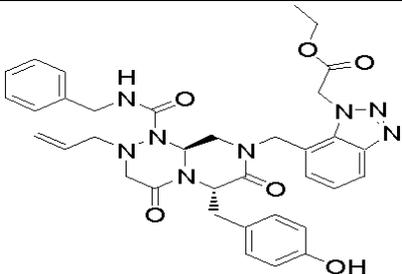
Se ha descubierto, con respecto a la presente invención, que los compuestos de la Fórmula general (I) afectan la proliferación celular e inhiben el crecimiento de células cancerosas AML, tal como se describe en el Ejemplo 3.

- 5 IG50 de MV-4-11 muestra una actividad de inhibición del crecimiento celular frente a las células cancerosas AML. El valor de la IG50 menor significa la mayor actividad de inhibición. Un compuesto se puede clasificar como activo si la GI50 es 10 mM o inferior. Cuando la GI50 es 5~10  $\mu$ M, el compuesto puede ser candidato a sustancia farmacéuticamente activa. Un compuesto se considera fuerte si la GI50 es 1~5  $\mu$ M, y un compuestos se considera muy fuerte si la GI50 es 1  $\mu$ M o inferior.

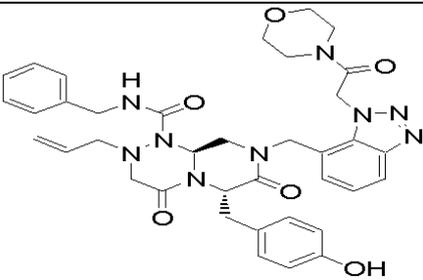
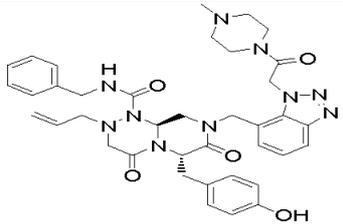
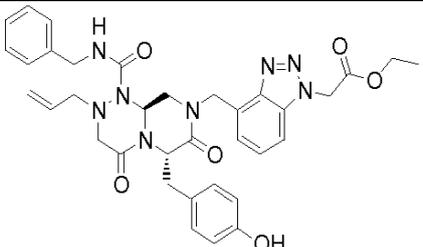
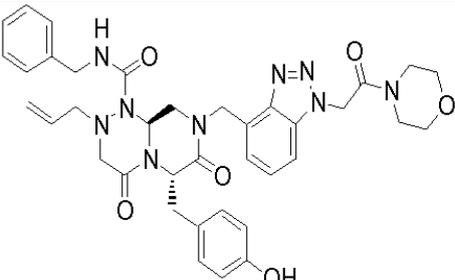
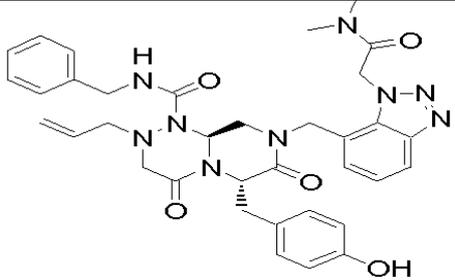
La mayoría de los compuestos descritos en el presente documento mostraron una GI50 de 5  $\mu$ M o menor, lo que significa que tienen una fuerte actividad de inhibición contra las células cancerosas AML.

- 10 La Tabla 5 siguiente muestra los compuestos para ensayos de bioactividad seleccionados a partir de la biblioteca del presente texto y los valores de la GI50 de los mismos, que se midieron mediante el ensayo de inhibición del crecimiento celular) tal como se describe en el Ejemplo 3.

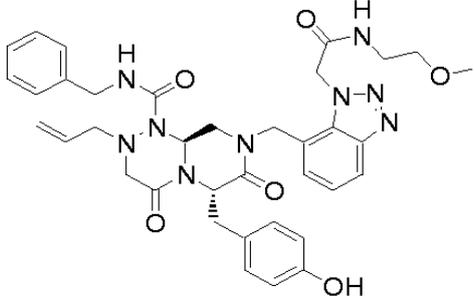
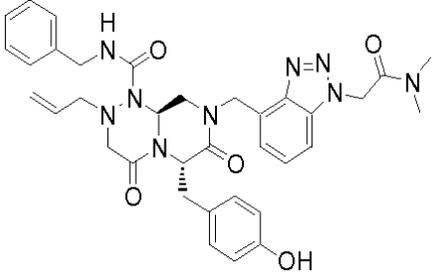
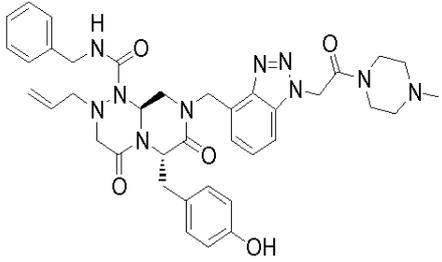
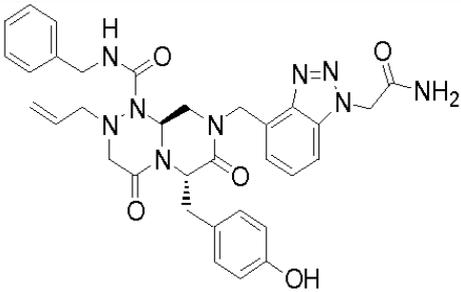
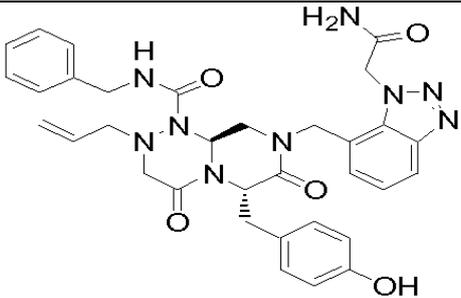
[Tabla 5]

ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR (GI50) EN CÉLULAS CANCEROSAS AML DE COMPUESTOS DE LA BIBLIOTECA SELECCIONADOS		
N.º	Estructura	MV-4-11, GI50 (mM)
1		0,26
2		1,45
3		0,71

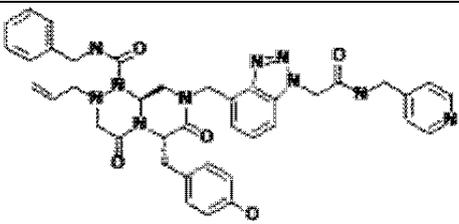
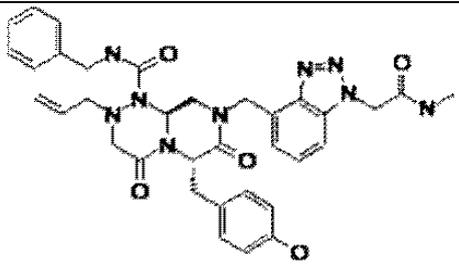
(continuación)

ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR (GI50) EN CÉLULAS CANCEROSAS AML DE COMPUESTOS DE LA BIBLIOTECA SELECCIONADOS		
N.º	Estructura	MV-4-11, GI50 (mM)
4		0,93
5		2,97
6		0,65
7		0,37
8		1,92

(continuación)

ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR (GI50) EN CÉLULAS CANCEROSAS AML DE COMPUESTOS DE LA BIBLIOTECA SELECCIONADOS		
N.º	Estructura	MV-4-11, GI50 (mM)
9		1,85
10		0,5
11		0,19
12		0,56
13		3,27

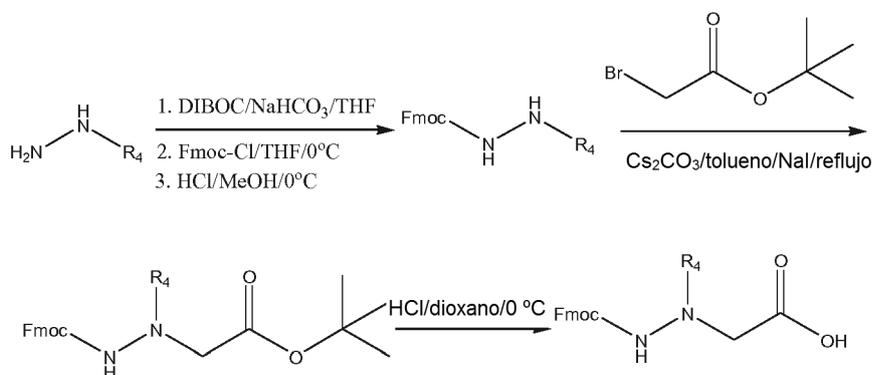
(continuación)

ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR (GI50) EN CÉLULAS CANCEROSAS AML DE COMPUESTOS DE LA BIBLIOTECA SELECCIONADOS		
N.º	Estructura	MV-4-11, GI50 (mM)
14		0,6
15		0,18

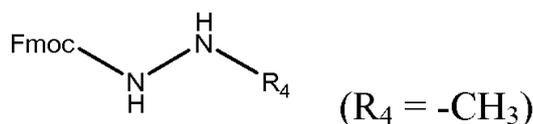
Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los compuestos, y el uso descrito en el presente documento.

### Ejemplo de preparación 1

Preparación de ácido (*N*-Fmoc-*N'*-R<sub>4</sub>-hidrazino)-acético



(1) Preparación de *N*-Fmoc-*N'*-metil hidrazina

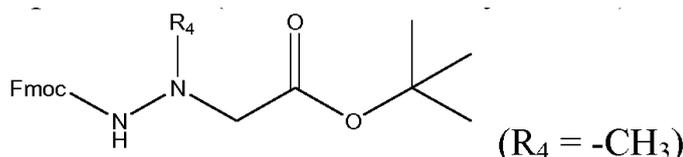


10 Un matraz de fondo redondo de dos bocas y 2 l se equipó con un tapón de vidrio y un tubo de calcio. Una solución de R<sub>4</sub>-hidrazina (20 g, 139 mmol, donde R<sub>4</sub> es metilo) en THF (300 ml) se añadió, y se añadió una solución de DiBoc (33 g, 153 mmol) en THF. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml) mediante un embudo de adición durante 2 horas con agitación vigorosa. Después de 6 horas, se añadió lentamente una solución de Fmoc-Cl (39 g, 153 mmol) en THF. La suspensión resultante se agitó durante 6 horas a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (AE, 500 ml) y la capa orgánica se conservó. La solución se secó con sulfato sódico y se evaporó al vacío. La siguiente etapa tuvo lugar sin purificación.

15 Un matraz de fondo redondo de dos bocas y 1 l se equipó con un tapón de vidrio y un tubo de calcio. Se añadió una solución del producto de la etapa anterior en MeOH (300 ml) y se añadió lentamente HCl conc. (30 ml, 12 N)

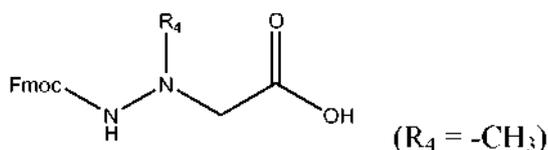
mediante un embudo de adición con agitación magnética en un baño de agua enfriada con hielo y se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo con AE (1000 ml) y la fase orgánica se conservó. La solución se secó con sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante recristalización con n-hexano y AE para dar *N*-Fmoc-*N'*-metil hidrazina (32,2 g, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,90~7,88 (d, *J* = 6 Hz, 2H, ), δ 7,73~7,70 (d, *J* = 9 Hz, 2H, ), 7,44~7,31 (m, 4H), 4,52~4,50 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4,31~4,26 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H).

(2) Preparación de éster t-butílico del ácido (N-Fmoc-*N'*-R<sub>4</sub>-hidrazino)-acético



Un matraz de fondo redondo de dos bocas y 1 l se equipó con un tapón de vidrio y un condensador de reflujo conectado a un tubo de calcio. Se añadió una solución de *N*-Fmoc-*N'*-R<sub>4</sub> hidrazina (20 g, 75 mmol) en tolueno (300 ml). Se añadió lentamente una solución de acetato de t-butilbromo (22 g, 111 mmol) en tolueno (50 ml). Se añadió lentamente Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49 g, 149 mmol). Se añadió muy lentamente NaI (11 g, 74 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 día. La mezcla de producto se filtró y se extrajo con AE (500 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía con una solución de hexano:AE = 2:1 para dar éster t-butílico del ácido (*N*-Fmoc-*N'*-metil-hidrazino)-acético (19,8 g, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,78~7,75 (d, *J* = 9 Hz, 2H, ), δ 7,61 ~7,59 (d, *J* = 6 Hz, 2H, ), 7,43~7,26 (m, 4H), 4,42~4,40 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4,23 (a, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

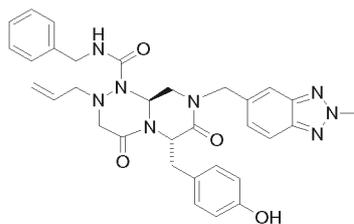
(3) Preparación de ácido (N-Fmoc-*N'*-metil-hidrazino)-acético



Un matraz de fondo redondo de dos bocas y 1 l se equipó con un tapón de vidrio y un condensador de reflujo conectado a un tubo de calcio. Se añadió éster t-butílico del ácido (N-Fmoc-*N'*-R<sub>4</sub>-hidrazino)-acético (20 g, 52 mmol). Se añadió lentamente con agitación vigorosa una solución de HCl (150 ml, solución 4 M en dioxano) en un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 día. La solución se concentró por completo a presión reducida a 40 °C. Se añadió una solución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y la fase acuosa se lavó con éter dietílico (100 ml). Se añadió gota a gota HCl conc. lentamente a 0 °C (pH 2-3). La mezcla se extrajo y la fase orgánica se conservó (500 ml, MC). La solución se secó con sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante recristalización con n-hexano y acetato de etilo para dar ácido (N-Fmoc-*N'*-metil-hidrazino)-acético (12 g, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,38 (s, 1H), 8,56 (a, 1H), 7,89-7,86 (d, *J* = 9 Hz, 2H, ), 7,70-7,67 (d, *J* = 9 Hz, 2H, ), 7,43~7,29 (m, 4H), 4,29~4,27 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4,25~4,20 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

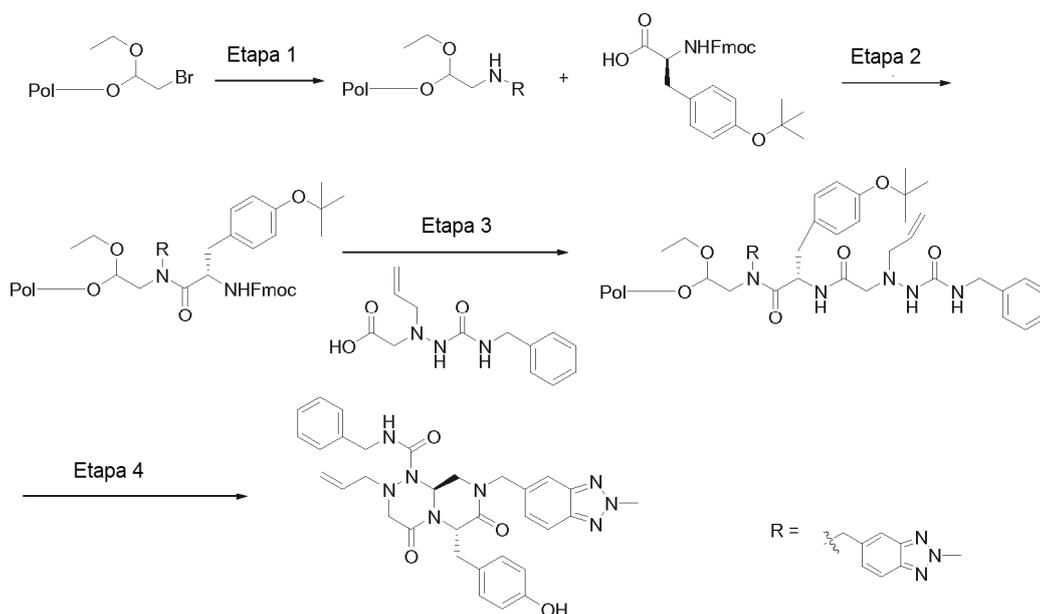
### Ejemplo de preparación 2

Compuesto del título:



Compuesto A

Para preparar el compuesto del título, se realizó el Esquema General de Biblioteca mimética de código inverso que se ha descrito anteriormente en la presente memoria descriptiva mediante el siguiente esquema:



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

**Etapa 1**

5 Una resina de bromoacetal (37 mg, 0,98 mmol/g) y una solución de (2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanamina en DMSO (1,4 ml) se pusieron en un bloque Robbins (FlexChem) que tenía placas de 96 pocillos. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C usando un horno rotatorio [Robbins Scientific] durante 12 horas. La resina se lavó con DMF, MeOH, y después DCM.

**Etapa 2**

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

**Etapa 3**

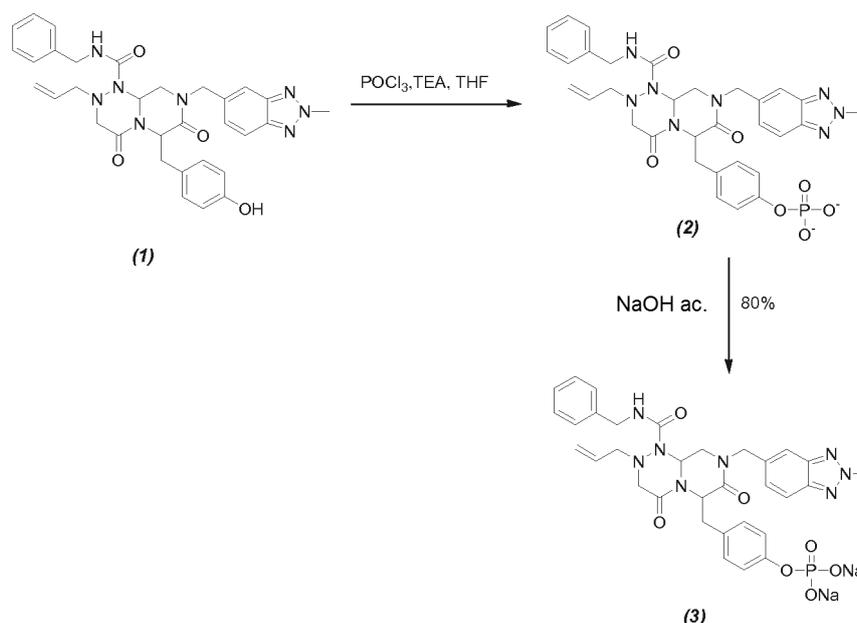
15 A la resina hinchada por DMF antes de la reacción se le añadió piperidina al 25 % en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Esta etapa de desprotección se repitió de nuevo y la resina se lavó con DMF, metanol, y después DCM. Una solución de ácido de hidrazina (4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

**Etapa 4**

20 La resina obtenida en la Etapa 3 se trató con ácido fórmico (1,2 ml caca pocillo) durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de retirar la resina por filtración, el filtrado se condensó a presión reducida usando SpeedVac [SAVANT] para dar el producto en bruto en forma de un aceite. El producto se destiló con agua al 50 %/acetonitrilo y después se liofilizó tras congelación. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,849~7,819 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,629 (s, 1H), 7,376~7,209 (m, 5H), 7,003~6,975 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,712~6,670 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,682~6,654 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,698~5,589 (td, J = 17,0 Hz, J = 10,3 Hz, 1H), 5,438 ~ 5,389 (dd, J = 10,6 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 5,364~5,078 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,112~5,078 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,987~4,927 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,919~4,869 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,682~4,633 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,497 (s, 3 H), 4,438~4,270 (dc, J = 15, Hz, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,479~3,261 (m, 7 H).

**Ejemplo de preparación 3**

30 Preparación de 4-((2-ail-1-(bencilcarbamoi)-8-((2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)-4,7-dioxo-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilfosfato de disodio (3):

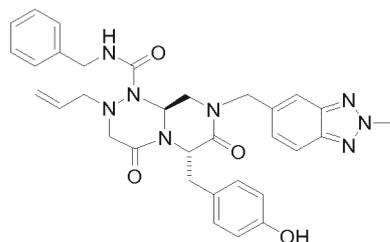


5 A una solución de 2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-8-((2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)-4,7-dioxo-hexahidro-2H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1(6H)-carboxamida (1) (1,0 eq.) en THF (10 ml/mmol) se le añadió  $\text{POCl}_3$  (4,0 eq.) y TEA (3,0 eq.) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió lentamente una solución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se lavó con EtOAc, y después la fase acuosa se acidificó con una solución ac. 1 N de HCl a 0 °C, y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó con EtOAc y *n*-hexano para dar un compuesto intermedio (2) en forma de un sólido de color blanco. El sólido se ajustó con una solución ac. 0,1 N de NaOH a pH 11,0 y se liofilizó para dar el compuesto deseado (3) (80 %).

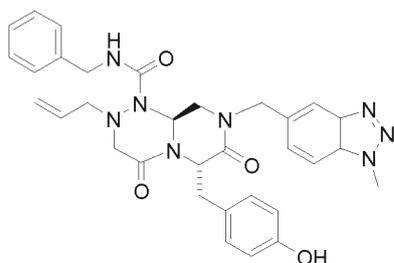
### 10 Ejemplo 1

Cribado de la actividad inhibidora de P450 CYP3A4

Compuestos de ensayo:



Compuesto A



Compuesto B

15 El ensayo se llevó a cabo en un volumen de 200  $\mu\text{l}$  en placas de microtitulación de 96 pocillos usando ADNc expresado de CYP3A4 hepático humano (supersoma, BD Gentest™ n.º 456202). Se usó 7-benciloxi-4-trifluorometil-cumarina (BFC) como sustrato de CYP3A4. Los artículos de ensayo y el sustrato BFC se disolvieron en acetonitrilo al 100 %. El volumen final de acetonitrilo en la mezcla de incubación fue menor del 1% (volumen/volumen). Tampón fosfato de potasio (pH 7,4, concentración final 0,1 M),  $\text{MgCl}_2$  (concentración final 8,3 mM), EDTA (concentración final

1,67 mM), una solución madre de artículo de ensayo, un supersoma CYP3A4 y NADPH (concentración final 0,25 mM) se añadieron a cada pocillo. La reacción se inició mediante la adición de sustrato (BFC, concentración final 30 M) después de una preincubación de 10 min a 37 °C. Después de una incubación de 10 min a 37 °C, la reacción se finalizó mediante la adición de 75 µl de acetonitrilo: 0,5 M base Tris-Base = 4 1 (volumen/volumen). A continuación, la señal fluorescente se midió con un fluorómetro. El metabolito de BFC, 7-hidroxi-4-trifluorometil-cumarina, se midió usando una longitud de onda de excitación de 409 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. La Figura 2 muestra la CI<sub>50</sub> de los compuestos de ensayo del ensayo de inhibición de CYP3A4. Los Compuestos A y B mostraron una débil inhibición de una enzima CYP3A4.

[Tabla 6]

Valores de CI<sub>50</sub> del Compuesto A y Compuesto B frente a la actividad de CYP3A4

Compuesto de ensayo	CI <sub>50</sub> (µM)
Compuesto A	19,2
Compuesto B	18,8

10

### Ejemplo 2

Bioensayo de gen indicador TopFlash para la medición de IC<sub>50</sub> frente a las células SW480

El compuesto de ensayo (Compuesto A) usado en este ejemplo se ha preparado en el Ejemplo de preparación 2. Las células SW480 se transfectaron con el uso del reactivo de transfección Superfect™ (Qiagen, 301307). Las células se tripsinizaron poco tiempo durante 1 día antes de la transfección, y se sembraron en placas de 6 pocillos (5 x 10<sup>5</sup> células/pocillo) de forma que tenían una confluencia del 50-80% el día de la transfección.

Cuatro microgramos (TopFlash) y un microgramo (pRL-null) de los ADN se diluyó en 150 µl de medio exento de suero, y se añadieron 30 µl de reactivo de transfección Superfect™. La mezcla ADN-Superfect se incubó a temperatura ambiente durante 15 min, y después, se añadió 1 ml de FBS al 10 % en DMEM a este complejo con 3 horas más de incubación. Mientras se forman los complejos, las células se lavaron con PBS dos veces sin antibióticos.

Los complejos de reactivo de transfección DNA-Superfect™ se aplicaron a las células antes de incubarlas a 37 °C al 5 % de CO<sub>2</sub> durante 3 horas. Después de la incubación, se añadió medio recuperado con FBS al 10 % para llevar el volumen final a 1,18 ml. Después de una incubación de 3 horas, las células se recogieron y se volvieron a sembrar en una placa de 96 pocillos (3 x 10<sup>4</sup> células/pocillos). Después de incubar durante la noche a 37 °C al 5 % de CO<sub>2</sub>, las células se trataron con el compuesto A durante 24 horas. Finalmente, la actividad se comprobó mediante el ensayo de luciferasa (Promla, E1960).

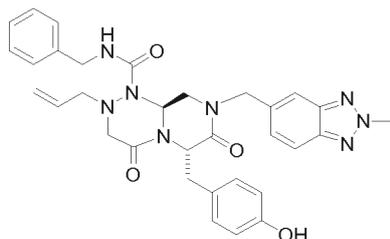
La Figura 3 ilustra los resultados de la medición de la CI<sub>50</sub> del Compuesto A para células SW480. La CI<sub>50</sub> fue 1,003 ± 0,254 µM.

### Ejemplo 3

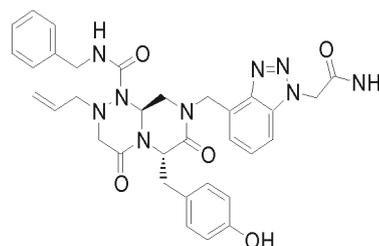
Actividad de inhibición en células cancerosas AML (ensayo de inhibición del crecimiento celular)

Compuestos de ensayo:

Compuesto A



Compuesto C



El ensayo de inhibición del crecimiento celular se llevó a cabo para investigar la tasa de inhibición de la proliferación celular mediante los compuestos de ensayo. Las células MV-4-11 (línea celular de leucemia mieloide aguda humana) se cultivaron en medio de Dulbecco modificado por Iscove (IMDM) incluyendo suero de feto (FBS) de

35

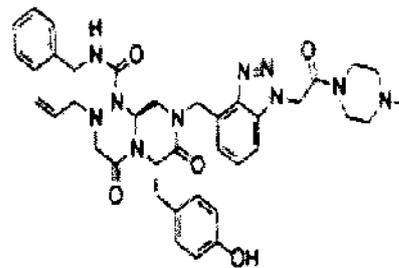
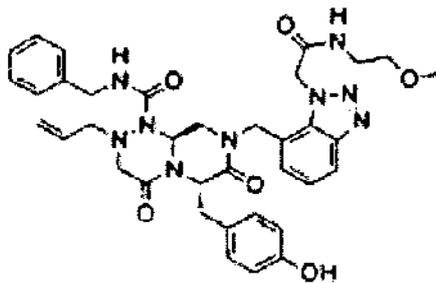
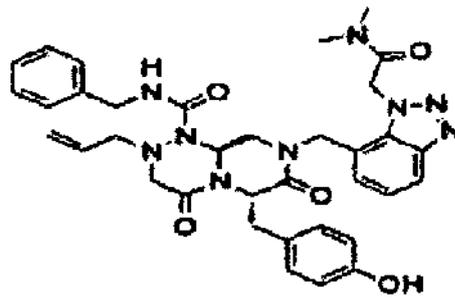
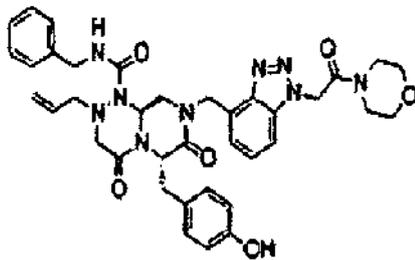
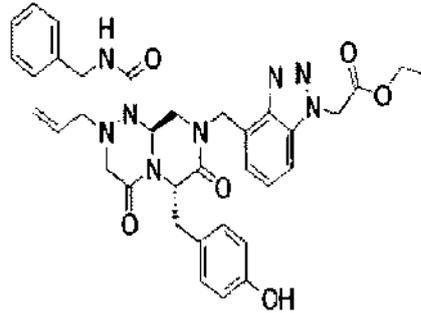
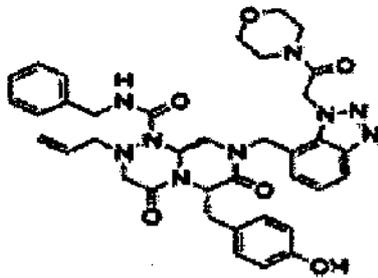
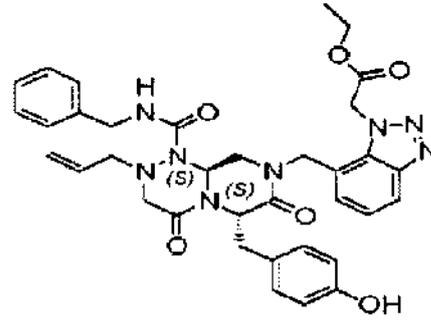
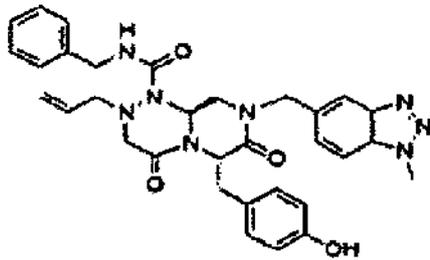
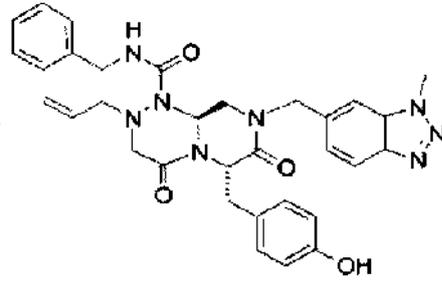
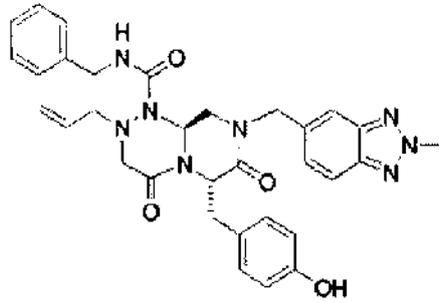
5 ternera al 10%, 1x penicilina/estreptomicina (10.000 unidades/ml de penicilina, 10.000 g/ml de estreptomicina en NaCl al 0,85 %). Las células MV-4-11 se recogieron en medio IMDM y  $5 \times 10^4$  células/pocillo se transfirieron a cada pocillo de placas de cultivo de 96 pocillos (Nunc, n.º 167008). Los compuestos de ensayo se trataron con la dilución en serie y se duplicaron para cada concentración. Para la dilución en serie, los compuestos de ensayo se diluyeron varias veces con el mismo volumen de medio en un bloque de ensayo de 96 pocillos (Costar, n.º 3956). Tras la dilución, cada compuesto se añadió a cada pocillo. La absorbancia del fondo también se midió durante el tratamiento con los compuestos de ensayo añadiendo el medio IMDM en sustitución del compuesto de ensayo a la placa de control negativo. Las placas se incubaron durante 3 días (72 horas) a 37° C en la incubadora humidificada que contenía CO<sub>2</sub> al 5 %. El último día, se añadieron 20 µl de solución CellTiter 96 Aqueous One Solution (Promega n.º G3581) al cultivo de cada pocillo, y las placas se incubaron unas pocas horas a 37°C en la incubadora modificada que contiene 5% de CO<sub>2</sub>. Después de la incubación, la absorbancia de cada celda se mide a 490 nm con un EnVision (PerkinElmer, EE.UU.). Los valores de IG50 se calcularon con el programa Prism 3.0. Los resultados mostraron que los compuestos del ensayo alteraron la proliferación celular e inhibieron el crecimiento de las células cancerosas AML. La Figura 4 muestra el resultado de la inhibición del Compuesto A. La GI 50 del Compuesto A y el Compuesto C fueron 0,262 µM y 0,56 µM.

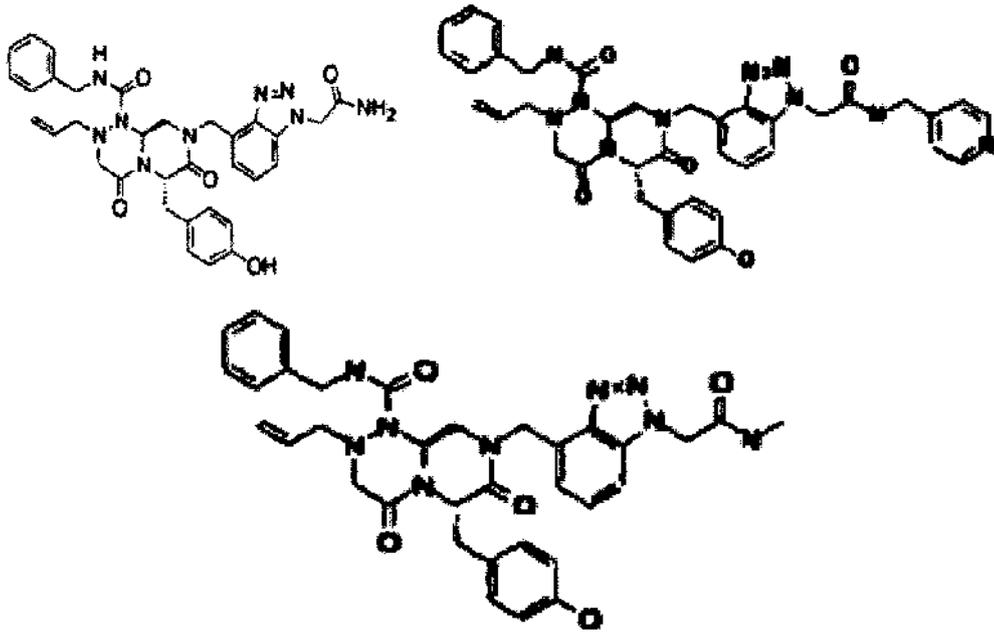
10 Tal como se ha descrito anteriormente, la presente invención y el presente texto proporcionar compuestos novedosos de estructuras miméticas de código inverso, que se pueden usar como compuestos farmacéuticos, especialmente en células cancerosas AML. La invención se ha descrito en detalle con referencia a realizaciones preferidas de la misma.

20

REIVINDICACIONES

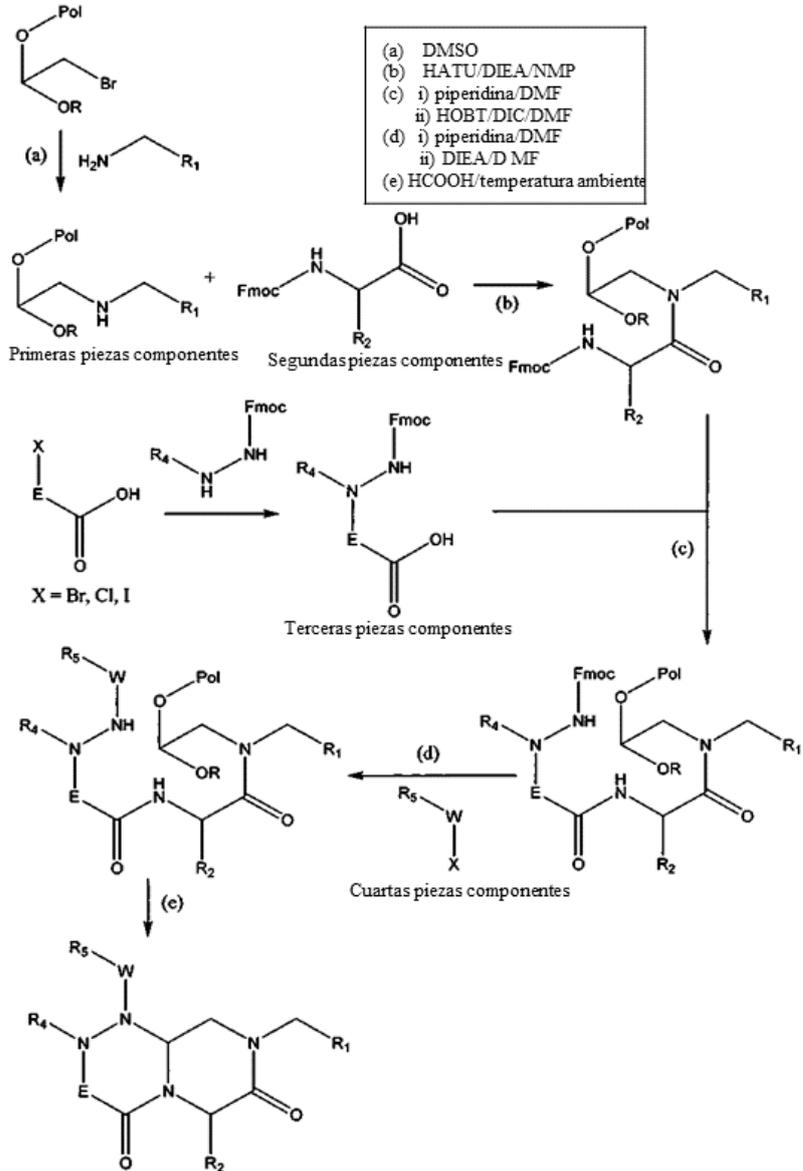
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





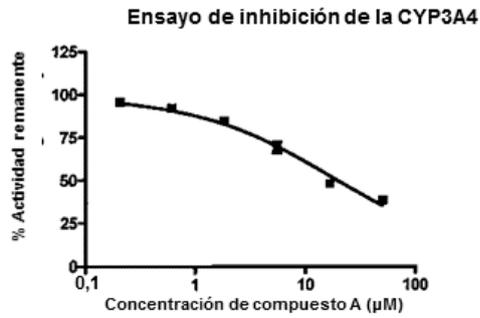
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una leucemia mieloide aguda.

FIGURA 1

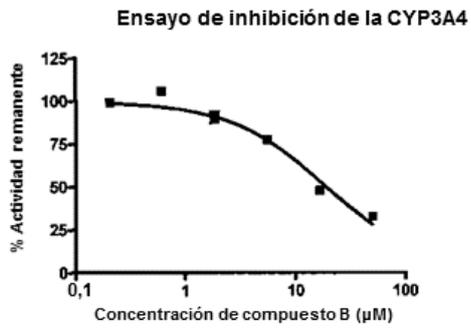


**FIGURA 2**

(A) Compuesto A



(B) Compuesto B



**FIGURA 3**

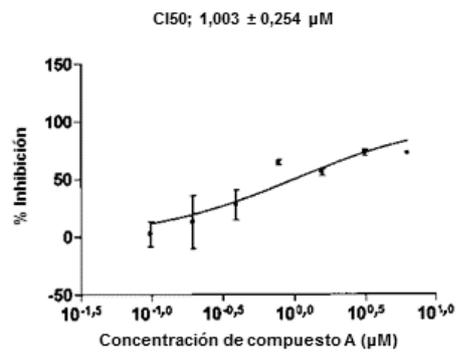
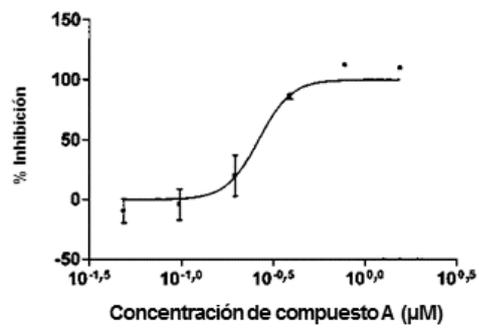


FIGURA 4

(A) Compuesto A

GI<sub>50</sub>: 0,262 ± 0,027 μM



(C) Compuesto C

IG<sub>50</sub>: 0,559 ± 0,022 μM

