

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 891 987**

21 Número de solicitud: 202030776

51 Int. Cl.:

**C07K 5/08** (2006.01)

**A61K 38/06** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**27.07.2020**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**01.02.2022**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (100.0%)**  
**Plaza de San Diego, s/n**  
**28801 Alcalá de Henares (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**GARCÍA MARÍN, Javier;**  
**ALAJARÍN FERRÁNDEZ, Ramón;**  
**VAQUERO LÓPEZ, Juan José;**  
**GRIERA MERINO, Mercedes;**  
**DE FRUTOS GARCÍA, Sergio;**  
**RODRÍGUEZ PUYOL, Manuel y**  
**RODRÍGUEZ PUYOL, Diego**

54 Título: **COMPUESTOS MODULADORES DEL EFECTO DE LA QUINASA LIGADA A INTEGRINAS (ILK) SOBRE LA POLIMERIZACIÓN DE ACTINA**

57 Resumen:

La invención está relacionada con compuestos de Fórmula I, con el uso de dichos compuestos como moduladores del efecto que la Quinasa ligada a Integrina (ILK) ejerce sobre la polimerización de actina, y con el uso de composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades causadas tanto por una activación o una inhibición de dicho efecto.

$R_1$ -CO-AA1-AA2-AA3-OMe

Fórmula I

ES 2 891 987 A1

**DESCRIPCIÓN**

**COMPUESTOS MODULADORES DEL EFECTO DE LA QUINASA LIGADA A INTEGRINAS (ILK) SOBRE LA POLIMERIZACIÓN DE ACTINA**

5

**SECTOR DE LA TÉCNICA**

La presente invención está relacionada con el campo de compuestos bioactivos de interés en el sector farmacéutico y en medicina. Más concretamente, la invención está relacionada con compuestos capaces de modular la actividad de la Quinasa Ligada a Integrinas (ILK) respecto de su efecto sobre la polimerización de actina, tanto por aumento como por disminución.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

15 La Quinasa Ligada a Integrinas (ILK) es un componente central de las adhesiones focales, también conocidas como adhesiones a la matriz extracelular (ECM), que se expresa ampliamente y se conserva evolutivamente. Las adhesiones focales son complejos supramoleculares que unen la matriz extracelular a los filamentos de actina y regulan la organización del citoesqueleto y las respuestas celulares diversas dependientes de éste, tales como la adhesión celular, el cambio de la forma celular, migración, proliferación y supervivencia. Como proteína adaptadora intracelular, la ILK actúa a través de interacciones proteína-proteína uniendo los receptores de adhesión celular, integrinas y factores de crecimiento al citoesqueleto de actina y a una variedad de vías de señalización. Por ello, la ILK regula la unión integrina-actina, el ensamblaje en los focos de adhesión, la organización del citoesqueleto, la dinámica de los microtúbulos y la señalización. Las proteínas en las adhesiones focales tienen funciones sinérgicas, pero trabajos recientes indican que estas proteínas podrían tener también roles separados dentro de la célula. Funcionan como reguladores de la transcripción de genes o la adhesión célula-célula. Estas funciones son esenciales para procesos tales como la migración celular y la remodelación de la ECM.

30

La ILK ha sido ampliamente reconocida como una diana terapéutica ya que está implicada notablemente en la progresión del cáncer, diabetes, fallo renal, inflamación y enfermedades cardiovasculares. El descubrimiento reciente de que los niveles de la ILK están incrementados en varios cánceres, y que la inhibición de la expresión y actividad de la ILK es antitumoral, hace de la ILK una diana atractiva para la terapia del cáncer. La ILK es una

35

seudoquinasa que contiene un sitio pseudoactivo incapaz de llevar a cabo la catálisis, imposibilitando el desarrollo de fármacos inhibidores de quinasa específicos para la ILK. A pesar de la falta de actividad kinasa, la ILK une Mg-ATP en el centro pseudoactivo y es capaz de utilizarlo para transducir señales no catalíticas para la modulación del citoesqueleto y de la dinámica de la adhesión celular. Dado que la ILK está muy regulada positivamente en varias enfermedades, es posible actuar terapéuticamente sobre estas enfermedades a través de compuestos capaces de modular los efectos de la ILK. Más concretamente, estos compuestos son capaces de modular el efecto que ILK produce sobre la polimerización de actina y, en consecuencia, sobre vías importantes y procesos celulares disfuncionales en tales enfermedades. Además, como la ILK no tiene isoformas y está altamente concentrada especialmente en las adhesiones focales, los compuestos que alteran la adhesión celular dependiente de ILK pueden ser altamente efectivos en el tratamiento de enfermedades mediadas por esta proteína adaptadora.

En el área del cáncer, se ha descrito que la ILK está implicada en: el desarrollo de un fenotipo agresivo en tumores Phyllodes de mama vía transición mesénquima-epitelio; proliferación, migración e invasión en cáncer de ovario; comportamiento biológico maligno del cáncer de ovario; modulación del comportamiento metastático del cáncer de epitelio ovárico; progresión de tumor y resistencia a antitumorales en cáncer humano de células madre; leucemia mieloide aguda, crónica y leucemia linfocítica crónica; inducción de respuesta angiogénica en mieloma múltiple; cáncer de mama; modulación del desarrollo del cáncer de mama CSC (células madre cancerosas); cáncer de vejiga; EMT (transición epitelio-mesénquima) de cáncer de vejiga; cáncer de páncreas y promoción de su progresión; proliferación y EMT de células de glioma; glioma; procesos de invasión y metástasis de glioma; proliferación, metástasis y capacidad de invasión de células de cáncer colorrectal; carcinoma oral de células escamosas; sensibilidad a la quimioterapia de la línea celular A549 de cáncer de pulmón; resistencia a fármacos en cáncer de pulmón; carcinoma de células renales; carcinomas renales de células claras; progresión maligna del cáncer de estómago; cáncer colorrectal; osteosarcoma; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de laringe; cánceres agresivos de tiroides.

También se ha descrito que la ILK juega un papel importante en el área de los trastornos cardiovasculares como: cardiomiopatía arritmogénica (arritmia ventricular, fallo cardiaco y muerte súbita cardiaca); mejora de la función y reorganización cardiaca (tratamiento postinfarto); fibrosis de miocardio; enfermedad aterosclerótica; modulación de los efectos de

angiotensina II en células de la musculatura lisa vascular; mejora de la función cardíaca dependiente de la edad; mejora de la función cardíaca en el fallo del corazón; enfermedades del corazón (hipertrofia cardíaca, enfermedad coronaria, miocarditis viral, cardiomiopatía dilatada); reorganización postinfarto; mejora de la función cardíaca en infarto agudo de miocardio; desarrollo adecuado de los vasos linfáticos; desarrollo de la hipertensión pulmonar hipóxica.

En relación con el sistema renal, la ILK participa en: la progresión de la enfermedad renal crónica; fibrosis en la enfermedad renal poliquística; desarrollo renal-estromal y vascular; morfogénesis de las ramificaciones renales; senescencia renal de células del riñón; desarrollo y mantenimiento de la fibrosis renal; nefropatía obstructiva; disfunción endotelial y uremia; enfermedad renal inflamatoria.

La ILK también es un actor importante en trastornos relacionados con: diabetes y resistencia baja a la insulina; captación de glucosa y sensibilidad a insulina periférica; opacificación de la cápsula posterior; resistencia a insulina hepática; retinopatía diabética; mejora de la recuperación funcional de la cistopatía diabética.

A nivel de cerebro y sistema nervioso, la ILK está implicada en: la neurogénesis y la recuperación de la memoria (enfermedad de Alzheimer); discapacidad en memoria y plasticidad sináptica en el trastorno del espectro alcohólico fetal en ratas; desarrollo, proliferación y diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos; regulación del citoesqueleto de oligodendrocitos, crecimiento del cono y dinámicas de adhesión; regulación de la maduración del podosoma y estabilidad en células dendríticas.

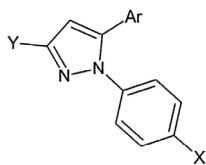
También, a nivel de la piel, la modulación de ILK controla: la contracción de heridas cutáneas; curación de quemaduras; prevención de infección cutánea por *Staphylococcus*; proliferación de queratinocitos y diferenciación; formación de escaras hipertróficas.

Otras enfermedades no menos importantes en las que la relación con la ILK ha sido, de momento, menos estudiada, son: en el sistema reproductivo, la patogénesis de la endometriosis, la adenomiosis y la función eréctil; en los ojos, la formación de neovascularización coroidea, y la supervivencia de las células epiteliales del cristalino; en el envejecimiento, actuando sobre la longevidad y senescencia celular prematura inducida por

estresantes celulares, y sobre la senescencia celular inducida por hiperfosfatemia; y en el mantenimiento del balance reducción/oxidación celular (estrés oxidativo).

Algunos documentos de la literatura patente relacionados con la presente invención son:

- 5 1. WO 2019147552 que se refiere a compuestos moduladores de la integrina ligada a quinasa (ILK), y métodos para tratar enfermedades con ellos, pero dichos compuestos no contienen aminoácidos.
2. WO 2018046666 que se refiere al uso de fibronectina aislada o recombinante, o a un inhibidor de ILK como terapia adyuvante durante el tratamiento de leucemia, bien como
- 10 medicamento con un único ingrediente o en terapia combinada.
3. WO 2012071310 que se refiere a inhibidores de integrina ligada a quinasa de fórmula



donde el resto "X" puede incluir aminoácidos, como agentes antitumorales.

4. WO2011057397 que se refiere a métodos para tratar o prevenir el daño cardíaco con
- 15 composiciones de quinasa ligada a integrina.
5. WO2005083437 que se refiere a fármacos para diagnóstico, detección y terapia de enfermedades asociadas con la quinasa ligada a la integrina humana.
6. WO2004011460 que se refiere a la preparación de pirazolil benzotiazoles como inhibidores de la quinasa ligada a integrina y su uso como agentes terapéuticos para
- 20 trastornos hiperproliferativos y otros.
7. WO2003037886 que se refiere a derivados de carboxamida heteroaromáticos, particularmente 3-aminotiofeno-2-carboxamidas, útiles como inhibidores de la proteína quinasa, para el tratamiento del cáncer, inflamación y trastornos relacionados con la inflamación.
- 25 8. WO2003045380 que se refiere a inhibidores de ILK para el tratamiento de la enfermedad renal.
9. WO2003045379 que se refiere a la preparación de hidrazono-diamino-pirazoles como inhibidores de la quinasa unidos a integrina con actividad antiproliferativa.
10. WO2003045432, que se refiere al tratamiento de la enfermedad oftálmica neovascular
- 30 utilizando inhibidores de la quinasa unidos a integrina.
11. US20020155179A1 que se refiere al tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo psoriasis con inhibidores de quinasa ligada a integrina.

12. WO2000018895A1, que se refiere a péptidos cortos que modulan la actividad de las proteínas quinasas.

13. WO9853050A2 que se refiere a péptidos que modulan selectivamente la actividad de la serin/treonin quinasas.

5 14. Diez-Marques et al. (1995), Effects of somatostatin on cultured human mesangial cells, *Endocrinology*, 136(8):3444-51.

15. Mamuya et al. (2016), ILK and cytoskeletal architecture: an important determinant of AQP2 recycling and subsequent entry into the exocytotic pathway, *Am J Physiol Renal Physiol*, 311(6):F1346-F1357.

10 16. Qian et al. (2005), ILK mediates actin filament rearrangements and cell migration and invasion through PI3K/Akt/Rac 1 signaling, *Oncogene*, 24(19):3154-65.

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

15 Esta invención está relacionada con compuestos capaces de modular el efecto que la ILK ejerce sobre la polimerización de actina.

Más concretamente, en un primer aspecto, la invención se refiere a *N*-aciltripectidilésteres de metilo que se corresponden con la Fórmula I

20 
$$R_1\text{-CO-AA1-AA2-AA3-OMe}$$

donde:

-  $R_1$  es un grupo que puede elegirse entre, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, trifluórmethyl, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolilo, furilo, tienilo, tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo;

25

- AA1, AA2 y AA3 son fragmentos de estructura  $\text{-N(R}_3\text{)-CH(R}_2\text{)-CO-}$  que pueden elegirse entre alfa-aminoácidos de la serie D- o L-, donde los números 1, 2 y 3 de los fragmentos AA indican las posiciones que ocupan dichos fragmentos desde el extremo N-terminal (posición 1) al extremo C-terminal (posición 3), donde los fragmentos AA proceden de alfa aminoácidos de estructura general  $\text{HN(R}_3\text{)-CH(R}_2\text{)-COOH}$ , donde  $R_2$  es la cadena lateral del alfa-aminoácido y

30

-  $R_3$  puede elegirse entre hidrógeno y metilo,

35 - donde AA1 es un aminoácido seleccionado entre:

1-metilhistidina, 1-naftilalanina, 2,4-diclorofenilalanina, 2-cianofenilalanina, 2-clorofenilalanina, 2-clorofenilglicina, 2-flúorfenilalanina, 2-metilfenilalanina, 2-naftilalanina, 2-piridilalanina, 2-tienilalanina, 2-trifluórometilfenilalanina, 2-trifluórometilfenilglicina, 3-(4-tiazolil)alanina, 3,4-diclorofenilalanina, 3,4-dihidroxifenilalanina, 3,5-diyodotirosina, 3-cianofenilalanina, 3-flúorfenilalanina, 3-metilfenilalanina, 3-metilhistidina, 3-nitrotirosina, 3-piridilalanina, 3-tienilalanina, 3-trifluórometilfenilalanina, 3-yodofenilalanina, 4-aminofenilalanina, 4-benzoilfenilalanina, 4-boronofenilalanina, 4-bromofenilalanina, 4-cianofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 4-clorofenilglicina, 4-flúorfenilalanina, 4-fluorfenilglicina, 4-hidroxifenilglicina, 4-metilfenilalanina, 4-N,N-dimetilaminofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-piridilalanina, 4-sulfofenilalanina, 4-trifluórometilfenilalanina, 4-yodofenilalanina, ácido 2-aminobutírico, alanina, alilglicina, fenilalanina, fenilglicina, histidina, homofenilalanina, homopropargilglicina, metiltirosina, norvalina, propargilglicina, tirosina, triptófano y vinilglicina,

donde, para AA1, R<sub>2</sub> significa, respectivamente:

15 CH<sub>2</sub>-(1-metilimidazol-4-ilo), CH<sub>2</sub>-1-naftilo, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2,4-Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Cl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Me, CH<sub>2</sub>-2-naftilo, CH<sub>2</sub>-(2-piridilo), CH<sub>2</sub>-(2-tienilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-(4-tiazolilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Me, CH<sub>2</sub>-(3-metilimidazol-4-ilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-NO<sub>2</sub>-4-OH, CH<sub>2</sub>-(3-piridilo), CH<sub>2</sub>-(3-tienilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-I, 20 CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-COPh, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-B(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4F, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OH, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Me, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-(4-piridilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-I, etilo, metilo, alilo, bencilo, fenilo, CH<sub>2</sub>-4-imidazolilo, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CCH, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe, propilo, propargilo, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH, CH<sub>2</sub>-(3-indolilo) y vinilo,

25 donde AA2 es un aminoácido seleccionado entre:

1-metilhistidina, 1-naftilalanina, 2,4-diclorofenilalanina, 2-cianofenilalanina, 2-clorofenilalanina, 2-clorofenilglicina, 2-flúorfenilalanina, 2-metilfenilalanina, 2-naftilalanina, 2-piridilalanina, 2-tienilalanina, 2-trifluórometilfenilalanina, 2-trifluórometilfenilglicina, 3-(4-tiazolil)alanina, 3,4-diclorofenilalanina, 3,4-dihidroxifenilalanina, 3-cianofenilalanina, 3-flúorfenilalanina, 3-metilfenilalanina, 3-piridilalanina, 3-tienilalanina, 3-trifluórometilfenilalanina, 3-yodofenilalanina, 4-boronofenilalanina, 4-bromofenilalanina, 4-cianofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 4-flúorfenilalanina, 4-hidroxifenilglicina, 4-metilfenilalanina, 4-N,N-dimetilaminofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-piridilalanina, 4-t-butilfenilalanina, 4-yodofenilalanina, alanina, alilglicina, beta-ciclobutilalanina, beta-ciclohexilalanina, beta-ciclopentilalanina, beta-ciclopropilalanina, fenilalanina, histidina, 35

homoalilglicina, homofenilalanina, homopropargilglicina, isoleucina, leucina, metiltirosina, norvalina, propargilglicina, tirosina, triptófano y vinil glicina,

donde, para AA2, R<sub>2</sub> significa, respectivamente:

CH<sub>2</sub>-(1-metilimidazol-4-ilo), CH<sub>2</sub>-1-naftilo, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2,4-Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Cl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Me, CH<sub>2</sub>-2-naftilo, CH<sub>2</sub>-(2-piridilo), CH<sub>2</sub>-(2-tienilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-(4-tiazolilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Me, CH<sub>2</sub>-(3-tienilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-I, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-COPh, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-B(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Me, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-(4-piridilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-tBu, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-I, etilo, metilo, alilo, CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, bencilo, CH<sub>2</sub>-4-imidazolilo, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-iPr, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CCH, (S)CH(Me)Et, CH<sub>2</sub>-iPr, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe, propilo, propargilo, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH, CH<sub>2</sub>-(3-indolilo) y vinilo,

donde AA3 resulta de elegir dichos aminoácidos entre:

4-hidroxifenilglicina, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-amino-4,4-dimetoxicarbonilbutanoico, alanina, alilglicina, asparagina, ácido 2-amino-3-metoxicarbonilpropanoico, beta-hidroxileucina, cisteína, glicina, ácido 2-amino-4-metoxicarbonilbutanoico, glutamina, histidina, homoalilglicina, homocisteína, ácido 2-amino-5-metoxicarbonilpentanoico, homoleucina, homopropargilglicina, O-metilhomoserina, isoleucina, leucina, lisina, S-metilcisteína, metionina, 5-N,N-dimetililisina, norvalina, ornitina, penicilamina, propargilglicina, serina, treonina, cloruro de N-4-amino-5-carboxipent-1-il-N,N,N-trimetilamonio, ureidoalanina, valina y vinilglicina,

donde, para AA3, R<sub>2</sub> significa, respectivamente:

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OH, etilo, CH<sub>2</sub>-CH(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>, metilo, alilo, CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-C(OH)Me<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-SH, hidrógeno, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-4-imidazolilo, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-iPr, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CCH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, (S)CH(Me)Et, CH<sub>2</sub>-iPr, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-S-Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>, propilo, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C(Me)<sub>2</sub>SH, propargilo, CH<sub>2</sub>-OH, (R)CH(OH)Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NMe<sub>3</sub>Cl, CH<sub>2</sub>-NH(CO)NH<sub>2</sub>, metilo y vinilo,

y con la condición de que el compuesto no es ninguno de: acetyl-Trp-(Leu)<sub>2</sub>-OMe, acetyl-Phe-Trp-Leu-OMe, benzoil-Ala-Leu-Lys-OMe, acetyl-Ala-Trp-Ala-OMe, formil-Ala-Phe-Lys-OMe, acetyl-Phe-D-Trp-Lys-OMe, acetyl-Tyr-Ile-Ser-OMe, ciclohexanocarbonil-Ala-D-Ala-Ala-OMe, acetyl-Ala-D-Ala-Ala-OMe, benzoil-Ala-D-Ala-Ala-OMe, acetyl-VinylGly-(Ala)<sub>2</sub>-OMe, acetyl-(N-Me-Ala)<sub>3</sub>-OMe, benzoil-Phe-(Leu)<sub>2</sub>-OMe, acetyl-hPhe-Leu-Ser-OMe, acetyl-vinylGly-Leu-Ser-OMe, acetyl-Tyr-Ile-Ala-OMe, acetyl-(Phe)<sub>2</sub>-Gly-OMe, t-butylcarbonil-N-Me-Phe-Phe-



His-OMe, t-butilcarbonil-(N-Me-Phe)<sub>2</sub>-His-OMe, t-butilcarbonil-Phe-N-Me-Phe-His-OMe, acetil-D-Phe-D-Leu-Ile-OMe, acetil-Ala-(D-Ala)<sub>2</sub>-OMe, triflúoracetil-D-Ala-(Ala)<sub>2</sub>-OMe, triflúoracetil-(Ala)<sub>2</sub>-D-Ala-OMe, triflúoracetil-(D-Ala)<sub>2</sub>-Ala-OMe, triflúoracetil-Ala-D-Ala-Ala-OMe, triflúoracetil-D-Ala-Ala-D-Ala-OMe, triflúoracetil-(Ala)<sub>3</sub>-OMe, triflúoracetil-(D-Ala)<sub>3</sub>-OMe, t-butilcarbonil-Phe-Phe-His-OMe, formil-(Ala)<sub>2</sub>-Leu-OMe, acetil-Phe-Tyr-His-OMe, acetil-Ala-Tyr-Leu-OMe, acetil-D-Phg-Ala-Leu-OMe, acetil-Tyr-Ala-Leu-OMe, acetil-Phe-Ala-Leu-OMe, Benzoil-(Ala)<sub>3</sub>-OMe, benzoil-Ala-(Leu)<sub>2</sub>-OMe, benzoil-Ala-(Ile)<sub>2</sub>-OMe, acetil-(Ala)<sub>2</sub>-Gly-OMe, acetil-Trp-Ala-Leu-OMe, acetil-N-Me-Ala-N-Me-Phe-N-Me-Leu-OMe, acetil-Ala-Phe-Leu-OMe, triflúoracetil-Ala-Phe-Leu-OMe, triflúoracetil-Phe-Ala-Leu-OMe, triflúoracetil-Phe-Ala-Val-OMe, triflúoracetil-Phe-Ala-Gly-OMe, triflúoracetil-Phe-(Ala)<sub>2</sub>-OMe, acetil-Phe-D-Phe-His-OMe, acetil-(Phe)<sub>2</sub>-His-OMe, o acetil-(Ala)<sub>3</sub>-OMe.

La tabla 1 muestra los aminoácidos AA1, AA2 y AA3, la cadena lateral R<sub>2</sub> de cada alfa-aminoácido y donde R<sub>3</sub> puede elegirse entre hidrógeno y metilo.

15

TABLA 1

Nombre	Código	Cadena lateral (R <sub>2</sub> )	Posición (AAx)
1-metilhistidina	His(1-Me)	CH <sub>2</sub> -(1-metilimidazol-4-ilo)	1,2
1-naftilalanina	1-Nal	CH <sub>2</sub> -1-naftilo	1,2
2,4-diclorofenilalanina	Phe(2,4-Cl <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2,4-Cl <sub>2</sub>	1,2
2-cianofenilalanina	Phe(2-CN)	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CN	1,2
2-clorofenilalanina	Phe(2-Cl)	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Cl	1,2
2-clorofenilglicina	Pgh(2-Cl)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Cl	1,2
2-flúorfenilalanina	Phe(2-F)	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-F	1,2
2-metilfenilalanina	Phe(2-Me)	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Me	1,2
2-naftilalanina	2-Nal	CH <sub>2</sub> -2-naftilo	1,2
2-piridilalanina	2-Pal	CH <sub>2</sub> -(2-piridilo)	1,2
2-tienilalanina	Thi	CH <sub>2</sub> -(2-tienilo)	1,2
2-triflúormetilfenilalanina	Phe(2-CF <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CF <sub>3</sub>	1,2
2-triflúormetilfenilglicina	Phg(2-CF <sub>3</sub> )	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CF <sub>3</sub>	1,2
3-(4-tiazolil)alanina	Ala(4-thiazolyl)	CH <sub>2</sub> -(4-tiazolilo)	1,2
3,4-diclorofenilalanina	Phe(3,4-Cl <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3,4-Cl <sub>2</sub>	1,2

ES 2 891 987 A1

3,4-dihidroxifenilalanina	DOPA	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-3,4-(OH)}_2$	1,2
3,5-diyodotirosina	Tyr(3,5-I <sub>2</sub> )	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-3,5-I}_2$	1
3-cianofenilalanina	Phe(3-CN)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-3-CN}$	1,2
3-flúorfenilalanina	Phe(3-F)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-3-F}$	1,2
3-metilfenilalanina	Phe(3-Me)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-3-Me}$	1,2
3-metilhistidina	His(3-Me)	$\text{CH}_2\text{-(3-metilimidazol-4-ilo)}$	1
3-nitrotirosina	Tyr(3-NO <sub>2</sub> )	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-3-NO}_2\text{-4-OH}$	1
3-piridilalanina	3-Pal	$\text{CH}_2\text{-(3-piridilo)}$	1,2
3-tienilalanina	3-Thi	$\text{CH}_2\text{-(3-tienilo)}$	1,2
3-triflúormetilfenilalanina	Phe(3-CF <sub>3</sub> )	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-3-CF}_3$	1,2
3-yodofenilalanina	Phe(3-I)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-3-I}$	1,2
4-aminofenilalanina	Phe(4-NH <sub>2</sub> )	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-NH}_2$	1
4-benzoilfenilalanina	Bpa	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-COPh}$	1
4-boronofenilalanina	Phe(4-BO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> )	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-B(OH)}_2$	1,2
4-bromofenilalanina	Phe(4-Br)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}$	1,2
4-cianofenilalanina	Phe(4-CN)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-CN}$	1,2
4-clorofenilalanina	Phe(4-Cl)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	1,2
4-clorofenilglicina	Pgh(4-Cl)	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	1
4-flúorfenilalanina	Phe(4-F)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$	1,2
4-fluorfenilglicina	Phg(4-F)	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-4F}$	1
4-hidroxifenilglicina	Phg(4-OH)	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OH}$	1,3
4-metilfenilalanina	Phe(4-Me)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-Me}$	1,2
4-N,N-dimetilaminofenilalanina	Phe(4-NMe <sub>2</sub> )	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-NMe}_2$	1,2
4-nitrofenilalanina	Phe(4-NO <sub>2</sub> )	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-NO}_2$	1,2
4-piridilalanina	4-Pal	$\text{CH}_2\text{-(4-piridilo)}$	1,2
4-sulfofenilalanina	Phe(4-SO <sub>3</sub> H)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-SO}_3\text{H}$	1
4-t-butilfenilalanina	Phe(4-tBu)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-tBu}$	2
4-triflúormetilfenilalanina	Phe(4-CF <sub>3</sub> )	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-CF}_3$	1
4-yodofenilalanina	Phe(4-I)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-I}$	1,2
ácido 2-aminobutírico	Abu	Et	1,2,3
ácido 2-amino-4,4-dimetoxicarbonilbutanoico	Gla(Me <sub>2</sub> )	$\text{CH-CH(CO}_2\text{Me)}_2$	3
alanina	Ala	Me	1,2,3

ES 2 891 987 A1

alilglicina	AllylGly	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	1,2,3
asparagina	Asn	$\text{CH}_2\text{-CONH}_2$	3
ácido 2-amino-3- metoxicarbonilpropanoico	Asp(Me)	$\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$	3
beta-ciclobutilalanina	Ala(ciclobutil)	$\text{CH}_2\text{-ciclobutilo}$	2
beta-ciclohexilalanina	Cha	$\text{CH}_2\text{-ciclohexilo}$	2
beta-ciclopentilalanina	Ala(ciclopentil)	$\text{CH}_2\text{-ciclopentilo}$	2
beta-ciclopropilalanina	Cpa	$\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$	2
beta-hidroxileucina	Leu(beta-OH)	$\text{CH}_2\text{-C(OH)Me}_2$	3
cisteína	Cys	$\text{CH}_2\text{-SH}$	3
fenilalanina	Phe	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	1,2
fenilglicina	Phg	$\text{C}_6\text{H}_5$	1
glicina	Gly	H	3
ácido 2-amino-4- metoxicarbonilbutanoico	Glu(Me)	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$	3
glutamina	Gln	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$	3
histidina	His	$\text{CH}_2\text{-4-imidazolilo}$	1,3
homoalilglicina	Hag	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$	2,3
homocisteína	hCys	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$	3
homofenilalanina	hPhe	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	1,2
ácido 2-amino-5- metoxicarbonilpentanoico	hGlu(Me)	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$	3
homoleucina	hLeu	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-iPr}$	2,3
homopropargilglicina	Hpg	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CCH}$	1,2,3
O-metilhomoserina	hSer(Me)	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OMe}$	3
isoleucina	Ile	$(\text{S})\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	2,3
leucina	Leu	$\text{CH}_2\text{-iPr}$	2,3
lisina	Lys	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3
S-metilcisteína	Cys(Me)	$\text{CH}_2\text{-S-Me}$	3
O-metiltirosina	Tyr(Me)	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$	1,2
metionina	Met	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SMe}$	3
5-N,N-dimetililisina	Lys-Me <sub>2</sub>	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NMe}_2$	3
norvalina	Nva	Pr	1,2,3
ornitina	Orn	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3
penicilamina	Pen	$\text{CH}_2\text{-C}(\text{Me}_2)\text{SH}$	3

propargilglicina	Prg	CH <sub>2</sub> -CCH	1,2,3
serina	Ser	CH <sub>2</sub> -OH	3
tirosina	Tyr	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH	1
treonina	Thr	(R)CH(OH)Me	3
cloruro de N-(4-amino-5-carboxipent-1-il)-N,N,N-trimetilamonio	Lys-Me <sub>3</sub> Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>3</sub> Cl	3
triptófano	Trp	CH <sub>2</sub> -(3-indolilo)	1,2
ureidoalanina	Cit	CH <sub>2</sub> -NH(CO)NH <sub>2</sub>	3
valina	Val	iPr	3
vinilglicina	vinilGly	CH=CH <sub>2</sub>	1,2,3

Según realizaciones particulares de la invención, AA1 se selecciona entre aminoácidos aromáticos y aminoácidos donde R<sub>2</sub>, para AA1, está seleccionado entre metilo, etilo, alilo y propilo.

5

Según realizaciones particulares adicionales, AA2 se selecciona entre aminoácidos aromáticos o aminoácidos donde R<sub>2</sub>, para AA2, está seleccionado entre etilo, metilo, alilo, CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CCH, (S)CH(Me)Et, CH<sub>2</sub>-iPr, propilo, propargilo, y vinilo.

10

Según realizaciones particulares adicionales, AA3 se selecciona entre: Phg(4-OH), Abu, Gla(Me<sub>2</sub>), Ala, AllylGly, Asn, Asp(Me), beta-hidroxileucina, Cys, Gly, Glu(Me), Gln, His, homoalilglicina, hCys, hGlu(Me), hLeu, hpg, hSer, Ile, Leu, Lys, Cys(Me), hSer(Me), Met, LysMe<sub>2</sub>, Nva, Orn, Pen, Prg, Sar, Ser, Thr, LysMe<sub>3</sub>Cl, Cit, Val y vinilglicina.

15

Según realizaciones particulares adicionales, R<sub>1</sub> es acetilo; AA1 se selecciona entre Tyr, Ala, Abu, AlilGly, Hag, hpg, Ile, Leu, Nva, Prg, Val o vinilGly; AA2 se selecciona entre Phe, sus derivados en el anillo aromático, Cha, Thi, 1-Nal, 2-Nal o Trp; y AA3 se selecciona entre Ala, Val, Ser, Thr, beta-hidroxileucina, hSer y Pen.

20

Según realizaciones particulares adicionales, AA3 se selecciona entre: Phg(4-OH), Abu, Gla(Me<sub>2</sub>), Ala, AllylGly, Asn, Asp(Me), beta-hidroxileucina, Cys, Gly, Glu(Me), Gln, His, homoalilglicina, hCys, hGlu(Me), hLeu, hpg, hSer, Ile, Leu, Lys, Cys(Me), hSer(Me), Met, LysMe<sub>2</sub>, Nva, Orn, Pen, Prg, Sar, Ser, Thr, LysMe<sub>3</sub>Cl, Cit, Val o vinilglicina.

Según realizaciones particulares preferentes el compuesto está seleccionado entre:

- a) Acetil-alanil-fenilalanil-valinato de metilo (Ac-AFV-OMe, PEP 1).
- b) Acetil-tirosinil-alanil-valinato de metilo (Ac-YAV-OMe, PEP 2).
- 5 c) Acetil-tirosinil-fenilalanil-alaninato de metilo (Ac-YFA-OMe, PEP 3).
- d) Acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-valinato de metilo (Ac-Y(2-Nal)V-OMe, PEP 4).
- e) Acetil-tirosinil-fenilalanil-serinato de metilo (Ac-YFS-OMe, PEP 5).
- f) Acetil-tirosinil-ciclohexilalanil-valinato de metilo (Ac-Y(Cha)V-OMe, PEP 6).
- g) Acetil-tirosinil-fenilalanil-valinato de metilo (Ac-YFV-OMe, PEP 7).
- 10 h) Acetil-tirosinil-(2-tienilalanil)-valinato de metilo (Ac-Y(Thi)V-OMe, PEP 8).
- i) Acetil-tirosinil-(4-metilfenilalanil)-serinato de metilo (Ac-Y(Phe(4-Me))S-OMe, PEP 9).
- j) Acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-serinato de metilo (Ac-Y(2-Nal)S-OMe, PEP 10).

Por otro lado, cuando en  $R_2$  hay un grupo funcional, este grupo debe llevar un grupo protector durante la síntesis para asegurar el éxito en el proceso de preparación de los compuestos de Fórmula I. El grupo protector, queda eliminado durante la etapa de desanclaje-desprotección.

La elección de dichos grupos protectores depende de la estrategia de síntesis, son bien conocidos entre los expertos en la materia y pueden encontrarse en diversos manuales como, por ejemplo: A.B. Hughes, Ed. "Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry", vol. 3, Wiley-VCH, 2011.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante la técnica de síntesis de péptidos en fase sólida recogida en el modo de realización de esta invención, pero su preparación no se limita a este modo de realización, sino que se refleja en esta invención a modo de ejemplo, pudiendo prepararse también por la técnica de síntesis de péptidos en disolución, bien conocida entre los expertos en la materia en cualquiera de sus estrategias Fmoc/*t*-Bu o Boc/Bzl. Por otra parte, la técnica de síntesis de péptidos en fase sólida ejemplificada en esta invención, no se limita a la resina cloruro de poliestiril-2-clorotritilo (Merrifield 2-clorotritilo), pudiéndose utilizar cualquier otro polímero funcionalizado de los que se usan habitualmente para la síntesis de péptidos a través de la estrategia conocida por los expertos en la materia como estrategia Fmoc/*t*-Bu o Boc/Bzl.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto definido anteriormente en medicina.

5 Según realizaciones particulares, el compuesto de la invención se usa como un modulador de la ILK.

Según realizaciones particulares, el compuesto es un compuesto de fórmula 1, en el que AA2 se selecciona entre fenilalanina, sus derivados, Cha o Thi; y donde AA3 se selecciona entre Ala, Val o Ser, y se usa como un activador de la ILK. En particular, se usan como un  
10 activador de la ILK un compuesto seleccionado entre:

- a) Acetil-alanil-fenilalanil-valinato de metilo (Ac-AFV-OMe, PEP 1),
- b) Acetil-tirosinil-alanil-valinato de metilo (Ac-YAV-OMe, PEP 2),
- c) Acetil-tirosinil-fenilalanil-alaninato de metilo (Ac-YFA-OMe, PEP 3),
- d) Acetil-tirosinil-fenilalanil-serinato de metilo (Ac-YFS-OMe, PEP 5),
- 15 e) Acetil-tirosinil-ciclohexilalanil-valinato de metilo (Ac-Y(Cha)V-OMe, PEP 6),
- f) Acetil-tirosinil-fenilalanil-valinato de metilo (Ac-YFV-OMe, PEP 7),
- g) Acetil-tirosinil-(2-tienilalanil)-valinato de metilo (Ac-Y(Thi)V-OMe, PEP 8),
- h) Acetil-tirosinil-(4-metilfenilalanil)-serinato de metilo (Ac-Y(Phe(4-Me))S-OMe, PEP 9).

20 Según realizaciones particulares, el compuesto es un compuesto de fórmula 1, en el que AA2 se selecciona entre 1-Nal, 2-Nal o Trp; y donde AA3 se selecciona entre Val y Ser, como un inhibidor de la ILK. En particular, se usan como un inhibidor de la ILK un compuesto seleccionado entre:

- a) Acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-valinato de metilo (Ac-Y(2-Nal)V-OMe, PEP 4) y
- 25 b) Acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-serinato de metilo (Ac-Y(2-Nal)S-OMe, PEP 10).

Un segundo aspecto de la invención se refiere al uso de los compuestos de la invención como moduladores de la polimerización de actina. En este sentido, el efecto que los compuestos de la invención ejercen sobre la polimerización de actina puede ser examinado  
30 mediante la observación de la integridad de los filamentos de actina por microscopia confocal y cuantificada mediante el análisis densitométrico. Esto es lo que se ha demostrado en células mesangiales humanas (CMH) fijadas y teñidas con faloidina-FITC, pero el análisis no está restringido a estas células, sino que puede llevarse a cabo sobre cualquier otra línea celular que exprese ILK en cantidad suficiente para la observación del efecto. Un aumento

de la polimerización de actina es indicativo de que ILK está activada y, al contrario, una disminución de la polimerización de actina es indicativo de que ILK está inhibida.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de algunos compuestos de Fórmula I para modular la actividad de ILK, lo que se observa mediante un aumento o disminución de la polimerización de actina. Los métodos por los que dicho aumento de la polimerización se puede detectar y cuantificar son los mismos a aquellos descritos en el segundo aspecto de esta invención.

Según un aspecto adicional de la invención, algunos compuestos de Fórmula I disminuyen la polimerización de actina. Los métodos por los que dicha disminución de la polimerización se puede detectar y cuantificar son los mismos a aquellos descritos en el segundo aspecto de esta invención.

El efecto de aumento de la polimerización de actina por los compuestos de Fórmula I se puede bloquear mediante tratamiento de las células con ARNs específicos de interferencia (siRNA) para la ILK. Este aspecto de la invención confirma que los compuestos de la invención necesitan de la ILK para ser efectivos, demostrando que los efectos analizados sobre la polimerización de la actina dependen de la ILK.

20

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para tratar enfermedades en las que la ILK está implicada tanto por activación como por inhibición. Así, considerando este otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades tales como: tumores sólidos (cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, glioma, cáncer colorrectal, carcinoma oral, carcinoma renal, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, osteosarcoma, cáncer de laringe, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, astrocitomas, gliomas, cáncer de mama, cáncer de piel o mieloma), discrasias de células hematológicas (leucemia mieloide, leucemia linfoide y mieloma), enfermedades autoinmunes (colitis ulcerosa, psoriasis, esclerodermia, lupus eritematoso y artritis reumatoide) y enfermedades crónicas (hipertensión, cardiomiopatía hipertensiva e isquémica, arteriosclerosis, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal poliquística, diabetes y sus complicaciones, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas y diabetes insípida).

35

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con el uso de los compuestos de Fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos, para el tratamiento de enfermedades causadas por una activación o inhibición de la ILK.

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la invención, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El uso de dicha composición para el tratamiento de las enfermedades en las que interviene la ILK será en una cantidad terapéuticamente efectiva.
- 10 Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

Los compuestos de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen, pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o un profármaco, solvato, derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

20

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los pacientes, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

25

Dicha composición terapéutica se puede preparar como una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa

30

35



por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, o en otros habituales o similares de las Farmacopeas Española y de Estados Unidos.

La presente invención se refiere también a un método para prevenir o tratar una enfermedad en cuya patogénesis interviene la ILK con un compuesto definido en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o profármaco de dicho compuesto, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, que comprende administrar a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal, solvato o profármaco del mismo.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**Fig. 1.** Efecto de los compuestos sobre la polimerización de actina después de 1 hora de tratamiento. Las células fueron incubadas con una concentración 50  $\mu$ M de cada péptido durante 1 hora y fijadas y teñidas con faloidina-FITC. La integridad de los filamentos de actina fue analizada mediante microscopía confocal y su cuantificación mediante análisis densitométrico. En la parte superior se muestra una fotografía representativa de cada tratamiento y en la parte inferior el análisis densitométrico de todos los experimentos. Los resultados son la media  $\pm$  error estándar de seis experimentos independientes.

30

**Fig. 2.** Efecto de los compuestos sobre la polimerización de actina después de 24 horas de tratamiento. Las células fueron incubadas con una concentración 50  $\mu$ M de cada péptido durante 24 horas y fijadas y teñidas con faloidina-FITC. La integridad de los filamentos de actina fue analizada mediante microscopía confocal y su cuantificación mediante análisis densitométrico. En la parte superior se muestra una fotografía representativa de cada

35

tratamiento y en la parte inferior el análisis densitométrico de todos los experimentos. Los resultados son la media  $\pm$  error estándar de seis experimentos independientes.

**Fig. 3.** Disminución del efecto de PEP 1 sobre la polimerización de actina, tras disminuir el contenido celular de ILK, después de 1 hora de tratamiento. Las células fueron transfectadas con siRNA de ILK y con un siRNA control y tratadas con una concentración 50  $\mu$ M de PEP 1 durante 1 hora. Las células se fijaron y se tiñeron con faloidina-FITC. La integridad de los filamentos de actina fue analizada mediante microscopía confocal y su cuantificación mediante análisis densitométrico. En la parte superior se muestra una fotografía representativa de cada situación y su análisis densitométrico tras 1 hora de tratamiento.

**Fig. 4.** Disminución del efecto de PEP 1 sobre la polimerización de actina, tras disminuir el contenido celular de ILK, después de 24 horas de tratamiento. Las células fueron transfectadas con siRNA de ILK y con un siRNA control y tratadas con una concentración 50  $\mu$ M de PEP 1 durante durante 24 horas. Las células se fijaron y se tiñeron con faloidina-FITC. La integridad de los filamentos de actina fue analizada mediante microscopía confocal y su cuantificación mediante análisis densitométrico. En la parte superior se muestra una fotografía representativa de cada situación y su análisis densitométrico tras 24 horas de tratamiento.

**Fig. 5.** Disminución del efecto de PEP 7 sobre la polimerización de actina, tras disminuir el contenido celular de ILK, después de 1 hora de tratamiento. Las células fueron transfectadas con siRNA de ILK y con un siRNA control y tratadas con una concentración 50  $\mu$ M de PEP 7 durante 1 hora. Las células se fijaron y se tiñeron con faloidina-FITC. La integridad de los filamentos de actina fue analizada mediante microscopía confocal y su cuantificación mediante análisis densitométrico. En la parte superior se muestra una fotografía representativa de cada situación y su análisis densitométrico tras 1 hora de tratamiento.

**Fig. 6.** Disminución del efecto de PEP 7 sobre la polimerización de actina, tras disminuir el contenido celular de ILK, después de 24 horas de tratamiento. Las células fueron transfectadas con siRNA de ILK y con un siRNA control y tratadas con una concentración 50  $\mu$ M de PEP 7 durante 24 horas. Las células se fijaron y se tiñeron con faloidina-FITC. La integridad de los filamentos de actina fue analizada mediante microscopía confocal y su cuantificación mediante análisis densitométrico. En la parte superior se muestra una

fotografía representativa de cada situación y su análisis densitométrico tras 24 horas de tratamiento.

## EJEMPLOS

### 5 **Ejemplo 1. Síntesis de *N*-acetiltripectidilésteres metílicos: Procedimiento general**

La preparación de los compuestos de Fórmula I puede realizarse en fase sólida. El procedimiento comprende las siguientes etapas:

1. Anclaje del aminoácido C-terminal a la resina. La resina de Merrifield funcionalizada con un grupo 2-clorotritilo (cloruro de poliestiril 2-clorotritilo, 1,55 mmol/g, 100 mg, 0,155 mmol) hinchada previamente con *N,N*-dimetilformamida (DMF), se mezcla con una disolución de Fmoc-AA3-OH (1,5 equivalentes, 0,22 mmol) en DMF anhidra (30 mL/g de resina) y etildisopropilamina (DIPEA, 3 equivalentes, 60 mg). La suspensión se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añade metanol (0,8 mL/g de resina) y se agita durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla se filtra y la resina se lava consecutivamente con DMF (3 x 3 mL x 3 min), metanol (3 x 3 mL x 3 min) y diclorometano (3 x 3 mL x 3 min).

2. Desprotección del grupo Fmoc. La resina obtenida en la etapa anterior se lava con una disolución de piperidina al 20% en DMF (3 mL) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se filtra y la resina se lava consecutivamente con DMF (3 x 3 mL x 3 min), metanol (3 x 3 mL x 3 min) y diclorometano (3 x 3 mL x 3 min).

3. Acoplamiento del segundo aminoácido. La resina obtenida en la etapa anterior, hinchada previamente con *N,N*-dimetilformamida (DMF), se trata con una mezcla formada por Fmoc-AA2-OH (3 equivalentes), HCTU (hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (3 equivalentes, 192 mg) y DIPEA (6 equivalentes, 120 mg) disueltos en DMF (30 mL/g de resina) y la mezcla se agita 3 horas a temperatura ambiente hasta que el test de Kaiser indica que la reacción se ha completado. A continuación, la mezcla se filtra y la resina se lava consecutivamente con DMF (3 x 3 mL x 3 min), metanol (3 x 3 mL x 3 min) y diclorometano (3 x 3 mL x 3 min).

4. Desprotección del grupo Fmoc. La resina obtenida en la etapa anterior se lava con una disolución de piperidina al 20% en DMF (3 mL) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se filtra y la resina se lava consecutivamente con DMF (3 x 3 mL x 3 min), metanol (3 x 3 mL x 3 min) y diclorometano (3 x 3 mL x 3 min).

5. Acoplamiento del aminoácido *N*-terminal. La resina obtenida en la etapa anterior, hinchada previamente con *N,N*-dimetilformamida (DMF), se trata con una mezcla formada por Fmoc-AA1-OH (3 equivalentes), HCTU (3 equivalentes, 192 mg) y DIPEA (6 equivalentes, 120 mg) disueltos en DMF (30 mL/g de resina) y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que el test de Kaiser indica que la reacción se ha completado. A continuación, la mezcla se filtra y la resina se lava consecutivamente con DMF (3 x 3 mL x 3 min), metanol (3 x 3 mL x 3 min) y diclorometano (3 x 3 mL x 3 min).
6. Desprotección del grupo Fmoc. La resina obtenida en la etapa anterior se lava con una disolución de piperidina al 20% en DMF (3 mL) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se filtra y la resina se lava consecutivamente con DMF (3 x 3 mL x 3 min), metanol (3 x 3 mL x 3 min) y diclorometano (3 x 3 mL x 3 min).
7. Acilación del aminoácido *N*-terminal. La resina obtenida en la etapa anterior se trata con una disolución de DCM (1,5 mL) y anhídrido acético (Ac<sub>2</sub>O, 1,5 mL) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta que el test de Kaiser indica que la reacción se ha completado. A continuación, la mezcla se filtra y la resina se lava consecutivamente con DMF (3 x 3 mL x 3 min), metanol (3 x 3 mL x 3 min) y diclorometano (3 x 3 mL x 3 min).
8. Desanclaje de la resina, esterificación y desprotección de las cadenas laterales. La resina obtenida en la etapa anterior se trata con una mezcla formada por una disolución de HCl 4M en 1,4-dioxano anhidro/ triisopropilsilano (TIPS)/ MeOH anhidro (9:0.5:0.5) y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se filtra, se evaporan los disolventes y el residuo se precipita con éter dietílico para dar un sólido blanco. La mezcla se centrifuga, se decanta el disolvente y se lava con éter dos veces. Finalmente, si es necesario, el producto se purifica mediante HPLC preparativo en fase reversa utilizando un gradiente de MeOH/agua.

**Ejemplo 2. Síntesis de acetil-alanil-fenilalanil-valinato de metilo, Ac-AFV-OMe, (PEP 1)**

- Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Val-OH (78,91 mg), Fmoc-Phe-OH (180,15 mg) y Fmoc-Ala-OH (144,78 mg); Rendimiento: 23 mg (46%); HPLC-preparativo: 4 mg (100% puro); Sólido blanco; P.f.: 86-88 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ: 7.34 – 7.09 (m, 5H, Phe), 4.68 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1H, CH<sub>α</sub> Phe), 4.30 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 2H, CH<sub>α</sub> Val, CH<sub>α</sub> Ala), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.16 (dd, *J* = 13.9, 6.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Phe), 2.96 (dd, *J* = 13.9, 8.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Phe), 2.13 (dd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 2H, CH Val), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub> Ac), 1.25 (d,

$J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Ala), 0.94 (dd,  $J = 6.8, 3.5$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Val) ppm; <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 174.84 (CO Val), 173.45 (CO Tyr), 173.17 (CO Ala), 172.86 (CO Ac), 138.17 (C4' Phe), 130.43 (C3' y C5' Phe), 129.39 (C2' y C6' Phe), 127.72 (C<sub>ipso</sub> Phe), 59.33 (CH $\alpha$  Val), 55.58 (CH $\alpha$  Phe), 52.46 (CH $\alpha$  Ala), 50.44 (OCH<sub>3</sub>), 38.61 (CH<sub>2</sub> Tyr), 31.90 (CH Val), 22.38 (CH<sub>3</sub> Ac), 19.41(CH<sub>3</sub> Val), 18.59 (CH<sub>3</sub> Val), 17.72 (CH<sub>3</sub> Ala) ppm; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 392.2172; 392.2185 (calculado).

### Ejemplo 3. Síntesis de acetil-tirosinil-alanil-valinato de metilo, Ac-YAV-OMe, (PEP 2)

Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Val-OH (78,91 mg), Fmoc-Ala-OH (144,78 mg) y Fmoc-Tyr(t-Bu)-OH (213,68 mg); Rendimiento: 31 mg (77%); Pureza: 50% (214 nm); HPLC-preparativo: 2,5 mg (100% puro); Sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CH<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7.34 – 7.09 (m, 5H, Phe), 4.68 (dd,  $J = 8.3, 6.1$  Hz, 1H, CH $\alpha$  Phe), 4.30 (dd,  $J = 6.7, 2.9$  Hz, 2H, CH $\alpha$  Val, CH $\alpha$  Ala), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.16 (dd,  $J = 13.9, 6.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Phe), 2.96 (dd,  $J = 13.9, 8.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Phe), 2.13 (dd,  $J = 13.3, 6.8$  Hz, 2H, CH Val), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub> Ac), 1.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Ala), 0.94 (dd,  $J = 6.8, 3.5$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Val) ppm; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 408.2129; 408.2134 (calculado).

### Ejemplo 4. Síntesis de acetil-tirosinil-fenilalanil-alaninato de metilo, Ac-YFA-OMe, (PEP 3)

Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Ala-OH (72,38 mg), Fmoc-Phe-OH (180,15 mg) y Fmoc-Tyr(t-Bu)-OH (213,68 mg); Rendimiento: 29 mg (59%); Pureza: 75% (214 nm); HPLC-preparativo: 3,3 mg (100% puro); Sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CH<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.34 – 7.16 (m, 5H, Phe), 7.00 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H2' y H6' Tyr), 6.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H3' y H5' Tyr), 4.62 (dd,  $J = 8.5, 5.6$  Hz, 1H, H $\alpha$  Phe), 4.49 (dd,  $J = 8.8, 6.0$  Hz, 1H, H $\alpha$  Tyr), 4.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H $\alpha$  Ala), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (dd,  $J = 13.9, 5.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Tyr), 2.97 – 2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub> Phe), 2.71 (dd,  $J = 14.0, 8.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Tyr), 1.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub> Ac), 1.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Ala) ppm; <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 174.30 (CO Ala), 173.43 (CO Ac), 173.15 (CO Tyr), 172.86 (CO Phe), 157.25 (C4' Tyr), 138.23 (C1' Phe), 131.17 y 130.50 (C2' y C6' Tyr), 130.50 (C3' y C5' Phe), 129.38 (C1' Tyr), 127.70 (C4' Phe), 116.17 (C3' y C5' Tyr), 56.42 (CH $\alpha$  Tyr), 55.48 (CH $\alpha$  Phe), 52.74 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 49.49 (CH $\alpha$  solapado con CD<sub>3</sub>OD), 38.87 (CH<sub>2</sub> Phe), 37.85 (CH<sub>2</sub> Tyr), 22.39 (CH<sub>3</sub> Ac), 17.42 (CH<sub>3</sub> Ala) ppm; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 456.2098; 456.2134 (calculado).

**Ejemplo 5. Síntesis de acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-valinato de metilo, Ac-Y(Nal)V-OMe, (PEP 4)**

Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Val-OH (78,91 mg), Fmoc-Nal-OH (203.43 mg) y Fmoc-Tyr(t-Bu)-OH (213,68 mg); Rendimiento: 23 mg (46%); HPLC-preparativo: 12 mg (100% puro); Sólido blanco; P.f. 188-190 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CH<sub>3</sub>OD): δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 17.6, 11.4, 5.3 Hz, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 13.8, 8.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 14.1, 8.8 Hz, 1H), 2.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 12.8 Hz, 6H), 0.96 – 0.90 (m, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.41, 173.35, 173.15, 173.06, 157.23, 137.29, 134.96, 131.18, 130.34, 130.02, 128.99, 116.16, 59.30, 56.24, 55.71, 52.45, 38.49, 37.88, 31.93, 22.38, 21.11, 19.42, 18.64 ppm; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 534.2508; 534.2599 (calculado).

**Ejemplo 6. Síntesis de acetil-tirosinil-fenilalanil-serinato de metilo, Ac-YFS-OMe, (PEP 5)**

Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Ser(t-Bu)-OH (89,15 mg), Fmoc-Phe-OH (180,15 mg) y Fmoc-Tyr(t-Bu)-OH (213,68 mg); Rendimiento: 31 mg (68%); Pureza: 59% (214 nm); HPLC-preparativo: 0,9 mg (95% puro); Sólido blanco; P. f. 101-103 °C; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 484.2447; 484.2442 (calculado).

**Ejemplo 7. Síntesis de acetil-tirosinil-ciclohexilalanil-valinato de metilo, Ac-YChaV-OMe, (PEP 6)**

Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Val-OH (78,91 mg), Fmoc-Cha-OH (182,97 mg) y Fmoc-Tyr(t-Bu)-OH (213,68 mg); Rendimiento: 29 mg (59%); Pureza: 44% (214 nm); HPLC-preparativo: 1,1 mg (100% puro); Sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ: 7.03 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 2H, H2' y H6' Tyr), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H3' y H5' Tyr), 4.56 (m, dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H, CH<sub>α</sub>, Tyr), 4.54 – 4.46 (m, 1H, CH<sub>α</sub>, Val), 4.30 (dd, *J* = 5.9, 2.5 Hz, 1H, CH<sub>α</sub>, Cha), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.03 (dt<sub>ap</sub>, *J* = 14.0, 5.5, 5.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Tyr), 2.75 (dd, *J* = 14.0, 8.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Tyr), 2.21 – 2.06 (m, 1H, CH Val), 1.72 (dd, *J* = 30.3, 12.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> Cha), 1.66 – 1.48 (m, 6H, CH<sub>2</sub>axial Cha), 1.39 – 1.12 (m, 5H, CH<sub>2</sub>ecuatorial Cha), 0.99 – 0.91 (m, 6H, CH<sub>3</sub> Val) ppm; <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.71 (CO Tyr), 174.50 (CO Ac), 173.57 (CO Val), 173.37 (CO Cha), 157.24 (C4' Tyr), 131.23 (C2' y C6' Tyr), 128.99 (C1' Tyr), 116.16 (C3' y C5' Tyr), 59.22 (C<sub>α</sub> Cha), 56.13 (C<sub>α</sub> Tyr), 52.32 (OCH<sub>3</sub>), 42.48 (C<sub>α</sub> Val), 40.55 (CH<sub>2</sub> Cha), 38.01 (CH<sub>2</sub> Tyr), 35.17 (C2' y C6' Cha), 33.64 (Cha), 31.82 (CH Val), 27.56

(C1' Cha), 27.36 (C3' y C5' Cha), 27.24 (C2' y C4' Cha), 22.37 (CH<sub>3</sub> Ac), 19.65 (CH<sub>3</sub> Val), 19.47 (CH<sub>3</sub> Val) ppm; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 490.2905; 490.2912 (calculado).

**Ejemplo 8. Síntesis de acetil-tirosinil-fenilalanil-valinato de metilo, Ac-YFV-OMe, (PEP 7)**

Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Val-OH (78,91 mg), Fmoc-Phe-OH (180,15 mg) y Fmoc-Tyr(t-Bu)-OH (213,68 mg); Rendimiento: 41 mg (80%); Pureza: 85% (214 nm); HPLC-preparativo: 3 mg (100% puro); Sólido blanco; P.f. 75-77 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.33 – 7.15 (m, 5H, aromáticos, Phe), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, aromáticos, H2' y H6' Tyr), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, aromáticos, H3' y H5' Tyr), 4.66 (dd, *J* = 8.3 Hz, 6.1 Hz, 1H, H<sub>α</sub> Phe), 4.53 (dd, *J* = 8.9 Hz, 5.6 Hz, 1H, H<sub>α</sub> Tyr), 4.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H<sub>α</sub> Val), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.13 (dd, *J* = 13.8 Hz, 6.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Phe), 2.95 – 2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub> Tyr + CH<sub>2</sub> Phe), 2.66 (dd, *J* = 14.1 Hz, 8.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Tyr), 2.18 – 2.05 (m, 1H, CH Val), 1.88 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 0.95 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Val), 0.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Val) ppm; <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.44 (CO Ac), 173.29 (CO Tyr), 173.16 (CO Phe), 173.06 (CO Val), 157.25 (C4' Tyr), 138.13 (C1' Phe), 131.18 (C2' y C6' Tyr), 130.46 (C3' y C5' Phe), 129.39 (C2' Phe), 128.99 (C1' Tyr), 127.72 (C4' Phe), 116.17 (C3' y C5' Tyr), 59.31 (C<sub>α</sub> Val), 56.22 (C<sub>α</sub> Tyr), 55.64 (C<sub>α</sub> Phe), 52.47 (OCH<sub>3</sub>), 38.90 (CH<sub>2</sub> Phe), 37.90 (CH<sub>2</sub> Tyr), 31.93 (CH Val), 22.39 (CH<sub>3</sub> Ac), 19.42 (CH<sub>3</sub> Val), 18.64 (CH<sub>3</sub> Val) ppm; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 484.2447; 484.2300 (calculado).

**Ejemplo 9. Síntesis de acetil-tirosinil-(2-tienilalanil)-valinato de metilo, Ac-Y(Thi)V-OMe, (PEP 8)**

Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Val-OH (78,91 mg), Fmoc-Thi-OH (182,97 mg) y Fmoc-Tyr(t-Bu)-OH (213,68 mg); Rendimiento: 39 mg (79%); Pureza: 89% (214 nm); Sólido blanco; P. f. 75-77 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.22 (d, <sup>1</sup>H, H5' Thi), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H2' y H6' Tyr), 6.92 - 6.89 (m, 2H, H3' y H4' Thi), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H3' y H5' Tyr), 4.66 (dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, 1H, H<sub>α</sub> Thi), 4.53 (dd, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 1H, H<sub>α</sub> Tyr), 4.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H<sub>α</sub> Val), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.22 - 3.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub> Thi), 2.99 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Tyr), 2.73 (dd, *J* = 13.9, 8.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Tyr), 2.14 – 2.10 (m, 1H, CH Val), 1.89 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 0.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Val), 0.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Val) ppm; <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.13 (CO Ac), 172.92 (CO Tyr), 173.75 (CO Thi), 173.06 (CO Val), 157.72 (C4' Tyr), 139.64 (C2' Thi), 131.15 (C2' y C6' Tyr), 128.93 (C1' Tyr), 127.80 (C3' Thi), 127.68 (C4' Thi), 125.36 (C5' Thi), 116.17 (C3' y C5' Tyr), 59.32 (C<sub>α</sub> Val), 56.33 (C<sub>α</sub> Tyr), 55.65 (C<sub>α</sub> Thi), 52.53 (OCH<sub>3</sub> Val), 37.86 (CH<sub>2</sub> Tyr), 32.85 (CH<sub>2</sub> Thi), 31.85

(CH Val), 23.12 (CH<sub>3</sub> Ac), 19.74 (CH<sub>3</sub> Val), 18.60 (CH<sub>3</sub> Val) ppm; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 490.2011; 490.2012 (calculado).

**Ejemplo 10. Síntesis de acetil-tirosinil-(4-metilfenilalanil)-serinato de metilo, Ac-Y(Phe)S-OMe, (PEP 9)**

Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Ser(*t*Bu)-OH (89,15 mg), Fmoc-Phe(4-Me)-OH (186,67 mg) y Fmoc-Tyr(*t*-Bu)-OH (213,68 mg); Rendimiento: 23 mg (46%); Sólido blanco; P. f. 89-90 °C; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 498.2591; 498.2599 (calculado).

**10 Ejemplo 11. Síntesis de acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-serinato de metilo, Ac-Y(2-Nal)S-OMe, (PEP 10)**

Se utilizaron los siguientes aminoácidos: Fmoc-Ser(*t*Bu)-OH (89,15 mg), Fmoc-Nal-OH (203.43 mg) y Fmoc-Tyr(*t*-Bu)-OH (213,68 mg); Rendimiento: 31 mg (62%); HPLC-preparativo (214 nm): 1.1. mg (94% puro); Sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.83 – 7.79 (m, 3H, Ar-H4, H5 y H8 Nal), 7.71 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, Ar-H1 Nal), 7.48 – 7.40 (m, 3H, ArH Nal), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H2 y H6 Tyr), 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H3 y H5 Tyr), 4.79 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H, H<sub>α</sub> Nal), 4.46 (ta, *J* = 4.5 Hz, 1H, H<sub>α</sub> Ser), 4.46 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H, H<sub>α</sub> Tyr), 3.90 (dd, *J* = 11.4, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2a</sub> Ser), 3.81 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H, CH<sub>2b</sub> Ser), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (dd, *J* = 13.9, 5.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Nal, solapado parcialmente con D<sub>2</sub>O), 3.12 (dd, *J* = 13.9, 8.7 Hz, 1H, CH<sub>2b</sub> Nal), 2.88 (dd, *J* = 14.1, 5.7 Hz, 1H, CH<sub>2a</sub> Tyr), 2.67 (dd, *J* = 14.1, 9.1 Hz, 1H, CH<sub>2b</sub> Tyr), 1.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub> Ac); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 173.64 (CO Ser), 173.15 (CO Tyr), 171.89 (CO Ac), 170.77 (CO Nal), 157.21 (Ar-C4 Tyr), 136.78 (Ar Nal), 133.95 (Ar Nal), 131.09 (Ar, C2 y C6 Tyr), 129.98 (Ar, C1 Tyr), 129.02 (Ar Nal), 128.95 (Ar Nal), 128.75 (Ar Nal), 128.68 (Ar Nal), 128.59 (Ar Nal), 126.98 (Ar Nal), 126.59 (Ar Nal), 116.15 (Ar-C3 y C5 Tyr), 62.86 (CH<sub>2</sub>OH Ser), 56.53 (C<sub>α</sub> Ser), 56.26 (C<sub>α</sub> Tyr), 55.66 (C<sub>α</sub> Nal), 52.75 (CH<sub>3</sub> OCH<sub>3</sub>), 38.87 (CH<sub>2</sub> Phe), 38.27 (CH<sub>2</sub> Tyr), 37.77 (CH<sub>2</sub> Ser), 22.25 (CH<sub>3</sub> Ac); HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 522.2241; 522.2235 (calculado).

**Ejemplo 12. Cultivo de células mesangiales humanas**

30 Las células mesangiales humanas (CMH) se cultivaron siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía (Díez-Marqués, M.L. y col 1995). Se recogieron porciones de corteza renal sanas, de un riñón humano obtenido por nefrectomía por carcinoma renal. Se aislaron los glomérulos por procedimientos mecánicos y se trataron con colagenasa tipo IA (Sigma, St. Louis, MO, EEUU). Las CMH se mantuvieron en placas Petri de plástico con  
35 medio RPMI 1640 (Lonza, Walkersville, M.D., EEUU), suplementado con un 10% de suero



fetal bovino, L-glutamina (1mm), penicilina (0,66 µg/mL), estreptomicina sulfato (60 µg/mL) (Gibco, Paisley, Reino Unido), y tamponado con HEPES y bicarbonato, a pH 7.4 en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>. El medio de cultivo se cambió cada dos días. Para la realización de los ensayos, se sembraron CMH en placas de 6 pocillos y se trataron en medio sin FBS.

5

**Ejemplo 13. Efecto de los compuestos sobre la polimerización de actina en CMH (Fig. 1 y Fig. 2)**

Para evaluar el efecto de los compuestos sobre el citoesqueleto, se analizó la polimerización de actina en CMH mediante técnicas de inmunofluorescencia y microscopía confocal (Mamuya et al., 2016; Qian et al. 2005). Para ello, las CMH fueron cultivadas sobre cubreobjetos circulares de cristal estériles (Microscope Cover Glass 12mm; Thermo Scientific; Chicago, IL, EEUU), a una densidad de 100.000 células/pocillo, en medio con 10% FBS. Al día siguiente, las células se privaron de suero y se les añadió el tratamiento con los péptidos durante 1 hora y 24 horas. Finalizado el tiempo de tratamiento, las células se lavaron 2 veces con PBS 1X y se fijaron con paraformaldehído al 4% en PBS 1X durante 20 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente, las células se lavaron 2 veces con PBS y se trataron los cubres durante 10 minutos con PBS/0,1% tritón X-100 a temperatura ambiente. Se lavaron 2 veces con PBS y se bloquearon los cubres durante 30 minutos con una solución de bloqueo (5% BSA) en PBS/0,1% tritón X-100 a temperatura ambiente. Los cubreobjetos fueron incubados con el anticuerpo de faloidina (Sigma) diluido en PBS con 0,5% BSA:1000 durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, las muestras se lavaron y se montaron con líquido de montaje ProLong® Gold antifade Reagent (Invitrogen Ltd, Paisley, Reino Unido) que incorpora tinción de núcleos celulares con DAPI. Las muestras se observaron en microscopio confocal LEICA TCS-SP5 (Leica Microsystems; Wetzlar, Alemania) utilizando láser de excitación a 560 nm para detectar el producto fluorescente, y el diodo de 405 nm para detectar el DAPI. Las imágenes fueron captadas y la intensidad de la fluorescencia se midió por densitometría con programa ImageJ (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>). Los resultados se representaron en forma de porcentaje con respecto al control.

30

**Ejemplo 14.- Los efectos de los compuestos desaparecen cuando se disminuye el contenido celular de ILK (Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5 y Fig. 6)**

Para estudiar si los efectos observados con los compuestos dependen de la presencia de ILK, se realizaron experimentos en los que el contenido celular de ILK se disminuyó con ARN específicos de interferencia (siRNA). Para ello, el día previo a la transfección se

35

sembraron 60.000 células/pocillo sobre cubreobjetos de cristal estériles en medio con 10% de FBS. Al día siguiente, las células en subconfluencia se transfectaron con ARN de interferencia (siRNA) ILK (Bionova). Se mezclaron 100 nM de ILK siRNA o control de siRNA sin diana con 5 µL de lipofectamina 2000 (Invitrogen Ltd, Paisley, Reino Unido) en 200 µL de OptiMEM® y se incubaron durante 20 minutos a 37°C. Transcurrido este tiempo, la mezcla se añadió a CMH al 50% de confluencia en 800 µL de Opti-MEM® y se incubaron durante toda la noche a 37°C. Posteriormente, las células se dejaron recuperar añadiendo medio RPMI al 10% de FBS. Tras 48 horas, las células se privaron de suero y se les añadió el tratamiento. Posteriormente se procesaron las muestras para estudiar la polimerización de la actina.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5 donde

-  $R_1$  es un grupo seleccionado entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, trifluórmétilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolilo, furilo, tienilo, tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, 10 benzotienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo;

- AA1, AA2 y AA3 son fragmentos de estructura  $\text{-N(R}_3\text{)-CH(R}_2\text{)-CO-}$  seleccionados entre alfa-aminoácidos de la serie D- o L-, donde los números 1, 2 y 3 de los fragmentos AA indican las posiciones que ocupan dichos fragmentos desde el extremo N-terminal (posición 1) al extremo C-terminal (posición 3), donde los fragmentos AA proceden de alfa 15 aminoácidos de estructura general  $\text{HN(R}_3\text{)-CH(R}_2\text{)-COOH}$ , donde  $R_2$  es la cadena lateral del alfa-aminoácido y

-  $R_3$  puede elegirse entre hidrógeno y metilo,

y donde AA1 es un aminoácido seleccionado entre:

20 1-metilhistidina, 1-naftilalanina, 2,4-diclorofenilalanina, 2-cianofenilalanina, 2-clorofenilalanina, 2-clorofenilglicina, 2-flúorfenilalanina, 2-metilfenilalanina, 2-naftilalanina, 2-piridilalanina, 2-tienilalanina, 2-trifluórmetilfenilalanina, 2-trifluórmetilfenilglicina, 3-(4-tiazolil)alanina, 3,4-diclorofenilalanina, 3,4-dihidroxifenilalanina, 3,5-diyodotirosina, 3-cianofenilalanina, 3-flúorfenilalanina, 3- 25 metilfenilalanina, 3-metilhistidina, 3-nitrotirosina, 3-piridilalanina, 3-tienilalanina, 3-trifluórmetilfenilalanina, 3-yodofenilalanina, 4-aminofenilalanina, 4-benzoilfenilalanina, 4-boronofenilalanina, 4-bromofenilalanina, 4-cianofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 4-clorofenilglicina, 4-flúorfenilalanina, 4-fluorfenilglicina, 4-hidroxifenilglicina, 4-metilfenilalanina, 4-N,N-dimetilaminofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-piridilalanina, 4- 30 sulfofenilalanina, 4-trifluórmetilfenilalanina, 4-yodofenilalanina, ácido 2-aminobutírico, alanina, alilglicina, fenilalanina, fenilglicina, histidina, homofenilalanina, homopropargilglicina, metiltirosina, norvalina, propargilglicina, tirosina, triptófano y vinilglicina,

donde  $R_2$ , para AA1, significa, respectivamente:

CH<sub>2</sub>-(1-metilimidazol-4-ilo), CH<sub>2</sub>-1-naftilo, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2,4-Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Cl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Me, CH<sub>2</sub>-2-naftilo, CH<sub>2</sub>-(2-piridilo), CH<sub>2</sub>-(2-tienilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-(4-tiazolilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Me, CH<sub>2</sub>-(3-metilimidazol-4-ilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-NO<sub>2</sub>-4-OH, CH<sub>2</sub>-(3-piridilo), CH<sub>2</sub>-(3-tienilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-I, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-COPh, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-B(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4F, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OH, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Me, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-(4-piridilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-I, etilo, metilo, alilo, bencilo, fenilo, CH<sub>2</sub>-4-imidazolilo, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CCH, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe, propilo, propargilo, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH, CH<sub>2</sub>-(3-indolilo) y vinilo,

donde AA2 es un aminoácido seleccionado entre:

1-metilhistidina, 1-naftilalanina, 2,4-diclorofenilalanina, 2-cianofenilalanina, 2-clorofenilalanina, 2-clorofenilglicina, 2-flúorfenilalanina, 2-metilfenilalanina, 2-naftilalanina, 2-piridilalanina, 2-tienilalanina, 2-trifluórmetilfenilalanina, 2-trifluórmetilfenilglicina, 3-(4-tiazolil)alanina, 3,4-diclorofenilalanina, 3,4-dihidroxifenilalanina, 3-cianofenilalanina, 3-flúorfenilalanina, 3-metilfenilalanina, 3-piridilalanina, 3-tienilalanina, 3-trifluórmetilfenilalanina, 3-yodofenilalanina, 4-boronofenilalanina, 4-bromofenilalanina, 4-cianofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 4-flúorfenilalanina, 4-hidroxifenilglicina, 4-metilfenilalanina, 4-*N,N*-dimetilaminofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-piridilalanina, 4-*t*-butilfenilalanina, 4-yodofenilalanina, alanina, alilglicina, beta-ciclobutilalanina, beta-ciclohexilalanina, beta-ciclopentilalanina, beta-ciclopropilalanina, fenilalanina, histidina, homoalilglicina, homofenilalanina, homopropargilglicina, isoleucina, leucina, metiltirosina, norvalina, propargilglicina, tirosina, triptófano y vinil glicina,

donde R<sub>2</sub>, para AA2, significa, respectivamente:

CH<sub>2</sub>-(1-metilimidazol-4-ilo), CH<sub>2</sub>-1-naftilo, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2,4-Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Cl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-Me, CH<sub>2</sub>-2-naftilo, CH<sub>2</sub>-(2-piridilo), CH<sub>2</sub>-(2-tienilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-(4-tiazolilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Me, CH<sub>2</sub>-(3-tienilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-I, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-COPh, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-B(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CN, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Me, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-(4-piridilo), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-*t*Bu, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-I, etilo, metilo, alilo, CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, bencilo, CH<sub>2</sub>-4-imidazolilo, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-iPr, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

CCH, (S)CH(Me)Et, CH<sub>2</sub>-iPr, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe, propilo, propargilo, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH, CH<sub>2</sub>-(3-indolilo) y vinilo,

donde AA3 resulta de elegir dichos aminoácidos entre:

4-hidroxifenilglicina, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-amino-4,4-dimetoxicarbonilbutanoico,  
 5 alanina, alilglicina, asparagina, ácido 2-amino-3-metoxicarbonilpropanoico, beta-hidroxileucina, cisteína, glicina, ácido 2-amino-4-metoxicarbonilbutanoico, glutamina, histidina, homoalilglicina, homocisteína, ácido 2-amino-5-metoxicarbonilpentanoico, homoleucina, homopropargilglicina, O-metilhomoserina, isoleucina, leucina, lisina, S-metilcisteína, metionina, 5-N,N-dimetilisina, norvalina, ornitina, penicilamina,  
 10 propargilglicina, serina, treonina, cloruro de N-4-amino-5-carboxipent-1-il-N,N,N-trimetilamonio, ureidoalanina, valina y vinilglicina,

donde, para AA3, R<sub>2</sub> significa, respectivamente:

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OH, etilo, CH<sub>2</sub>-CH(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>, metilo, alilo, CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-C(OH)Me<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-SH, hidrógeno, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-4-imidazolilo,  
 15 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-iPr, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CCH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, (S)CH(Me)Et, CH<sub>2</sub>-iPr, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-S-Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>, propilo, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C(Me)<sub>2</sub>SH, propargilo, CH<sub>2</sub>-OH, (R)CH(OH)Me, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NMe<sub>3</sub>Cl, CH<sub>2</sub>-NH(CO)NH<sub>2</sub>, metilo y vinilo,

y con la condición de que el compuesto de fórmula I no es ninguno de:

20 acetil-Trp-(Leu)<sub>2</sub>-OMe, acetil-Phe-Trp-Leu-OMe, benzoil-Ala-Leu-Lys-OMe, acetil-Ala-Trp-Ala-OMe, formil-Ala-Phe-Lys-OMe, acetil-Phe-D-Trp-Lys-OMe, acetil-Tyr-Ile-Ser-OMe, ciclohexanocarbonil-Ala-D-Ala-Ala-OMe, acetil-Ala-D-Ala-Ala-OMe, benzoil-Ala-D-Ala-Ala-OMe, acetil-VinylGly-(Ala)<sub>2</sub>-OMe, acetil-(N-Me-Ala)<sub>3</sub>-OMe, benzoil-Phe-(Leu)<sub>2</sub>-OMe, acetil-hPhe-Leu-Ser-OMe, acetil-vinilGly-Leu-Ser-OMe, acetil-Tyr-Ile-Ala-OMe, acetil-(Phe)<sub>2</sub>-Gly-  
 25 OMe, t-butilcarbonil-N-Me-Phe-Phe-His-OMe, t-butilcarbonil-(N-Me-Phe)<sub>2</sub>-His-OMe, t-butilcarbonil-Phe-N-Me-Phe-His-OMe, acetil-D-Phe-D-Leu-Ile-OMe, acetil-Ala-(D-Ala)<sub>2</sub>-OMe, trifluoracetil-D-Ala-(Ala)<sub>2</sub>-OMe, trifluoracetil-(Ala)<sub>2</sub>-D-Ala-OMe, trifluoracetil-(D-Ala)<sub>2</sub>-Ala-OMe, trifluoracetil-Ala-D-Ala-Ala-OMe, trifluoracetil-D-Ala-Ala-D-Ala-OMe, trifluoracetil-(Ala)<sub>3</sub>-OMe, trifluoracetil-(D-Ala)<sub>3</sub>-OMe, t-butilcarbonil-Phe-Phe-His-OMe,  
 30 formil-(Ala)<sub>2</sub>-Leu-OMe, acetil-Phe-Tyr-His-OMe, acetil-Ala-Tyr-Leu-OMe, acetil-D-Phg-Ala-Leu-OMe, acetil-Tyr-Ala-Leu-OMe, acetil-Phe-Ala-Leu-OMe, Benzoil-(Ala)<sub>3</sub>-OMe, benzoil-Ala-(Leu)<sub>2</sub>-OMe, benzoil-Ala-(Ile)<sub>2</sub>-OMe, acetil-(Ala)<sub>2</sub>-Gly-OMe, acetil-Trp-Ala-Leu-OMe, acetil-N-Me-Ala-N-Me-Phe-N-Me-Leu-OMe, acetil-Ala-Phe-Leu-OMe, trifluoracetil-Ala-Phe-Leu-OMe, trifluoracetil-Phe-Ala-Leu-OMe, trifluoracetil-Phe-Ala-Val-OMe,

trifluoroacetil-Phe-Ala-Gly-OMe, trifluoroacetil-Phe-(Ala)<sub>2</sub>-OMe, acetil-Phe-D-Phe-His-OMe, acetil-(Phe)<sub>2</sub>-His-OMe, o acetil-(Ala)<sub>3</sub>-OMe.

2. Un compuesto según la reivindicación anterior, donde AA1 se selecciona entre aminoácidos aromáticos y aminoácidos donde R<sub>2</sub> está seleccionado entre metilo, etilo, alilo y propilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde AA2 se selecciona entre aminoácidos aromáticos o aminoácidos donde R<sub>2</sub> está seleccionado entre etilo, metilo, alilo, CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CCH, (S)CH(Me)Et, CH<sub>2</sub>-iPr, propilo, propargilo, y vinilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde AA3 se selecciona entre: Phg(4-OH), Abu, Gla(Me<sub>2</sub>), Ala, AllylGly, Asn, Asp(Me), beta-hidroxileucina, Cys, Gly, Glu(Me), Gln, His, homoalilglicina, hCys, hGlu(Me), hLeu, hpg, hSer, Ile, Leu, Lys, Cys(Me), hSer(Me), Met, LysMe<sub>2</sub>, Nva, Orn, Pen, Prg, Sar, Ser, Thr, LysMe<sub>3</sub>Cl, Cit, Val o vinilglicina.

5. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sub>1</sub> es acetilo; donde AA1 se selecciona entre Tyr, Ala, Abu, AlilGly, Hag, hpg, Ile, Leu, Nva, Prg, Val o vinilGly; donde AA2 se selecciona entre Phe, sus derivados en el anillo aromático, Cha, Thi, 1-Nal, 2-Nal o Trp; y donde AA3 se selecciona entre Ala, Val, Ser, Thr, beta-hidroxileucina, hSer y Pen.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que está seleccionado entre:

- a) Acetil-alanil-fenilalanil-valinato de metilo (Ac-AFV-OMe, PEP 1).
- b) Acetil-tirosinil-alanil-valinato de metilo (Ac-YAV-OMe, PEP 2).
- c) Acetil-tirosinil-fenilalanil-alaninato de metilo (Ac-YFA-OMe, PEP 3).
- d) Acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-valinato de metilo (Ac-Y(2-Nal)V-OMe, PEP 4).
- e) Acetil-tirosinil-fenilalanil-serinato de metilo (Ac-YFS-OMe, PEP 5).
- f) Acetil-tirosinil-ciclohexilalanil-valinato de metilo (Ac-Y(Cha)V-OMe, PEP 6).
- g) Acetil-tirosinil-fenilalanil-valinato de metilo (Ac-YFV-OMe, PEP 7).
- h) Acetil-tirosinil-(2-tienilalanil)-valinato de metilo (Ac-Y(Thi)V-OMe, PEP 8).
- i) Acetil-tirosinil-(4-metilfenilalanil)-serinato de metilo (Ac-Y(Phe(4-Me))S-OMe, PEP 9).
- j) Acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-serinato de metilo (Ac-Y(2-Nal)S-OMe, PEP 10).

7. Uso de un compuesto definido en una de las reivindicaciones 1 a 6 en medicina.

8. Uso de un compuesto según la reivindicación 7 como un modulador de la ILK.

9. Uso de un compuesto según la reivindicación 8 en el que AA2 se selecciona entre  
5 fenilalanina, sus derivados, Cha o Thi; y donde AA3 se selecciona entre Ala, Val o Ser, como un activador de la ILK.

10. Uso según la reivindicación 9, en el que el compuesto se selecciona entre:

- a) Acetil-alanil-fenilalanil-valinato de metilo (Ac-AFV-OMe, PEP 1),
- 10 b) Acetil-tirosinil-alanil-valinato de metilo (Ac-YAV-OMe, PEP 2),
- c) Acetil-tirosinil-fenilalanil-alaninato de metilo (Ac-YFA-OMe, PEP 3),
- d) Acetil-tirosinil-fenilalanil-serinato de metilo (Ac-YFS-OMe, PEP 5),
- e) Acetil-tirosinil-ciclohexilalanil-valinato de metilo (Ac-Y(Cha)V-OMe, PEP 6),
- f) Acetil-tirosinil-fenilalanil-valinato de metilo (Ac-YFV-OMe, PEP 7),
- 15 g) Acetil-tirosinil-(2-tienilalanil)-valinato de metilo (Ac-Y(Thi)V-OMe, PEP 8),
- h) Acetil-tirosinil-(4-metilfenilalanil)-serinato de metilo (Ac-Y(Phe(4-Me))S-OMe, PEP 9).

11. Uso de un compuesto según la reivindicación 8, en el que AA2 se selecciona entre 1-  
Nal, 2-Nal o Trp; y donde AA3 se selecciona entre Val y Ser, como un inhibidor de la ILK.

20

12. Uso según la reivindicación 11, en el que el compuesto se selecciona entre:

- a) Acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-valinato de metilo (Ac-Y(2-Nal)V-OMe, PEP 4) y
- b) Acetil-tirosinil-(2-naftilalanil)-serinato de metilo (Ac-Y(2-Nal)S-OMe, PEP 10).

25 13. Uso de un compuesto de Fórmula I definido en la reivindicación 1, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, profármaco o solvato, para el tratamiento o prevención de enfermedades en las que la ILK está implicada en su patogénesis.

30 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto definido en una de las reivindicaciones 1 a 5, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, profármaco o solvato, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 15. Uso de un compuesto de Fórmula I definido en la reivindicación 1 o de una composición farmacéutica definida en la reivindicación 10, para el tratamiento de enfermedades en las cuales la ILK está implicada y que se seleccionan de la lista que comprende: tumores

sólidos, discrasias de células hematológicas enfermedades autoinmunes y enfermedades crónicas.

16. Uso según la reivindicación 15, en el que los tumores sólidos están seleccionados entre  
5 cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, glioma, cáncer colorrectal, carcinoma oral, carcinoma renal, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, osteosarcoma, cáncer de laringe, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, astrocitomas, gliomas, cáncer de mama, cáncer de piel y mieloma.
- 10 17. Uso según la reivindicación 15, en el que las discrasias de células hematológicas están seleccionadas entre leucemia mieloide, leucemia linfoide y mieloma.
18. Uso según la reivindicación 15, en el que las enfermedades autoinmunes están seleccionadas entre colitis ulcerosa, psoriasis, esclerodermia, lupus eritematoso y artritis  
15 reumatoide.
19. Uso según la reivindicación 15, en el que las enfermedades crónicas están seleccionadas entre hipertensión, cardiomiopatía hipertensiva e isquémica, arteriosclerosis, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal  
20 poliquística, diabetes y sus complicaciones, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas y diabetes insípida.
20. Uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad es enfermedad renal crónica.



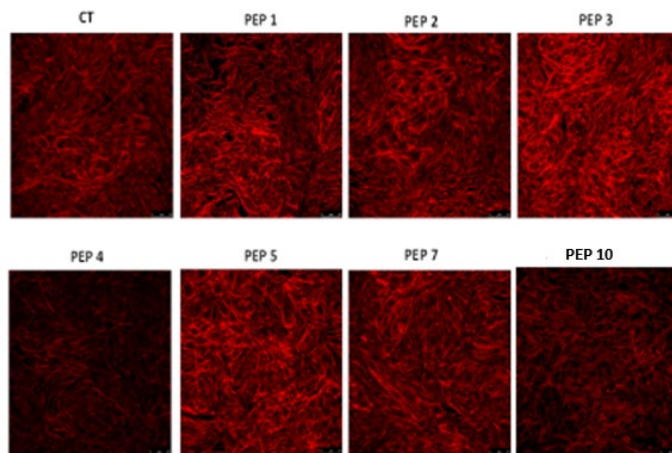
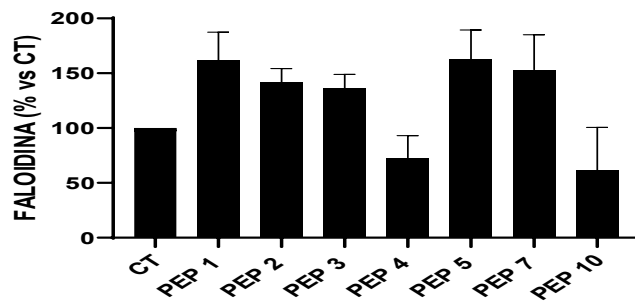
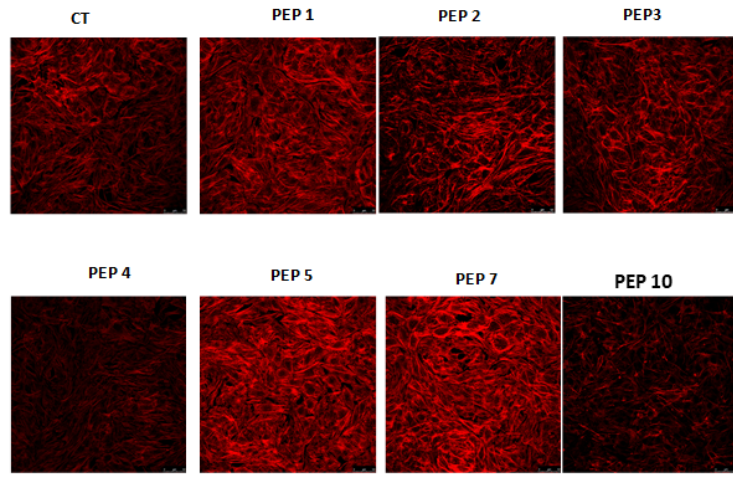


FIG. 1

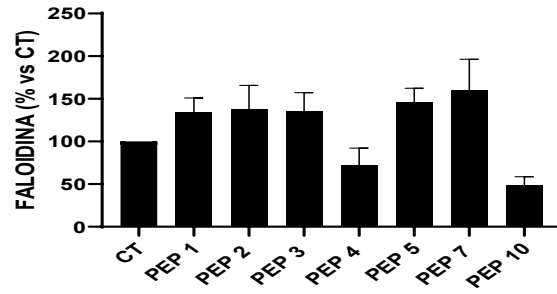


FIG. 2

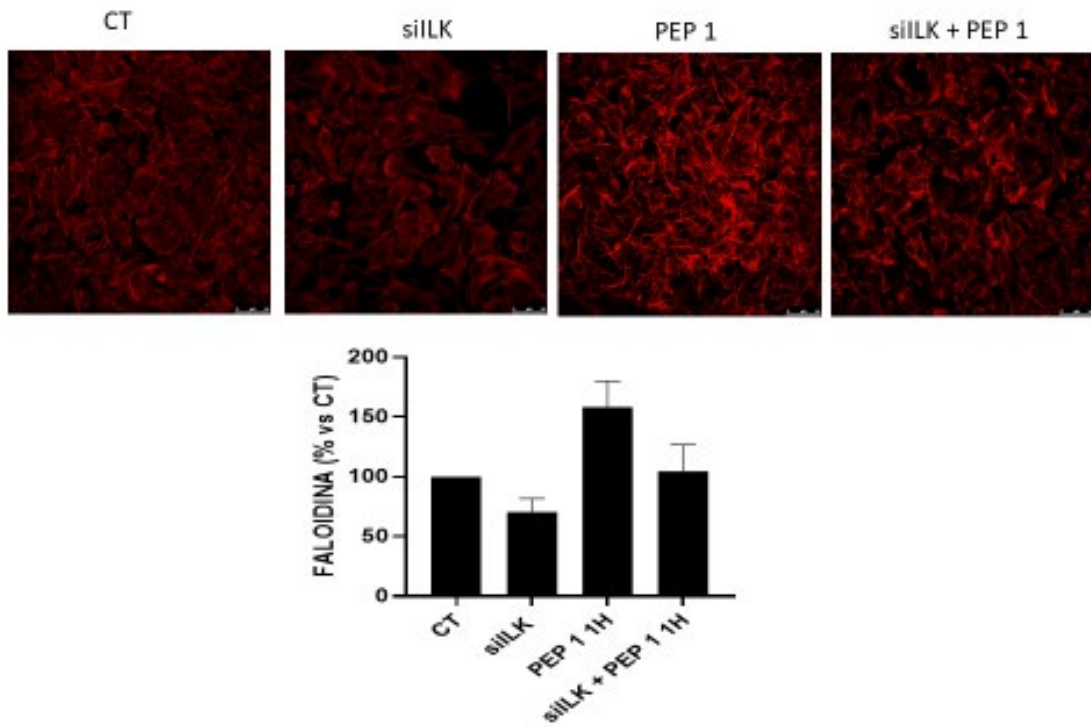


FIG. 3

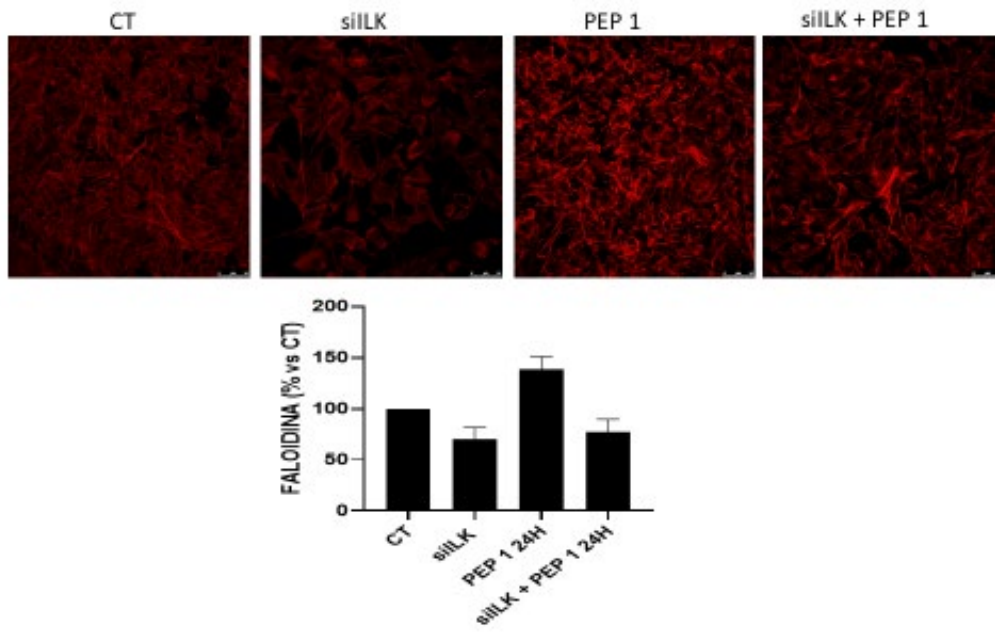


FIG. 4

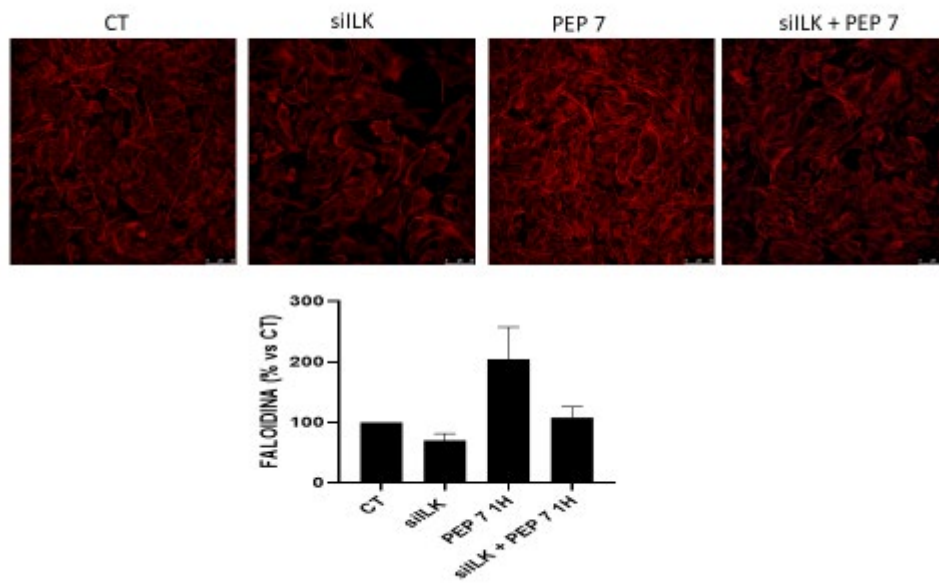


FIG. 5

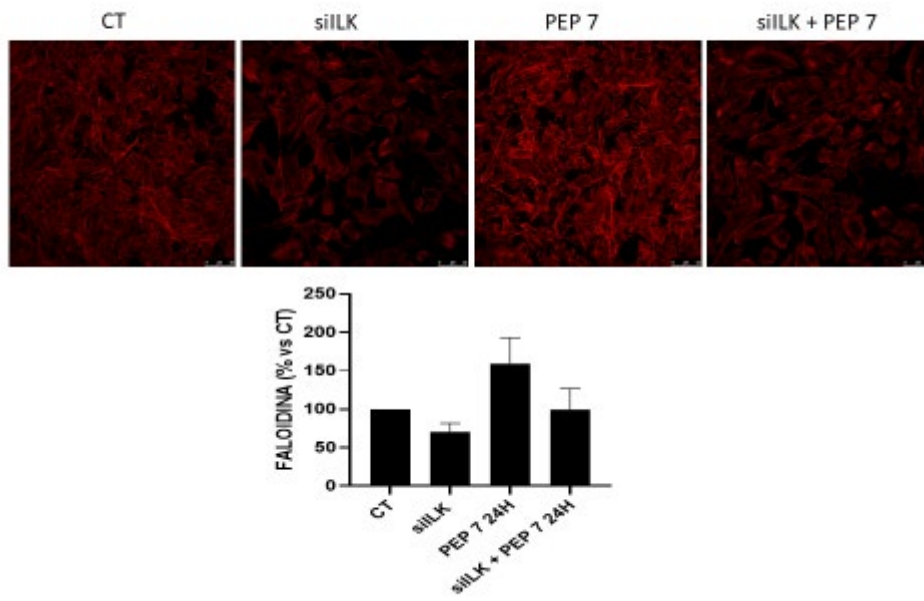


FIG. 6



②<sup>1</sup> N.º solicitud: 202030776

②<sup>2</sup> Fecha de presentación de la solicitud: 27.07.2020

③<sup>2</sup> Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤<sup>1</sup> Int. Cl.: **C07K5/08** (2006.01)  
**A61K38/06** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ <sup>6</sup> Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	SENGUPTA A et al. Aromatic interactions in tryptophan-containing peptides: crystal structures of model tryptophan peptides and phenylalanine analogs. Journal of Peptide Research January 2005., 31/12/2004, Vol. 65, Páginas 113-129, ISSN 1397-002X (ISSN print). <p>resumen, tablas</p>	1-20
A	STEINAUER R et al. DETECTION OF FRAGMENT GENESIS IN THE MASS SPECTROMETER AMINO-ACID SEQUENCE ANALYSIS BY DIRECT ANALYSIS OF DAUGHTER IONS MASS ANALYZED ION KINETIC ENERGY LINKED SCAN AND COLLISIONAL ACTIVATION MASS SPECTROMETRY 7 PEPTIDES CONTAINING AROMATIC AMINO-ACIDS. European Journal of Mass Spectrometry in Biochemistry Medicine and Environmental Research 1982., 30/11/1981, Vol. 2, Páginas 27-32, ISSN 0379-8399. tabla I, compuestos 1 -6	1-20
A	DAS et al. The role of protecting groups in the formation of organogels through a nano-fibrillar network formed by self-assembling terminally protected tripeptides. Tetrahedron, 20070621 Elsevier Science Publishers, AMSTERDAM, NL. Genna Douglas T; Maio William A, 21/06/2007, Vol. 63, Páginas 7432 - 7442, ISSN 0040-4020, <DOI: doi: 10.1016/j.tet.2007.05.045>. figura 1	1-20
A	DING X et al. Direct crystallographic observation of an acyl-enzyme intermediate in the elastase-catalyzed hydrolysis of a peptidyl ester substrate: Exploiting the &apos; &apos;glass transition&apos;&apos; in protein dynamics. Bioorganic Chemistry, 20061201 ACADEMIC PRESS INC., NEW YORK, NY, US. , 01/12/2006, Vol. 34, Páginas 410 - 423, ISSN 0045-2068, <DOI: doi:10.1016/j.bioorg.2006.10.002>. resumen	1-20
A	GERTLER A et al. Acetyl-L-alanyl-L-alanyl-L-alanine methyl ester: a new highly specific elastase substrate.. Canadian journal of biochemistry Canada Mar 1970. , 28/02/1970, Vol. 48, Páginas 384 - 386, ISSN 0008-4018 (Print), <DOI: pubmed:5461953>. todo el documento.	1-20

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
03.07.2021

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07K, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, PATENW, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS