



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Caja 625



Nov 26 F

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-021124-A-00000-0000

Fecha: 2009-05-28 13:53:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 191

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **03-21124A**

54. TÍTULO LIGANTES RECEPTORES DE MELANOCORTINICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07K 5/00

71. SOLICITANTE THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., MAYO 21, 2008



No. 03-021124-A-00000-0000

Fecha: 2009-05-28 13:53:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 191

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1

☐

Patente de Invención

☐

Patente Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: The Procter & Gamble Company Dirección: One Procter & Gamble Plaza Nacionalidad o domicilio: Cincinnati, Ohio 45202, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Ohio, Estados Unidos de América	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
----------------------------------	--	---

3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Carrera 11 Nr. 86-53 Piso 6, Bogotá, Colombia Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E-mail: jiescobar@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.779.452 TP 68228
--	--	--

4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: Nacionalidad o domicilio:
-----------------------------------	---

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. <u>PCT/US01/30051</u> Fecha <u>26 de septiembre de 2001</u> Publicación Internacional No. <u>WO 02/26774 A2</u> Fecha <u>4 de abril de 2002</u>

6 Título (54) <u>LIGANTES RECEPTORES DE MELANOCORTINICOS</u>
--

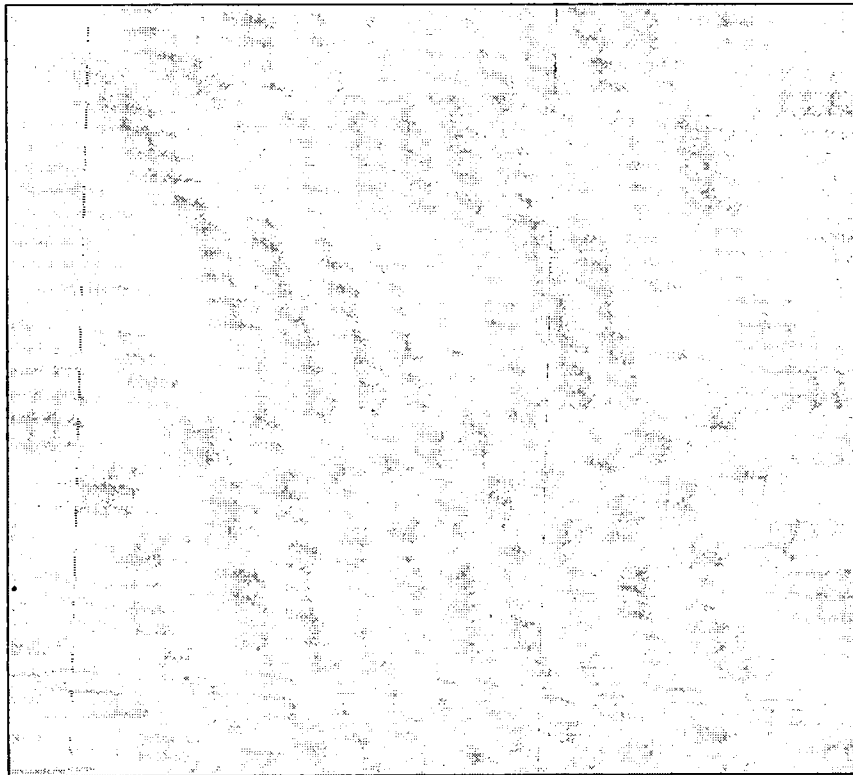
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07K 5/00</u>

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos</u>	(32) Fecha <u>27 de septiembre de 2000</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/235,858</u>
---	--	---	---

9 Comprobante de pago No. <u>08-33,862</u> Fecha <u>25 de abril de 2008</u>

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-021124-00010-0000

Fecha: 2008-05-21 15:52:05 Dep. 2020 NUECREACIONI
 Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 33,862
 FECHA : ABRIL 25 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
KE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693033	25/04/2008	33,008,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

3

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **FRANK HALLOCK EBETINO**
(Cincinnati, Ohio, 45249 Estados Unidos de América);
- 2.) **ADAM W. MAZUR**
(Cincinnati, Ohio, 45231 Estados Unidos de América);
- 3.) **JEFFREY CHARLES HAYES**
(West Chester, Ohio, 45069 Estados Unidos de América);
- 4.) **FENG WANG**
(Cincinnati, Ohio, 45241 Estados Unidos de América);
- 5.) **MARK GREGORY SOLINSKY**
(Cincinnati, Ohio, 45208 Estados Unidos de América);
- 6.) **ANNY-ODILE COLSON**
(Loveland, Ohio, 45140 Estados Unidos de América);
- 7.) **QISHEN LIN**
(Loveland, Ohio, 45140 Estados Unidos de América).

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. March 4, 2003

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 118967

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

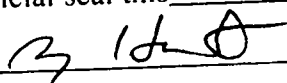
J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

STATE of OHIO
COUNTY OF HAMILTON } ss.

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that
JUDITH BOZILE Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at

the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and
ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and
verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the
filing of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 19TH day of FEBRUARY, 20 03



GREGORY HARTMANN

Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio

8267m/JB 6
CD 4th fl
Columbia
PAG.



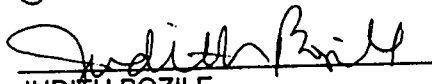
I, Judith Bozile, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies of the original documents they purport to reproduce.

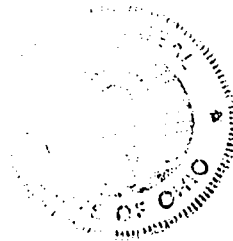
UNITED STATES OF AMERICA)

STATE OF OHIO)

COUNTY OF HAMILTON)

The 30 day of January 2003.


JUDITH BOZILE
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES
APRIL 28, 2004



JUDITH BOZILE
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires April 28, 2004

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled **Melanocortin Receptor Ligands**, Attorney's Docket No. **8267P** and filed in the United States Patent Office as Number **60/235,858**, on **September 27, 2000** (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Frank Hallock Ebetino of Cincinnati, County of Hamilton, State of OH;
Adam Wieslaw Mazur of Cincinnati, County of Hamilton, State of OH;
Jeffrey Charles Hayes of West Chester, County of Butler, State of OH;
Feng (NMN) Wang of Cincinnati, County of Hamilton, State of OH;
Mark Gregory Solinsky of Cincinnati, County of Hamilton, State of OH;
Anny-Odile Colson of Loveland, County of Warren, State of OH;
Qishen (NMN) Lin of Loveland, County of Warren, State of OH;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; and Procter & Gamble de Venezuela) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 60/235,858 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Frank Hallock Ebetino
Frank Hallock Ebetino

11-5-01
Date

State of OH }
County of Warren } SS

On this 5th day of November, 2001, before me personally appeared Frank Hallock Ebetino, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Lori Deatherage
Notary Public/Witness
LORI L. DEATHERAGE, Notary Public
In and for the State of Ohio
My Commission Expires February 1, 2003

Adam Wieslaw Mazur
Adam Wieslaw Mazur

November 5, 2001
Date

State of OH }
County of Warren } SS

On this 5th day of November, 2001, before me personally appeared Adam Wieslaw Mazur, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Lori Deatherage
Notary Public/Witness
LORI L. DEATHERAGE, Notary Public
In and for the State of Ohio
My Commission Expires February 1, 2003

November 5, 2001
Date

Jeffrey Charles Hayes
Jeffrey Charles Hayes

State of OH }
County of Warren } SS

On this 2nd day of November, 2001, before me personally appeared Jeffrey Charles Hayes, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Lori Deatherage
Notary Public/Witness
LORI L. DEATHERAGE, Notary Public
In and for the State of Ohio
My Commission Expires February 1, 2003

11-21-01
Date

Feng (NMN) Wang
Feng (NMN) Wang

State of OH }
County of Warren } SS

On this 21st day of November, 2001, before me personally appeared Feng (NMN) Wang, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Lori Deatherage
Notary Public/Witness
LORI L. DEATHERAGE, Notary Public
In and for the State of Ohio
My Commission Expires February 1, 2003

Nov 25 2001
Date

Mark Gregory Solinsky
Mark Gregory Solinsky

State of OH }
County of Warren } SS

On this 5th day of November, 2001, before me personally appeared Mark Gregory Solinsky, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Lori Deatherage
Notary Public/Witness
LORI L. DEATHERAGE, Notary Public
In and for the State of Ohio
My Commission Expires February 1, 2003

LIGANTES RECEPTORES MELANOCORTINICOS

CAMPO DE LA INVENCION

El presente invento se relaciona con nuevos receptores ligantes melanocortínicos (MC). Estos ligantes exhiben preferencialmente selectividad por los receptores MC-4 y/6 MC-3 con respecto a otros receptores melanocortínicos (en particular el receptor MC-1).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los péptidos melanocortínicos (melanocortinas) son hormonas péptidas naturales en animales y humanos, que se unen a, y estimulan los receptores MC. Ejemplos de melanocortinas son α -HEM (hormona estimulante melanocita), β -HEM, γ -HEM. HACT (hormona adrenocorticotrópica) y sus fragmentos péptidos. La HEM es principalmente conocida por su habilidad de regular la pigmentación periférica (Eberle 1988), mientras que el HACT es conocida de inducir la esteroideogénesis (Simpson y Waterman, 1988). Los péptidos melanocortínicos también median otros efectos fisiológicos. Se reporta que afectan la motivación, aprendizaje, memoria, comportamiento, inflamación, temperatura corporal, percepción del dolor , presión sanguínea, ritmo cardiaco, tono vascular, natriuresis, flujo sanguíneo cerebral, crecimiento y reparación nerviosa, desarrollo placentario, síntesis y liberación de aldosterona, liberación de tiroxina, espermatogénesis, peso de ovarios, secreción de prolactina y FSH, sangrado uterino en mujeres, secreción de grasa y feromona, actividad sexual, erección del pene,

niveles de glucosa en la sangre, crecimiento fetal intrauterino, comportamiento motivado por comida, así como otros eventos relacionados al parto.

La HACT y los diversos péptidos HEM comparten el núcleo tetrapéptido Hi-Phe-Arg-Trp. Todos los péptidos son derivados del procesamiento proteolítico del pro-péptido pre-opiomelanocortínico (POMC). En años pasados, cinco distintos subtipos de receptores melanocortínicos han sido identificados. Estos receptores MC pertenecen a la clase de 7 receptores acoplados de dominio de transmembrana proteína -G. Los cinco receptores MC, llamados MC-1, MC-2, MC-3, MC-4 y MC-5, se acoplan de una manera estimulatoria a cAMP. De estos, el receptor MC-2, es el receptor HACT, mientras que los otros constituyen subtipos de receptores HEM. El receptor MC-1 esta presente en melanocitos y melanoma. El MC-2 esta predominantemente presente en la glándula adrenal. El mRNA para el receptor MC-3 se ha encontrado en el cerebro, así como en los tejidos placentarios y testiculares (Gantz et al. 1993 a, Desarnaud et al. 1994, Roselli Rehfuss et al. 1993). El receptor MC-4 ha sido encontrado primordialmente en el cerebro (Gantz et al. 1993b, Mountjoy et al 1994). El receptor MC-5 se expresa en el cerebro, así como en ciertos tejidos periféricos (Chhajlani et al 1993; Gantz et al 1994; Griffon et al 1994; Labbu et al. 1994; Barrett et al 1994; Fathi et al. 1995). Datos más recientes de humanos indican que todos los receptores MC clonados tienen una distribución en los tejidos más amplia (Chhajlani, 1996) con respecto a lo que originalmente se pensaba.

Como se discutió anteriormente, los miembros de la familia de receptores melanocortínicos, se pueden diferenciar con base a su distribución en tejidos. Los dos receptores MC-4 y MC-3 han sido localizados en el hipotálamo, una región

del cerebro , que se cree estar involucrada en la modulación del comportamiento de alimentación. Se ha mostrado que compuestos que muestran selectividad por los receptores MC-4/MC-3 alteran la toma de alimentos siguiendo inyección intracerebroventricular y periférica en roedores. Específicamente, se ha mostrado que los promotores reducen la alimentación, mientras que los antagonistas incrementan la alimentación. Ver, Fan W. Et al., "Función de las Neuronas Melanocortinérgicas en la Alimentación y el Síndrome de Obesidad de Agouti", *Nature*, 385 (6612), pp. 165-8 (Enero 9, 1997).

La función del receptor subtipo MC-4 ha sido más claramente definido en el control de comer y regulación del peso de mamíferos. Ver, e.g., Huszer, D et al., "Interrupción Dirigida de los resultados del Receptor Melanocortínico-4 en la Obesidad de Ratones ", *Cell*, Vol. 88, pp. 131-141 (1997); Klebig, M.L. et al. , "Expresión Ectópica de Gene Agouti en Ratones Transgénicos Causa Obesidad, Características de Diabetes Tipo II, y Pelaje Amarillo ", *Proc. Natl Acad Sci.*, Vol.92, pp. 4728-32 (1995); Karbon, W. et al., " Expresión y Función de Argt, un Gen Novel relacionado con Agouti ", *Resumen de la Decimonovena Conferencia Anual de Invierno de Neuropéptidos* (1998), Fan, W. Et al., " Función de las Neuronas en la Alimentación y el Síndrome de Obesidad de Agouti ", *Nature*, Vol. 385, pp. 165-168 (1997); Seely, R.J., "Receptores Melanocortínicos en Efectos Leptínicos ", *Nature*, Vol. 390, p. 349 (1997); Comuzzie, A.G., " Un Importante Razgo Cuantitativo de Localización de Niveles de Suero de Leptina y Masa de Grasa se Localiza en el Cromosoma Humano 2 ", *Nat. Gen.*, Vol. 15, pp. 273-276 (1997); Chagnon, Y.C. et al., " Estudios de Vinculo y Asociación entre los Genes Receptores Melanovortínicos 4 y 5 y Fenotipos Relacionados con la Obesidad en

el Estudio de Familia de Québec ", *Mol. Med.*, Vol 3(10), pp. 663-673 (1997); Lee, F. Y Huszar, D, " Métodos de Identificación de Compuestos Útiles en la Regulación del Peso del Cuerpo ", Publicación de Patentes del Mundo WO 97/47316 (1997); y Shutter, J.R. et al., " Expresión Hipotalámica de ART, un Novel Gen Relacionado con Agouti, es Sobre Regulado en Ratones Mutantes Obesos y Diabéticos ", *Gen. & Dev.* Vol. 11, pp. 593-602 (1997). La estimulación del receptor MC-4 por su ligante endógeno, α MSH, produce un signo de saciedad y puede ser el mediador flujo abajo del signo de saciedad de leptina. Se cree que suministrando potentes promotores receptores MC-4, el apetito se puede suprimir y beneficios de pérdida de peso se pueden obtener.

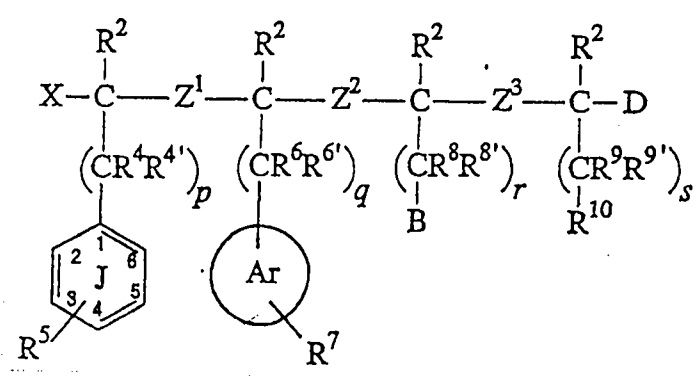
La función del receptor subtipo MC3 ha sido definido recientemente en el control de regulación de peso del cuerpo y partición de energía. Ver, ej., Chen, A.S. et al., "La inactivación del receptor melanocortínico - 3 resulta en incremento de la masa de grasa y reducción de masa muscular del cuerpo", *Nature Genetics*, Vol. 26, pp 97-102 (2000); Butler, A.A. et al., "Un Síndrome Metabólico Unico, causa Obesidad en el Ratón con Deficiencia en el Receptor Melanocortínico-3", *Endocrinología*, Vol. 141, pp 3518-3521 (2000). Se cree que los promotores receptores MC-3 pueden modular partición energética y beneficios de pérdida de peso se pueden lograr.

Estos estudios implican una función no redundante para el receptor MC-3, comparado con el receptor MC-4, en la homeóstasis energética. Por lo tanto, compuestos que estimulen tanto los receptores MC-3 como MC-4 pueden incrementar los beneficios de pérdida de peso comparado con compuestos que son selectivos por, ó bien los suptipos de receptor MC-3 ó MC-4.

Los Aplicantes han descubierto una clase de compuestos que sorprendentemente tienen una alta afinidad por los receptores subtipo MC-4 y/o MC-3, y que son típicamente selectivos por estos receptores MC con respecto a otros subtipos de receptores melanocortínicos, particularmente el subtipo MC-1. Es por lo tanto un objetivo de esta invención proveer compuestos que tienen afinidad por los receptores subtipo MC-4 y/o MC-3. Es un objetivo adicional de este invento, proveer los medios de administración de dichos compuestos a animales ó humanos. Aún otros objetivos de esta invención serán evidentes de la siguiente presentación del invento.

PRESENTACIÓN DEL INVENTO

Esta invención esta relacionada con una clase de compuestos que son ligantes por receptores de los subtipo MC-4 y/o MC-3. En particular, la invención se relaciona con un compuesto que tiene una estructura de acuerdo a la Fórmula (I) :



Donde

- (A) X es seleccionado entre hidrógeno, fluor, ariloxi, aciloxi, OR¹, SR¹, -NR¹R^{1'} y -CHR¹R^{1'}, donde R¹ y R^{1'} son seleccionados de un grupo que consiste de hidrógeno, alquil y acil;

- (B) (1) Cada R^2 es seleccionado en forma independiente de un grupo conformado por hidrógeno, alquil, halo y heteroalquil; ó
- (2)(a) dos mitades R^2 consecutivas, ó dos mitades R^2 y R^3 consecutivas, se pueden unir para formar un anillo carbocíclico ó heterocíclico de 3 a 8 miembros; ó
- (b) el R^2 enlazado al átomo de carbono que esta enlazado a X y Z^1 y una mitad R^5 puede opcionalmente unirse para formar un anillo carbocíclico ó heterocíclico que está unido al anillo fenil J; ó
- (c) el R^2 unido al átomo de carbono que esta enlazado al anillo Ar se puede unir con un R^7 para formar un anillo enlazado al anillo Ar; ó
- (d) el R^2 enlazado al átomo de carbono que esta unido a Z^2 , y Z^3 puede opcionalmente unirse con R^8 , para formar un anillo carbocíclico ó heterocíclico; ó
- (e) el R^2 enlazado al átomo de carbono que esta unido a Z^3 y D puede opcionalmente unirse con R^{10} para formar un anillo carbocíclico ó heterocíclico;
- (C) cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es independientemente seleccionado $OC(R^3)(R^{3a})$; - $C(R^3)(R^{3a})O$; - $S(O)Ac(R^3)(R^{3a})$; donde a es 0, 1 ó 2; - $C(R^3)(R^{3a})S(O)_b$; donde b es 0, 1, ó 2; - $N(R^{3c})C(R^3)(R^{3a})$; - $C(R^3)(R^{3a})N(R^{3c})$; - $C(O)N(R^{3d})$; - $N(R^{3d})C(O)$; - $C(O)C(R^3)(R^{3a})$; - $C(R^3)(R^{3a})C(O)$; - $C(R^3)(R^{3a})C(R^{3b})(R^{3c})$; - $C(R^3)=C(R^{3a})$; - $C=C$; - $SO_2N(R^{3d})$; - $N(R^{3d})SO_2$; - $C(R^3)(R^{3a})P(=O)(OR^{3f})$; - $P(=O)(OR^{3f})C(R^3)(R^{3a})$; - $N(R^{3d})P(=O)(OR^{3f})$; - $P(=O)(O^{3f})N(R^{3d})$; - $P(=O)(OR^{3f})O$; - $O-P(=O)(OR^{3f})$; un cicloalquil que tiene de 3 a 8 átomos

en el anillo y un heterocicloalquil que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo;
donde

- (1) cada uno de R^3 , R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} , cuando están presentes es
independientemente seleccionado entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi,
ariloxi, aciloxi, tiol, alquiltio, aciltio, ariltio, amino, alquilamino,
acilamino, y alquil;
 - (2) R^{3d} , cuando se presenta, es seleccionado entre hidrógeno, alquil y aril;
 - (3) R^{3e} , cuando se presenta, es seleccionado entre hidrógeno, alquil, aril y
acil; y
 - (4) R^{3f} , cuando se presenta, es seleccionado entre hidrógeno y alquil;
- (D) p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; donde
- (1) cuando p es mayor a 0, cada R^4 y $R^{4'}$ es seleccionado en forma
independiente entre hidrógeno, alquil, aril, halo, hidroxilo, alcoxi,
amino y acilamino;
 - (2) cuando p es mayor a 1, dos mitades R^4 , junto con los átomos de
carbono a los cuales están ligados, pueden unirse para formar un
anillo heterocicloalquil, cicloalquil; y
 - (3) cuando p es mayor a 1, las mitades R^4 en dos átomos de carbono
adyacentes, pueden ser ambos anulados de tal manera que un enlace
doble se forma entre los dos carbonos adyacentes, ó las dos mitades
 R^4 y $R^{4'}$ en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser todos
anulados, de tal manera que un enlace triple se forma entre dos
átomos de carbono adyacentes;

(E) R^5 representa los 5 sustituyentes (Ej. , posiciones 2-6), en el anillo fenil J, donde cada R^5 es independientemente seleccionado de hidrógeno, hidroxil, halo, tiol, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-SO_2N(R^{12})(R^{12'})$, $-N(R^{12})(R^{12'})$, alquil, acil, alqueno, alquino, ciano, nitro, aril, heteroaril, cicloalquil y heterocicloalquil; donde cada R^{12} y $R^{12'}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquil, acil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; o dos mitades R^5 pueden unirse opcionalmente para formar un anillo carboxílico o heterocíclico que esta fusionado con el anillo fenil J;

(F) q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; donde

(1) Cuando q es mayor a 0, cada R^6 y $R^{6'}$ es seleccionado

independientemente de hidrógeno, alquil, aril, halo, hidroxil, alcoxi, amino y acilamino;

(2) cuando q es mayor a 1 , dos mitades R^6 , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden unirse para formar un anillo heterocicloalquil, cicloalquil ó aril; y

(3) cuando q es mayor a 1 , dos mitades R^6 en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser anulados, de tal manera que un enlace doble se forma entre dos átomos de carbono adyacentes, ó las dos mitades R^6 y $R^{6'}$ en dos átomos de carbono adyacentes pueden todos ser anulados , de tal manera que un enlace triple se forma entre dos átomos de carbono adyacentes;

(G) Ar es un anillo aril o heteroaril seleccionado del grupo consistente de fenil, tiofeno, furano, oxazol, oxazol, tiazol y piridina;

(H) R^7 representa todos los substituyentes en el anillo Ar, donde cada R^7 es seleccionado en forma independiente entre hidrógeno, halo, $-NR^{13}R^{13'}$, alquil, acil, alqueno, alquino, ciano, nitro, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; donde cada R^{13} y $R^{13'}$ es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquil, acil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; o dos mitades R^7 pueden unirse opcionalmente para formar un anillo carboxílico ó heterocíclico unido a un anillo Ar;

(I) r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7; donde

- (1) cada R^8 y $R^{8'}$ es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquil, halo, hidroxí, alcoxi y amino;
- (2) cuando r es mayor a 1, dos mitades R^8 , junto con átomos de carbono a los cuales están unidos, se pueden unir para formar un anillo heterocicloalquil, cicloalquil o aril; y
- (3) cuando r es mayor a 1, las mitades R^8 en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser anulados de tal manera que un enlace doble se forma entre dos carbonos adyacentes, ó los dos pares R^8 y $R^{8'}$ en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser anulados, de tal manera que un enlace triple se forma entre dos átomos de carbono adyacentes;

(J) B es seleccionado entre $-N(R^{14})C(=NR^{15})$, $=O$, ó $=S)NR^{16}R^{17}$, $.NR^{20}R^{21}$, ciano ($-CN$), un anillo heteroaril ej. Tiofeno, un alquil ó amina dialquil, un anillo heteroaril que contiene por lo menos un anillo de átomo de nitrógeno y un anillo heterocicloalquil que por lo menos un anillo de

átomo de nitrógeno, donde R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{20} y R^{21} son seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquil, alqueno, y alquino; donde después de una combinación de dos o más R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} pueden opcionalmente combinarse con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico ó bicíclico; preferiblemente son $N(R^{14})C(=NR^{15})NR^{16}R^{17}$, ciano, $N(R^{14})C(=O)NR^{16}R^{17}$, un anillo heteroaril que contenga por lo menos un anillo de átomo de nitrógeno y un anillo heterocicloalquil que contenga por lo menos un anillo de átomo de nitrógeno. Los de mayor preferencia son $N(R^{14})C(=NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $N(R^{14})C(=O)NR^{16}R^{17}$, ciano, triazol e imidazol.

(K) s es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; donde :

- (1) cuando s es mayor a 0, cada R^9 y $R^{9'}$ es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquil, aril, halo, hidroxil, alcoxi, amino y acilamino;
- (2) cuando s es mayor a 1, dos pares R^9 , junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados, pueden unirse para formar un anillo heterocicloalquil, cicloalquil ó aril; y
- (3) cuando s es mayor a 1, los pares R^9 en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser anulados de tal manera, que un doble enlace es formado entre dos átomos de carbono adyacentes, ó los dos pares R^9 y $R^{9'}$ en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser todos anulados, de tal manera que un enlace triple es formado entre dos átomos de carbono adyacentes;

(L) R^{10} es seleccionado de un grupo consistente de un anillo aril bicíclico

opcionalmente substituido y un anillo heteroaril bicíclico opcionalmente substituido; y

(M) D es independientemente seleccionado entre hidrógeno, fluor, hidroxi, tiol, aciltio, alcoxi, ariloxi, alquiltio, aciloxi, ciano, amino, acilamino, -C(O)R¹¹ Y -C(S)R¹¹; donde R¹¹ es seleccionado de un grupo consistente de hidroxi; alcoxi; amino; alquilamino; -NHOR¹⁸, donde R¹⁸ es seleccionado entre hidrógeno y alquil; -N(R¹⁹)CH₂C(O)NH₂, donde R¹⁹ es alquil; -NHCH₂CH₂OH; -NHCH₂CH₂OH; -N(CH₃)CH₂CH₂OH; y -NHNHC(=Y)NH₂, donde Y es seleccionado entre O, S y NH; y

(N) donde si por lo menos uno de Z¹, Z² ó Z³ es diferente a -C(O)N(R^{3d})-ó N(R^{3d})C(O)-, entonces X y D pueden ser enlazados opcionalmente vía un enlace de mitades, L, que contiene todos los enlaces covalentes ó enlaces covalentes y un enlace iónico para formar un análogo péptido cíclico; ó un isómero óptico, diasterómero o enantiómetro, por lo tanto; una sal farmacéuticamente aceptada, hidrato, ó ester biohidrolizable, amida ó imida.

La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas comprendiendo los compuestos anteriores, y a métodos de tratar desordenes mediados por el receptor MC-3 ó MC-4 administrando estos compuestos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Definiciones :

" Aminoácido " se refiere a alanina (Ala; A), arginina (Arg; R), aspargina (Asn; N), ácido aspártico (Asp; D), cisteina (Cys; C), ácido glutámico (Glu; Q), glutamina (Gln; E), glicina (Gly; G), histidina (His; H), isoleucina (Ile; I), leucina (Leu; L), lisina (Lys; K), metionina (Met; M), fenilalanina (Phe; F), prolina (Pro; P),

serina (Ser; S), treonina (Thr;, T), triftofano (Trp; W), tirosina (Tyr; Y), y valina (Val; V). Las abreviaciones comunes de 3 y 1 letra se indican en paréntesis. Aminoácidos modificados también útiles aquí son los siguientes (la abreviación de 3 letras para cada mitad se indica en paréntesis) : α - Benzoil-fenilalanina (Bpa); $\square$ -(1-Naftil)-alanina (1-Nal); β -(2-Naftil)-alanina (2-Nal); β -Ciclohexilalanina (Cha), 3,4-Diclorofenilalanina (3,4-Dcp); 4-Fluorofenilalanina (4-Fpa); 4-Nitrofenilalanina (4-Npa); 2-Tienilalanina (Tha); ácido carboxílico 1,2,3,4- Tetrahidroisoquinolina (Tic); 3-Benzotienilalanina (3-Bal); 4-Cianofenilalanina (4-Ya); 4-Iodofenilalanina (4-Ipa); 4-Bromofenilalanina (4-Rpa); 4,4'-Bifenilalanina (Bip); Ornitina (Orn); Sarcosina (Sar); Pentafluorofenilalanina (Pfp); y β , β - difenilalanina (Dip). Con respecto a los pares representadas en la Fórmula (I) y Fórmula (A), pares a los que se refiere usando una designación de una letra simple, son como se define y no se refieren a los aminoácidos de una sola letra correspondientes a aquellas letras.

La letra "D " que precede las abreviaciones anteriormente descritas de tres letras, ej. Como en " D-Nal " ó "D-Phe", denota la forma D del aminoácido. La letra "L" precediendo una abreviación de aminoácido de tres letras denota la forma natural L del aminoácido. Para propósito de esta presentación, a no ser que se indique lo contrario, la ausencia de una designación "D"ó "L indica que la abreviatura se refiere a las dos formas D y L. Donde se utiliza la abreviación común de una sola letra, la mayúscula se refiere a la forma L y la designación en letras minúsculas se refiere a la forma D, a no ser que se indique otra cosa.

"Ac" se refiere a acetil (ej. $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$).

"Acilamino" se refiere a $\text{R-C}(=\text{O})\text{N-}$.

"Aciloxi" se refiere a $\text{R-C}(=\text{O})\text{O-}$.

"Aciltio" se refiere a $R-C(=O)S-$.

"Alcoxi" es un radical de oxígeno que contiene una cadena substituyente de hidrocarburo, donde la cadena de hidrocarburo es un alquil o alqueno (ej. -O-alquil ó -O-alqueno). Los grupos alcoxi preferidos incluyen (por ejemplo) metoxi (MeO), etoxi, popoxi y aliloxi.

"Alquil" es una cadena de hidrocarburo saturado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 10, de mayor preferencia 1 a 4 carbonos.

"Alqueno" es una cadena de hidrocarburo que contiene por lo menos un (preferiblemente solo uno) enlace doble carbono a carbono y con 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 10, de mayor preferencia con 2 a 4 átomos de carbono. "Alquino" es una cadena de hidrocarburo que contiene por lo menos un (preferiblemente solo uno) enlace triple carbón a carbón y teniendo de 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 10, de mayor preferencia con 2 a 4 átomos de carbono. Cadenas alquil, alqueno y alquino (referidas en forma colectiva como "cadenas de hidrocarburo") pueden ser lineales o ramificadas y pueden ser no substituidas o substituidas. Cadenas preferidas ramificadas, alquil, alqueno y alquino, tienen una o dos ramificaciones, preferiblemente una ramificación. Las cadenas preferidas son alquil. Las cadenas de hidrocarburo alquil, alqueno y alquino pueden ser no substituidas ó substituidas con 1 a 4 substituyentes; cuando se substituye, las cadenas preferidas son mono-, di- ó tri-substituidas. Las cadenas de hidrocarburo alquil, alqueno pueden ser substituidas con halo, hidroxi, ariloxi (ej fenoxi), heteroariloxi, acriloxi (ej acetoxi), carboxi, aril (ej. Fenil), heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, espirociclo, amino, amido, acilamino, ceto, tioceto, ciano o cualquier combinación de los anteriores. Grupos

de hidrocarburo preferidos incluyen metil (Me), etil, propil, isopropil, butil, vinil, alil y butenil.

También, como se refiere incluso, un par "bajo" alquil, alqueno ó alquino (ej. "alquil bajo") es una cadena compuesta por 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en el caso de alquil y 2 a 6, preferiblemente 2 a 4, átomos de carbono en el caso de alqueno y alquino.

"Alquiltio es un radical sulfuro que tiene una cadena de hidrocarburo substituida, donde la cadena de hidrocarburo es un alquil ó alqueno (ej. -S-alquil ó-S- alqueno). Los grupos alquiltio preferidos incluyen (por ejemplo) metilito (MeS) y etiltio.

"Aril" es una anillo aromático de hidrocarburo. Los anillos Aril son sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos fusionados. Los anillos aril monocíclicos contienen 6 átomos e carbono en el anillo. Los anillos aril monocíclicos también son referidos como anillos fenil. Los anillos aril bicíclicos contienen de 8 a 17 átomos de carbono, preferiblemente de 9 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los anillos aril bicíclicos incluyen sistemas de anillo, donde un anillo es aril y el otro anillo es aril, cicloalquil, ó heterocicloalquil. Los anillos bicíclicos aril preferidos contienen 5, 6 ó 7 anillos miembros. Los anillos aril pueden ser no substituidos ó substituidos con 1 a 4 substituyentes en el anillo. El aril puede ser substituido con halo, ciano, nitro, hidroxí, carboxi, amino, acilamino, alquil, heteroalquil, haloalquil, fenil, ariloxi, heteroariloxi, ó cualquier combinación de las anteriores. Anillos aril preferidos incluyen naftil, tolil, xilil y fenil. El anillo aril más preferido es el fenil.

"Arioxi" es un radical oxígeno que contiene un sustituyente aril (ej. -O-aril). Los grupos arioxi preferidos incluyen (por ejemplo) fenoxi, naftiloxi, metoxifenoxi y metilendioxifenoxi.

Como se usa en este documento, "aminoácidos básicos" se refieren a His, Lys y Arg.

"Bc" se refiere al butanoil (ej., $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$).

"Cicloalquil" es un anillo de hidrocarburo saturado ó insaturado. Los anillos de cicloalquil no son aromáticos. Los anillos de cicloalquil son monocíclicos o son fusionados, espiro ó sistemas de anillos con puente bicíclicos. Los anillos cicloalquil monocíclicos contienen de 3 a 9 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los anillos cicloalquil bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos de carbono, preferiblemente de 7 a cerca de 12 átomos de carbono en el anillo. Los anillos cicloalquil bicíclicos preferidos contienen 4-, 5-, 6- ó 7 anillos miembros unidos con anillo miembro 5-, 6- ó 7. Los anillos cicloalquil, pueden ser no substituidos o substituidos con 1 o 4 substituyentes en el anillo. Cicloalquil se puede substituir con halo, ciano, alquil, heteroalquil, haloalquil, fenil, cetom hidroxil, carboxi, amino, acilamino, arioxi, heteroarioxi, ó cualquier combinación de las anteriores. Anillos cicloalquil preferidos incluyen ciclopropil, ciclopentil y ciclohexil.

"Fusionado" se refiere a mitades cíclicas que tienen por lo menos dos átomos de anillo comunes, siendo el número máximo preferido de ciclos fusionados de tres.

"Halo" es fluor (F), cloro (Cl), bromo (Br) ó Yodo (I).

"Heteroátomo" es un átomo de nitrógeno, azufre ó oxígeno, al cual una o más mitades pueden estar conectadas de acuerdo a la valencia del heteroátomo; en el caso del nitrógeno, un átomo de oxígeno se puede conectar opcionalmente a él por un enlace covalente coordinado, formando un N-óxido. Grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.

"Heteroalquil" es una cadena saturada o insaturada que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo, donde no hay dos heteroátomos adyacentes. Las cadenas heteroalquil contienen de 2 a 15 átomos miembros aproximadamente (carbono y heteroátomos), en la cadena, preferiblemente de 2 a aproximadamente 10, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 5. Por ejemplo radicales alcoxi (ej. -O-alquil ó -O-heteroalquil) están incluidos en heteroalquil. Las cadenas heteroalquil pueden ser lineales o ramificadas. Los heteroalquil ramificados tienen una a dos ramificaciones, preferiblemente una. Los heteroalquil preferidos son saturados. Los heteroalquil insaturados tienen uno o más enlaces dobles (también referidos acá como "heteroalquénil") y/ó uno o más enlaces triples (también referidos acá como "heteroalquínil"). El heteroalquil insaturado preferido tiene uno a dos dobles enlaces ó un enlace triple, más preferiblemente un doble enlace. Las cadenas heteroalquil pueden ser no substituidas ó substituidas con 1 a 4 substituyentes. Los heteroalquil substituidos preferidos son, mono, di o tri substituidos. Heteroalquil puede ser substituido con alquil bajo, halo, hidroxil, ariloxi. Heteroariloxi, aciloxi, carboxi, aril monocíclico, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, espiro ciclo, amino, acilamino, amido, ceto, tioceto, ciano, o cualquier combinación de las anteriores.

"Heterocicloalquil" es un anillo saturado ó insaturado no aromático que contiene carbono y de 1 a 4 (preferiblemente de 1 a 3) heteroátomos en el anillo, donde no hay dos heteroátomos adyacentes en el anillo y ningún carbono en el anillo que tenga un heteroátomo unido a el también tenga un radical hidroxil, amino ó tiol ligado a el. Los anillos heterocicloalquil son monocíclicos, ó son sistemas unidos, con puente, ó anillos espiro bicíclicos. Los anillos monocíclicos heterocicloalquil contienen de 4 a 9 átomos miembro (carbono y heteroátomos), preferiblemente de 5 a 7 átomos miembro en el anillo. Los anillos heterocicloalquil bicíclicos contienen de 7 a aproximadamente 17 átomos, preferiblemente de 7 a 12 átomos. Los anillos heterocicloalquil bicíclicos pueden ser sistemas fusionados, espiro ó con puente. Preferiblemente los anillos heterocicloalquil bicíclicos contienen 5-, 6-, 7- anillos miembro, fusionados con 5-, 6- ó 7- anillos miembro. Los anillos heterocicloalquil pueden ser substituidos o no substituidos, con 1 a 4 substituyentes en el anillo. Heterocicloalquil puede ser substituido con halo, ciano, hidroxil, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acil, amido, alquil, heteroalquil, haloalquil, fenil, fenoxi ó cualquier combinación de las anteriores. Los substituyentes preferidos en heterocicloalquil incluyen fluor y alquil.

El "Heteroaril" es un anillo aromático que contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo. Los anillos heteroaril son monocíclicos o sistemas fusionados de anillos bicíclicos. Los anillos monocíclicos heteroaril contienen de 5 a 9 átomos miembro (carbono y heteroátomos), preferiblemente 5 a 6 átomos miembro en el anillo. Los anillos heteroaril bicíclicos, contienen de 8 a 17 átomos miembro, preferiblemente de 8 a 8 átomos miembro en el anillo. Los anillos

bicíclicos hetroaril incluyen sistemas de anillo donde un anillo es heteroaril y el otro anillo es aril, heteroaril, cicloalquil ó heterocicloalquil. Los sistemas preferidos de anillo heteroaril bicíclico comprenden anillos miembro 5-, 6- ó 7- fusionados con anillos miembro 5-, 6- ó 7-. Los anillos heteroaril pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 4 substituyentes en el anillo. El heteroaril puede substituirse con halo, ciano, nitro, hidroxí, carboxi, amino, acilamino, alquil, heteroalquil, haloalquil, fenil, ariloxi, heteroariloxi ó cualquier combinación de las anteriores. Anillos heteroaril preferidos incluye tienil, tiazolo, imidazil, purinil, primidil, piridil, y furanil.

Como se usará acá, "protagonista MC-4" y "protagonista MC-3" se refiere a un compuesto con afinidad al receptor MC-4 ó al receptor MC-3, respectivamente, que resulta en actividad biológica medible en células, tejidos, ó organismos que contienen el receptor MC-4 ó MC-3. Como se usa acá, un "protagonista MC-4/MC-3" se refiere a un compuesto que es afín tanto a un protagonista MC-4 y un protagonista MC-3, como aquellos términos definidos aquí. Ensayos que demuestran la actividad protagónica de compuestos MC-4 y/ó MC-3 son bien conocidos en este campo. Un ensayo comúnmente usado es el BioTraK™ cAMP sistema directo, ensayo inmuno enzimático (EIE) de Amerham Pharmacia Biotech (Piscataway, NJ), que cuantifica la respuesta cAMP de células a ligantes MC. Otro ensayo útil es la Identificación Tropix cAMP™, disponible de Tropix. Estos sistemas permiten la cuantificación simple de la medida total cAMP de células expuestas a ligantes selectivos. Resumido en forma breve : células HEK establemente transfectadas con los receptores MC-1, MC-3 ó MC-4 son colocadas en 96 platos bien microtitulados y desarrolladas durante la

noche. Las células son dosificadas con el ligante MC apropiado durante 1 hora y luego liberadas. Una fracción del extracto de célula liberado es transferido al plato de ensayo. El ensayo ELISA es tomado de acuerdo a las instrucciones. Cada plato contiene una serie de estándares cAMP para calcular una curva estándar, así como una completa afinidad MC como control positivo para cada receptor MC. La actividad cAMP es calculada como un % de la actividad cAMP máxima del control total de afinidad MC.

Como se usa acá, el "antagonista MC-4 y el "antagonista MC-3" se refiere al compuesto con afinidad por el receptor MC-4 y el receptor MC-3, respectivamente, y bloquea la estimulación por un protagonista MC conocido. Tal como se usa acá, un "antagonista MC-4/MC-3" se refiere a un compuesto que es tanto un antagonista MC-4 como un antagonista MC-3, como se definen estos términos acá. Ensayos que demuestran compuestos con antagonismo MC-4 y/o MC-3 son bien conocidos en el campo. Un ensayo particularmente útil es el de unión competitiva con el uso de Europium etiquetado NDP-MSH. Resumido brevemente : células HEK establemente transfectadas con los receptores MC-1, MC-3, MC-4 ó MC-5 son colocados en 96 platos bien microtitulados y desarrollados durante la noche. Las células son dosificadas con el ligante MC apropiado en presencia de NDP-MSH- europilada durante 60 minutos, las células son lavadas varias veces, solución de contraste es adicionada y la fluorescencia es medida. Valores IC_{50} y K_i pueden ser calculadas en cada receptor para cada ligante MC usando programas estándares de graficación como el Graph PadPrismTM, (GaphPad Software Inc. San Diego, CA).

Tal como se usa acá, el "receptor MC-3" y el "receptor MC-3" significan los conocidos receptores MC-3 y MC-4, sus variantes unidas, y receptores no descritos. Los receptores MC-3 son descritos Gantz et al., *supra* (MC-3 humano); Desarnaud et al., *supra* (MC-3 ratón) y L. Reyfuss et al., "Identificación de un receptor para Gamma Melanotropina y Otros Péptidos Proopiomelanocortínicos en el Sistema del Hipotálamo y Límbico", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 90, pp. 8856-8860 (1993) (MC-3 rata). Los receptores MC-4 son descritos por Gantz et al., *supra* (MC-4 humano), J.D. Alvaro et al., "Baja de Morfina Regula la Expresión del Receptor Melanocortínico-4 en Regiones del Cerebro que Median la Adicción Opiata", *Mol. Pharmacol. Sep.*, vol 50(3), pp. 583-91 (1996) (MC-4 rata) y Takeuchi, S. y Takahashi, S., "Genes Receptores Melanocortínicos en las Distribuciones de Tejido de Pollo", *Gen-Comp-Endocrinol.*, vol. 11(2), pp 220-31 (Nov. 1998) (MC-4 pollo).

Tal como se emplea acá, "medible" significa que el efecto biológico es tanto reproducible como significativamente diferente de la línea base de variabilidad del ensayo.

Una "sal farmacéuticamente - aceptable" es un contra ión formado en cualquier grupo ácido (ácido carboxílico), ó un contra ión aniónico formado en cualquier grupo básico (ej., amino). Muchas de estas sales son conocidas en el campo, como se describen en la Publicación de Patentes Mundiales 87/05297, Johnston et al., publicada en Septiembre 11, 1987, incorporada como referencia acá. Sales catiónicas preferidas incluyen las sales álcali de metales (como sodio y potasio), y sales alcalinas metálicas tierra (como magnesio y calcio) y sales orgánicas. Sales aniónicas preferidas incluyen los haluros (como las sales de

cloruro), sulfonatos, carboxilatos, fosfatos, trifluoroacetato (TFA) y los similares. Claramente contemplado en tales sales son las sales de adición que pueden proveer un centro óptico donde una vez no hay ninguno. Por ejemplo, una sal tridimensional de tartrato puede ser preparada de los compuestos de la invención, y esta definición incluye tales sales tridimensionales.

Tales sales son bien entendidas por el artesano habilidoso, y este habilidoso artesano es capaz de preparar cualquier número de sales dado el conocimiento del tema. Aún más, se reconoce que el habilidoso artesano puede preferir una sal sobre otra por razones de solubilidad, estabilidad, facilidad de formulación y el gusto. La determinación y optimización de tales sales esta en el campo de la práctica del habilidoso artesano.

Tal como se emplea acá, "selectivo" significa tener una preferencia de activación por un receptor específico sobre otros receptores que pueden cuantificarse basados en los ensayos completos de célula, tejido ó organismo que demuestran actividad del receptor, como el sistema de ensayo inmuno enzimático (EIE) cAMP discutido anteriormente. La selectividad de un compuesto esta determinada de una comparación de sus valores EC_{50} en los receptores relevantes que se están referenciando. Como se usa acá, a no ser que se indique otra cosa, el uso del término "selectividad sobre los otros receptores MC" significa la selectividad con respecto a los otros receptores melanocortínicos, incluyendo los receptores MC-1, MC-2 y MC-5. Por ejemplo, un compuesto que contenga un EC_{50} de 8nM en el receptor MC-4 un EC_{50} de ≥ 80 nM en los receptores MC-1, MC-2 y MC-5 tiene una relación de selectividad por el receptor MC-4 sobre los otros receptores MC de por lo menos 1 : 10. Adicionalmente, será reconocido que la

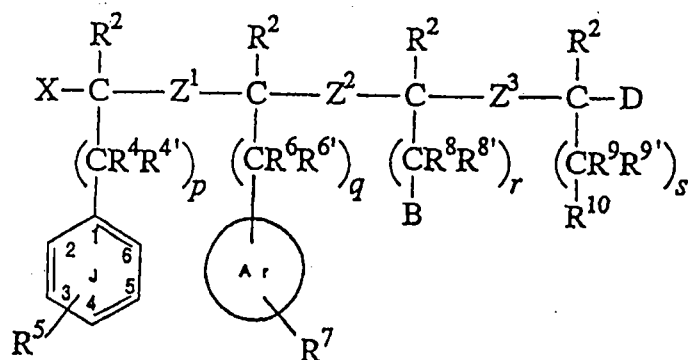
selectividad se puede también referir a uno de los receptores MC-1, MC-2 ó MC-5 individualmente. Por ejemplo, un compuesto que contiene un EC_{50} de 8 nM en el receptor MC-4 y un EC_{50} de 80 nM en el receptor MC-1 tiene una relación de selectividad por el receptor MC-4 sobre el receptor MC-1 de 1 :10. Tal compuesto es selectivo sobre el receptor MC-1, sin importar su valor EC_{50} sobre MC-2 ó MC-5. La selectividad se describe con más detalle más adelante y puede determinarse usando, por ejemplo, el software Prism v 2.0 que esta disponible de GraphPad, Inc.

Un "solvato" es un complejo formado por una combinación de un soluto (ej., un MC-4/MC-3 receptor ligante de la presente invención) y un solvente (ej., agua). See J. Honig et al., *The Van Nostrand Chemist's Dictionary*, p. 650 (1953). Solventes farmacéuticamente- aceptados usados de acuerdo a esta invención incluyen aquellos que no interfieren con la actividad biológica del compuesto (ej., agua, etanol, éteres, ácido acético, N,N-dimetilformamida y otros conocidos o rápidamente determinados por el habilidoso artesano).

"Espirociclo" es un diradical alquil ó heteroalquil substituyente de un alquil ó heteroalquil donde este diradical substituyente esta unido germinalmente y donde tal substituyente diradical forma un anillo, tal anillo con 4 a 8 átomos miembro (carbono ó heteroátomos), preferiblemente 5 a 6 átomos miembro.

II Los Compuestos

Los compuestos del presente invento son ligantes receptores MC-4 y/ó MC-3 que tienen una estructura de acuerdo a Fórmula (I) :



(I)

donde $R^2, R^4, R^{4'}, R^5, R^6, R^{6'}, R^7, R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, Ar, Z^1, Z^2, Z^3, X, B, D, p, q, r$ y s son como se describen en la Revelación de la Invención en la sección anterior.

En adición a los compuestos descritos en la Fórmula (I), se estima que los principales residuos peptídicos pueden ser enlazados para proveer unos beneficios terapéuticos mejorados como, por ejemplo, eficacia incrementada, extendiendo mitad de la vida en vida. Por ejemplo, el enlazado de péptidos se describe en las siguientes referencias, la mención de cada una se incorpora como referencia : Lu, Y.A. et al. "Péptidos enlazados. I. Síntesis en fase sólida de péptidos N-alfa enlazados usando la estrategia Fmoc", *Pept. Res.*, Vol. 6(3), pp.140-6 (1993); Felix, A.M. et al., "Péptidos enlazados.IV. Actividad Biológica aumentada de análogos GRF enlazados directamente en sitio", *Int. J. Pept. Protein Res.*, Vol. 46(3-4), pp. 253-64 (1995); Gaertner, H.F. et al. , "Unión específica en sitio de poli (etilen glicol) funcionalizado los términos amino de las proteínas", *Bioconjug Chem.*, Vol. 7(1), pp. 38-44 (1996); Tsutsumi, Y. Et al., "Enlace de la interleuquina-6 efectivamente incrementa su potencia trombopoietica", *Thromb Haemost*, Vol 77(1), pp. 168-73 (1997); Francis, G.E. et al., "Enlace de citoquinas y otras proteínas y péptidos terapéuticos : la importancia de la optimización biológica de la técnicas de acople", *Int. J. Hematol.*, Vol. 68 (1), pp. 1-18 (1998); Roberts, M.J. et al., "Enlace de poli(etilen glicol) degradable a proteínas, tiene el potencial de incrementar la

32

eficacia terapéutica", *J. Pharm. Sci.*, Vol 87 (11), pp. 1440-45 (1998); y Tan, Y., et al., "Conjugación de Polietilen glicol de metionasa recombinante para terapia del cancer ", *Protein Expr. Purif.*, Vol. 12 (1), pp. 45-52 (1998) . Los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser enlazados directamente, ó un "brazo de enlace" se puede adicionar a los compuestos para facilitar la unión.

Con referencia a la Fórmula (I), la siguiente es una lista no limitante de los substituyentes preferidos :

X es seleccionado entre hidrógeno, fluor, ariloxi, aciloxi, OR^1 , SR^1 , $-NR^1R^{1'}$ y $-CHR^1R^{1'}$. Se prefiere el hidrógeno (cuando D no es también hidrógeno), $-NR^1R^{1'}$ y $-CHR^1R^{1'}$. Más preferidos son $-NR^1R^{1'}$ y $-CHR^1R^{1'}$. Y aún de mayor preferencia es $-NR^1R^{1'}$.

R^1 y $R^{1'}$ son seleccionados en forma independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquil y acil. Preferido es donde R^1 es hidrógeno ó alquil y $R^{1'}$ es acil.

R^2 es seleccionado en forma independiente de un grupo consistente de hidrógeno, alquil halo y heteroalquil. Preferido es hidrógeno. Alternativamente, dos pares R^2 consecutivos, ó pares R^2 y R^3 consecutivos, pueden unirse para formar un anillo miembro de 3 a 8 carbocíclico o hetrocíclico. En otra alternativa, el R^2 enlazado al átomo de carbono que esta enlazado con X y Z^1 y una mitad R^5 pueden opcionalmente unirse para formar un anillo carbocíclico ó heterocíclico que esta unido al anillo fenil J. En otra alternativa, el R^2 enlazado al átomo de carbono que esta unido al anillo Ar se puede enlazar con un R^7 para formar una anillo unido al anillo Ar. En otra alternativa, el R^2 enlazado al átomo de carbono que esta enlazado a Z^2 y Z^3 puede unirse opcionalmente con R^8 para formar un anillo

carbocíclico ó heterocíclico. En aún otra alternativa, el R^2 enlazado al átomo de carbono que esta enlazado a Z^3 y D puede opcionalmente unirse con R^{10} para formar un anillo carbocíclico ó heterocíclico. Con respecto a lo anterior, se prefiere cuando R^2 no forma una anillo con otro R^2 , y donde R^2 no forma un anillo con R^3 , R^7 ó R^8 . Se prefiere más cuando R^2 no forma anillo con R^{10} . Preferiblemente, anillos formados entre R^2 y otro par tendrán anillos de 5 a 8 átomos.

Cada uno de Z^1 , Z^2 , y Z^3 es seleccionado independientemente entre - $OC(R^3)(R^{3a})$ -; - $C(R^3)(R^{3a})O$ -; - $S(O)_aC(R^3)(R^{3a})$ -, donde a es 0, 1 ó 2; - $C(R^3)(R^{3a})S(O)_b$ -, donde b es 0, 1 ó 2; - $N(R^{3c})C(R^3)(R^{3a})$ -; - $C(R^3)(R^{3a})N(R^{3e})$ -; - $C(O)N(R^{3d})$ -; - $N(R^{3d})C(O)$ -; - $C(R^3)(R^{3a})C(R^{3b})(R^{3c})$ -; - $C(R^3)=C(R^{3a})$ -; - $C=C$ -; - $SO_2N(R^{3d})$ -; - $N(R^{3d})SO_2$ -; - $C(R^3)(R^{3a})P(=O)(OR^{3f})$ -; - $P(=O)(OR^{3f})C(R^3)(R^{3a})$ -; - $N(R^{3d})P(=O)(OR^{3f})$ -; - $P(=O)(OR^{3f})N(R^{3d})$ -; - $P(=O)(OR^{3f})O$ -; - $O-P(=O)(OR^{3f})$ -; un cicloalquil que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo y un heterocicloalquil que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Preferidos son - $OC(R^3)(R^{3a})$ -; - $C(R^3)(R^{3a})O$ -; - $S(O)_aC(R^3)(R^{3a})$ -, donde a es 2; - $C(R^3)(R^{3a})S(O)_b$ -, donde b es 2; - $N(R^{3c})C(R^3)(R^{3a})$ -; - $C(R^3)(R^{3a})N(R^{3e})$ -; - $C(O)N(R^{3d})$ -; - $N(R^{3d})C(O)$ -; - $C(R^3)(R^{3a})C(R^{3b})(R^{3c})$ -; - $C(R^3)=C(R^{3a})$ -; - $C=C$ -; - $SO_2N(R^{3d})$ -; - $N(R^{3d})SO_2$ -; - $C(R^3)(R^{3a})P(=O)(OR^{3f})$ -; y - $P(=O)(OR^{3f})C(R^3)(R^{3a})$ -. De mayor preferencia son - $OC(R^3)(R^{3a})$ -; - $C(R^3)(R^{3a})O$ -; - $C(R^3)(R^{3a})N(R^{3e})$ -; - $C(O)N(R^{3d})$ -; - $C(R^3)(R^{3a})C(R^{3b})(R^{3c})$ -; - $C(R^3)=C(R^{3a})$ -; - $SO_2N(R^{3d})$ - y - $P(=O)(OR^{3f})C(R^3)(R^{3a})$ -. Los de mayor preferencia son - $C(R^3)(R^{3a})O$ -; - $C(O)N(R^{3d})$ - y - $C(R^3)(R^{3a})C(R^{3b})(R^{3c})$ -. En otro aspecto, los compuestos preferidos son aquellos donde por lo menos uno de Z^1 , Z^2 o Z^3 son distintos a - $C(O)N(R^{3d})$ -. Aun más preferidos son los compuestos donde por lo

menos 2 de Z^1 , Z^2 o Z^3 son diferentes a $-C(O)N(R^{3d})$. También de mayor preferencia son los compuestos donde (i) por lo menos uno de Z^1 , Z^2 ó Z^3 es diferente a $-C(O)N(R^{3d})$ y (ii) (a) X es diferente a $-NR^1R^{1'}$ donde $R^{1'}$ es acil y/o (b) D es diferente a $-C(O)R^{11}$.

Cada uno de, R^3 , R^{3a} , R^{3b} , y R^{3c} cuando están presentes, es independientemente seleccionado entre hidrogeno, hidroxil, alcoxi, aliloxi, aciloxi, diol, alquiltio, aciltio, ariltio, amino, alquilamino, acilamino, y alquil. Preferidos son hidrogeno, hidroxil, alcoxi, ariloxi, y alquil. Más preferido es cuando cada uno de R^3 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , es hidrógeno.

Cuando esta presente, R^{3d} es seleccionado entre hidrógeno, alquil y aril. Se prefiere cuando R^{3d} es seleccionado entre hidrógeno y alquil.

Cuando esta presente, R^{3e} es seleccionado entre hidrógeno, alquil y aril. Se prefiere cuando R^{3e} es seleccionado entre hidrógeno y alquil.

Cuando esta presente R^{3f} es seleccionado entre hidrógeno y alquil. Cuando R^{3f} es alquil, se prefiere un alquil ramificado, preferiblemente isopropil.

"p" es 0,1,2,3,4 o 5. Preferiblemente p es 1 o 2, preferiblemente 1.

Cuando p es mayor que 0, cada R^4 y $R^{4'}$ es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquil, aril, halo (preferiblemente fluor), hidroxil, alcoxi, amino y acilamino. Cuando p es mayor que 1, dos pares R^4 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, se pueden unir para formar un anillo heterocicloalquil, cicloalquil o aril. Cuando p es mayor que 1, los pares R^4 en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser ambos anulados de tal manera que un doble enlace es formado entre los dos átomos de carbono adyacentes, ó los dos

pares R^4 y $R^{4'}$ en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser todos anulados de tal manera que un enlace triple es formado entre los dos átomos de carbono adyacentes. Preferiblemente cada R^4 , cuando esta presente es hidrógeno, y cada $R^{4'}$ cuando esta presente es hidrógeno o alquil. Preferiblemente no hay insaturación en la cadena que une el anillo J al átomo de carbono que contiene X de la Formula (I).

R^5 representa los 5 sustituyentes (ej., posiciones 2-6) en el anillo fenil J, donde cada R^5 es seleccionado en forma independiente entre hidrógeno, hidróxi, halo, tiol, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-SO_2N(R^{12})(R^{12'})$, $-N(R^{12})(R^{12'})$, alquil, acil, alqueno, alquino, ciano, nitro, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil. Cada R^{12} y $R^{12'}$ es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquil, acil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil y heterocicloalquil; o dos pares R^5 se pueden unir opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que se une al anillo fenil J.

Los pares R^5 preferidos son hidrógeno, hidróxi, halo, tiol, $-OR^{12}$ donde R^{12} es un alquil bajo o acil, $-SR^{12}$ donde R^{12} es un alquil bajo o acil, $-SO_2N(R^{12})(R^{12'})$, $-N(R^{12})(R^{12'})$, alquil, ciano, nitro, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil. Los pares R^5 más preferidos son hidrógeno, hidróxi, halo, tiol, $-SO_2N(R^{12})(R^{12'})$ donde R^{12} y $R^{12'}$ son hidrógeno, $-N(R^{12})(R^{12'})$ donde R^{12} y $R^{12'}$ cada uno son hidrógeno o alquil. Aún, los pares R^5 más preferidos son hidrógeno, hidróxi, cloro, fluor, $-N(R^{12})(R^{12'})$ donde R^{12} y $R^{12'}$ cada uno son hidrógeno o alquil. Los pares R^5 más preferidos son hidrógeno, hidróxi, cloro, fluor, y nitro.

Con respecto al anillo J, se prefiere cuando cuatro de las mitades R^5 son hidrógeno. También se prefiere cuando la posición 4 es distinta a hidrógeno. Más

preferido aún, es cuando la posición 4 es diferente a hidrógeno y los cuatro sustituyentes remanentes son hidrógeno.

" q " es 0,1,2,3,4 o 5. Preferiblemente q es 0, 1 o 2, y preferiblemente q es 1.

Cuando q es mayor que 0, cada R^6 y $R^{6'}$ es seleccionado en forma independiente entre hidrógeno, alquil, aril, halo (preferiblemente fluor), hidroxil, alcoxi, amino y acilamino. Cuando q es mayor que 1, dos mitades R^6 , junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados, se pueden unir para formar un anillo heterocicloalquil, cicloalquil o aril. Cuando q es mayor que 1, los pares R^6 en dos átomos de carbono adyacentes se pueden anular de tal manera que un enlace doble es formado entre los dos átomos de carbono adyacentes, o los dos pares R^6 y $R^{6'}$ en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser todos anulados de tal manera que un enlace triple se forma entre los dos átomos de carbono adyacentes. Preferiblemente cuando se presentan cada R^6 es hidrógeno y cada $R^{6'}$ es hidrógeno o alquil. Preferiblemente no hay insaturación en la cadena que une el anillo Ar al átomo de carbono de la Fórmula (I) que está unido a Z^1 y Z^2 .

Ar es un anillo aril o heteroaril seleccionado de un grupo conformado por fenil, tiofeno, furano, oxazol, tiazol, piról, y piridina. Ar es preferiblemente fenil, tiofeno o furano. Más preferido Ar es fenil.

R^7 representa los sustituyentes en el anillo Ar, donde cada R^7 es seleccionado independientemente entre hidrógeno; halo; $-NR^{13}R^{13'}$ donde R^{13} y $R^{13'}$ son hidrógeno o alquil; alquil; acil; alqueno; alquino; ciano; nitro; aril; heteroaril; cicloalquil y heterocicloalquil. Opcionalmente, dos pares R^7 se pueden unir para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico enlazado al anillo Ar. Cuando Ar es fenil se prefiere cuando cuatro de los cinco pares R^7 son hidrógeno

o todas las cinco son hidrógeno. También se prefiere cuando dos pares R^7 son seleccionadas entre fluor, cloro, ciano, bromo, yodo, nitro, alcoxi y alquil; o dos pares R^7 se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico unido al anillo fenil. Se prefiere cuando la posición cuatro del anillo fenil es hidrógeno, fluor, cloro, ciano, bromo, yodo, nitro y alquil y las cuatro posiciones remanentes son hidrógeno; se prefiere mas cuando la posición cuatro del anillo fenil es hidrógeno o fluor y los cuatro substituyentes remanentes son hidrógeno.

Cuando Z^1 y Z^2 son $-C(O)N(R^{3d})-$, se prefieren compuestos donde el átomo de carbono que esta unido a Z^1 y Z^2 se le asigna una configuración R de acuerdo a las reglas de nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog.

"r" es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7. Preferiblemente R es 2, 3, 4 o 5. Más preferiblemente R es 2, 3 o 5. Y de mayor preferencia R es 3.

Cada R^6 y R^8 es seleccionado en forma independiente entre hidrógeno, alquil, halo (preferiblemente fluor), hidroxil, alcoxi y amino. Opcionalmente, cuando r es mayor que 1, dos pares R^8 , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, se unen para formar un anillo heterocicloalquil, cicloalquil o aril. Preferiblemente, cada R^8 y $R^{8'}$ es seleccionado independientemente entre hidrógeno y alquil. De mayor preferencia, cada R^8 y $R^{8'}$ es hidrógeno. Opcionalmente, cuando r es mayor que 1, los pares R^8 en dos átomos de carbono adyacentes se pueden anular de tal manera que un enlace doble es formado entre los dos átomos de carbono adyacentes, o las dos mitades R^8 y $R^{8'}$ en dos átomos de carbono adyacentes pueden ser todos anulados de tal manera que un enlace triple se forma entre los dos átomos de carbono adyacentes.

B es seleccionado entre $-N(R^{14})C(=NR^{15}),=O$, o $=SNR^{16}R^{17}$, $-NR^{20}R^{21}$, ciano (CN), un anillo heteroaril ej. Tiofeno, una amina alquil o dialquil, un anillo heteroaril que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo y un anillo heterocicloalquil que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Se prefieren $-N(R^{14})C(=NR^{15})NR^{16}R^{17}$, un anillo heteroaril que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo, y un anillo heterocicloalquil que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los más preferidos son ciano $-N(R^{14})C(=NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $N(R^{14})C(=O)NR^{16}R^{17}$, un anillo heteroaril que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo y un anillo heterocicloalquil que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Son de mayor preferencia $-N(R^{14})C(=NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $N(R^{14})C(=O)NR^{16}R^{17}$, ciano, y triazol e imidazol.

R^{14} y R^{15} son seleccionados en forma independiente entre hidrógeno, alquil, alqueno, y alquino. Preferidos son hidrógeno y alquil. R^{16} y R^{17} son seleccionados en forma independiente entre hidrógeno, alquil, alqueno y alquino. Se prefiere hidrógeno y alquil. R^{20} y R^{21} son seleccionados en forma independiente entre hidrógeno, alquil, alqueno, y alquino. Se prefiere hidrógeno y alquil.

Alternativamente, una combinación de 2 o más R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico. Por ejemplo, R^{14} y R^{15} junto con los átomos a los cuales están unidos, se pueden unir para formar un heterocicloalquil o un heteroaril. También, R^{14} y R^{16} junto con los átomos a los cuales están enlazados, se pueden unir para formar un heterocicloalquil o un heteroaril. También, R^{15} y R^{16} , junto con los átomos a los cuales están unidos, se pueden juntar para formar un heterocicloalquil o un heteroaril. También, R^{16} y

79

R^{17} se pueden opcionalmente unir para formar un anillo heteroaril o heterocicloalquil. Se prefiere cuando R^{15} y R^{16} se unen para formar un anillo.

"s" es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Preferiblemente s es 1 o 2, más preferiblemente es 1.

Cuando s es mayor que 0, cada R^9 y $R^{9'}$ es seleccionado en forma independiente entre hidrógeno, alquil, aril, halo (preferiblemente fluor), hidroxí, alcoxi, amino y acilamino. Preferiblemente cada R^9 , cuando está presente es hidrógeno y cada $R^{9'}$ cuando esta presente es hidrógeno o alquil. Opcionalmente, cuando s es mayor que 1, dos pares R^9 , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, se unen para formar un anillo heterocicloalquil, cicloalquil o aril. También, cuando s es mayor que 1, los pares R^9 en dos átomos de carbono adyacentes se pueden anular de tal manera que un enlace doble se forma entre los dos átomos de carbono adyacentes. También, cuando s es mayor que 1 los dos pares R^9 y $R^{9'}$ en dos átomos de carbono adyacentes se pueden todos anular de tal manera que un enlace triple es formado entre los dos átomos de carbono adyacentes. Preferiblemente no hay insaturación en las cadenas que enlazan R^{10} al átomo de carbono contenido en D de la Formula (I).

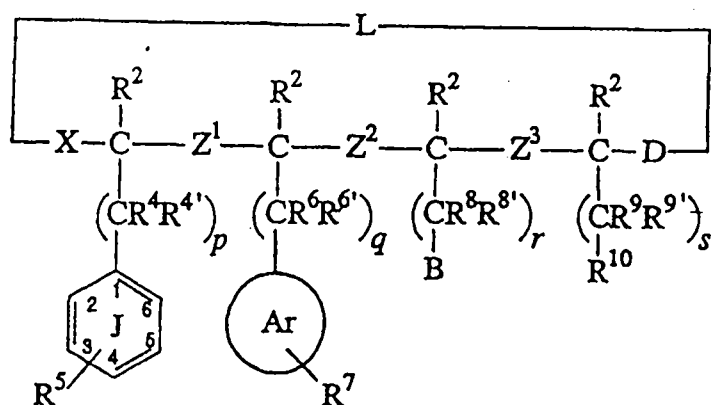
R^{10} es seleccionado de un grupo conformado de un anillo aril bicíclico opcionalmente substituido y un anillo heteroaril bicíclico opcionalmente substituido. Los anillos aril bicíclicos preferidos incluyen 1-naftil, 2-naftil, indano, 1H-indeno, benzociclobutano y benzociclobuteno. Los anillos heteroaril bicíclicos preferidos incluyen indol, indolina, pirindina, dihidropirindina, octahidropirindina, benzodioxeno, benzofurano, bencimidazol, benzopirano, quinolina, quinolona, e isoquinolina. Preferido es cuando R^{10} es 1-naftil, 2-naftil,

indol, indano, 1H-indeno, benzotiofeno, benzofurano, benzobirano. Se prefiere más cuando R^{10} es 1-naftil, 2-naftil o indol (particularmente 3-indol).

D es seleccionado entre hidrógeno, fluor, hidroxil, tiol, alcoxi, ariloxi, alquiltio, aciloxi, ciano, amino, acilamino, $-C(O)R^{11}$ y $-C(S)R^{11}$. Los preferidos son fluor, hidroxil, tiol, alcoxi, ariloxi, alquiltio, aciloxi, ciano, amino, acilamino, $-C(O)R^{11}$ y $-C(S)R^{11}$. Más preferidos son alcoxi, ciano, amino, acilamino, $-C(O)R^{11}$ y $-C(S)R^{11}$. Aún más preferidos son $-C(O)R^{11}$ y $-C(S)R^{11}$. El más preferido es $-C(O)R^{11}$.

R^{11} es seleccionado del grupo que consiste de amino; alquilamino; $-NHR^{18}$, donde R^{18} es seleccionado entre hidrógeno, un alquil; $-N(R^{19})CH_2C(O)NH_2$, donde R^{19} es alquil (preferiblemente alquil bajo); $-NHCH_2CH_2OH$; $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$; y $-NHC(=Y)NH_2$, donde Y es seleccionado entre O, S, y NH. Los R^{11} preferidos son amino; alquilamino; $-NHR^{18}$, donde R^{18} es seleccionado entre hidrógeno y alquil (preferiblemente hidrógeno); $-N(R^{19})CH_2C(O)NH_2$ donde R^{19} es alquil (preferiblemente alquil bajo); $-NHCH_2CH_2OH$; y $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$. R^{11} de mayor preferencia son amino; alquilamino; $-NHR^{18}$, donde R^{18} es seleccionado entre hidrógeno y alquil (preferiblemente hidrógeno); y $-N(R^{19})CH_2C(O)NH_2$, donde R^{19} es alquil. Los más preferidos son amino y alquilamino.

Como se indica con respecto a la Formula (I), si por lo menos uno de Z^1 , Z^2 , ó Z^3 es diferente a $-C(O)N(R^{3d})-$ o $-N(R^{3d})C(O)-$, entonces X y D se pueden enlazar opcionalmente por intermedio de un par de unión L, que contiene todos los enlaces covalentes o enlaces covalentes y un enlace iónico para formar un análogo péptido cíclico. Tales péptidos cíclicos tienen una estructura de acuerdo a la siguiente Formula (II) :



(II)

Con respecto a los compuestos cíclicos que contienen el par de unión L, el puente que conecta X y D puede estar en la forma de enlaces covalentes o alternatively puede incluir un puente salino resultante de la formación de enlaces iónicos. El par de enlace puede ser totalmente peptídico en naturaleza (ej., conteniendo solo aminoácidos), no peptídico en naturaleza (ej., no contiene aminoácidos), o puede incluir pares peptídicos y no peptídicos introducidos empleando química bien conocida. El par de enlace puede contener residuos alifáticos, residuos aromáticos o heteroaromáticos, o cualquier combinación de las anteriores. En un cuerpo, el par de enlace contendrá preferiblemente cadenas largas de aminoácidos omega en donde los grupos amino y carboxilo están separados en cerca de 4 a 24 grupos metileno o una combinación de dichos aminoácidos omegas y ácidos aminobenzoicos.

En otra formación, que es una formación preferida, el par de enlace contendrá todos los enlaces covalentes, como son los enlaces amida. Por ejemplo, el par de enlace puede contener una amida formada a través del acople químico de un grupo de cadena amino de aminoácidos como Lys o Orn y una cadena con grupo carboxilo del residuo de aminoácido como el Asp o Glu. Alternativamente, el par de enlace puede contener una amida formada entre los grupos amino y

carboxilados adjuntos al α carbono de los pares de unión aminoácidos. (de ahora en adelante referidos como " α amino" par de un aminoácido o el par " α carboxil" de un aminoácido). En otra alternativa, el par de enlace puede contener una amida formada entre cualquier combinación de la cadena del grupo amino o del grupo carboxilo y los pares α amino y α carboxilo. Los residuos de enlace pueden ser estructuras que contienen amina o carboxilo diferentes a los aminoácidos naturales, incluyendo, ej., ácido 6,aminohexanoico, como residuo conteniendo amina, y ácido succínico como residuo conteniendo carboxilo. Aún más la invención permite el enlace usando otro tipo de funcionalidades químicas. En este caso, estos residuos de enlace pueden contener una variedad de grupos y substituyentes incluyendo pares alifáticos, heteroalquil, aromáticos y heterocíclicos. Cuando el enlace es covalente, el par de enlace puede incluir pero no está limitado a amida, ester, eter, tioeter, aminoalquil, aminoaril, alquil, otro heteroalquil, alqueno, alquino, heterocicloalquil, aril, y heteroaril. Preferiblemente el par de enlace puede incluir eter, aminoalquil, aminoaril, alquil, otro heteroalquil, alqueno, alquino, heterocicloalquil, aril, y heteroaril. Con mayor preferencia, el par de enlace puede incluir, eter, aminoalquil, alquil, alqueno, y alquino. Cuando L contiene solo enlaces covalentes se prefieren compuestos de 12 a 32 átomos en el anillo, se prefieren más compuestos que tienen de 22 a 28 átomos en el anillo.

El par de enlace puede incluir alternatively una asociación/enlace iónico que favorece una estructura cíclica. Este "puente" iónico esta formado de funcionalidades básicas y ácidas formadoras de sales. Por ejemplo, el enlace puede tener un enlace iónico formado entre la cadena lateral del grupo amino de aminoácidos como Lys ó Orn, y la cadena lateral del grupo carboxilo del residuo

aminoácido como Asp ó Glu. Alternativamente, el par de enlace puede tener un enlace iónico formado entre los grupos amino y carboxilato unidos al carbono α de los aminoácidos de enlace par. En aún otra alternativa, el enlace par puede tener una amida formada entre cualquier combinación del grupo amino de la cadena lateral ó el carboxilo de la cadena lateral y los pares α -amino y α -carboxilo. Cuando L contiene un enlace iónico, el anillo formado preferentemente tendrá de 22 a 28 átomos en el anillo.

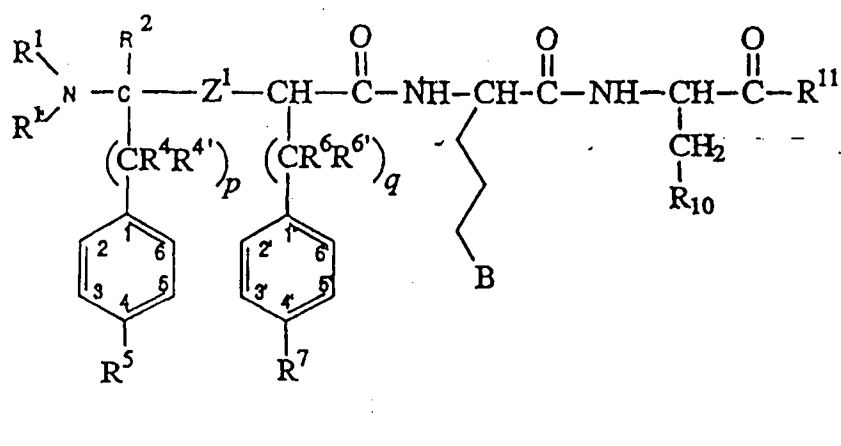
Será reconocido que cualesquiera grupos peptídicos libres α -carboxi y α -amino (ej., aminoácido de grupos α -carboxi y α -amino) no involucrados en la formación del anillo pueden opcionalmente estar en la forma de un par carboxiamida o acilamino, respectivamente. Los compuestos que contienen L de mayor preferencia son análogos, donde X y D forman estructuras cíclicas enlazadas en forma covalente.

Con respecto a los compuestos presentes en general, mientras que los grupos alquil, heteroalquil, cicloalquil, y heterocicloalquil pueden ser substituidos con los grupos hidroxí, amino, y amido como se menciona anteriormente, los siguientes no se contemplan en la invención:

1. Enoles (OH enlazado a un carbono que tiene un doble enlace).
2. Grupos amino adjuntos a un carbono que tiene un enlace doble (excepto para amidas vinílicas).
3. Más de un hidroxí, amino, ó amido unida a un carbono simple (excepto donde dos átomos de nitrógeno están unidos a un solo carbono y todos los tres átomos son átomos miembros dentro de un anillo heterocicloalquil).

4. Hidroxi, amino, ó amido enlazado a un carbono sp^3 -hibridizado, que también tiene un heteroátomo adjunto a él.
5. Hidroxi, amino, ó amido enlazado a un carbono que también tiene un halógeno unido a él.

Una subclase de compuestos preferidos de la Fórmula (I) donde no hay un par de enlace L , para formar un anillo macrocíclico, son compuestos que tienen una estructura de Fórmula (A) :

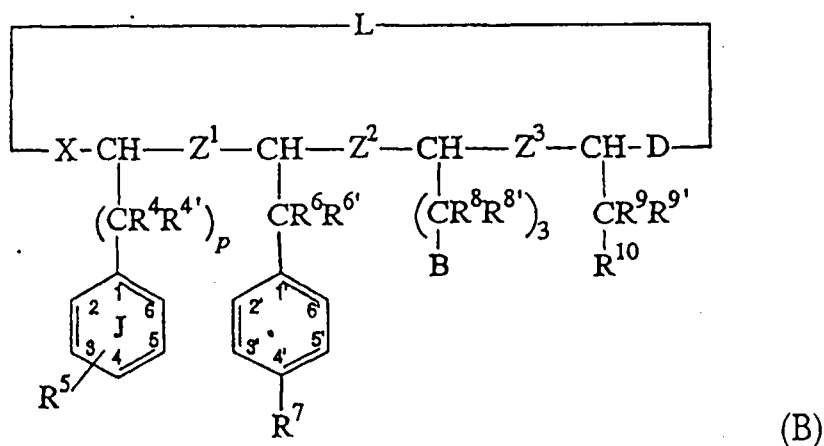


En el subgénero preferido de compuestos, los pares, R^1 , $R^{1'}$, Z^1 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , R^6 , $R^{6'}$, R^7 , B , R^{10} y R^{11} son como se definen con respecto a la Fórmula (I). Con referencia a la Fórmula (I), los compuestos de la Fórmula (A) son aquellos donde el anillo J de la Fórmula es un anillo Fenil, donde todas las posiciones 2, 3, 5 y 6 son hidrógeno, de tal manera que el anillo es solo substituido en la posición 4 con un par R^5 , que es como se define con respecto a la Fórmula (I). Similar a la descripción de la Fórmula (I), el par de anillo R^5 y el substituyente R^2 pueden opcionalmente unirse para formar un anillo fusionado al anillo fenil representado. En este cuerpo, el anillo enlazado se puede unir al anillo fenil en una posición diferente a 4. En la Fórmula (A), el anillo Ar de la Fórmula (I) es un anillo fenil, donde todas las posiciones $2'$, $3'$, $5'$ y $6'$ son hidrógeno, y la posición $4'$ es R^7 .

que es como se definió anteriormente. En este respecto, se prefiere cuando R^7 es seleccionado entre hidrógeno y fluor.

Con respecto a la Fórmula (A), p y q son independientemente 1 ó 2, q es preferiblemente 1. También se prefiere cuando R^4 , $R^{4'}$, R^6 y $R^{6'}$ son todos hidrógeno. También se prefieren compuestos donde B es $-N(R^{14})C(=NR^{15})NR^{16}R^{17}$ ó $-NR^{20}R^{21}$.

Una subclase de compuestos preferidos de la Fórmula (II), son compuestos que tienen una estructura de acuerdo a la Fórmula (B) :



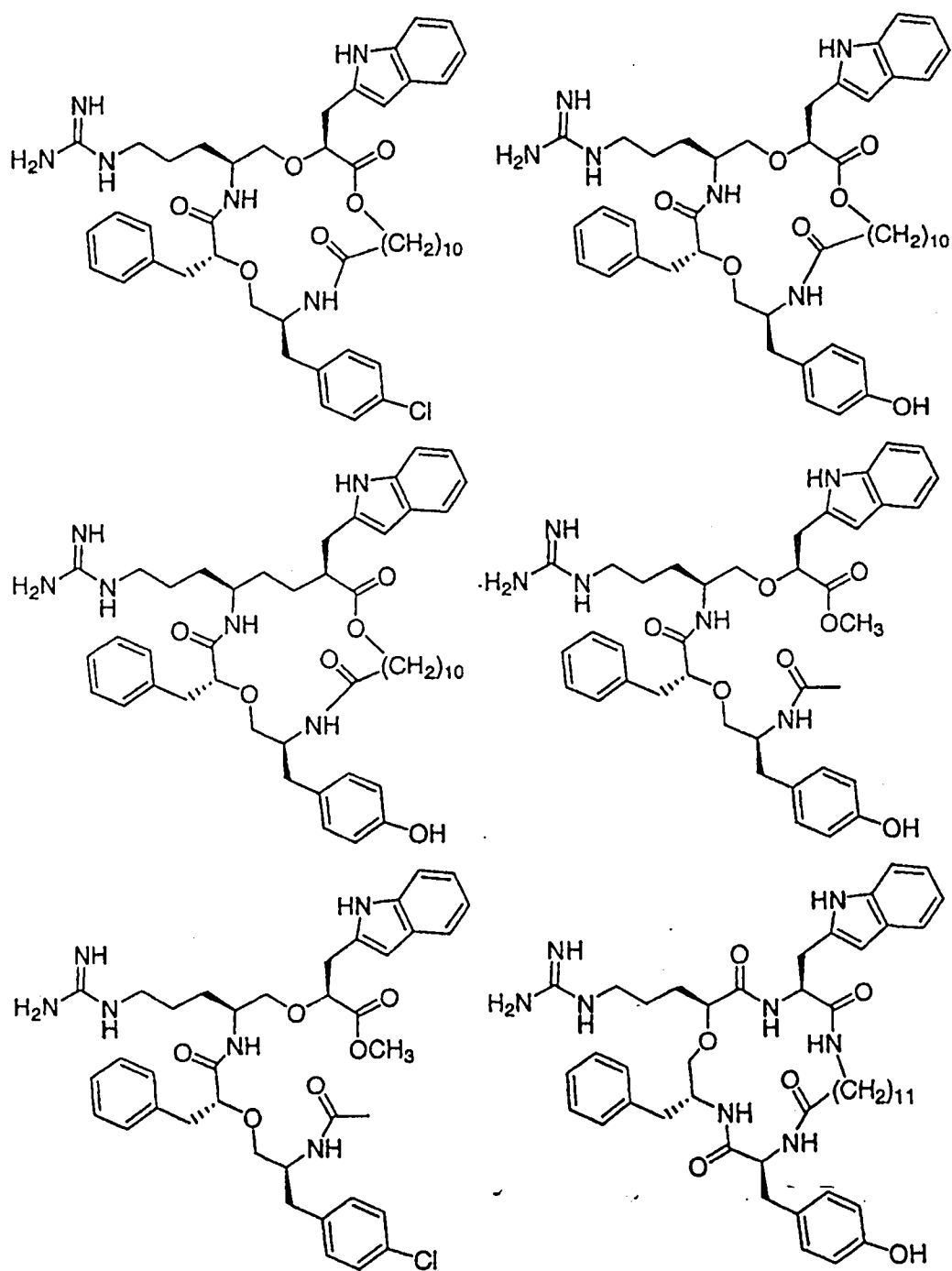
donde X, Z¹, Z², Z³, D, R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, R⁸, R^{8'}, B, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definió anteriormente y p es 1 ó 2. Se prefieren compuestos donde R⁶ y R^{6'} son ambos hidrógeno. También se prefieren compuestos donde B es $-N(R^{14})C(=NR^{15})NR^{16}R^{17}$ ó $-NR^{20}R^{21}$. También se prefiere cuando R⁸, R^{8'}, R⁹ y R^{9'} son todos hidrógeno. R⁷ preferiblemente es seleccionado entre hidrógeno y fluor. Se prefieren $-NR^{14}C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$, ciano, $N(R^{14})C(=O)NR^{16}R^{17}$, un anillo heteroaril, que por lo menos contenga un átomo de nitrógeno en el anillo y un anillo heterocicloalquil, que contenga por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los más preferidos son $-NR^{14}C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $N(R^{14})C(=O)NR^{16}R^{17}$, ciano, triazol e imidazol.

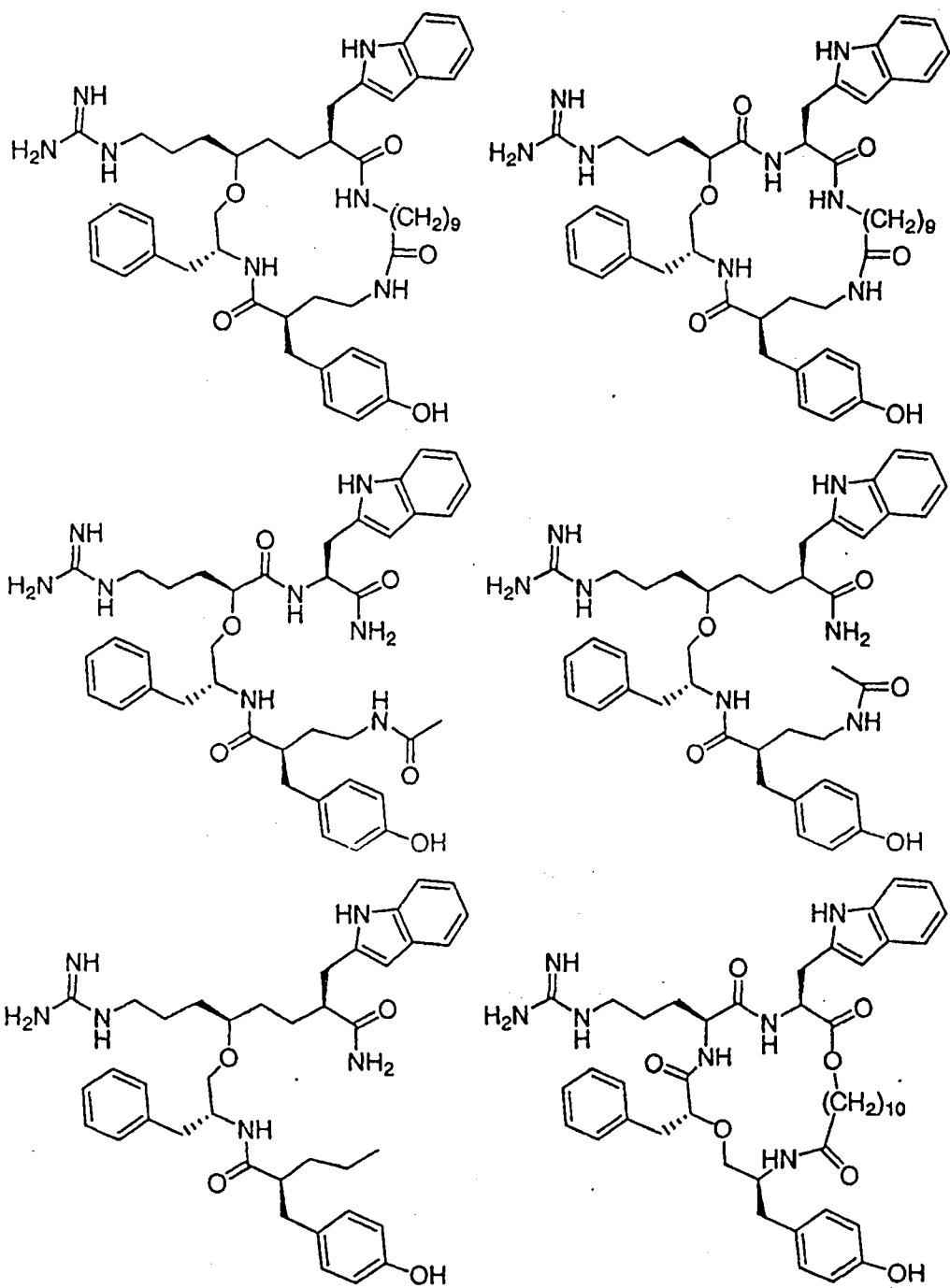
La siguiente es una lista no limitante de compuestos preferidos de Fórmula (I). Con respecto a los compuestos representados con estructuras químicas, se incluyen tanto compuestos "lineales" (ej., aquellos donde el par de enlace L no esta presente para proveer una molécula macrocíclica), como compuestos macrolíticos de la Fórmula (II).

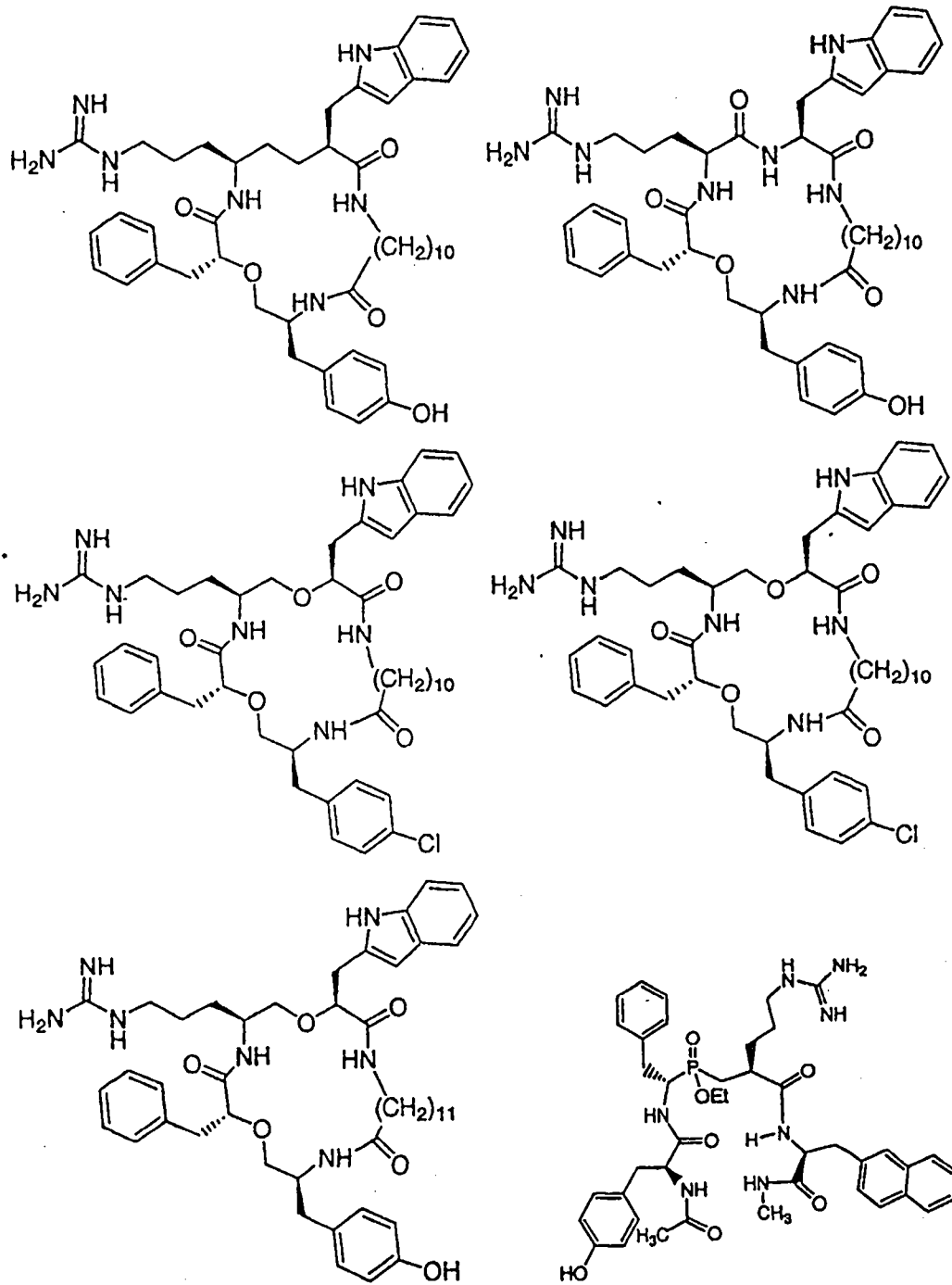
La siguiente lista utiliza las abreviaciones de una y/o tres letras de los aminoácidos discutida anteriormente.

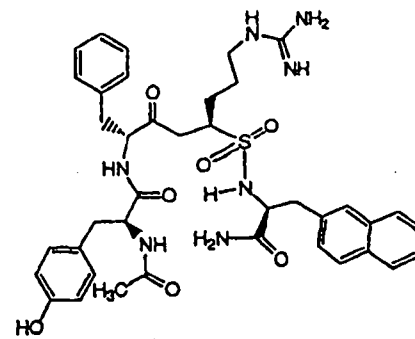
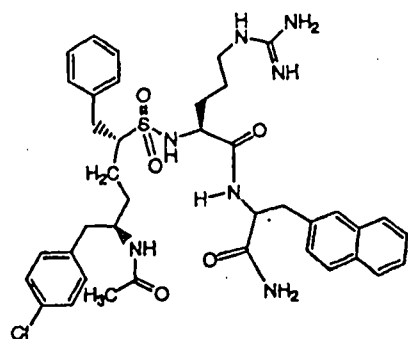
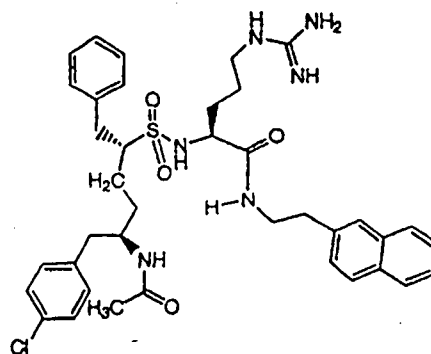
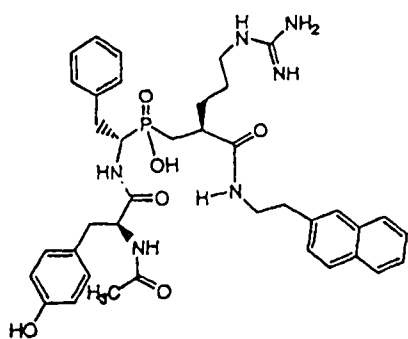
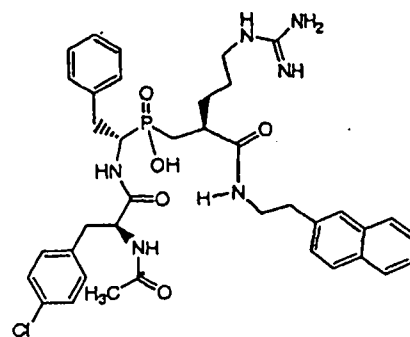
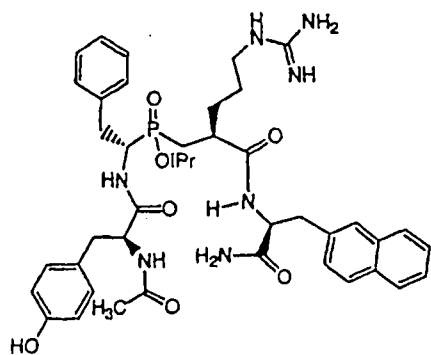
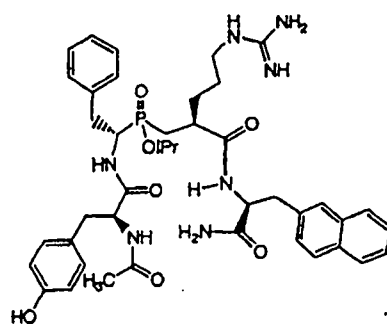
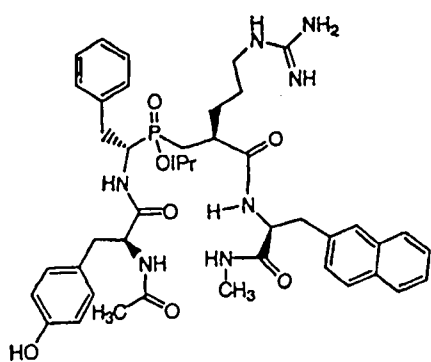
YfRW-NH ₂	Ac-YfRW-NH ₂
Y(2-Nal)RW-NH ₂	Ac-YfRW
Y(1-Nal)RW-NH ₂	Ac-Y(D-1-Nal)RW-NH ₂
Ac-a(DYfRWK)-NH ₂	Ac-a(DY(D-Phe(4-Cl))RWK)-NH ₂ Ac-
Y(2-Nal)RW-NH ₂	Ac-(EYfRWGK)-NH ₂
Ac-Y(D-2-Nal)RW-NH ₂	Ac-YFRW-NH ₂
Ac-Y(2-Nal)RW	Ac-Y(D-Phe(4-F))RW-NH ₂
Ac-(Phe(4-F))fRW-NHCH ₃	Ac-(Phe(4-Cl))fRW-NH ₂
Ac-(Phe(4-Cl))fRW-NHCH ₃	Ac-YfKW-NH ₂
Ac-YfK(2-Nal)-NH ₂	Ac-YfK(2-Nal)-NHCH ₃
Ac-YfR(2-Nal)-NHCH ₃	Ac-YfR(2-Nal)-NH ₂
Ac-YfR(1-Nal)-NH ₂	(des-NH ₂ Tyr)YfR(2-Nal)-NHCH ₃
Ac-TICfRW-NHCH ₃	Ac-a(EYfRWGK)-NH ₂
Ac-(Phe(4-NO ₂))fRW-NH ₂	Ac-(Phe(4-Cl))(D-Phe(4-F))RW-NH ₂
Ac-(Phe(4-Cl))(D-Phe(4-F))RW-NHCH ₃	Bc-YfRW(Sar)-NH ₂ -NHCH ₃
Ac-(Phe(4-Cl))fR(2-Nal)-NHCH ₃	Bc-(Phe(4-Cl))(fRW(Sar)-NH ₂

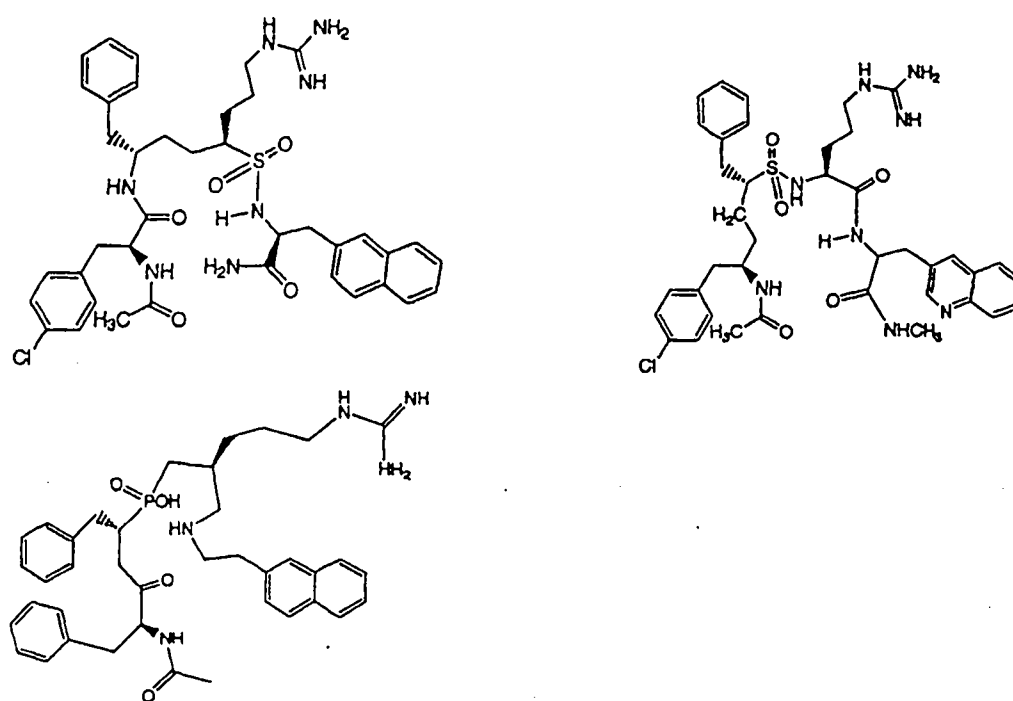
Ac-YfHW-NH ₂	Ac-Yf(homo-His)W-NH ₂
Ac-(Phe(4-Cl))(Phe(4-F)R(2-Nal) -NHCH ₃	Ac-Y(Phe(4-F)R(2-Nal)-NHCH ₃
Ac-FfRW-NH ₂	Ac-FfR(2-Nal)-NHCH ₃
Ac-yfRW-NH ₂	yfRW-NH ₂
Ac-YyRW-NH ₂	Ac-Y(D-Phe(4-I)KW-NH ₂
Ac-Y(D-Phe(4-I)HW-NH ₂	Ac-Y(D-Phe(4-I))RW-NH ₂
Ac-WfRW-NH ₂	Ac-YfR(Trp(5-F)-NH ₂
Ac-Y(D-Phe(4Br)RW-NH ₂	Ac-(D-Phe(3-OH))fRW-NH ₂
Ac-F(D-Phe(4-I))KW)-NH ₂	Ac-YfR(Trp(5-OMe)-NH ₂
Ac-YfR(Trp(5-Br)-NH ₂	Ac-YfR(Trp(5-Me)-NH ₂
Ac-a(DYfR(Trp(6-F)GK)-NH ₂	Ac-YfR(Trp(1-Me)-NH ₂
Ac-a(DYfR(Trp(4-F)GK)-NH ₂	Ac-YfR(Trp(6-Br)-NH ₂
Ac-a(DYfR(Trp(7-Me)GK)-NH ₂	Ac-YfR(Trp(5-OH))-NH ₂
Ac-YfR(Trp(6-OH))-NH ₂	Ac-YfR(Trp(6-Cl))-NH ₂
Ac-(Tyr(Me))fRWG-NH ₂	Ac-(Tyr(CH ₂ Ph))fRW-NH ₂
Ac-(Tyr(3-NH ₂))fRW-NH ₂	Ac(Tyr(3-Cl))fRW-NH ₂
Ac-(Tyr(3-MeO))fR-NH ₂	Ac-Y(D-Phe(5-F))RW-NH ₂











III. Síntesis de los Compuestos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando una variedad de procedimientos, incluyendo técnicas de fase sólida y fase solución. Una descripción general de las dos técnicas, la de fase sólida y la de fase solución se da a continuación. En la Sección VII, se dan varios ejemplos representativos de estas técnicas de síntesis.

A. Química de Fase Sólida

Síntesis Péptida Lineal: Los compuestos se sintetizan manualmente (una breve descripción se da en la sección VII-C) o automáticamente con el sintetizador automatizado Modelo 433 Perkin Elmer de la División de Biosistemas Aplicados (PE-ABD) o con la Estación de Reacción SyntraPrep (de SyntraChem, Charlottesville, VA.). Todos los reactivos para la síntesis péptida, se pueden conseguir en PE-ABD. Química de monitoreo de conductividad estandar 0,25

mmol FastMoc con acople simple es utilizado con el sintetizador automático PE-ABD. El protocolo químico general Fmoc para SPPS (síntesis péptida fase sólida) incluye: 1) división de los grupos de protección Fmoc con piperidina; 2) activación del grupo carboxílico de aminoácidos; 3) acople de los aminoácidos activados al terminal amino del campo de la cadena péptida resinosa para formar enlaces péptidos. Ciclos FastMoc en donde los aminoácidos son activados con 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronium hexafluorofosfato (HBTU). 1.0 mmol de aminoácido seco protegido en un cartucho es disuelto en una solución de HBTU, N, N-diisopropiletilamina (DIEA), y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en N, N-dimetilformamida (DMF) con N-Metilpirolidona (NMP) adicionada. El aminoácido Fmoc activado se forma casi instantaneamente, y la solución es transferida directamente al recipiente de reacción. El paso de desprotección Fmoc es monitoreado y controlado con medición de la conductividad. La cadena péptida se construye en una resina Amida Rink dado que el terminal C amida se necesita. El grupo acetil o butil es adicionado en el costado de terminal N del péptido, después que la longitud total de la cadena péptida es formada. Se logra por la reacción del anhídrido acético o anhídrido butílico (4.75% V:V anhídrido acético o anhídrido butílico, 0.2% HOBt W:V, 2.25% DIEA en MNP) con el grupo α amino en el lado del terminal N del residuo. El producto final de síntesis es lavado extensivamente con NMP y diclorometano (DCM). Mientras que la estación de reacción SyntraChem es utilizada para la síntesis péptida, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronium hexafluorofosfato (HATU) es utilizado como un reactivo de activación para remplazar el HBTU.

Desprotección: Las resinas que contienen péptidos sintetizados son

descargadas del sintetizador y secadas brevemente con aire. Utilizando 4.0-10.0 ml de la mezcla de división (91% ácido trifluoroacético (TFA), 2.3% etanoditiol, 2.3% tioanisol, y 2.3% fenol (W:V) en agua) por 1.5 a 3.0 horas a temperatura ambiente, los péptidos son separados de la resina, y al mismo tiempo los grupos de protección lateral de cadena (O-t_butil(OtBu) para Asp, Glu, Tyr y Ser, pentametil dihidrobenzofurano-5-sulfonil (Pbf) para Arg, t-butoxicarbonil (BOC) para Trp, Orn, Lys) son removidos bajo condiciones de desprotección. La solución de división es separada de la resina por filtración. El péptido en el filtrado es luego precipitado, adicionando 40 ml de eter frio. El precipitado peptido es filtrado y lavado con 4 x 40 ml de eter frio. Para los péptidos que no se precipitan en la solución de eter debido a su alto grado de hidrofobia se suministra un flujo de nitrógeno para evaporar el eter. Los péptidos son luego congelados y liofilizados por mas de 24 horas. Los péptidos son recuperados en la solución adicionando ácido acético.

Purificación y Caracterización: El polvo péptido junto con otros subproductos son resdisueltos en solución de ácido acético al 50 % e inyectada en una columna Vydac 1.0 cm I.D. 25 cm de longitud C-8 con 5mm de tamaño de partícula y 300 Å tamaño de poro para purificación. Un sistema HPLC Beckman Gold con detector u.v. de longitud de onda dual, es usado. Gradiente lineal de acetonitrilo es programado e introducido a la columna para separar el producto péptido de otras sustancias. El eluyente es recolectado por un colector de fracción Pharmacia, y las fracciones de separación individual son sujetas a HPLC analítico y electro aspersión MS, para asegurar la identidad y la pureza.

B. Química en fase de solució

Los solventes y reactivos comercialmente obtenidos se usan sin purificación. Mezclas de reacción son agitadas magnéticamente, y son monitoreadas bien sea por cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) o cromatografía de capa delgada (TLC). Las soluciones son rutinariamente concentradas utilizando un evaporador Buchi a 15-25 mm Hg. El TLC se lleva a cabo utilizando sílica gel 60 F₂₅₄, platos recubiertos con un indicador fluorescente. La visualización se logra rutinariamente con luz UV (254 nm). Cromatografía de columna se lleva a cabo con la sílica gel 60 (malla 230-400) de E. Merck utilizando los eluyentes indicados; las separaciones cromatográficas son monitoreadas con análisis TLC. El HPLC analítico se efectúa en, un 4.6 x 250 mm MetaChem Kromasil C4- o un Polaris C18 de columnas de fase revertida (tamaños de partícula de 3.5 µm o 3.0 µm para C4 y C18 respectivamente) utilizando un ácido fosfórico al 0.1% en agua (A/ Acetonitrilo (B) gradiente (5 % B para C4 o 20 % B para C18 a 100 % B sobre 20 min, mantener 5 min) con una tasa de flujo de 1.0 ml/min; la detección es por luz UV a 214 y 254 nm. HPLC preparativa es conducida en un 50 x 250 mm Polaris C18 de columna de fase revertida (tamaño de partícula 10 µm, tamaño de poro 100 Å) utilizando un ácido trifluoroacético al 0.1 % en agua (A)/ acetonitrilo (B) gradiente (5% a 100 % B sobre 50 min, mantener 10 min), la detección es por la luz UV a 214 nm.

C. General

Se reconoce que es preferible usar un grupo protector para, cualquier funcionalidad reactiva como carboxil, hidroxil y similares. Esta es una práctica común, bien conocida durante la práctica normal del artesano experimentado.

Los pasos que se indican se pueden variar para incrementar la producción del producto deseado. El artesano experimentado reconocerá la escogencia adecuada de reactivos, solventes, y temperaturas como componentes importantes en cualquier síntesis exitosa. Determinación de las condiciones óptimas, etc., es rutina. Por lo tanto un artesano experimentado puede hacer una variedad de compuestos usando la guía de las descripciones generales, junto con la enseñanza de los ejemplos de la Sección VII.

Se reconoce que el artesano experimentado en el arte de la química orgánica puede efectuar fácilmente manipulaciones estándar de compuestos orgánicos sin mucha dirección, esto es, esta dentro del campo y práctica del artesano experimentado efectuar tales manipulaciones. Estas incluyen, pero no están limitadas a, la reducción de compuestos carbonilo a sus correspondientes alcoholes, oxidaciones de hidroxilos y similares, acilaciones, sustituciones aromáticas, eterificaciones, esterificaciones y saponificaciones electrofílicas y nucleofílicas y similares. Ejemplos de estas manipulaciones se discuten en textos estandar como Química Orgánica Avanzada de March (Wiley), Carey y Sundberg, Química Orgánica Avanzada (Vol. 2) y otros, con el que esta familiarizado el artesano.

El artesano experimentado también rápidamente apreciará que ciertas reacciones son mejor llevadas a cabo cuando funcionalidades reactivas potenciales en la molécula son enmascaradas o protegidas, evitando cualquier reacción

secundaria no deseada y /o incrementando la producción y velocidad de la reacción. Usualmente el artesano experimentado utiliza grupos protectores para lograr tales incrementos de producción o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la literatura y están dentro del campo de conocimiento del artesano experimentado. Ejemplos de muchos de estas manipulaciones se pueden encontrar, por ejemplo en Síntesis Orgánicas de Grupos Protectores de T. Greene. Por supuesto, aminoácidos con cadenas laterales reactivas utilizadas como materiales de inicio son preferencialmente bloqueadas para prevenir reacciones secundarias no deseadas.

IV. Actividad y Selectividad Funcional Melanocortínica

La actividad funcional se puede evaluar empleando varios métodos conocidos en el campo. Ejemplos de tales métodos son las medidas de las respuestas de mensajeros secundarios, en particular, cAMP, el uso de sistemas de células modificadas que producen reacciones de color después de la acumulación de elementos del segundo mensajero tal como cAMP, ej., como se describe por Chen et al. 1995 (Anal Biochem. 1995, 226, 349-54), Técnicas Microfisiométricas Citosensoras (ver Boyfield et al. 1996), o el estudio de efectos fisiológicos causados por los compuestos de la invención se pueden aplicar utilizando los compuestos únicamente de esta invención, o en combinación con péptidos MSH naturales o sintéticos.

Los compuestos del presente invento intereractuarán preferencialmente (ej., selectivamente) con MC-4 y/o MC-3, con respecto a otros receptores melanocortínicos. La selectividad es particularmente importante cuando los

compuestos son administrados a humanos u otros animales, para minimizar el número de efectos secundarios asociados con su administración. La selectividad MC-3/MC-4 de un compuesto se define acá, como la relación de EC₅₀ del compuesto con un receptor MC-1 ("EC₅₀-MC-1") sobre el EC₅₀ del compuesto por el MC-3 (EC₅₀-MC-3)/MC-4(EC₅₀-MC-4), los valores EC₅₀ se miden como se describió anteriormente. Las formulas son a continuación:

$$\text{Selectividad MC-3} = (\text{EC}_{50}\text{-MC-1})/(\text{EC}_{50}\text{-MC-3})$$

$$\text{Selectividad MC-4} = (\text{EC}_{50}\text{-MC-1})/(\text{EC}_{50}\text{-MC-4})$$

Un compuesto se define acá como selectivo por el receptor MC-3 cuando la relación mencionada, selectividad MC-3 es por lo menos 10, preferiblemente cerca a 100 y aún de mayor preferencia, de por lo menos 500.

Un compuesto se define aquí como selectivo por el receptor MC-4 cuando la relación mencionada anteriormente selectividad MC-4, es por lo menos 10, preferiblemente cercano a 100, y de mayor preferencia cercano a 500.

V. Métodos de Uso y Composiciones:

Basados en su habilidad de protagonizar o antagonizar el receptor MC-4 y/o MC-3 el presente invento también relaciona el uso de los ligantes descritos, en métodos para tratar obesidad y otros desordenes del peso del cuerpo, incluyendo, por ejemplo, anorexia y cachexia. Los compuestos también pueden ser usados en métodos para tratar desordenes que resultan de desordenes del peso del cuerpo, incluyendo pero no limitados a resistencia de insulina, intolerancia a glucosa, diabetes mellitus Typo-2, enfermedad arterial coronaria, presión sanguínea elevada,

59

hipertensiòn, dislipidaemia, cancer (ej., endometrial, cervical, ovarial, senos, pròstata, bazo, colon), irregularidades menstruales, hirsutismo, infertilidad, enfermedad del bazo, enfermedad restrictiva del pulmòn, apnea, gusto, osteoartritis, y enfermedad tromboembòlica. El invento relaciona el tratamiento de desordenes relacionados con el comportamiento, memoria (incluyendo aprendizaje), funciòn cardiovascular, inflamaciòn, sepsis, shock cardiogenico e hipovolèmico, disfunciòn sexual, erecciòn del pene, atrofia muscular, crecimiento y reparaciòn del nervio, crecimiento fetal intrauterino y similares.

El tèrmino tratar y tratamiento se utiliza para significar que una administraciòn mìnima de un compuesto del presente invento mitiga un desorden actuando por via del receptor MC-3 o MC-4. Por lo tanto el tèrmino incluye: Prevenir que el estado de una enfermedad ocurra en un mamífero, particularmente cuando el mamifero està predispuesto a adquirir la enfermedad, pero aùn no ha sido diagnosticado con la enfermedad; inhibiendo la progresiòn del estado de la enfermedad; y/o aliviando o reversando el estado de la enfermedad.

Los compuestos de la invenciòn pueden por lo tanto ser formulado en composiciones farmaceuticas para ser utilizados en tratamientos o profilaxis de estas condiciones.

Las tècnicas de formulaciòn farmaceutica estandar se utilizan tal como se mencionan en el *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., última ediciòn y *Suministro de Droga Pèptida y Proteica* por Marcel Dekker, NY, 1991.

Las composiciones de este invento comprenden:

- a. Una cantidad segura y efectiva del compuesto de la Formula (I); y

b. Un excipiente farmaceutico aceptable.

Una "cantidad segura y efectiva" del compuesto de la Formula (I) es una cantidad que es efectiva para interactuar con el receptor MC-4 y/o MC-3, en un animal, preferiblemente un mamífero y más preferiblemente un sujeto humano, sin la presencia de efectos secundarios adversos (tal como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica), equilibrado con una relación beneficio/ riesgo razonable cuando se utiliza de la manera de este invento. La "cantidad segura y efectiva" obviamente variará con factores de acuerdo a la condición particular que se está tratando, la condición física del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza o terapia ocurrente (si hay alguna), la forma de dosis específica a ser utilizada, el excipiente empleado, la solubilidad de la Formula (I) y el régimen de dosis deseado para la composición.

En adición al compuesto sujeto, las composiciones de este invento contienen uno o más "excipientes farmaceuticos aceptables. El termino "excipiente farmaceuticamente aceptable" como se utiliza acá, significa que uno o más de los ingredientes sólidos o líquidos compatibles, son adecuados para la administración de un animal preferiblemente un mamífero más preferiblemente un humano. El término "compatible" como se utiliza acá, significa que los compuestos de la composición son capaces de ser mezclados con el compuesto sujeto, y con cada uno, de tal manera que no hay interacción que sustancialmente reduzca la eficacia farmaceutica de la composición bajo uso en situaciones ordinarias. Los excipientes farmaceuticos aceptables, lógicamente, deben ser por supuesto, de suficiente alta pureza y suficiente baja toxicidad para que sean adecuados para la administración

al animal, preferiblemente el mamífero, preferencialmente al humano que se está tratando.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables o componentes son azúcares, como la lactosa, glucosa, y sacarosa; almidones como el almidón de maíz y el almidón de papa; la celulosa y sus derivados, como la celulosa carboximetil sódica, etil celulosa, y metil celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricante sólidos, como el ácido esteárico y el estearato de magnesio; aceites vegetales, como el aceite de mani, el aceite de la semilla de algodón, el aceite de sesame, el aceite de oliva, el aceite de maíz, y el aceite de teobroma; polioles como el propilén glicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilén glicol; agar; ácido alginico; agentes humectantes y lubricantes, como el sulfato lauril sodio; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes de tableta, estabilizadores; antioxidantes; preservativos; agua libre de pirógeno; salino isotónico; y reguladores, buffers, como el fosfato, citrato, y acetato.

La escogencia de excipientes farmacéuticamente aceptables a ser usados de forma conjunta con el compuesto sujeto, es básicamente determinado por la forma como el compuesto va a ser administrado, si el compuesto sujeto va a ser inyectado el excipiente farmacéutico aceptable preferido es agua estéril, solución fisiológica salina, o mezcla de las anteriores, el pH de las cuales ha sido preferencialmente ajustado de 4 a 10 con una solución reguladora farmacéutica; un agente de suspensión compatible también es deseable.

En particular los excipientes farmacéuticamente aceptables, para administración sistémica incluyen azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, lactosa, aceites vegetales, aceites sintéticos,

polioles, ácido alginico, fosfato, acetato y citrato, soluciones buffer, emulsificantes, isotónicos salinos y agua libre de pirògenos . Los excipientes preferidos para la administraciòn parenteral incluyen propilen glicol, etil oleato, pirolidona, etanol, y aceite de sesamo. Preferiblemente el excipiente farmacéuticamente aceptable, en composiciones para administraciones parenterales contienen por lo menos 90% en peso de la composiciòn total.

Las composiciones de este invento se proveen preferencialmente en formas de unidad de dòsis. Como se utiliza acá, "unidad forma de dòsis" es una composiciòn de este invento que contiene una cantidad de compuesto de Fórmula (I) que es adecuado para administraciòn a un animal preferiblemente un mamífero y preferentemente a un sujeto humano, con una simple dòsis, de acuerdo a la buena pràctica mèdica. Estas composiciones contienen preferiblemente cerca de 1 mg a cerca de 750 mg, y preferencialmente entre 3 mg a 500 mg, y aùn màs preferido de 5 mg a 300 mg de un compuesto de la Formula (I).

Las composiciones de esta invenciòn pueden estar en cualquiera de una variedad de formas, adecuadas para administraciòn (por ejemplo) oral, rectal, tòpica, nasal, ocular, transdermal, pulmonar, o parenteral. Dependiendo de la ruta en particular de administraciòn deseada, una variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el campo se pueden utilizar. Estos incluyen rellenos sòlidos o lìquidos, diluyentes, hidrotropos, agentes de actividad superficial, y sustancias encapsulantes. Opcionalmente materiales farmacéuticamente activos se pueden incluir, que no interfieran substancialmente con la actividad inhibitoria de los compuestos de la Formula (I). La cantidad de excipiente empleado en conjunciòn con el compuesto de Formula (I) es suficiente

para proveer una cantidad práctica de material para administración por unidad de dosis del compuesto. Técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación útiles en los métodos de este invento se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas como referencia aca: *Modern Pharmaceutics*, capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 1979); Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); y Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* 2d Edition (1976).

Varias formas de dosis oral se pueden utilizar, incluyendo formas sólidas como tabletas, capsulas, gránulos y polvos. Estas formas orales contienen una cantidad segura y efectiva, usualmente por lo menos 5% y preferiblemente de 25 a 50% del compuesto de la Formula (I). Las tabletas se pueden comprimir, en tabletas trituradas, se pueden revestir, revestir con azúcar, revestir con alguna película, o pueden ser multicomprimidas, conteniendo ligantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes de desintegración, agentes de coloración, agentes de sabor, agentes de inducción de flujo, y agentes de fusión. Las formas de dosis oral y líquida incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas de gránulos efervescentes, conteniendo solventes, preservantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, diluyentes, endulzantes, agentes de fusión, agentes de color, y agentes de sabor adecuados.

El excipiente farmacéutico aceptable para la preparación de formas de unidades de dosis para administración peroral son bien conocidas en el campo. Las tabletas usualmente contienen adyudantes farmacéuticamente compatibles convencionales como diluyentes inertes, como el carbonato de calcio, el carbonato de sodio, el manitol, la lactosa y la celulosa; ligantes como el almidón, gelatina,

polivinilpirolidona, sacarosa, desintegrantes como el almidón, ácido alquílico, croscarmelosa; lubricantes como el estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Agentes de flujo como el dióxido de silicio se pueden utilizar para mejorar las características de flujo de la mezcla del polvo. Agentes colorantes, como colorantes FD&C se pueden adicionar para la apariencia. Endulzantes y agentes saborizantes, como el aspartame, sacarina, mentol, menta, yerbabuena y sabores de frutas, son adyudantes útiles en tabletas masticables. Las cápsulas usualmente contienen uno o más diluyentes sólidos como se mencionó anteriormente. La selección de compuestos excipientes depende en las consideraciones secundarias como sabor, costo, y estabilidad en la estantería, que no son críticos para el propósito de este invento, y pueden ser fácilmente realizados por una persona con experiencia en este campo.

Las composiciones periorales también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son bien conocidos en este campo. Compuestos típicos de excipientes para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes típicos de suspensión incluyen metil celulosa, oximetilcelulosa sódica, Avicel RC-591, tragacán y alginato de sodio, agentes de humectación típicos incluyen lecitina y poliosorbato 80; y preservantes típicos incluyen, metilparaben, propilparaben, y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas periorales también pueden contener uno o más componentes como endulzantes, agentes de sabor y colorantes como se mencionó anteriormente.

Tales composiciones también pueden ser revestidas por métodos convencionales, usualmente con recubrimientos con pH o dependientes del tiempo, de tal manera que el compuesto sujeto es liberado en el tracto gastrointestinal en la vecindad de las aplicaciones tóxicas deseadas o varias veces para extender la acción deseada. Tales formas de dosis típicamente incluyen pero no están limitadas a uno o más de ftalato de celulosa acetato, ftalato de polivinil acetato, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, etil celulosa, Eudragit ceras y goma lacas.

Debido a que los compuestos del presente invento son de naturaleza peptídica, una forma preferida de administración es la parenteral (preferiblemente inyección intravenosa) o la administración nasal, una forma de una unidad de dosis. La unidad preferida de dosis incluye suspensiones y soluciones, que contienen una cantidad segura y efectiva del compuesto de la Formula (I). Cuando se administra parenteralmente, la forma de unidad de dosis usualmente contendrá de 1 mg a cerca de 3 g, y más usualmente de 10 mg a cerca de 1 g del compuesto de Formula (I), aunque la cantidad de compuesto administrado dependerá por ejemplo, de su afinidad relativa con los receptores subtipo MC4/MC-3, su selectividad sobre otros receptores incluyendo otros receptores melanocorínicos, etc.

Composiciones de este invento pueden opcionalmente incluir otras drogas activas.

Otras composiciones útiles para lograr la liberación sistémica de los compuestos sujetos incluyen las formas de dosis sublinguales y bucales. Tales composiciones típicamente contienen una o más sustancias de relleno solubles

como la sacarosa, sorbitol y manitol; y ligantes como la acacia, la celulosa microcristalina, la carboximetil celulosa y la celulosa hidroxipropilmetil. Agentes de flujo, lubricantes, endulzantes, colorantes, antioxidantes, y agentes de sabor como se mencionò anteriormente tambièn pueden ser incluidos.

VI. Mètodos de Administraciòn:

Como se indicò, las composiciones de èste invento se pueden administrar tòpicamente o sistemàticamente. La aplicaciòn sistèmica incluye cualquier mètodo de introducir el compuesto de Formula (I) en los tejidos del cuerpo, ej., intra-articular, intratecal, epidural, intramuscular, transdermal, intravenosa, intraperitoneal, subcutanea, sublingual, rectal, nasal, pulmonar, y administraciòn oral. Los compuestos de la Formula (I) del presente invento se prefiere se administre sistèmicamente y preferiblemente en forma parenteral y de mayor preferencia via inyecciòn intravenosa.

La dòsis especìfica del compuesto a ser administrado así como la duraciòn del tratamiento, y si el tratamiento es tòpico o sistèmico es interdependiente, la dosis y règimen del tratamiento tambièn dependeràn de factores como el compuesto especìfico de la Formula (I) que se use, la indicaciòn del tratamiento, los atributos personales del sujeto (como el peso), cumplimiento con el règimen de tratamiento, y la presencia y severidad de cualquier efecto secundario del tratamiento.

Tìpicamente, para un humano adulto que pesa aproximadamente 70 kilogramos, de 1 mg acerca de 6 g, y màs usualmente entre 100 mg a 3 g de compuesto de Formula (I) son administrados por dia, para administraciòn

sistèmica. Se entiende que esta dosis, o estos rangos de dosis son a manera de ejemplo únicamente, y que la administración se puede ajustar dependiendo de los factores listados anteriormente.

Como es conocido y practicado en el campo, todas las formulaciones de administración parenteral deben ser estériles. Para mamíferos, específicamente humanos, (asumiendo un peso corporal aproximado de 70 kilogramos) dosis individuales de 0.001 mg a 100 mg se prefieren.

Un método preferido de administración sistèmica es la liberación intravenosa. Dosis individuales de aproximadamente 0.01 mg a 100 mg, preferiblemente de 0.1 mg a 100 mg son preferidas cuando se utiliza este método de liberación.

En todos los anteriores, los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en mezclas, y las composiciones pueden además incluir drogas adicionales o excipientes según sean apropiadas para la indicación.

El compuesto de esta invención se puede suministrar al sitio preferido en el cuerpo utilizando un sistema de administración de droga adecuado. Los sistemas de administración de droga son bien conocidos en el campo. Por ejemplo, una técnica de administración de droga útil para los compuestos del presente invento es la conjugación del compuesto a una molécula activa capaz de ser transportada a través de la barrera biológica (ver ej., Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Research*, Vol. 12, pp. 1395-1406 (1995)). Un ejemplo específico constituye el acople de compuestos del invento a fragmentos de insulina para lograr transporte a través de la barrera de sangre del cerebro (Fukuta, M., et al. *Pharmaceutical Res.*, Vol. 11, pp 1681-1688 (1994)). Para revisiones generales de tecnologías de administración

adecuada de drogas para los compuestos de la invención ver Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Res.*, Vol. 12, pp. 1395-1406 (1995) y Pardridge, WM, *Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 71, pp. 3-10 (1992).

VII Ejemplos Sinteticos Representativos.

En los siguientes ejemplos, la invención se describirá en mayor detalle con referencia a un número de entornos preferidos, que solo se presentan con el fin de ilustrar y no se deben considerar como limitantes de la invención de ninguna manera.

Las siguientes abreviaciones se utilizan en los ejemplos:

Ac: acetyl ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)

Aun: aminoundecanoico

Atc: (D,L)-2-aminotetraline-2- ácido carboxílico

Bc: butanoil ($-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)

Boc: tert-butiloxycarbonil

DCM: diclorometano

DEA: dietilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DME: 1,2-dimetoxietano

DIEA: diisopropiletilamina

DPPA: Difenilfosforil azido

EtOAc: etil acetato

EDCI: 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreuro

Fmoc: 9-Fluorenilmetoxycarbonil

HOBt: N-hidroxibenzotriazol, monohidrato

HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

i-PrOH: 2-propanol

MeOH: metanol

NMM: N-metilmorpolina

OtBu: tert-butoxi ($-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Pbf: 2,2,4,6,7-pentametil-dihidrobenzofurane-5-sulfonil-

Pmc: 2,2,5,7,8-pentametil-6-cromansulfonil-

p-TSA: p-toluenosulfonato

pyBOP: benzotriazol-1yl-oxi-tris-pirolidino-fosfonium hexafluorofosfato

PyBroP: bromo-tris-pirolidino-fosfonio hexafluorofosfato

TBu: ter-butil ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) **TEA:** trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético **THF:** tetrahidrofurano

A. Química de Fase Sólida Automatizada

Ejemplo 1

Síntesis de Ac-YfRW-NH₂

Basados en la relación de sustitución de 0.55 mmole/g para la resina Rink Amida, 0.45 g de la resina es pesada, para una síntesis de una escala de 0.25 mmol. El desempeño del péptido sintetizador PE-ABD 433 es revisado antes de la corrida con varias pruebas de flujo para asegurar la liberación precisa del reactivo. Aminoácidos Fmoc: Tyr-OtBu, Arg-Pmc, y Trp-Boc son comprados comercialmente en cartuchos de 1 mmol. Fmoc-phe (387 mg, 1 mmol) es medido y adicionado en los cartuchos de síntesis. La solución fresca de anhídrido acético es alimentada en el instrumento en la posición #4 de la botella. Otros reactivos y solventes de la síntesis son comprados comercialmente y adicionados al instrumento de acuerdo a sus instrucciones. Un programa de química llamado Nac-0.25mmol MonPrePk es utilizado para sintetizar este péptido. La desprotección Fmoc es monitoreada y controlada por mediciones de conductividad

con criterios de ajuste de 5% o menos conductividad, comparado con los ciclos previos de desprotección.

La resina es secada al aire y transferida a un vaso vial y un reactivo de división (10 ml) es adicionado. La reacción de desprotección es desarrollada durante dos horas a temperatura ambiente con agitación constante. El líquido sobrenadante es luego separado de la resina por filtración. El péptido sintetizado es luego precipitado en una capa de eter adicionando 40 ml de eter frio. Los precipitados del péptido son centrifugados (Heraeus Labofuge 400, Rotor #8179) a 3,500 rpm durante cuatro minutos. El eter es descartado y 40 ml de eter fresco frio son adicionados para lavar los precipitados del péptido. Los pasos de lavado son repetidos tres veces para remover los subproductos de desprotección. Los precipitados finales del péptido son secados por congelación durante la noche. La identidad y pureza del péptido lineal es determinada por MS y HPLC. El peso molecular del péptido esperado es detectado.

El péptido es redisuelto en ácido acético al 50% y purificado por un HPLC de fase reversa C8, utilizando un gradiente lineal de 0-70% de solvente B con solvente A durante 70 minutos a una relación de flujo de 3 ml/min. La composición de los solventes A y B es la siguiente: A: 0.1%TFA, 2% acetonitrilo en agua; B: 0.1%TFA en 95% de acetonitrilo. Las fracciones son recogidas cada 0.25 min. Alicuotas de cada fracción son analizadas por MS y RP-HPLC analítico. Las fracciones que contengan un pico de absorción u.v. de 220 nm, con la unidad de masa esperada para el péptido son combinadas y liofilizadas. La pureza final del péptido es determinada por un RP-HPLC analítico de las fracciones combinadas.

Los péptidos descritos en los Ejemplos 2-54 a continuación son sintetizados rápidamente, de acuerdo al mismo protocolo del Ejemplo 1, pero con las modificaciones que se anotan.

Ejemplo 2

Síntesis de Ac-YFRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto que Fmoc-L-Phe es utilizado en cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 3

Síntesis de Ac-FfRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto que Fmoc-L-Phe es utilizado en cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 4

Síntesis de Ac-PFRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto que Fmoc-L-Pro es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 5

Síntesis de Ac-AfRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto que Fmoc-L-Ala es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu)

Ejemplo 6

Síntesis de Ac-(2-Nal)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto que Fmoc-L-(2-Nal) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu)

Ejemplo 7

Síntesis de Ac-YfR(2-Nal)-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto que Fmoc-L-(2-Nal) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Trp(Boc).

Ejemplo 8

Síntesis de Ac-YfR(1-Nal)-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto que Fmoc-L-(1-Nal) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Trp(Boc).

Ejemplo 9

Síntesis de Ac-YfHW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-His(Trt) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Arg(Pmc).

Ejemplo 10

Síntesis de Ac-Y(D-2-Nal)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-(2-Nal) es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe

Ejemplo 11

Síntesis de Ac-Y(L-N-Me-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-N-Me-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe

Ejemplo 12

Síntesis de Ac-A(D-N-Me-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-N-Me-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Phe, y Fmoc-L-Ala es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 13**Síntesis de Ac-YF(L-N-Me-Arg)W-NH**

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-N-Me-Arg(Mtr) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Arg(Pmc), y Fmoc-L-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 14**Síntesis de Ac-Yf(L-N-Me-Arg)W-NH₂**

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-N-Me-Arg(Mtr) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Arg(Pmc).

Ejemplo 15**Síntesis de Ac-(L-N-Me-Tyr)FRW-NH₂**

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-N-Me-Tyr(Bzl) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu), y Fmoc-L-Phe es utilizado en cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 16**Síntesis de Ac-(L-N-Me-Tyr)fRW-NH₂**

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-N-Me-Tyr(Bzl) es utilizado en cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 17**Síntesis de Ac-Y(D-4-Chloro-Phe)RW-NH₂**

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-4-Chloro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe

Ejemplo 18**Síntesis de Ac-Y(D-4-Fluoro-Phe)RW-NH₂**

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, Excepto Fmoc-D-4-Fluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 19

Síntesis de Ac-Y(D-3,4-Dichloro-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-3,4-Dichloro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 20

Síntesis de Ac-Y(D-4-Me-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-4-Me-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 21

Síntesis de Ac-Y(D-4-Nitro-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-4-Nitro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 22

Síntesis de Ac-Y(D-Phenylglycine)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-Phenylglycine es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 23

Síntesis de Ac-Y(D-4-Homo-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-4-Homo-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

3

Ejemplo 24

Síntesis de Ac-Y(D-Strilrialanina)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-Strilrialanine es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 25

Síntesis de Ac-Y(D-4-Tienilalanina)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-4-Tienilalanina es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 26

Síntesis de Ac-Y(D-3-Fluoro-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-3-Fluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 27

Síntesis de Ac-(L-4-Fluoro-Phe)(D-4-Fluoro-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Fluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 28

Síntesis de Ac-Y(D-2-Fluoro-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-2-Fluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 29

Síntesis de Ac-(L-4-Cloro-Phe)(D-4-Fluoro-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Cloro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu), y Fmoc-D-4-Fluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 30

Síntesis de Ac-(L-4-Cloro-Phe)(D-4-Fluoro-Phe)RW(N-Me-Gly)-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Cloro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(otBu), Fmoc-D-4-Fluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe, y una adición de Fmoc-N-Me-Gly es utilizada.

Ejemplo 31

Síntesis de Ac-(L-4-Cloro-Phe)fRW(N-Me-Gly)-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Cloro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu), y una adición de Fmoc-N-Me-Gly es utilizada.

Ejemplo 32

Síntesis de Ac-(L-4-Cloro-Phe)(D-4-Fluoro-Phe)R-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Cloro-Phe es utilizado a cambio Fmoc-L-Tyr(OtBu), Fmoc-D-4-Fluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe, y Fmoc-L-Trp(Boc) no es usado.

Ejemplo 33

Síntesis de Ac-(L-4-Cloro-Phe)(D-4-Fluoro-Phe)RG-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Cloro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu), Fmoc-D-4-Fluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe, y Fmoc-L-Gly es utilizado en cambio de Fmoc-L-Trp(Boc).

Ejemplo 34

Síntesis de Ac-(L-3,4-Difluoro-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-3,4-Difluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 35

Síntesis de Ac-Y(D-2-Me-Phe)RW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-D-2-Me-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe.

Ejemplo 36

Síntesis de Ac-(L-4-Bromo-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Bromo-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 37

Síntesis de Ac-(L-4-Iodo-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Yodo-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 38

Síntesis de Ac-(L-Pentafluoro-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-Pentafluoro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 39

Síntesis de Ac-(L-4-Nitro-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Nitro-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 40

Síntesis de Ac-(L-Aminometil-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-Aminometil-Phe(Boc) es utilizado a cambio de L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 41

Síntesis de Ac-(L-Tetraisoquinolina-3-ácido carboxílico)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-Tetraisoquinolina-3-ácido carboxílico es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 42

Síntesis de Ac-(L-Homo-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-Homo-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 43

Síntesis de Ac-(L-Bifenil-Alanina)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto en Fmoc-L-Bifenil-Alanina es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 44

Síntesis de Ac-(L-4-SO₃-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-SO₃-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 45

Síntesis de Ac-(L-2,6-Dimetil-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-2,6-Dimetil-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 46

Síntesis de Ac-(L-4-Metil-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-Metil-Phe es utilizado e cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu).

Ejemplo 47

Síntesis de Ac-(L-4-NH-Phe)fRW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-4-NH-Phe(Boc) es utilizado a cambio de Tyr(OtBu).

Ejemplo 48

Síntesis de Ac-YfKW-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-Lys(Boc) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Arg(Pmc).

Ejemplo 49

Síntesis de Ac-Yf(Orn)W-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-Orn(Boc) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Arg(Pmc).

Ejemplo 50

Síntesis de Bc-HFRW(N-Me-Gly)-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-His(Trt) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu), Fmoc-L-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe, anhídrido butírico es utilizado a cambio de anhídrido acético, y un adicional de Fmoc-L-NM-Me_Gly es usado.

Ejemplo 51

Síntesis de Bc-HfRW(N-Me-Gly)-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-His(Trt) es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu), anhídrido butírico es utilizado a cambio de anhídrido acético, y un adicional Fmoc-L-N-Me-Gly es utilizado.

Ejemplo 52

Síntesis de Bc-YfRW(N-Me-Gly)-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto que anhídrido butírico es utilizado a cambio de anhídrido acético, y un adicional Fmoc-L-N-Me-Gly es usado.

Ejemplo 53

Síntesis de Bc-YFRW(N-Me-Gly)-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-D-Phe, anhídrido butírico es utilizado a cambio de anhídrido acético, y un adicional Fmoc-L-N-Me-Gly es utilizado.

Ejemplo 54

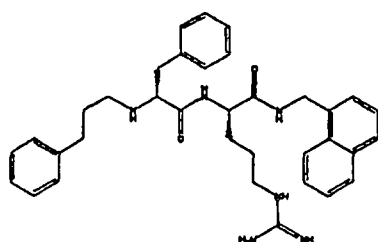
Síntesis de Bc-FfRW(N-Me-Gly)-NH₂

Preparado de acuerdo al Ejemplo 1, excepto Fmoc-L-Phe es utilizado a cambio de Fmoc-L-Tyr(OtBu), anhídrido butírico es utilizado en cambio de anhídrido acético, y un adicional Fmoc-L-N-Me-Gly es utilizado.

B. Química en Fase de Solución

Ejemplo 55

Síntesis de 5-Guanidino-2-(3-phenyl-2-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (naftalen-1-ylmetil)-amida



2-(S)-(2-(R)-ter-butoxycarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico metil ester.

A una solució de 2- (R) -(2-ter-butoxycarbonilamino-3-fenil- ácido propiónico (2.0g, 7.54 mmoles) y 2-(S)-amino-5-nitroguanidino- ácido pentanoico metil ester (2.0g, 1.1eq) en 100ml de DMF anhidro es adicionado hidrocloreuro de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimide (1.5g, 1.5eq), 1-hidroxibenzotriazol (2.16g,1.4eq) y trietilamina (3.0ml, 3eq). La solució resultante es agitada a temperatura ambiente durante 20 horas y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo resultante es repartido entre 10% de carbonato de sodio (100ml) y cloruro de metileno (100ml). Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y el solvente es removido bajo presión reducida. Material crudo resultante es purificado por cromatografía instantanea en silica gel para lograr el compuesto en menció (90:9:1 Cloroformo:metanol:hidroxido de amonio).

Acido 2-(S)-(2-(R)-ter-butoxycarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-pentanoico.

A una solució de 2-(S)-(2(R)-ter-butoxycarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino- ácido pentanoico metil ester (3.6 g, 7.5 mmoles) en tetrahydrofurano (100ml) se adiciona hidróxido de litio monohidratado (387mg, 1.2eq) y agua (10ml). Después de mezclar a temperatura ambiente durante una hora, la reacción es neutralizada con ácido tricloroacético

82

(0.7ml) y los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo resultante es repartido entre agua (200ml) y etil acetato (200ml). La capa acuosa es extraída con etil acetato (3 x 250 ml). Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y el solvente es removido bajo presión reducida. El material crudo es utilizado sin más purificaciones.

(1-(S)-(4-Nitroguanidino-1-(naftalen-1-yl-metil)-carbamoil)-butilcarbamoil)-2-(R)-fenil-etil)-ácido carbámico terbutil. ester

A una solución de ácido 2-(S)-(2-(R)-tert-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-guanidino- pentanoico (1.0 g- 2.15 mmoles) y C-naftalen-1-yl-metilamina (0.377ml, 1.2eq) en 50 ml de DMF anhidro se adiciona hidrocloreuro 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (532mg, 1.5eq), 1-hidroxibenzotriazol (376, 1.4eq) y trietilamina (0.9ml, 3eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante 20 horas, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo resultante es repartido entre carbonato de sodio al 10% (75ml) y cloroformo (75ml). Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y el solvente es removido bajo presión reducida. El material crudo resultante es purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para lograr el compuesto titulado.

Sal ácida 2-(S)-2-(R)-Amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (naftalen-1-ylmetil)-amida trifluoroacética.

A una solución de (1-(S)-(4-nitroguanidino-1-(naftalen-1-ylmetil-carbamoil)-butilcarbamoil)-2-(R)-fenil-etil)-ácido carbámico terbutil ester (1.1 g, 1.82 mmoles) en cloruro de metileno (100ml) se le adiciona ácido trifluoroacético (50ml). La

solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante tres horas y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase preparativa para obtener el compuesto titulado.

Amida 5-Nitroguanidino-2-(3-fenil-2-(3-fenil-propilamino)-propionil amino)-ácido pentanoico (naftalen-1-ylmetil).

A una suspensión de ácido 2.(S)-(2-(R)-amino-3.fenil-propionilamino)-5-guanidino-ácido pentanoico (naftalen-1-ylmetil)-amida (750mg, 1.21 mmoles), 3-fenil-propionaldeido (0.159ml, 1.0eq), y mallas moleculares activadas (4 angstrom) se le adiciona trietilamina (0.247ml, 1.5eq). La suspensión resultante es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, y luego el pH es ajustado a 5 con ácido acético. Una solución 1.0M de cianobrohidruo de sodio en tetrahydrofurano (1.4ml, 1.2eq) es luego adicionada a una rata de 0.2ml/min con una bomba de jeringa. La suspensión resultante es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, filtrada a través de celita y los solventes removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase reversa para lograr el compuesto titulado.

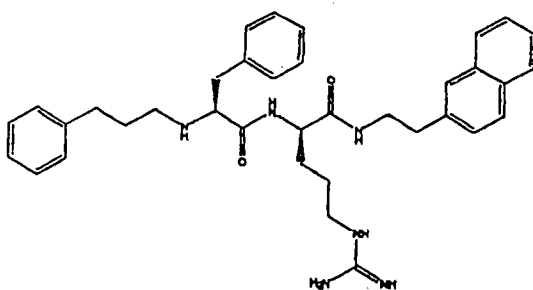
5-Guanidino-2-(3-fenil-2-(3-fenil-2-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (naftalen-1-ylmetil) amida

A una solución de 5-nitroguanidino-2-(3-fenil-2-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (naftalen-1-ylmetil)-amida (140 mg, 0.165 mmoles) en metanol (30ml) se le adiciona ácido acético (3ml) y 5% de paladio en sulfato de bario (100mg). La suspensión resultante es hidrogenada a presión atmosférica durante 24 horas, y luego filtrada a través de celita. Los solventes son

removidos bajo presión reducida y el producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida.

Ejemplo 56

Síntesis de Amida 5-Guanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (2-naftalén-2-yl-etil)



Toluen-4-ácido sulfónico 2-naftalén-2-yl-etil ester

A una solución de 2-naftalen-2-yl-etanol (3.0g, 17.4mmoles) en tetrahidrofurano (50ml) se le adiciona anhídrido para-toluensulfónico (6.8 g, 1.2eq), y trietilamina (7.1 ml, 3eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante una hora y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por cromatografía instantánea en sílica gel (20% etil acetato/hexano) para lograr el compuesto titulado.

2-(2-Azido-etil)-naftaleno

A una solución de ester toluen-4-ácido sulfónico 2-naftalen-2-yl-etil (5.0g, 15.3 mmoles) en DMF (100ml) se le adiciona azide sódico (1.3g, 1.3 eq). La solución resultante es calentada a 80 °C durante 24 horas y luego enfriada a temperatura ambiente. El solvente es removido bajo presión reducida y el residuo es repartido entre etil acetato (200ml) y agua (200ml). Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y el solvente es removido bajo presión reducida

para lograr el compuesto titulado. El material crudo es utilizado sin purificaciones posteriores.

2-Naftalen-2-yl-etilamina

A una solución de 2-(2-azido-etil)-naftaleno (3.0g, 15.2 mmoles), en tetrahidrofurano (100ml) se le adiciona trifenilfosfina (6.0 g, 1.5 eq) y agua (5ml). La solución resultante es calentada con reflujo durante 3 horas y luego enfriada a temperatura ambiente. Los solventes son removidos bajo presión reducida y el material crudo purificado por cromatografía instantanea en silica gel (90:9:1 Cloroformo:metanol:hidróxido de amonio). El material purificado es luego convertido a la sal de ácido trifluoroacético con la adición en exceso de ácido trifluoroacético y la remoción posterior del exceso de ácido se hace por evaporación con presión reducida para lograr el compuesto titulado.

(1-(S)-(4-Nitroguanidino-1-(2-naftalen-2-yl-etilcarbamoil)-butilcarbamoil)-2-(R)-fenil-etil)-ácido carbámico terbutil ester

A una solución de ácido 2-(S)-(2-(R)-tert-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-pentanoico (1.0 g, 2.14 mmoles) y 2-(2-azido-etil)-naftaleno (733mg, 1.2eq) en DMF (50ml) se adiciona hidrocloreuro 1-(3-dimetilamino)propil)-3-etilcarbodimida (614mg, 1.5eq), 1-hidroxibenzotriazol (434mg, 1.5eq) y trietilamina (0.877ml, 3eq). La suspensión resultante es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, y los solventes son luego removidos bajo presión reducida. El material crudo es dividido entre carbonato de sodio al 10% (75ml) y cloruro de metileno (75ml). Los organicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrado y los solventes son removidos bajo presión reducida.

El material crudo es purificado por cromatografía instantánea en sílica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para lograr el compuesto titulado.

2-(S)-(2-(R)-Amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (2-naftalen-2-yl-etil) amida

A una solución de éster (1-(S)-(4-nitroguanidino-1-(2-naftalen-2-yl-etilcarbamoil)-butilcarbamoil)-2-(R)-fenil-etil)-ácido carbámico terbutil (1.5g, 2.04 mmoles) en cloruro de metileno (100ml) se adiciona ácido trifluoroacético (50ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas y los solventes son luego removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por cromatografía instantánea en sílica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para lograr el compuesto titulado.

5-Nitroguanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-propilamino)-propionilamino) ácido pentanoico (2-naftalen-2-yl-etil) amida

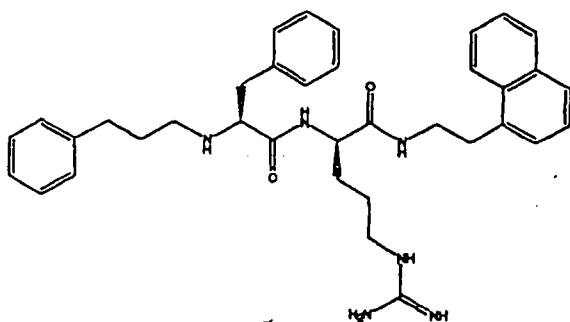
A una solución de 2-(S)-(2-(R)-amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (2-naftalen-2-yl-etil)-amida (600mg, 1.15mmoles) en tetrahidrofurano (50ml) se adiciona 3-fenil-propionaldeído (0.121ml, 0.8eq) y mallas moleculares (4 angstrom,). La suspensión resultante es mezclada a temperatura ambiente durante 24 horas y luego el pH es ajustado a 5 con ácido acético. A esta solución se adiciona cianoborohidruro de sodio (1.38ml, 1.2eq, 1.0M solución en tetrahidrofurano) a una tasa de 0.2ml/hora utilizando una bomba de jeringa. La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es filtrado y luego purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

5-Guanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-propilamino)-propionilamino-àcido pentanoico (2-naftalen-2-yl-etil)amida

A una solució de 5-nitroguanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-propilamino)-propionilamino)-àcido pentanoico (2-naftalen-2-yl-etil)-amida (294mg, 0.46mmoles) en 50 ml de metanol se le adiciona àcido acètic (5ml) y 5% de paladio en sulfato de bario (294mg). La suspensió resultant es hidrogenada a presiò atmosfèrica durant 24 horas, filtrada a través de celita, y los solvents removidos bajo presiò reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase reversa para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 57

Síntesis de 5-Guanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-àcido pentanoico (2-naftalen-1-yl-etil)-amida



Toluen-4-àcido sulfònic 2-naftalen-1-yl-etil ester

A una solució de 2-naftalen-1-yl-etanol (3.0g, 17.4mmoles) en tetrahidrofurano (50ml) se adiciona anhídrido para-toluen sulfònic (6.8g, 1.2eq) y trietilamina (7.1ml, 3eq). La solució resultant es agitada a temperatura ambiente durant una hora y luego los solvents son removidos bajo presiò reducida. El producto crudo es purificado por cromatografia instantanea en silica gel (20% etilacetato/hexanos) para obtener el compuesto titulado.

1-(2-Azido-etil)-naftaleno

A una solució de tolueno-4-àcid sulfònic 2-naftalen-1-yl-etil ester (5.2g, 15.9mmoles) en DMF (100ml) se adiciona azide sòdic (1.3g, 1.3eq). La solució resultant es calentada a 80 °C durant veintiquatre hores y luego enfriada a temperatura ambiente, y los solvents removidos bajo presión reducida. El residuo es dividido entre etil acetato y agua, los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y los solvents removidos bajo presión reducida para lograr el compuesto titulado. El producto crudo se utiliza sin una purificación posterior.

2-Naftalen-1-yl-etilamina

A una solució de 1-(2-azido-etil)-naftaleno (3.0g, 15.23mmoles) en tetrahidrofurano (100ml) se adiciona trifenilfosfina (6.0g, 1.5eq) y agua (5ml). La solució resultant se somete a reflujo durant 3 hores y luego se enfría a temperatura ambiente. Los solvents son removidos bajo presión reducida, y el producto crudo es purificado por cromatografia instantanea en sílica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para obtener el compuesto titulado. La adición de ácido trifluoroacético en exceso seguida por la evaporación provista por la sal de ácido trifluoroacético.

(1-(S)-(4-nitroguanidino-1-(2-naftalen-1-yl-etilcarbamoil)-butilcarbamoil-2-(R)-fenil-etil)-ácido carbámico ter-butil ester

A una solució de 2-(S)-(2-(R)-tert-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico metil ester (1.0g, 2.1mmoles) y 2-naftalen-1-yl-etilamina (733mg, 1.2eq) en DMF (50ml) se adiciona 1-hidroxibenzotriazol (434mg, 1.5eq), 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida hidrocloreuro (614mg, 1.5eq), y trietilamina (0.877ml, 3eq). La suspensió resultant es agitada a

temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo es dividido entre cloruro de metileno y 10% de carbonato de sodio, los orgánicos secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y el solvente removido bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto es purificado por cromatografía instantánea en sílica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para lograr el compuesto titulado.

2-(S)-(2-(R)-Amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (2-naftaleno-1-yl-etil)-amida.

A una solución de (1-(S)-(4-nitroguanidino-1-(2-naftalen-1-yl-etilcarbamoil)-butilcarbamoil)-2-(R)-fenil-etil)-ácido carbámico ter-butyl ester (1.3g, 1.77mmoles) en cloruro de metileno (100ml) se adiciona ácido trifluoroacético (50ml). Después de mezclar a temperatura ambiente durante veinticuatro horas los solventes son removidos bajo presión reducida y el residuo dividido entre carbonato de sodio al 10% (100ml) y etilacetato (100ml). Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados, y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantánea en sílica gel (90:9:1 cloroformo: metanol: hidróxido de amonio) para obtener el compuesto titulado.

5-Nitroguanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R))-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (2-naftalen-1-yl-etil)-amida

A una solución de 2-(S)-(2-(R)-amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (2-naftalen-1-yl-etil)-amida (690mg, 1.33mmoles) en tetrahydrofurano (50ml) se adiciona 3-fenil.-propionaldeido (0.14ml, 0.8eq) y mallas moleculares (500mg, 4 Å en polvo). La suspensión resultante es agitada a

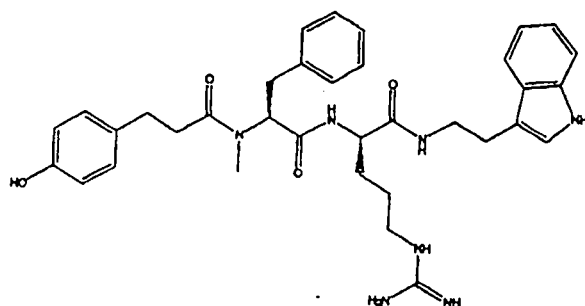
temperatura ambiente durante venticuatro horas y luego el pH es ajustado a 5 con ácido acético. El cianoborohidruro de sodio (1.6ml 1.2eq 1.0M solución en tetrahidrofurano) es adicionada lentamente (0.2ml/hora) con una bomba de jeringa. Después de venticuatro horas los solventes son removidos bajo presión reducida y el producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

5-Guanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (2-naftalen-1-yl-etil)-amida

A una solución de 5-nitroguanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (2-naftalen-1-yl-etil)-amida (280mg, 0.44moles) en 50ml de metanol es adicionado ácido acético (5ml) y 5% de paladio en sulfato de bario (280mg). La suspensión resultante es hidrogenada a presión atmosférica durante 24 horas, filtrada a través de celita, y luego los solventes se remueven bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 58

Síntesis de 5-Guanidino-2-(S)-(2-(S)-((3-(4-hidroxifenil)-propionil)-metilamino)-3-fenil-propionilamino)-ácido penta (2-(1H-indol-3-yl)-etil)-amida



2-(S)-(2-(S)-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-àcidopentanoico metil ester

A una solució de 2-(S)-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-àcid propiònic (2.0g 7.17mmoles) y 2-(S)-amino-5-nitroguanidino-àcid pentanoico metil ester (1.83g, 1.1eq) se adiciona hidroclore de 1-hidroxibenzotriazol (1.45g,1.5eq),1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2.05g, 1.5eq), y trietilamina (3.0ml, 3eq). La solució resultant es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo esparcido es dividido entre 10% carbonato de sodio (150ml) y cloruro de metileno (150ml). Los organicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y los solventes removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por cromatografia instantanea en silica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para obtener el compuesto titulado.

5-Nitroguanidino-2-(S)-(2-(S)-metilamino-3-fenil-propionilamino)-àcid pentanoico metil ester

A una solució de 2-(S)-(2-(S)-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-àcid pentanoico metil ester (3.3g, 6.68mmoles) en cloruro de metileno (200ml) son adicionados a àcid trifluoroacetico (100ml). La solució resultant es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego los solventes se remueven bajo presión reducida. El residuo es dividido entre cloruro de metileno (150ml) y 10% de carbonato de sodio (150ml). Los organicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados, y los solventes removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por

cromatografía instantánea en sílica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para obtener el compuesto titulado.

5-Nitroguanidino-2-(S)-(2-(S)-((3-(4-hidroxifenil)-propionil)-metil-amino)-3-fenil-propionilamino)-ácido pentanoico metil ester

A una solución de ácido 5-Guanidino-2-(S)-(2-(S)-metilamino-3-fenil-propionilamino)-ácido pentanoico metil ester (1.0g, 2.54mmoles) y 3-(4-hidroxifenil) propanoico (506mg, 1.2eq) es adicionado hidrocloreuro de 1-hidroxibenzotriazol (513mg, 1.5eq), 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (727mg, 1.5eq) y trietilamina (1.0ml, 3eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego los solventes se remueven bajo presión reducida. El residuo es dividido entre 10% de carbonato de sodio (100ml) y cloruro de metileno (100ml). Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y los solventes removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por cromatografía instantánea en sílica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para obtener el compuesto titulado.

Acido 5-Nitroguanidino-2-(S)-(2-(S)-((3-(4-hidroxifenil)-propionil)-metil-amino)-3-fenil-propionilamino)-ácido pentanoico

A una solución de 5-Nitroguanidino-2-(S)-(2-(S)-((3-(4-hidroxifenil)-propionil)-metil-amino)-3-fenil-propionilamino)-ácido pentanoico metil ester (534mg, 0.98mmoles) en tetrahidrofurano (50ml) se adiciona hidróxido de litio monohidrato (49mg, 1.1eq) y agua (3ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas y luego acidificada con ácido trifluoroacético (1eq). Los solventes son removidos bajo presión reducida y el material crudo dividido entre etilacetato (75ml) y agua (75ml). Los orgánicos son secados sobre

sulfato de magnesio anhidro, filtrados y los solventes removidos bajo presión reducida para obtener el compuesto titulado.

5-Nitroguanidino-2-(S)-(2-(S)-((3-(4-hidroxi-fenil)-propionil)-metil-amino)-3-fenil-propionilamino)-ácido penta (2-(1H-indol-3yl)-etil)-amida

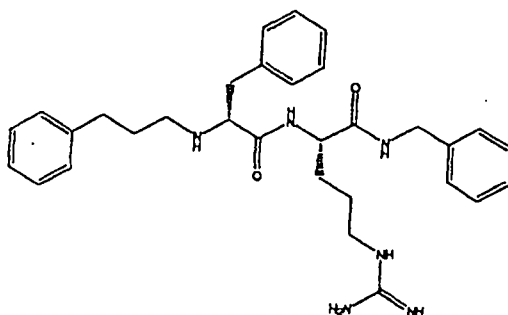
A una solución de ácido 5-Nitroguanidino-2-(S)-(2-(S)-((3-(4-hidroxifenil)propionil)-metil-amino)-3-fenil-propionilamino) pentanoico (460mg, 0.87mmoles) y (2-(1H-indol-3yl)-etil)-amina (168mg, 1.2eq) se adiciona 1-hidroxibenzotriazol (176mg, 1.5eq), hidrocloreuro de 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimide (250mg, 1.5eq), y trietilamina (0.36ml, 3eq). La solución resultante es mezclada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo es dividido entre etil acetado (75ml) y agua (75ml), los organicos secos sobre sulfato de magnesio filtrados y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado con HPLC de fase reverida, para obtener el compuesto titulado.

5-Guanidino-2-(S)-(2-(S)-((3-(4-hidroxi-fenil)-propionil)-metilamino)-3-fenil-propionilamino)-ácido penta (2-(1H-indol-3yl)-etil)-amida

A una solución de 5-nitroguanidino-2-(S)-(2-(S)-{3-(4-hidroxi-fenil)-propionil)-metil-amino)-3-fenil-propionolamino)-ácido penta (2-(1H-indol-3yl)-etil)-amida (250 mg, 0.37 moles) en 50 ml de metanol se le adiciona ácido acético (5 ml) y 5 % de paladio en sulfato de bario (250 mg). La suspensión resultante es hidrógenada a presión atmosférica durante veinticuatro horas, filtrada a través de celita, y los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida, para lograr el compuesto titulado.

Ejemplo 59

Síntesis de 5-Guanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico benzil amida



(1-(S)-(1-Benzilcarbamoil-4-nitroguanidino-butilcarbamoil)-2-(R)-fenil-etil) -ácido
carbámico- butil ester

A una solución de ácido 2-(S)-(2-(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionolamino)-5-nitroguanidino-pentanoico (500mg, 1.29 mmoles) benzilamina (0.155ml, 1.1 eq) en DMF (50 ml) se adiciona hidrocloreuro de 1-hidroxibenzotriazol (261 mg, 1.5 eq), 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodidmida (371 mg, 1.5 eq) y trietilamina (0.53 ml, 3eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por cromatografía instantanea en silica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para obtener 526 mg del compuesto titulado.

2-(S)-(2-(R)-Amino-3-fenil-propionolamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico
benzilamida

A una solución de (1-(S)-(-1-benzilcarbamoil-4-nitroguanidino-butilcarbamoil)-2-(R)-fenil-etil)-ácidocarbámico ter-butil ester (512 mg, 1.12 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se le adiciona ácido trifluoroacético (25 ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego

95

los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida , para obtener el compuesto titulado.

5-Nitroguanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico benzil amida

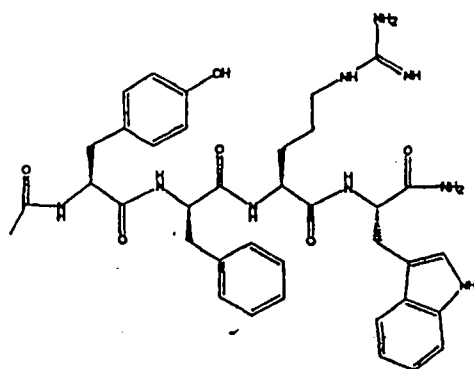
A una suspensión de 2-(S)-(2-(R)-amino-3-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico benzilamida (370 mg, 0.65 mmoles), 3-fenil-propionaldehído (0.077ml, 0.9 eq) y mallas moleculares (370 mg, polvo 4A) se le adiciona trietilamina (0.177ml, 2 eq). La suspensión resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego el pH es ajustado a 5 con ácido acético. Cianobrorhiduro de sodio (0.70 ml, solución 1.0M en tetrahidrofurano, 1 eq) es luego añadido lentamente (0.2 ml/hora) con una bomba de jeringa. Después de veinticuatro horas la solución es filtrada através de celita y los solventes son removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida , para obtener el compuesto titulado.

5-Guanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico benzil amida

A una solución de 5-nitroguanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico benzil amida (80 mg, 0.14 mmoles) en metanol (50 ml) se le adiciona ácido acético (5 ml) y 5 % de paladio en sulfato de bario (80 mg). La suspensión resultante es hidrogenada a presión atmosférica durante veinticuatro horas, filtrada a través de celita y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida , para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 60

Síntesis de 2-(S)-(2-(R)-(2-(S)-Acetilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilmino)-3-fenil-propionilamino)-5-nitriguanidino-ácido pentanoico (1-carbamoil-2-(1H-indol-yl)-etil)-amida



(1-(S)-(1-(1-Carbamoil-2-(1H-indol-3-yl)-etilcarbamoil)-4-nitroguanidino - butilcarbamoil)-2-(R)-fenil-etil)-ácido carbámico ter butil ester

A una solución de ácido 2-(S)-(2-(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-pentanoico (800 mg, 1.7 mmoles), y 2-(S)-amino-3-(1H-indol-3-yl)-propionamida (500 mg, 1.2 eq), en DMF (50 ml) se le adiciona hidrocloreuro de 1-hidroxibenzotriazol (350 mg, 1.5eq), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (491 mg, 1.5eq) y trietiamina (1.17 ml, 5eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas y los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo es dividido entre etil acetato (75 ml) y carbonato de sodio al 10 % (75 ml). Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrado y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para obtener el compuesto titulado.

2-(S)-(2-(R)-Amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (1-carbamoil-2-(1H-indol-3-yl)-etil)-amida

A una solución de (1-(S)-(1-(1-carbamoyl-2-(1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl)-4-nitroguanidino-butylcarbamoyl)-2-(R)-phenyl-ethyl) ácido carbámico ter-butyl ester (1.16g, 1.78 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) se le adiciona ácido trifluoroacético (50 ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida, para obtener el compuesto titulado.

2-(S)-(2-(R)-(2-(S)-Acetilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (1-carbamoyl-2-(1H-indol-3-yl)-ethyl)-amida

A una solución de 2-(S)-(2-(R)-amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (1-carbamoyl-2-(1H-indol-3-yl)-ethyl)-amida (250 mg, 0.378 mmoles) y ácido 2-(S)-acetilamino-3-(4-hidroxi-fenil) propiónico (100 mg, 1.2 eq) en DMF (50 ml) se le adiciona 1-hidroxibenzotriazol (76 mg, 1.5eq)), hidrocloreto de 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-ethylcarbodiimida (107 mg, 1.5 eq) y trietilamina (0.20 ml, 4 eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida, para obtener el compuesto titulado.

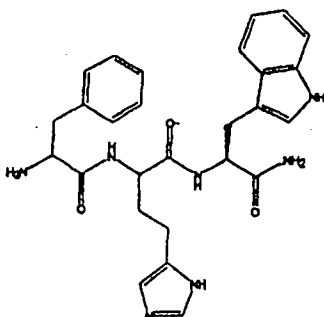
2-(S)-(2-(R)-(2-(S)-Acetilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (1-carbamoyl-2-(1H-indol-3-yl)-ethyl)- amida

A una solución de 2-(S)-(2-(R)-(2-(S)-acetilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico(1-carbamoyl-2-(1H-indol-3-yl)-ethyl)-amida (100mg, 0.13 mmoles) en metanol (50 ml) se

adiciona ácido acético (5 ml) y 5 % de paladio en sulfato de bario (70 mg). La solución resultante es hidrogenada a presión atmosférica durante veinticuatro horas, filtrada a través de celita, y los solventes removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida, para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 61

Síntesis de 2-(2-(R)-Amino-3-fenil-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico (2-(S)-(1H-indol-3-yl)-1-metilcarbamoil-etil) amida



2-Amino-5-(3H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico metil ester

A una suspensión de ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-5-(3H-imidazol-4-yl) pentanoico (2.0g, 11.8 mmoles) en metanol (60 ml) se adiciona cloruro de hidrógeno anhidro hasta que la solución este saturada. La solución es luego calentada hasta reflujo durante veinticuatro horas y luego enfriada a temperatura ambiente. Los solventes son removidos bajo presión reducida para obtener el compuesto titulado.

2-(S)-(2-(R)-Terbutoxicarbonilamino-3-fenil-propionolamino)-5-(3H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico metil ester

A una solución de ácido 2-(R)-(2-ter-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (500mg, 1.88 mmoles) y 2-amino-5-(3H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico metil ester (500mg, 1.1 eq) se adiciona hidroxibenzotriazol (381mg, 1.5eq), hidrocloreuro 1-(3-

(dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida (540mg, 1.5eq) y trietilamina (1.28ml, 5eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas , y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo es repartido entre etil acetato (75 ml) y carbonato de sodio al 10 % (75 ml). Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (90:9:1 cloroformo: metanol : hidróxido de amonio), para obtener el compuesto titulado.

2-(S)-(2-(R)-ter-Butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico metil ester

A una solución de 2-(S)-(2-(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-(3H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico metil ester (300 mg, 0.72 mmoles) en tetrahydrofurano (50 ml) se adiciona trifenilmetilcloruro (220 mg, 1.1eq), y trietilamina (0.2ml, 2eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas , y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (5 % metanol/cloroformo), para lograr el compuesto titulado.

Acido 2-(S)-(2-(R)-ter-Butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico

A una solución de 2-(S)-(2-(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico metil ester (300 mg, 0.45 mmoles) en tetrahydrofurano (30 ml) se adiciona hidróxido de litio monohidrato (32mg, 1.2eq) y agua (3 ml), la solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante

veinticuatro horas , y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El producto crudo es usado directamente en la siguiente etapa.

(1-(R)-(1-(2-(S)-(1H-Indol-3-yl)-1-metilcarbamoil-etilcarbamoil)-4-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-butilcarbamoil)-2-fenil-etil)-ácido carbámico- ter-butil ester

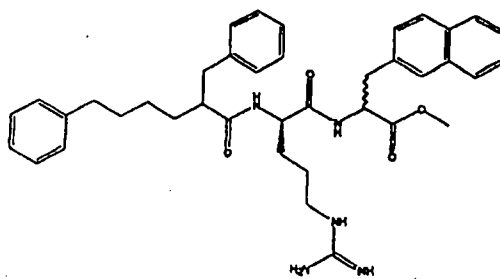
A una solución de ácido 2-(S)-(2-(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-pentanoico (293 mg, 0.45 mmoles) y 2 (S)-amino-3-(1H-indol-3-yl)-propionamida (117 mg, 1.3 eq) se adiciona PyBOP (301 mg, 1.3 eq) y trietilamina (0.18 ml, 3eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas , y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo es dividido entre etil acetato (75 ml) y carbonato de sodio al 19 % (75 ml). Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrado, y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (5 % metanol/cloroformo), para lograr el compuesto titulado.

2-(2-(R)-Amino-3-fenil-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico (2-(S)-(1H-indol-3-yl)-1-metilcarbamoil-etil)-amida

A una solución de (1-(R)-(1-(2-(S)-(1H-Indol-3-yl)-1-metilcarbamoil-etilcarbamoil)-4-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-butilcarbamoil)-2-fenil-etil)-ácido carbámico ter-butil ester (468 mg, 0.55 mmoles) en cloruro de metileno (32ml) se adiciona ácido trifluoroacético (16 ml). Trietilsilano es luego adicionado a gotas hasta que el color amarillo brillante desaparece. La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas , y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 62

Síntesis de 2-(R)-(2-(S)-(2-Benzil-6-fenil-hexanoilamino)-5-guanidino-pentanoilamino)-3-naftalen-2-yl-ácido propiónico metil ester.



6-fenil-ácido hexanoico metil ester

Una solución de ácido 6-fenil.hexanoico (1.9g, 9.89 mmoles) en metanol (50 ml) es saturado con cloruro de hidrógeno anhidro y luego calentado hasta reflujo durante veinticuatro horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los solventes son removidos bajo presión reducida y el residuo dividido entre cloroformo y carbonato de sodio al 10 %. Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y el solvente removido bajo presión reducida para obtener el compuesto titulado.

2-Benzil-6-fenil-ácido hexanoico metil ester

A una solución enfriada (-78 °C) de 6-fenil-ácido hexanoico metil ester (2.8g, 13.5 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se adiciona lentamente una solución 2.0M de litio di-isopropilamida hexano/tetrahidrofurano (7.5 ml, 1.1eq). La solución resultante es agitada a -78 °C durante quince minutos y el benzil bromuro (1.92 ml, 1.2eq) es adicionado lentamente. La solución resultante es calentada a temperatura ambiente durante la noche y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo es luego dividido entre etil acetato y agua. Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro filtrado y los

102

solventes son removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

Acido 2- Benzil-6-fenil-hexanoico

A una solución de 2-benzil-6-fenil-ácido hexanoico metil ester (2.17g, 7.33 mmoles), en tetrahydrofurano (100 ml), se adiciona hidróxido de litio monohidrato (880mg, 2eq) y agua (15 ml). La solución resultante es calentada a reflujo durante cuarenta y ocho horas y luego enfriada a temperatura ambiente. Los solventes son removidos bajo presión reducida, y el residuo es dividido entre etil acetato y ácido cítrico 1M. Los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro filtrado y los solventes son removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

2-(S)-(2-Benzil-6-fenil-hexanoilamino)-5-nitroguanidino- ácido pentanoico metil ester

A una solución de 2-benzil-6-fenil-ácido hexanoico metil ester (513 mg, 1.82 mmoles) y 2-(S)-amino-5-nitroguanidino- ácido pentanoico metil ester (480 mg, 1.1eq) en DMF (50 ml), se adiciona 1-hidroxibenzotriazol (319 mg, 1.3 eq), hidrocloreuro 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (451 mg, 1.3eq) y trietilamina (0.74 ml, 3eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

Acido 2-(S)-(2-Benzil-6-fenil-hexanoilamino)-5-nitroguanidino- pentanoico

A una solución de 2-(S)-(2-benzil-6-fenil-hexanoilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico metil ester (700 mg, 1.5 mmoles) en tetrahydrofurano (40 ml) se

adiciona hidróxido de litio monohidrato (180 mg, 2eq), y agua (3 ml). La solución rsultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas , y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

2-Amino-3-naftalen-2-yl-ácido propiónico metil ester

A una suspensión de ácido 2-amino-3-naftalen-2-yl-propiónico (300 mg, 1.39 mmoles) en metanol (40 ml) se adiciona cloruro de hidrógeno anhidro hasta que la solución se sature. La solución resultante es calentada a reflujo por dos horas y luego enfriada a temperatura ambiente, y los solventes removidos bajo presión reducida para obtener el compuesto titulado.

2-(R)-(2-(S)-(2-Benzil-6-fenil-heanoilamino)-5-nitroguanidino-pentanoilamino)-3-naftalen-2-yl- ácido propiónico metil ester

A una solución de ácido 2-(S)-(2-benzil-6-fenil-hexanoilamino)-5-nitroguanidino-pentanoico (100 mg, 0.22 mmoles) y 2-amino-3-naftalen-2-yl-ácido propiónico metil ester (65 mg, 1.1eq) en DMF (30 ml), se adiciona hidroccloruro 1-hidroxibenzotriazol (44mg, 1.eq), 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (63 mg, 1.5 eq) y trietil amina (0.09 ml, 3 eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

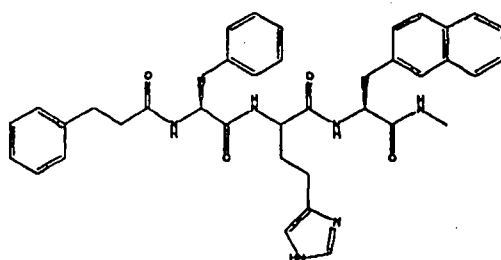
2-(R)-(2-(S)-(2-Benzil-6-fenil-heanoilamino)-5-guanidino-pentanoilamino)-3-naftalen-2-yl- ácido propiónico metil ester

A una solución de 2-(R)-(2-(S)-(2-Benzil-6-fenil-heanoilamino)-5-nitroguanidino-pentanoilamino)-3-naftalen-2-yl- ácido propiónico metil ester (80 mg, 0.11 mmoles)

en metanol (30 ml) se adiciona ácido acético (3 ml) y 5 % paladio en sulfato de bario (75 mg). La suspensión resultante es hidrogenada a presión atmosférica durante veinticuatro horas, filtrada através de celita, y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado como una mezcla de cuatro diastereomeros.

Ejemplo 63

Síntesis de 5-(1H-Imidazol-4-yl)-2-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida



3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-ácido propiónico metil ester

A una solución de ácido 3-fenil-propiónico (1.0g, 6.66mmoles) y 2-(R)-amino-3-fenil-ácido propiónico metil ester (1.19 g, 1eq) en DMF (60 ml) se adiciona hidrocloreuro de 1-hidroxibenzotriazol (1.35g, 1.5eq), 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcabodiimida (1,90g, 1.5eq), y trie etilamina (2.7 ml, 3 eq). La solución resultante es hidrogenada a presión atmosférica durante veinticuatro horas, filtrada a través de celita, y los solventes removidos bajo presión reducida. El residuo es dividido entre agua y etil acetato, secado sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrado y los solventes removidos bajo presión reducida para obtener el compuesto titulado.

Acido 3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)- propiónico

A una solución de 3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propionolamino)-ácido propiónico metil ester (1.5g, 4.82 mmoles) en tetrahidrofurano (70 ml), hidróxido de litio monohidratado (434 mg, 1.5 eq) y agua (5ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

5-(3H-Imidazol-4-yl)-2-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino) - ácido pentanoico metil ester

A una solución de ácido 3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propionolamino)-propiónico (376 mg, 1.26mmoles) y 2-amino-5-(3H-imidazol-4-yl) ácido pentanoico metil ester (355 mg, 1.1eq) en DMF (50 ml) se adiciona hidrocloreuro 1-hidroxibenzotriazol (256 mg, 1.5eq), 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (362 mg, 1.5 eq) y trietilamina (0.863ml, 5eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

2-(3-Fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico metil ester

A una solución de 5-(3H-Imidazol-4-yl)-2-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino) -ácido pentanoico metil ester (473mg, 1.02 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se adiciona trifenilmetilcloruro (341 mg, 1.2eq), y trietilamina (0.42ml, 3eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El

producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (5 % metanol/cloroformo) para obtener el compuesto titulado.

2-(3-Fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico

A una solución de 2-(3-Fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico metil ester (380 mg, 0.54 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml) se adiciona hdroxido de litio monohidrato (48 mg, 1.5 eq) y agua (10 ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El material crudo es usado directamente en la siguiente etapa.

(1-(S)-Metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil) ácido carbámico ter-butil ester

A una solución de ácido 2-(S)-ter-butoxicarbonilamino-3-naftalen-2-yl- propiónico (1.5g, 4.76 mmoles) en DMF (50 ml) se adiciona metil amina (3.0 ml de una solución 2.0M en tetrahidrofurano), PyBOP (3.7g, 1.5eq), y trietilamina (1.95ml, 3 eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El residuo es dividido entre etil acetato y carbonato de sodio al 10 %, los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrado y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (5 % metanol/cloroformo) para obtener el compuesto titulado.

2-(S)-Amino-N-metil-3-naftalen-2-yl-propionamida

A una solución de (1-(S)-Metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil) ácido carbámico ter-butil ester (1.3g ,3.96 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) se adiciona ácido trifluoroacético (50 ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente

durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

2-(S)-(3-Fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-l-etil)-amida

A una solución de ácido 2-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-pentanoico (383 mg, 0.53mmoles) en DMF (50ml) se adiciona 2-(S)-amino-N-metil-3-naftalen-2-yl-propionamida (147 mg, 1.5 eq) y trietilamina (0.220ml, 3eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante cuarenta y ocho horas, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo es dividido entre etil acetato y carbonato de sodio al 10 %, los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (5 % metanol/cloroformo) para obtener el compuesto titulado.

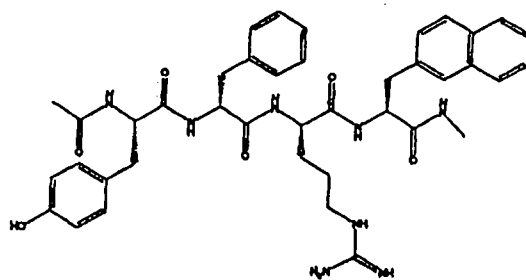
5-(1H-Imidazol-4-yl)-2-(3-fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino) ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida

A una solución de ácido trifluoroacético (20 ml) en cloruro de metileno (40 ml) se adiciona 2-(S)-(3-Fenil-2-(R)-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-yl)-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-l-etil)-amida (441 mg, 0.489 mmoles). Luego a gotas se adiciona trietilsilano , hasta que el color amarillo brillante apenas desaparezca. La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía

instantanea en sílica gel (90:9:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) para obtener el compuesto titulado como mezcla de diastereomeros. Los diastereomeros son separados por HPLC de fase revertida para obtener un diastereomer eluyente temprano y un diastereomer eluyente tardío.

Ejemplo 64

Síntesis de 2-(S)-(2-(R)-(2-(S)-Acetilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-5-guanidino-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida



(1-(R)-(4-Nitroguanidino-1-(S)-(1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etilcarbamoil)-butilcarbamoil)-2-fenil-etil)-ácido carbámico ter-butil ester

A una solución de ácido 2-(S)-(2-(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino- pentanoico (500 mg, 1.07 mmoles) y 2-(S)-amino-N-metil-3-naftalen-2-yl-propionamida (440mg, 1.2 eq), se adiciona PyBOP (836mg, 1.5eq) y trietilamina (0.58ml, 4eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante la noche y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El residuo es dividido entre etil acetato y carbonato de sodio al 10 %, filtrados y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (90:9:1 cloroformo: metanol : hidróxido de amonio), para obtener el compuesto titulado.

2-(S)-(2-(R)-Amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida

A una solución de (1-(R)-(4-Nitroguanidino-1-(S)-(1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etilcarbamoil)-butilcarbamoil)-2-fenil-etil)-ácido carbámico ter-butil ester (500 mg, 0.74 mmoles) en cloruro de metileno (60 ml) se adiciona ácido trifluoroacético (30 ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

2-(S)-(2-(R)-(2-(S)-Acetilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)- amida

A una solución de 2-(S)-(2-(R)-Amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida (400 mg, 0.58 mmoles) en DMF (60 ml) se adiciona ácido 2-(S)-acetilamino-3-(4- hidroxi-fenil) propiónico (155 mg, 1.2 eq), PyBOP (410mg,1.2eq) y trietilamina (0.32ml, 4eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El residuo es dividido entre etil acetato y carbonato de sodio al 10 %, los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (90:9:1 cloroformo: metanol : hidróxido de amonio), para obtener el compuesto titulado.

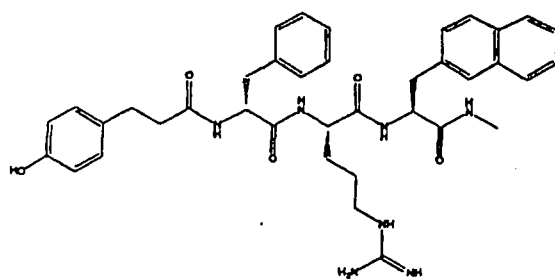
2-(S)-(2-(R)-(2-(S)-Acetilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-5-guanidino-ácido pntanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)- amida

A una solución de 2-(S)-(2-(R)-(2-(S)-Acetilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-

naftalen-2-yl-etil)- amida (330mg, 0.42 mmoles) en metanol (50 ml) se adiciona ácido acético (5 ml) y 5% de paladio en sulfato de bario (325 mg). La solución resultante es hidrogenada a presión atmosférica durante veinticuatro horas, y luego filtrada através de celita. Los solventes son removidos bajo presión reducida, y el producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida, para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 65

Síntesis de 5-Guanidino-2-(S)-(2-(R)-(3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida



A una solución de 2-(S)-(2-(R)-amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida (268mg, 3.88mmoles) y ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (77mg, 1.2eq), se adiciona hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (111 mg, 1.5 eq), 1-hidroxibenzotriazol (78 mg, 1.5eq) y trietilamina (0.21 ml, 4 eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

Síntesis de 5-Guanidino-2-(S)-(2-(R)-(3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida

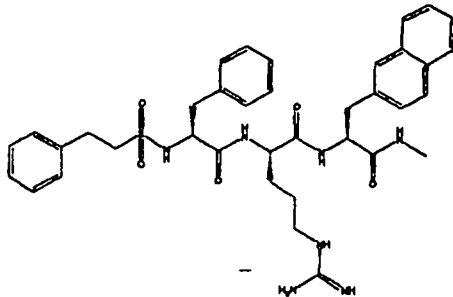
111

A una suspensión de 5-Guanidino-2-(S)-(2-(R)-(3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-fenil-propionilamino)-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida (141mg, 0.19 mmoles) , y 5% de paladio en sulfato de bario (100 mg) en metanol (45ml) se adiciona ácido acético (5 ml). La solución resultante es hidrogenada a presión atmosférica durante veinticuatro horas, y luego filtrada através de celita, y luego los solventes son removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida, para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 66

Síntesis de 5-Guanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(2-fenil-etanosulfonilamino)-propionilamino)-ácido penanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-

amida



Cloruro 2-fenil-etanosulfonil

A una solución bifásica de 2-fenil-etanotiol (10.0g, 72.5 mmoles) en 100 ml de agua con hielo se adiciona ácido acético (20 ml). Esta solución es luego saturada con gas cloro durante cinco minutos. La solución acuosa es luego extractada con etil eter, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada, y los solventes removidos bajo presión reducida, para obtener el compuesto titulado.

3-Fenil-2-(R)-(2-fenil-etanosulfonilamino)-ácido propiónico metil ester

A una solución de 2-amino-3-fenil-ácido propiónico metil ester (700 mg, 3.9 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se adiciona a gotas cloruro de 2-fenil-etano

sulfonil (1.2g, 5.88mmoles). A esta solución se adiciona trietilamina (1.55 ml, 3eq).

La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

Acido 3-Fenil-2-(R)-(2-fenil-etanosulfonilamino)- propiónico

A una solución de 3-fenil-2-(R)-(2-fenil-etanosulfonilamino)-ácido propiónico metil ester (890 mg, 2.56 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml), se adiciona hidróxido de litio monohidratado (260 mg, 1.5 eq) y agua (5 ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El material crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

(4-Nitroguanidino-1-(R)-(1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etilcarbamoil)-butil)- ácido carbámico ter-butyl ester

A una solución de 2-amino-N-metil-3-naftalen-2-yl-propionamida (1.0g, 2.92mmoles) y ácido hidrocloreuro de 2-(R)-ter-butoxicarbonilamino-5-nitroguanidino-pentanoico (1.12g, 1.2eq), se adiciona 1-(3-(dimetiaminopropil)-3-etilcarbodiimida (837 mg, 1.5eq), 1-hidroxibenzotriazol (592 mg, 1.5eq), y trietilamina (1.2 ml, 3 eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El residuo es dividido entre etil acetato y carbonato de sodio al 10 %, los orgánicos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y los solventes removidos bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel (90:9:1 cloroformo: metanol : hidróxido de amonio), para

obtener el compuesto titulado. El producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

2-(R)-Amino-5-guanidino-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida

A una solución de (4-nitroguanidino-1-(R)-(1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etilcarbamoil)-butil)-ácido carbámico ter-butil ester (800 mg, 1.52 mmoles) en cloruro de metileno (40 ml), se adiciona ácido trifluoroacético (20 ml). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado como la sal de ácido trifluoroacético.

5-Nitroguandino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(2-fenil-etanosulfonilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida

A una solución de ácido 3-fenil-2-(R)-(2-fenil-etanosulfonilamino)-propiónico (150 mg, 0.45mmoles) y 2-(R)-amino-5-guanidino-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida (270 mg, 1.1eq), se adiciona hidrocloreuro de 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (130 mg, 1.5eq), 1-hidroxibenzotriazol (91 mg, 1.5eq) y trietil amina (0.25ml, 4eq). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y los solventes son removidas bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

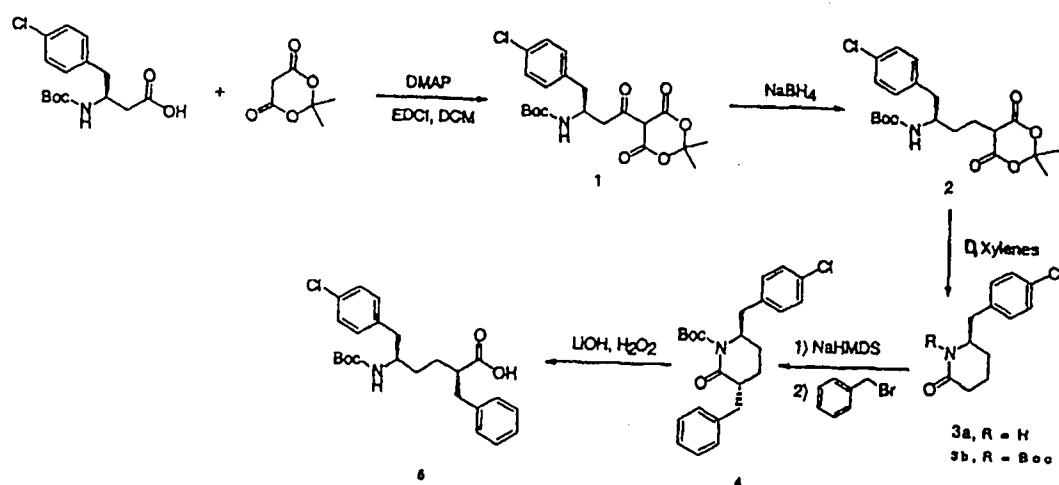
5-Guanidino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(2-fenil-etanosulfonilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida

A una solución de 5-nitroguandino-2-(S)-(3-fenil-2-(R)-(2-fenil-etanosulfonilamino)-propionilamino)-ácido pentanoico (1-(S)-metilcarbamoil-2-naftalen-2-yl-etil)-amida (230 mg, 0.31mmoles) en metanol (45 ml) se adiciona ácido acético (5ml) y 5 % de paladio en sulfato de bario (200 mg). La solución resultante es hidrogenada a presión atmosférica durante veinticuatro horas, y luego filtrada através de celita. Los solventes son removidos bajo presión reducida y el producto crudo es purificado por HPLC de fase revertida, para obtener el compuesto titulado como la sal ácida trifluoroacética.

Ejemplo 67

Síntesis de Ac-(carba-Ff)-RW-NH₂ (11)

Este compuesto es preparado de acuerdo a los planes presentados en los esquemas 1 A & B :



Esquema 1 A

(1-(4-Cloro-benzil)3-(2,2-dimetil-4-6-dioxo-(1,3)dioxan-5-yl)-3-oxo-propil)-ácido carbámico ter-butil ester (1)

A una mezcla bien agitada de ácido Boc-(S)-3-amino-4-(4-clorofenil)-butírico (5.0g, 16mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diono (2.54g, 17.6 mmol) y DMAP (24 mmol) en DCM (160 ml) a 0 °C se adiciona EDCI (24 mmol) en una porción. La mezcla

resultante es mezclada a 0 °C durante una hora, luego a temperatura ambiente durante 18h. DCM (100 ml) es adicionado, y la mezcla es lavada con agua (2 x 50 ml), 5% de sulfato de hidrógeno potasio acuoso (3 x 50 ml) 5 % bicarbonato de sodio acuoso (1 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrado para obtener 1.

(1-(4-Cloro-benzil)3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-(1,3)dioxano-5-yl)-propil) ácido carbámico ter-butil ester (2)

Borohidruro de sodio (63.8mmol, 4.0 eq) es adicionado en forma proporcionada durante 1 h, a una solución bien agitada de 1 (15.96 mmol), en una mezcla de DCM (180 ml) y ácido acético (10 ml, 175mmol, 11.0eq) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 64 h. La mezcla de reacción es diluida con DCM (150 ml) y lavada con agua (1x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio anhidro por evaporación rotatorio para obtener 2.

6-(4-Cloro-benzil)-piperidina-2-ona (3a) y 2-(4-Cloro-benzil)-6-oxo-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil-ester (3b)

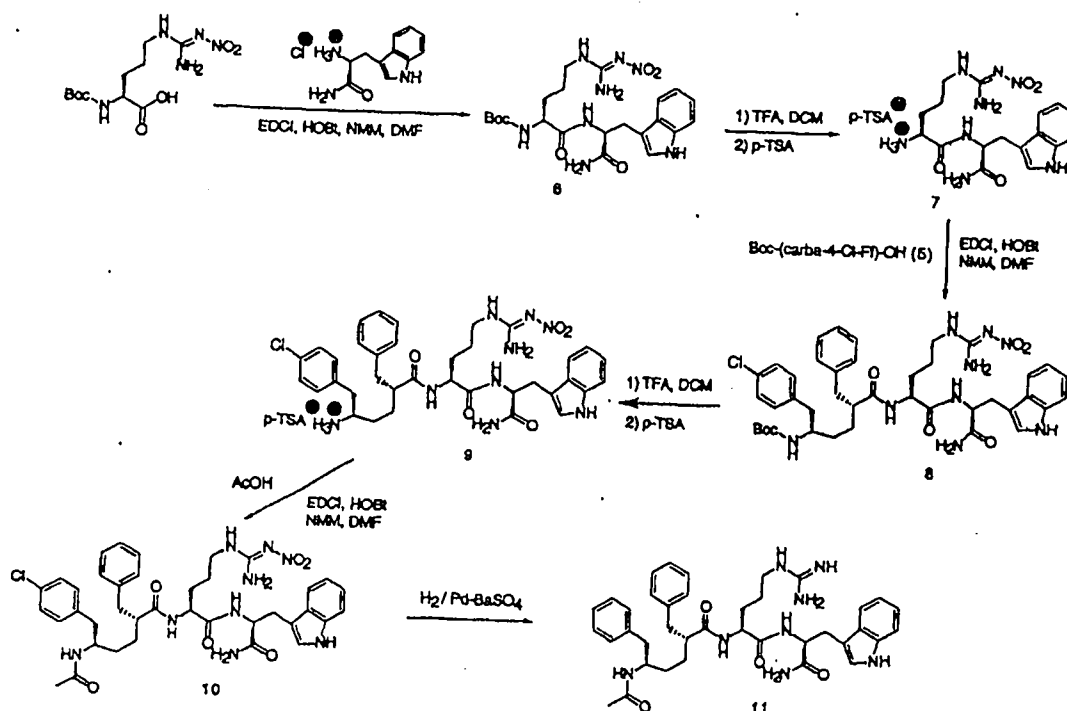
Una mezcla agitada de 2 (15.32 mmol) y xileno (140 ml) es calentada a reflujo durante 6 h. El solvente es removido por evaporación a 37 °C en vacio para producir 3a crudo. Este material es combinado con di-ter-butil-dicarbonato (5.0 eq) y DMAP (0.3 eq) en DCM (100 ml) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 40 h. El solvente es removido por evaporación rotatoria, y el residuo es purificado por cromatografía instantanea en sílica gel usando EtOAc-hexano (1:19, 500 ml y 1:9, 1300 ml), como eluyente para producir 3b.

3-Benzil-6-(4-Cloro-benzil)-2-oxo-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil ester (4)

Sodio bis(trimetilsilil)amida (5.16 ml de una solución 1.0 M en THF, 1.0 eq) es adicionado a gotas a una solución **3b** (1.67 g, 5.16 mmol) bien agitada, en una mezcla de THF-DME (1:1, 100 ml) a 68 °C bajo argón, y la mezcla resultante es agitada por 0.5 h más a -78 °C. A esta mezcla agitada, fría se adiciona una solución de benzil bromuro (0.882 g, 5.16 mmol, 1.0 eq), en THF (5 ml) y la agitación se continua a -78 °C bajo argón durante 2 h. La mezcla de la reacción es apagada con una solución acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y la agitación se continua por 10 min., más. La mezcla es luego dividida entre DCM (80 ml) y agua (40 ml), y la fase acuosa es extraída con DCM (2 x 40 ml). La fase orgánica combinada es lavada con agua (1 x 40 ml), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y concentrada para obtener el crudo **4**, que es purificado por cromatografía instantánea de columna en sílica gel usando EtOAc-hexano (1:39, 1000 ml y 1:19, 1300 ml) como un eluyente para obtener **4** (diastereomero simple).

2-(R)-Benzil-5-(R)-ter-butoxicarbonilamino-6-(4-cloro-fenil)-ácido hexanoico ('Boc-carba-4-Cl-FF)-OH' (5)

A una solución bien agitada de **4** (1.152 g, 2.783 mmol) en una mezcla de THF-agua (4:1) se adiciona hidróxido de litio monohidrato (0.467 g, 11.132 mmol, 4 eq) en una porción y 35 % de peróxido de hidrógeno (1.95 ml, 8.0 eq) con adición a gotas. La mezcla resultante es agitada a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de la reacción es acidificada ácido hidrociorhídrico acuoso (11.5 ml, 1 N) a 0 °C y es extraído con DCM (4 x 40 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio anhidro, concentrado, y el residuo titulado para obtener **5** (diastereomero simple).



Esquema 1B

Boc-R(NO₂)-W-NH₂ (6)

HOBT (1.0 eq) es adicionado a una solución bien agitada de Boc-R(NO₂)-OH (0.639 g, 2.0 mmol) y H-W-NH₂. HCL (0.479 g, 2.0 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, seguido con la adición de EDCI (1.1. eq) y NMM (0.484 ml, 2.2.eq). la mezcla resultante es agitada a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente por 4 - 18 h. La mezcla de la reacción es diluida con EtOAc (100 ml), y es lavado con agua (1 x 20 ml), ácido hidroclorehídrico acuoso 1 N (2 x 10 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 ml), y salmuera (1 x 10 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrado para obtener 6.

p-TSA. H-R(NO₂)-W-NH₂ (7)

Una solución de 6 (0.697 g, 1.381 mmol) en una mezcla de TFA-DCM-agua (10:40:0.5, 15 ml), es agitada a temperatura ambiente durante 2-4 h. Acido *p*-toluen sulfónico, monohidrato (1.0 eq) es adicionado a la mezcla de la reacción. Después de agitarse durante 10 min., la mezcla es concentrada por evaporación en vacío y el residuo es titulado con eter-hexano (1:1) para obtener 2.

Boc-(carba-4-Cl-Ff)-R(NO₂)-W-NH₂ (8)

El procedimiento para preparar el compuesto 6 es seguido y 7 (0.5 mmol) es acoplado con Boc-(carba-4-Cl-Ff)-OH (5, 0.5mmol, 1.0 eq) para obtener 8.

p-TSA.H-(carba-4-Cl-Ff)-R(NO₂)-W-NH₂ (9)

El método para prepare el compuesto 7 es seguido, y 9 es obtenido de 8.

Ac-(carba-4-Cl-Ff)-R(NO₂)-W-NH₂ (10)

El método para preparar el compuesto 6 es seguido y 9 (0.472 mmol) es acoplado con ácido acético para obtener 10, crudo que es purificado con HPLC (C₁₈) preparativo, para obtener 10

Ac-(carba-Ff)-R-W-NH₂ (11)

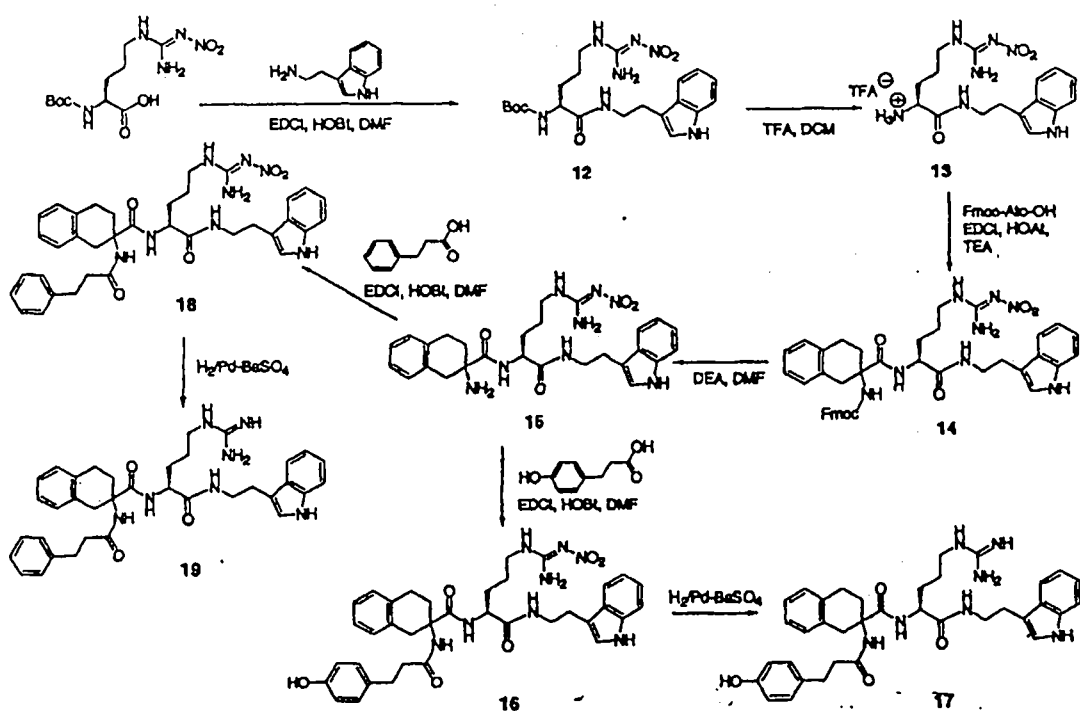
Una mezcla de 10 (200 mg, 0.263 mmol), y 300 mg de 5 % Pd-BaSO₄ (no reducido) en MeOH-HOAc (10:1, 22 ml) es hidrógenado bajo 42 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante 17 h. El catalizador es removido por filtración a través de una almohadilla de celita, que es lavada con MeOH. El filtrado es concentrado para obtener 11 crudo, que es purificado con HPLC (C₁₈) preparativo, y el producto es después titulado con eter para obtener 11 como una sal de TFA.

Ejemplos 68 y 69

Síntesis de 3-(4-hidroxifenil)propanoil-Atc-R-triptamida (17) y 3-fenilpropanoil-

Atc-R-triptamida (19)

Estos ejemplos son preparados de acuerdo al plan presentado en el Esquema II



Esquema II

Boc-R(NO₂)-triptamida (12)

HOBt (1.0 eq) y EDCI (0.949 g, 4.95 mmol, 1.1 eq) son adicionados secuencialmente a una mezcla bien agitada de Boc-R(NO₂)-OH (1.437 g, 4.5 mmol) y triptamina (0.721 g, 4.5 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada durante 30 minutos a 0 °C, luego a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla es diluida con EtOAc (100 ml) y luego es lavada sucesivamente con agua (2 x 20 ml), ácido cítrico acuoso al 5% (3 x 10 ml), bicarbonato de sodio acuoso al 5% (2 x 10 ml), y salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada con evaporación de rotación para obtener 12, que es usado directamente en el siguiente paso.

H-R(NO₂)-triptamida (13)

Una solución 12 (1.985 g, 4.3 mmol) en una mezcla de ácido trifluoroacético-diclorometano-agua (10:40:0.5, 50 ml), es agitado a 0 °C durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente por 16 h. El solvente es removido por evaporación

rotativa y el residuo es co-evaporado con metanol (3 x 40 ml). El producto crudo es luego purificado por HPLC preparativo para obtener 13.

Fmoc-Atc-R(NO₂)-triptamida (14)

HOAt (0.409 g, 3.005 mmol), EDCI (0.632 g, 3.306 mmol, 1.1 eq) , y TEA (1.1 eq) son adicionados secuencialmente a una solución bien agitada de 13 (1.086 g, 3.005 mmol) y Fmoc-Atc-OH (1.242 g, 3.005 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada durante 30 minutos a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante 21 h. El procedimiento como se describe en 12 da el crudo 14. Este material es usado directamente en el siguiente paso sin más purificación.

H-Atc-R(NO₂)-triptamida (15)

Una solución de 14 (2.27 g, 3.0 mmol), en una mezcla de DEA-DMF (1:9, 30 ml) es agitada a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente es removido bajo presión reducida, y el residuo es titulado con eter-hexano (1:1, 100 ml) , para obtener 15.

3-(4-hidroxifenil)propanoil-Atc-R(NO₂)-triptamida (16)

El procedimiento para preparar 12 es seguido y 0.603 g de crudo 16 es obtenido de 15 (0.535 g, 1.0 mmol) y ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico (0.166g, 1.0 mmol). El producto crudo es purificado con HPLC preparativo para obtener 16.

3-(4-hidroxifenil)propanoil-Atc-R-triptamida (17)

Una mezcla de 16 (0.270 g, 0.405 mmol) y 5 % Pd-BaSO₄ (no reducido, 0.270 g) en MeOH-HOAc (10:1, 22 ml) es hidrogenado a temperatura ambiente y presión atmosférica por 17 h. El catalizador es removido por filtración con una almohadilla de celita, y el filtrado es concentrado por evaporación de rotación. El residuo es purificado por HPLC preparativo y titulado con eter para obtener 17.

3-fenilpropanoil-Atc-R(NO₂)-triptamida (18)

El procedimiento para preparar 16 es seguido y 18 es obtenido de 0.535 g (1.0 mmol) de 15 y ácido 3-fenilpropanoico (0.150 g, 1.0 mmol).

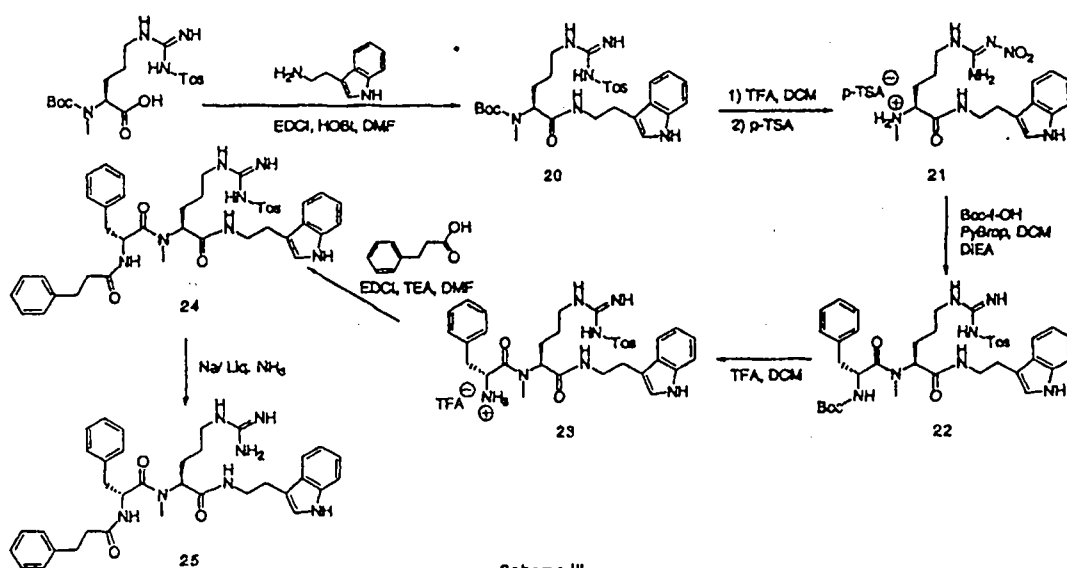
3-fenilpropanoil-Atc-R-triptamida (19)

El procedimiento para preparar 17 es seguido y 19 es obtenido como una sal hidrato de TFA de 0.270 mg de 18.

Ejemplo 70

Síntesis de 3-Fenilpropanoil-f-N(Me)R-triptamida (25)

Este ejemplo es preparado de acuerdo al plan presentado en el Esquema III :



Scheme III

Esquema III

Boc-N(Me)-R(Tos)-triptamida (20)

El procedimiento para preparar 12 (Esquema I) es seguido, y el crudo 20 es obtenido de 1.991 g (4.5 mmol) de Boc-N(Me)-R(Tos)-OH y 0.721 (4.5 mmol) de triptamina. El material crudo es usado en la siguiente paso, sin mayor purificación.

p-TSA.H-N(Me)-R(Tos)-triptamida (21)

El procedimiento de preparar 7 (Esquema 0) es seguido y 21 es obtenido como una sal de p-TSA de 2.631 g (4.5 mmol) de 20.

122

Boc-f-N(Me)-R(Tos)-triptamida (22)

DIEA (0.310 ml, 1.772 mmol, 2.0 eq) es adicionado a una mezcla bien agitada de **21** (0.4293 g, 0.886 mmol), Boc-f-OH (0.2351 g, 0.886 mmol), y PyBrop (0.3795 g, 0.886 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante es agitada a temperatura ambiente, durante 16 h y luego es diluida con EtOAc (50 ml). La capa orgánica es lavada sucesivamente con agua (1 x 10 ml), 5% de bicarbonato de sodio acuoso (2 x 10 ml), y salmuera (2 x 10 ml), y es secado sobre sulfato de sodio anhidro. La remoción del desecante y evaporación de los volátiles bajo presión reducida da como resultado el crudo **22**.

H-f-N(Me)-R(Tos)-tritamida (23)

Una solución de **22** (0.609 g, 0.883 mmol) disuelta en una mezcla de TFA-DCM-agua (10:40:0.5, 10 ml) es mezclada a 0 °C durante 1 h, y es mantenida en el refrigerador a 4 °C durante 72 h. El solvente es removido por evaporación al vacío y el residuo es dos veces co-evaporado con DCM (10 ml cada vez). El material crudo obtenido es purificado por HPLC preparativo y titulado con eter para obtener **23**.

3-Fenilpropanoil-f-N(Me)-R(Tos)-triptamida (24)

TEA (0.209 mmol, 1.1 eq) es adicionado a una mezcla bien agitada de **23** (0.120 g, 0.19 mmol), ácido 3-fenilpropanoico (0.19 mmol), y EDCI (0.209 mmol, 1.1. eq) en DMF (3 ml) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada a 0 °C durante 0.5 h y luego a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de la reacción es diluida con EtOAc (30 ml) y es lavada sucesivamente con agua (2 x 5 ml), ácido cítrico acuoso al 5 % (3 x 3 ml), bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (2 x 3 ml), y salmuera (2 x 5 ml).

La capa orgánica es secada sobre sulfato de sodio anhidro, concentrada, y luego titulada con eter para obtener **24**.

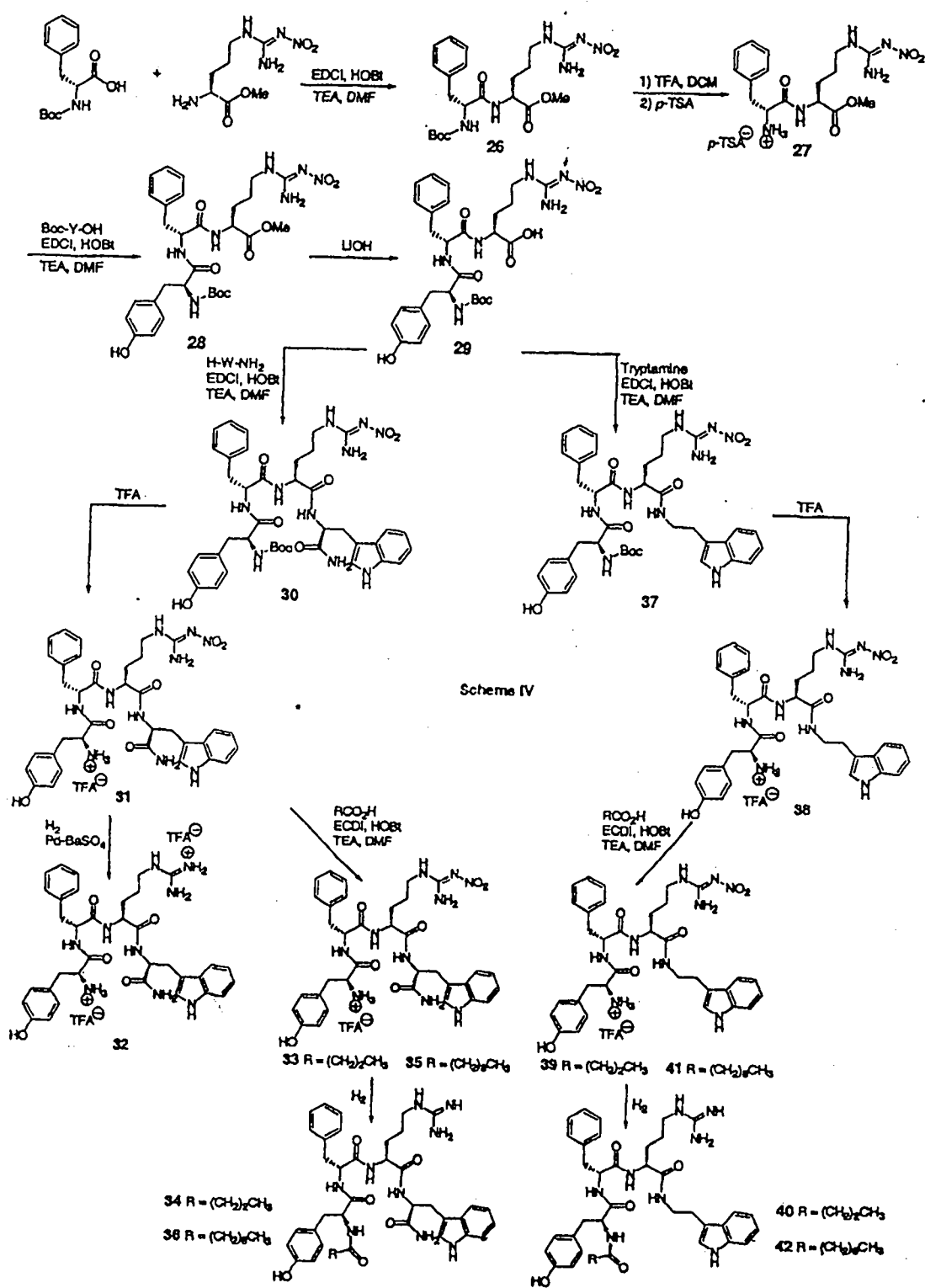
3-Fenilpropanoil-f-N(Me)-R-triptamida (25)

El compuesto **24** (100 mg, 0.13 mmol), es disuelto con amonio líquido (25 ml) a -78°C y pequeños pedasos de sodio metálico son adicionados con agitación magnética vigorosa hasta que un color azul persista durante 2 h. El reactivo en exceso es destruido con acetato de amonio y el amonio es removido por evaporación a temperatura ambiente. El residuo es disuelto en metanol y la solución es filtrada a través de una almohadilla de sílica gel que es después lavada con más metanol. Los filtrados combinados de metanol son concentrados con evaporación rotativa para obtener un material crudo , que es purificado con HPLC preparativo, para obtener **25** como una sal hidratada de TFA.

Ejemplos 71 a 75

Síntesis de H-YfRW-NH₂ (32), Bc-YfRW-NH₂ (34), CH₃(CH₂)₈CO-YfRW-NH₂ (36), Bc-YfRW-triptamida (40), y CH₃(CH₂)₈CO-YfRW-triptamida (42)

Estos ejemplos se presentan de acuerdo al presentado en el Esquema IV :



Boc-fR(NO₂)-Ome (26)

Boc-f-OH (7.64 g, 28.8 mmol), H-W(NO₂)-OmeHCl (6.72 g, 28.8 mmol), HOBT (3.94 g, 29.2 mmol), TEA (8 ml, 57.6 mmol) y DMF (110 ml, anhidro) se combinan y enfrían a 0 °C, y EDCI (5.89 g, 30.8 mmol) es adicionado con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla es

125

concentrada por evaporación de rotación, diluida con agua (350 ml), y extraída con EtOAc (4 x 80 ml). El extracto orgánico combinado es lavado con 1 N HCl (3 x 60 ml) acuoso, NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml), salmuera (45 ml), y es secado luego con Na₂ SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado es concentrado por evaporación de rotación, coevaporado con eter (50 ml), y secado al vacio para obtener 3.

p-TSA.H-fR(NO₂)-Ome (27)

TFA (6 ml) es adicionado a una solución de Boc-fR(NO₂)-Ome (26) (1.49 g, 3.1 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C. Después de mezclar a 0 °C por 30 min., la mezcla de la reacción es agitada a tempertura ambiente durante 5 h. El solvente es removido al vacio, el residuo co-evaporado con eter (25 ml), y el residuo resultante es disuelto en metanol (25 ml), ácido *p*-toluensulfónico mono hidrato (0.6 g, 3.1 mmol) es adicionado, la mezcla agitada por 5 min., a temperatura ambiente, los volátiles removidos al vacio, y el residuo co-evaporado con eter (2 x 25 ml) para obtener 27.

Boc-YfR(NO₂)-Ome (28)

p-TSA . H-fR(NO₂)-Ome (27, 3.6 g, 6 mmol), Boc-Y-OH (1.72 g, 6.12 mmol), HOBt (0.83 g, 6.18 mmol), TEA (1.6 ml, 12 mmol) y DMF (25 ml , anhidro), son combinados y enfriados a 0 °C y EDCI (1.1 g, 6.3 mmol) es adicionado con agitación. Después de mezclar a temperatura ambiente por 16 h, la mezcla es concentrada por evaporación rotativa, diluida con agua (110 ml), y extraída con EtOAc (4 x 23 ml). El extracto orgánico combinado es lavado con HCL 1N acuoso (3 x 20 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), y es

luego secado con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado es concentrado por evaporación rotativa para obtener **5**.

Boc-YfR(NO₂)-OH (29)

Una mezcla de Boc-YfR(NO₂)-OCH₃ (**28**, 2.64 g, 4.1 mmol), LiOH (0.113 g, 4.72 mmol), agua (0.4 ml) y MeOH (10 ml) es agitada a temperatura ambiente durante 6 h. Después de la remoción del solvente, el residuo es disuelto en una cantidad mínima de agua. HCl 1N (ca. 4.7 ml) es adicionado para neutralizar la mezcla a un pH 5-6. La filtración y secado del sólido al vacío da **29**.

Boc-YfR(NO₂)-W-NH₂ (30)

Boc-YfR(NO₂)-OH (**29**, 0.99 g, 1.56 mmol), H-W-NH₂·HCl (0.43 g, 1.8 mmol), HOBt (0.25 g, 1.84 mmol), TEA (0.55 ml, 3.9 mmol) y DMF (20 ml, anhidro), son combinados y enfriados a 0 °C y EDCI (0.36 g, 1.87 mmol) se adiciona con agitación. Después de mezclar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla es concentrada por evaporación rotativa, diluida con agua (120 ml), y extraída con EtOAc (4 x 25 ml). El extracto orgánico combinado es lavado con HCl 1N (3 x 20 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 25 ml), salmuera (20 ml), y es luego secado con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado es concentrado por evaporación rotativa, co-evaporado con éter (20 ml), y secado al vacío para obtener **30**.

H-YfR(NO₂)-Trp-NH₂ (31)

TFA (2 ml) es adicionado a una solución de péptido **30** (0.95 g, 1.16 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C. Después agitar a 0 °C for 30 min, la mezcla de la reacción es agitada a temperatura ambiente por 5 h. El solvente es removido por evaporación

127
rotativa y el residuo resultante es purificado por HPLC preparativa para obtener 31.

H-YfRW-NH₂ (32)

Péptido 31 (0.25 g, 0.35 mmol), 5 % Pd/BaSO₄ (0.25 g , no reducido) y MeOH (15 ml) son combinados y hidrogenados bajo 40 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la filtración, el filtrado es concentrado por evaporación rotativa y el residuo es purificado por HPLC preparativo para obtener H-YfRW-NH₂ (32).

Bc-YfR(NO₂)W-NH₂ (33)

El procedimiento para preparar 28 es utilizado, seguido por purificación con HPLC preparativa y 33 es obtenido de H-YfR(NO₂)W-NH₂ (31, 0.26 g, 0.37 mmol), ácido butírico (0.037 g, 0.42mmol), HOBt (0.059 g, 0.43 mmol), TEA (0.1 ml, 0.74 mmol), EDCI (0.084 g, 0.44 mmol), y DMF (12 ml).

Bc-YfRW- NH₂ (34)

El procedimiento para preparar 32 es seguido y 34 es obtenido de 33 (0.16 g, 0.2 mmol), 5 % Pd/BaSO₄ (0.15 g, no reducido), MeOH (12 ml) y TFA (0.1 ml).

CH₃(CH₂)₈CO-YfR(NO₂)W-NH₂ (35)

El procedimiento para preparar 28 es seguido por purificación con HPLC preparativo y 35 es obtenido de H-YfR(NO₂)W-NH₂ (31, 0.26 g, 0.36 mmol), ácido decanoico (0.071 g, 0.41 mmol), HOBt (0.057 g, 0.42 mmol), TEA (0.1 ml, 0.73 mmol), EDCI (0.083 g, 0.43 mmol), y DMF (12 ml).

CH₃(CH₂)₈CO-YfRW-NH₂ (36)

El procedimiento para preparar 31 es seguido y 36 es obtenido de 35 (0.2 g, 0.23 mmol), 5 % Pd/BaSO₄ (0.18 g, no reducido), MeOH (12 ml) y TFA (0.1 ml).

120

Boc-YfR(NO₂)-triptamida (37)

El procedimiento de preparar 30 es usado, y 37 es obtenido de Boc- YfR(NO₂)-OH (29, 0.95 g, 1.5 mmol), triptamina (0.276 g, 1.73 mmol), HOBt (0.239 g, 1.77 mmol), TEA (0.5 ml, 3.6 mmol), EDCI (0.34 g, 1.8 mmol), y DMF (18 ml).

H-YfR(NO₂)-triptamida (38)

Péptido 30 (0.98 g, 1.27 mmol) en DCM (6 ml) y una solución de anisol-TFA-DCM (1:8:9, 6 ml), son mezclados a 0 °C y agitados con enfriamiento con hielo por 20 mn. La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. El solvente es removido, y el residuo resultante es co-evaporado con eter (2 x 25 ml) para obtener el crudo 38.

Bc-YfR(NO₂)-triptamida (39)

E procedimiento para obtener 28 es usado , seguido de purificación por HPLC preparativo y 39 es obtenido de 38 (0.28 g, 0.41 mmol), ácido butírico (0.042 g, 0.47 mmol), HOBt (0.066 g, 0.49 mmol), TEA (0.12 ml, 0.83 mmol), EDCI (0.094 g, 0.49 mmol), y DMF (10 ml).

Bc-YfR(NO₂)-triptamida (40)

El procedimiento para preparar 32 es seguido y 40 es obtenido de 39 (0.19 g, 0.25 mmol), 5 % Pd/BaSO₄ (0.18 g, no reducido), MeOH (12 ml) y TFA (0.1 ml).

CH₃(CH₂)₈CO-YfR(NO₂)-triptamida (41)

El procedimiento para preparar 28 es usado, seguido de purificación con HPLC preparativo y 41 es obtenido de 38 (0.27 g, 0.4 mmol), ácido decanoico (0.081 g, 0.47 mmol) , HOBt (0.065 g, 0.48 mmol), TEA (0.11 ml, 0.81 mmol), EDCI (0.093 g, 0.49 mmol), y DMF (12 ml).

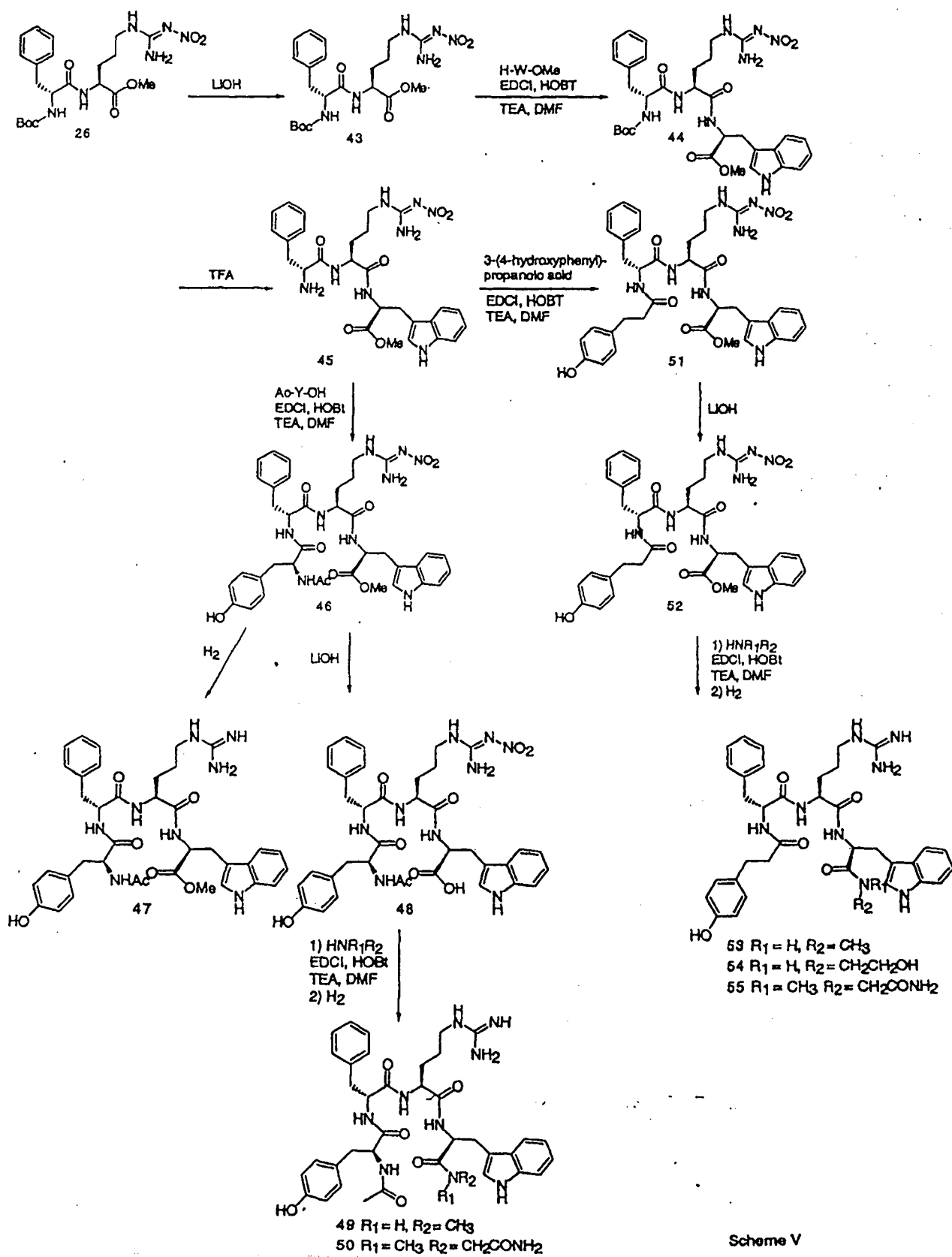
CH₃(CH₂)₈CO-YfRW-triptamida (42)

El procedimiento para preparar 32 es seguido y 42 es obtenido de 41 (0.21 g, 0.25 mmol), 5 % Pd/BaSO₄ (0.18 g, no reducido), MeOH (12 ml) y TFA (0.1 ml).

Ejemplos 76 a 81

Síntesis de Ac-YfRW-Ome (47), Ac-YfRW-NHCH₃ (49), AcYfRWSar-NH₂ (50), 3-(4-OH-Ph)propanoil-fRW-NHCH₃ (53), 3-(4-OH-Ph)propanoil-fRW-NH(CH₂)₂OH (54) y 3-(4-OH-Ph)propanoil-fRW-NH(CH₂)₂OH (55)

Estos Ejemplos se preparan de acuerdo al plan presentado en el Esquema V :



Esquema V

Boc-fR(NO₂)-OH (43)

El procedimiento para preparar 29 es seguido y 43 es obtenido de Boc-fR(NO₂)-OMe (26, 2.8 g. 5.8 mmol), LiOH (0.27 g, 11 mmol) y MeOH (15 ml).

Boc-fR(NO₂)W-OMe (44)

El procedimiento de **26** es seguido y de **44** se obtiene de Boc-fR(NO₂)-OH (**43**, 4.22 g, 9.06 mmol), H-W-OmeHCl (2.65 g, 10.4 mmol), HOBt (1.44 g, 10.7 mmol), TEA (3.15ml, 22.6 mmol), EDCI 2.08 g, 10.9 mmol), y DMF (55ml).

H-fR(NO₂)W-OMe (45)

TFA (12ml) es adicionado a una solución de **44** (5g, 7.5mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C por 1 h, la mezcla de la reacción es agitada a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente es removido al vacío, el residuo es co-evaporado con eter (2 x 35 ml), y el producto secado al vacío para dar el crudo **45**.

Ac-YfR(NO₂)W-OMe (46)

El procedimiento para preparar **28** es seguido, y el crudo **46** es recogido de H-fR(NO₂)W-OMe (**45**, 3.3 g, 5.8 mmol), Ac-Y-OH(1.5 g, 6.7 mmol) HOBt (0.93 g, 6.9 mmol), TEA (1.7 ml, 12.2 mmol) EDCI (1.34 g, 7 mmol), y DMF (25 ml).

Ac-YfRW- OMe (47)

El procedimiento de preparar **32** es seguido y **47** es obtenido de **46** (0.2g, 0.26 mmol), 5% Pd/BaSO₄ (0.19g, no reducido), MeOH (15 ml), y TFA (0.1 ml).

Ac-YfR(NO₂)W-OH (48)

El procedimiento para preparar **29** es utilizado, seguido de purificación con HPLC preparativa, y **48** es obtenido de Ac-YfR(NO₂)W-OMe (**46**, 0.96 g, 1.25 mmol), LiOH (0.063 g, 2.6 mmol), agua (0.4 ml), y MeOH (6ml).

Ac-YfRW-NHCH₃ (49)

El procedimiento para preparar **30** es seguido, excepto por el paso de co-evaporación, y un producto de acople es obtenido de Ac-YfR(NO₂)W-OH (**48**, 0.3 g,

0.39 mmol), metilamina (0.014 g, 0.45 mmol), HOBt (0.058 g, 0.43 mmol), TEA (0.092 ml, 0.91 mmol), EDCI (0.089 g, 0.47 mmol), y DMF (12)ml. Este producto es purificado por HPLC preparativo, y es luego hidrogenado utilizando el procedimiento de preparar 32 con 5% de Pd/BaSO₄ (0.17 g, no reducido) en MeOH (12ml) para obtener 49.

Ac-YfRWSar-NH₂(50)

El procedimiento para preparar 30 es seguido, excepto por la etapa de co-evaporación y un producto de acople es obtenido de Ac-YfR(NO₂)W-OH (19, 0.3 g, 0.39 mmol), sarcosina amida HCl (0.05 g, 0.4 mmol), HOBt (0.058 g, 0.43 mmol), TEA (0.092 ml, 0.91 mmol), EDCI (0.089 g, 0.47 mmol), y DMF (12 ml). El producto es purificado por HPLC preparativa, y es luego hidrogenado utilizando el procedimiento de preparar 32 con 5% Pd/BaSO₄ (0.18 g, no reducidos) en MeOH (12 ml) para obtener 50.

3-(4-OH-Ph)propanoil.fRW-OCH₃(51)

El procedimiento de preparar 26 es usado, seguido por purificación con HPLC preparativa para dar 51 de H-fR(NO₂)W-OCH₃ (45, 2.1 g, 3.7 mmol), 3-(4-hidroxifenil) ácido propanoico (0.71g, 4.3 mmol), HOBt (0.59 g, 4.4 mmol), TEA (1.1 ml, 0.91 mmol), EDCI (0.85 g, 4.5 mmol), y DMF (25ml).

3-(4-OH-Ph)propanoil-fRW-OH (52)

El procedimiento de preparar el compuesto 29 es seguido, para obtener 52 de 51 (1.15 g, 1.61 mmol), LiOH (0.081 g, 3.38 mmol), agua (0.4 ml) y MeOH (8ml).

3-(4-OH-Ph)propanoil-fRW-NHCH₃ (53)

El procedimiento de preparar el compuesto 30 es seguido, para dar un producto de acople de 52 (0.3 g, 0.42 mmol), metilamina (0.015 g 0.49 mmol) HOBt (0.064 g, 0.47 mmol), TEA (0.14 ml, 0.98 mmol), EDCI (0.098 g, 0.51 mmol), y DMF (12 ml). Este producto es purificado por HPLC preparativa, e hidrogenado utilizando el procedimiento de 32 con 5% Pd/BaSO₄ (0.16 g) y MeOH (12 ml) para obtener 53.

3-(4-OH-Ph)propanoil-fRW-NHCH₂CH₂OH(54)

El procedimiento de preparar el compuesto 30 es seguido, para dar un producto acople de 32 (0.3 g, 0.42 mmol) etanolamina (0.031g, 0.51mmol), HOBt (0.066 g, 0.49 mmol) TEA (0.14 ml, 1 mmol) EDCI (0.1 g, 0.52 mmol) y DMF (12 ml). Este producto es purificado por HPLC preparativa, e hidrogenado utilizando el procedimiento de preparar el compuesto 32 con 5% Pd/BaSO₄ (0.18 g) y MeOH(12 ml) para obtener 54.

3-(4-OH-Ph)propanoil-fRWSar-NH₂(55)

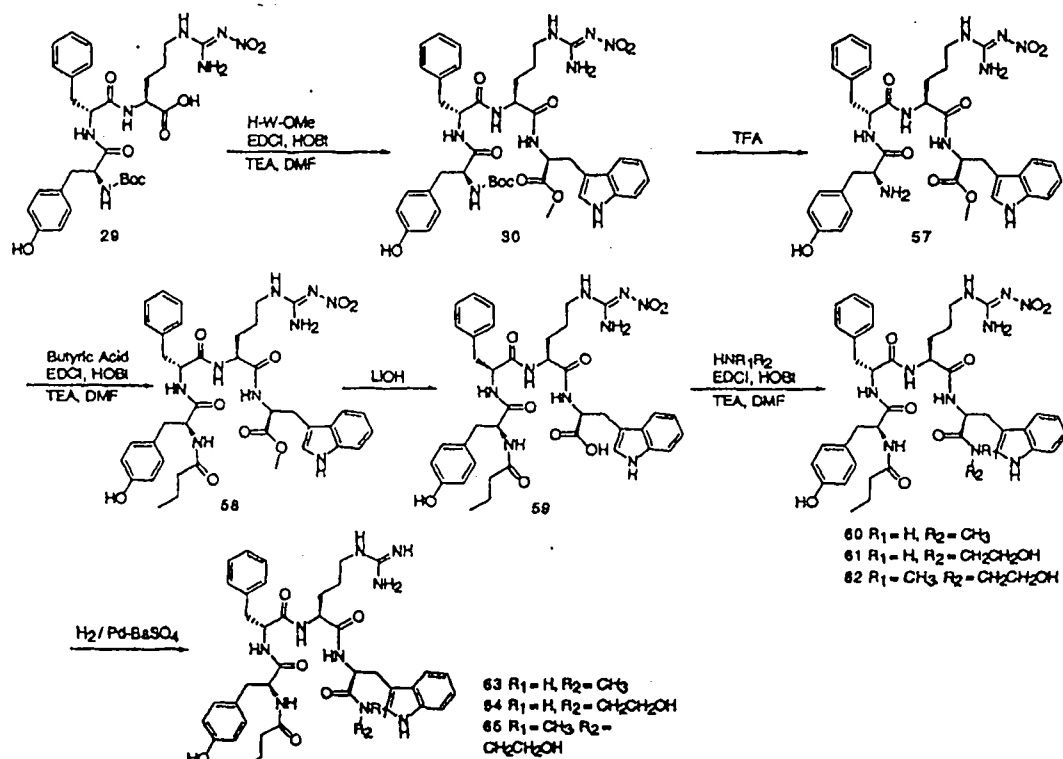
El procedimiento de preparar el compuesto 30 es seguido, para obtener un producto de acople de 52 (0.3 g, 0.42 mmol) sarcosina amida HCl (0.061 g, 0.49 mmol), HBOt (0.068 g, 0.5 mmol), TEA (0.15 ml, 1.1. mmol), EDCI (0.098 g, 0.51 mmol), y DMF (12 ml). Este producto es purificado por HPLC preparativo e hidrogenado utilizando el procedimiento de preparar el compuesto 32 con 5% de Pd/BaSO₄ (0.18 g) y MeOH (12ml) para obtener.

Ejemplos 82 a 84

Síntesis de Bc -YfRW-NHCH₃ (63), Bc-YfRW-NH(CH₂)₂OH(64), y

BcYfRW-N(CH₃)(CH₂)₂OH(65)

Estos ejemplos son preparados de acuerdo al plan presentado en el Esquema VI:



Esquema VI

Boc-YfRW-OCH₃ (56)

El procedimiento para preparar el compuesto **28** es seguido, y 2.1 g (95%) de **56** es obtenido de Boc-YfR(NO₂)-OH (**29**, 1.7 g, 2.6 mmol), H-W-OCH₃.HCL (0.68 g, 2.7 mmol), HOBT (0.42 g, 3.1 mmol), TEA (0.8 ml, 5.8 mmol) EDCI (0.63 g, 3.3 mmol), y DMF (25 ml).

H-YfRW-OCH₃ (57)

El procedimiento para preparar el compuesto **38** es seguido y **57** es obtenido de **56** (2.1 g, 2.5 mmol) y una solución de anisol-TFA-DCM (1:8:9, 18 ml).

Bc-YfRW-OCH₃ (58)

El procedimiento para preparar el compuesto **28** es seguido para dar un producto crudo de acople de H-YfR(NO₂)W-OCH₃ (**57**, 1.21 g, 1.65 mmol), ácido butírico

El procedimiento para preparar el compuesto **28** es seguido, de una purificación por HPLC para dar **62** de **59** (0.26 g, 0.33 mmol), N-metiletanolamina (0.032 ml, 0.4 mmol), HOBT (0.053 g, 0.39 mmol), TEA (0.11 ml, 0.83 mmol), EDCI (0.076 g, 0.4 mmol), y DMF (10 ml).

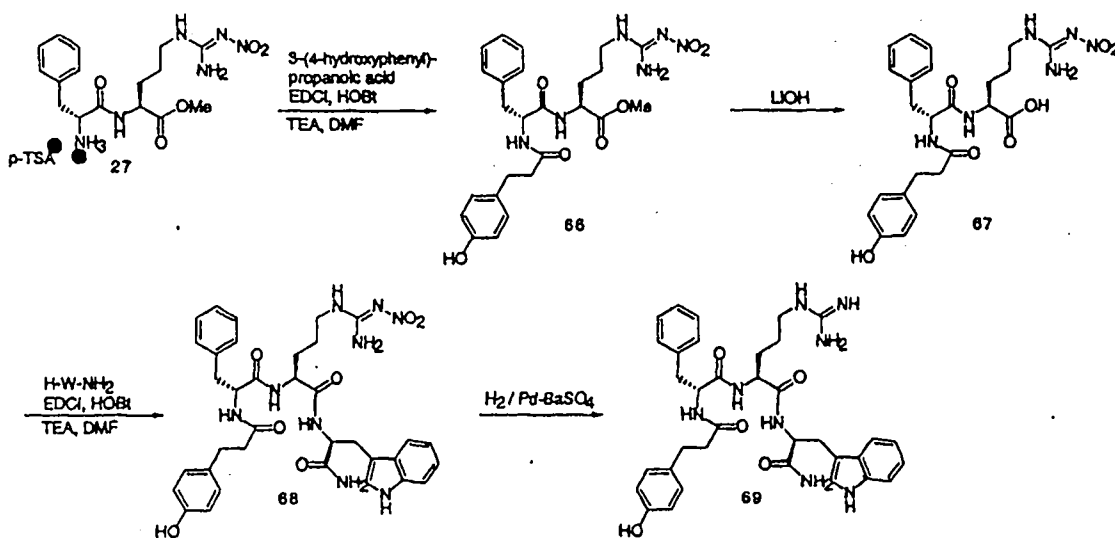
Bc-YfRW-N(CH₃)(CH₂)₂OH (**65**)

El procedimiento para preparar el compuesto **32** es seguido, y **65** es obtenido de **62** (0.16 g, 0.19 mmol), 5% Pd/BaSO₄ (0.19 g, no reducido) MeOH (10 ml), y TFA (0.1 ml).

Ejemplo 85

Síntesis de 3-(4-OHPh)propanoil-YfRW-NH₂ (**69**)

Este ejemplo es preparado de acuerdo al plan presentado en el Esquema VII:



Esquema VII

3-(4-OHPh)propanoil-fR(NO₂)-OCH₃ (**66**)

El procedimiento de preparación del compuesto **28** es usado, seguido por purificación con HPLC preparativo, para obtener **66** de **27** (1.5 g, 2.6 mmol) 3-(4-

hidroxifenil) ácido propanoico (0.48 g, 2.9 mmol), HOBt (0.43 g, 3.2 mmol), TEA (0.91 ml, 6.6 mmol), EDCI (0.63 g, 3.3 mmol) y DMF (28 ml).

3-(4-OHPh)propanoil-fR(NO₂)-OH (67)

El procedimiento de preparación del compuesto **29** es seguido para obtener **67** de **66** (0.33 g, 0.63 mmol), LiOH (0.029 g, 1.2 mmol), agua (0.4 ml) y MeOH (5 ml).

3-(4.OHPh)propanoil-fR(NO₂)W-NH₂ (68)

El procedimiento de preparación del compuesto **28** es usado, seguido por purificación por HPLC preparativo, para obtener **68** de **67** (0.32 g, 0.62 mmol), H-W-NH₂-HCl (0.16 g, 0.68 mmol), HOBt (0.1 g, 0.73 mmol), TEA (0.2 ml, 1.6 mmol), EDCI (0.14 g, 0.75 mmol), DMF (13 ml).

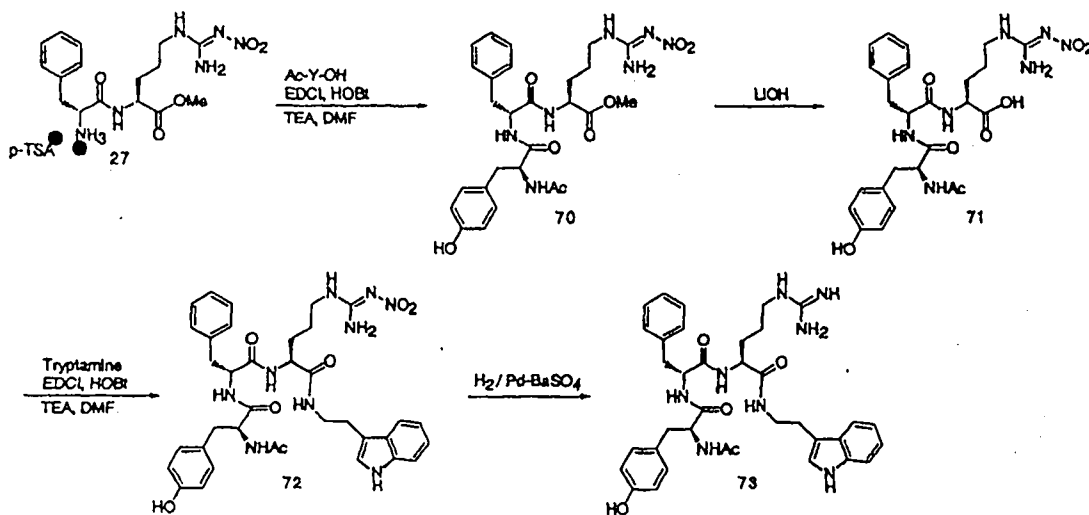
3-(4-OHPh) propanoil-fRW-NH₂ (69)

El procedimiento de preparación del compuesto **32** es seguido, y **69** se obtiene de **68** (0.14 g, 0.2 mmol), 5% Pd/BaSO₄ (0.12 g, no reducido), MeOH (9 ml), TFA (0.1 ml).

Ejemplo 86

Síntesis de Ac-YfR-triptamida (73)

Este ejemplo es preparado de acuerdo al plan presentado en el Esquema VIII:



Esquema VIII

Ac-YfR(NO₂)-OCH₃ (70)

El procedimiento para preparar el compuesto **28** es usado, seguido por la purificación por HPLC preparativo para obtener **70** de **27** (0.36 g, 0.63 mmol), Ac-Y-OH (0.14 g, 0.63 mmol), HOBt (0.1 g, 0.74 mmol), TEA (0.17 ml, 1.2 mmol), EDCI (0.14 g, 0.76 mmol), y DMF (12 ml).

Ac-YfR(NO₂)-OH (71)

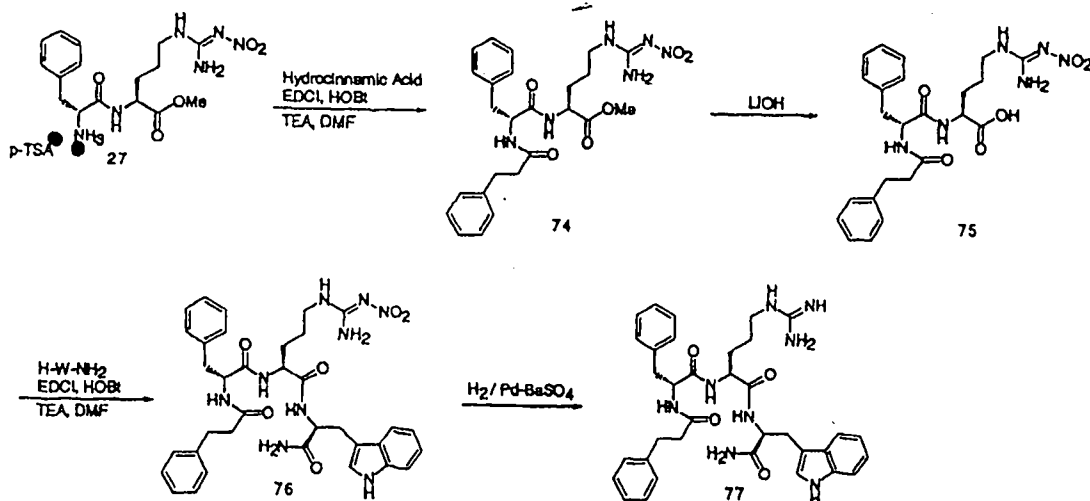
El procedimiento para preparar el compuesto **28** es seguido, con un paso de co-evaporación adicional de THF (5 ml), para obtener una mezcla de **71** y dos equivalentes de LiCl de **70** (0.08 g, 0.14 mmol), LiOH (0.007 g, 0.28 mmol), agua (0.2 ml), y MeOH (4 ml).

Ac-YfR-triptamida (73)

El procedimiento para preparar el compuesto **28** es seguido, para obtener un producto crudo de acople **72** de la mezcla de Ac-YfR(NO₂)-OH/2LiCl (**71**, 0.091 g, 0.136 mmol), triptamina (0.025 ml, 0.15 mmol), HOBt (0.021 g, 0.15 mmol), TEA (0.1 ml, 0.7 mmol), EDCI (0.03 g, 0.16 mmol), y DMF (6 ml). Este producto es hidrogenado usando el procedimiento para preparar el compuesto **32**, usado 5% Pd/BaSO₄ (0.2 g, no reducido) y MeOH (8 ml) para obtener **73** como un sólido.

Ejemplo 87Síntesis de Hidrocinamoil-fRW-NH₂ (77)

Este ejemplo es preparado de acuerdo al plan presentado en el Esquema IX :



Esquema IX

Ocinamoil-fR(NO₂)-OCH₃ (74)

El procedimiento de preparación del compuesto 28 es seguido para obtener 74 de 27 (0.25 g, 0.43 mmol), ácido hidrocínámico (0.068 g, 0.45 mmol), HOBt (0.068 g, 0.5 mmol), TEA (0.16 ml, 1.1 mmol), EDCI (0.097 g, 0.51 mmol), y DMF (20 ml).

Hidrocinaoíl-fW(NO₂)-OH (75)

El procedimiento de preparación del compuesto 29 es seguido para obtener 75 de 74 (0.22 g, 0.43 mmol), LiOH (0.014 g, 0.56 mmol), agua (0.3 ml) y MeOH (8 ml).

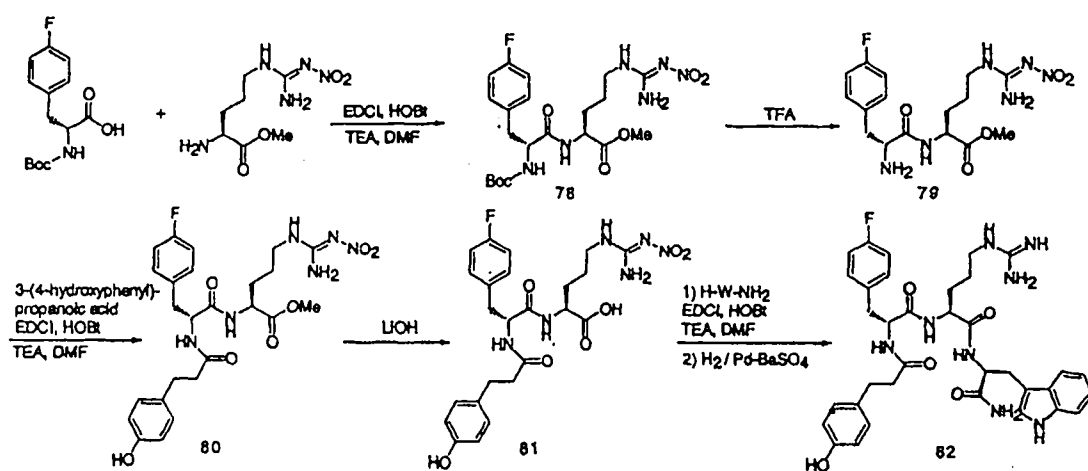
Hidrocinaoíl-fRW-NH₂ (77)

El procedimiento de preparación del compuesto 28 es seguido para obtener un producto de enlace crudo 76 de 75 (0.2 g, 0.4 mmol), H-W-NH₂.HCl (0.1g, 0.42 mmol), HOBt (0.068 g, 0.5 mmol), TEA (0.14 ml, 1 mmol), EDCI (0.1 g, 0.52 mmol), y DMF (12 ml). Este producto es hidrogenado usando el procedimiento de preparación del compuesto 32, usando 5% Pd/BaSO₄ (0.2 g, no reducido) y MeOH (10 ml) para obtener 77.

Ejemplo 88

Síntesis de 3-(4-OHPh)propanoil-(4-F-f)RW-NH₂ (82)

Este ejemplo es preparado de acuerdo al plan presentado en el Esquema X:



Esquema X

Boc-(4-F-f)R(NO₂)-OMe (78)

El procedimiento de preparación del compuesto 26 es seguido para obtener 78 de Boc-(4-F-f)-OH (1.5 g, 5.3 mmol), H-R(NO₂)-OMeHCl (1.46 g, 5.4 mmol), HOBT (0.87 g, 6.4 mmol), TEA (1.86 ml, 13.3 mmol), EDCI (1.33 g, 6.9 mmol), y DMF (35 ml).

H-(4-F.f)R(NO₂)-OMe (79)

TFA (4 ml) se adiciona a una solución de (78, 2.48 g, 5 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. La mezcla es agitada con hielo de enfriamiento durante 30 min., y luego es agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente es removido, el residuo es co-evaporado con eter (2x30 ml), y el residuo resultante es secado al vacío para obtener 79 como un sólido.

3-(4-OHPh)propanoil-(4-F-f)R(NO₂)-OMe (80)

El procedimiento de preparación del compuesto 26 es seguido para obtener 80 de 79 (2 g, 5 mmol), ácido 3-(4-hidroxifenil) propanoico (0.92 g, 5.5 mmol), HOBT (0.8 g, 5.9 mmol), TEA (1.7 ml, 12.6 mmol), EDCI (1.15 g, 6 mmol), y DMF (25 ml).

3-(4-OHPh)propanoil-(4-F-f)R(NO₂)-OH (81)

El procedimiento de preparación del compuesto **29** es seguido para obtener **81** de **80** (0.75 g, 1.4 mmol), LiOH (0.065 g, 2.7 mmol), agua (0.4 ml), y MeOH (8 ml).

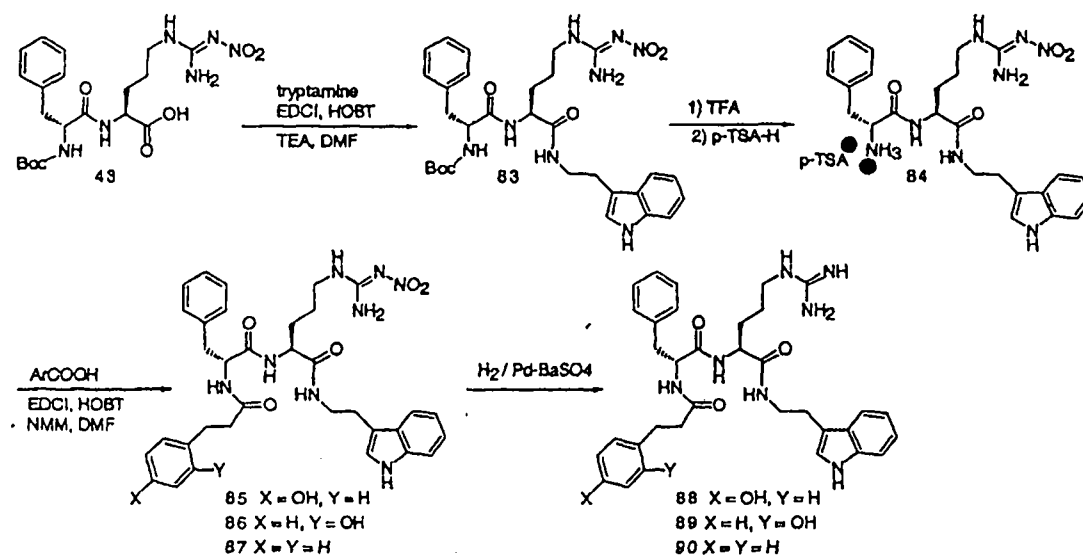
3-(4-OHPh)propanoil-(4-F-f)R(NO₂)W-NH₂ (82)

El procedimiento de preparación del compuesto **30** es usado, seguido por purificación por HPLC preparativo, para obtener un producto de enlace de **81** (0.4 g, 0.75 mmol), H-W-NH₂HCl (0.2 g, 0.82 mmol), HOBT (0.12 g, 0.9 mmol), TEA (0.26 ml, 1.9 mmol), EDCI (0.17 g, 0.9 mmol), y DMF (20 ml). Este producto es hidrogenado utilizando el procedimiento de preparación del compuesto **32**, usando 5% Pd/BaSO₄ (0.25 g, no reducido) y MeOH (15 ml) para obtener **82**.

Ejemplo 89-91

Síntesis de 3-(4-OHPh)propanoil-fR-triptamida (**88**), 3-(2-OHPh)propanoil -fR-triptamida (**89**) y hidrocinaoil-fR-triptamida (**90**)

Estos ejemplos son preparados de acuerdo al plan presentado en el Esquema XI:



Esquema XI

Boc-fR(NO₂)-triptamida (83)

Boc-fR(NO₂)-OH (43, 507.9 mg, 1.09 mmol), triptamina (172.9 mg, 1.08 mmol) HOBt (163.3 g, 1.08 mmol), TEA (0.16 ml, 0.12 mmol), y DMF (6 ml, anhidro) son combinados y enfriados a 0 °C. y EDCI (226.9 mg, 1.18 mmol) es adicionado con agitación. Después de agitar a 0 °C por 45 min. El baño de hielo es removido y la mezcla es calentada y agitada a temperatura ambiente por 14.5 h. La mezcla es diluida con EtOAc (20 ml), y lavada con 2 N HCl (3x5 ml), la capa ácida acuosa es extraída con EtOAc (1x10 ml), y las capas combinadas EtOAc son lavadas con NaHCO₃ 1 M(3x5 ml) y salmuera (10 ml). El extracto orgánico es luego secado con Na₂SO₄ anhidro, el secante es removido por filtración, y el filtrado es concentrado por evaporación rotativa. Este sólido es secado al vacío para obtener 83.

p-TSA.H-fR(NO₂)-triptamida (84)

TFA (3 ml) se adiciona a una solución de Boc-fR(NO₂)-triptamida (83, 0.58 g, 0.95 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min., la mezcla de la reacción es agitada a temperatura ambiente por 1.25 h. Ácido monohidrato *p*-toluensulfónico (176.2 mg, 0.93 mmol) es adicionado y los volátiles son removidos por evaporación rotativa para dejar un aceite café. El aceite es titulado con eter (10 ml) y el residuo es secado al vacío para obtener 84.

3-(4-OHPh)propanoil-fR(NO₂)-triptamida (85)

p-TSA . H-fR(NO₂)-triptamida (**84**, 149.9 mg, 220 μmmol), 3-(4-hidroxifenil) àcido propanoico (39.6 mg, 238 μmol), HOBt (33.7 mg, 233 μmol), NMM (0.37 ml, 337 μmol) y DMF (1.5 ml, anhidro) son combinados y enfriados a 0 °C y EDCI (44.6 mg, 233 μmol) es adicionado con agitaciòn. Después de agitar a 0 °C durante 1.3 h el baño de hielo es removido y la mezcla es calentada y agitada a temperatura ambiente por 100 h. La mezcla es diluida con EtOAc (20 ml) y lavada con HCl 2 N (3x5 ml) acuoso, la capa de àcido acuosa es extraida con EtOAc (1x10 ml), y las capas combianadas de EtOAc son lavadas con NaHCO₃ (3x5 ml) 1 M y soluciòn salina (10 ml). El extracto orgànico es luego secado con Na₂ SO₄ anhidro, el secante es removido por filtraciòn, y el filtrado es concentrado por evaporaciòn rotativa para obtener **85**.

3-(2-OHPh)propanoil-fR(NO₂)-triptamida (**86**)

El procedimiento utilizado en preparar el compuesto **85** es seguido, para dar el producto crudo de acople de **84** (151.7 mg, 223 μmmol), 3-(2- hidroxifenil) àcido propanoico (39.2 mg, 236 μmol), HOBt (35.3 mg, 231 μmol), NMM (0.40 ml, 364 mmol), EDCI (45.0 mg, 235 μmol), y DMF (1.5 ml, anhidro). El material es aún más purificado por HPLC preparativo (C₄) para obtener **86**.

Hidrocinamoil-fR(NO₂)-triptamida (**87**)

El procedimiento utilizado en preparar el compuesto **85** es seguido, para obtener **87** de **84** (150.6 mg, 221 μmmol), àcido hidrocinàmico (35.6 mg, 237 μmol), HOBt (34.4 mg, 225 μmol), NMM (0.37 ml, 337 μmol), EDCI (45.1 mg, 235 μmol), y DMF (1.5 ml, anhidro).

3-(4-OHPh)propanoil-fR-triptamida (**88**)

El procedimiento usado en preparar el compuesto 32 es seguido, para dar 88 de 95 mg (145 μ mol) de 85 y 5% Pd-BaSO₄ (68 mg, no reducido).

3-(2-OHPh)propanoil-fR-triptamida (89)

El procedimiento utilizado en preparar el compuesto 32 es seguido, excepto que el producto es liofilizado de acetonitrilo-agua en vez de ser purificado por HPLC para obtener 89 de 33.7 mg (51 μ mol) de 86 y 5% Pd-BaSO₄ (31 mg, no reducido).

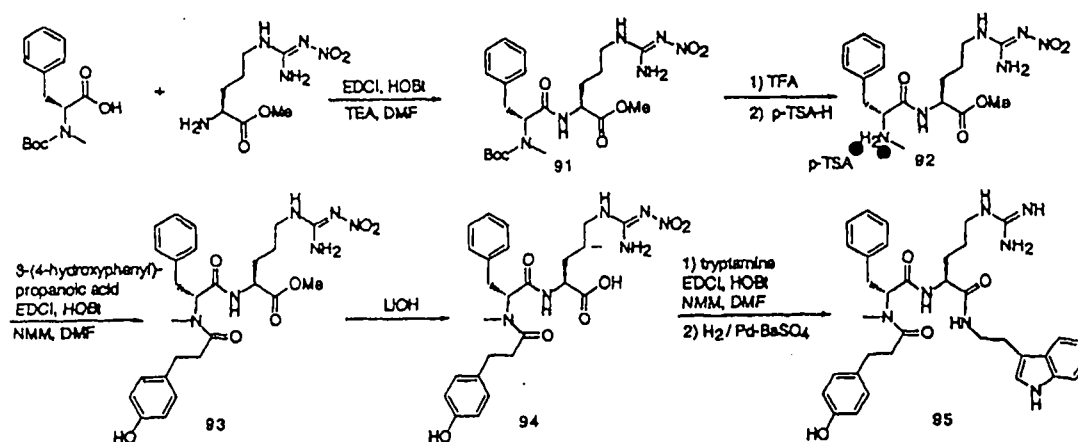
Hidrocinaoil-fR-triptamida (90)

El procedimiento utilizado en preparar el compuesto 32 es seguido, para obtener 90 de 106 mg (165 μ mol) de 87 y 5% Pd-BaSO₄ (63 mg, no reducido).

Ejemplo 92

Síntesis de 3-(4-OHPh)propanoil-Me-fR-triptamida (95)

Este ejemplo es preparado de acuerdo al plan presentado en el Esquema XII:



Esquema XII

Boc-Me-fR(NO₂)-OMe (91)

Boc-Me-f-OH (1.008 g, 3.6 mmol), H-R(NO₂)-OMe · HCl (0.9659 g, 3.6 mmol), HOBT (0.5515 g, 3.6 mmol), TEA (0.525 ml, 3.8 mmol) y DMF (20 ml, anhidro) son combinados y enfriados a 0 °C y EDCI (0.7211 g, 3.8 mmol) es adicionado con agitación. Después de agitar a 0 °C por 1 h el baño de hielo es removido y la

mezcla es calentada y agitada a temperatura ambiente por 23 h. La mezcla es diluida con EtOAc (20 ml) y lavada con HCl 2 N (3x8 ml) acuoso, la capa àcida acuosa es extraida con EtOAc (1x10 ml) y las capas combinadas de EtOAc son lavadas con NaHCO₃ 1 M (3x8 ml) y salmuera (10 ml). El extracto orgànico es luego secado con Na₂SO₄ anhidro, el secante es removido por filtraciòn, y el filtrado es concentrado por evaporaciòn rotativa para obtener **91**.

p-TSA . H-Me-fR(NO₂)-OMe (**92**)

El procedimiento para hacer el compuesto **84** es seguido, para obtener **92** como una sal hidratada de *p*-TSA de **91** (0.4989 g, 1.0 mmol).

3-(4-OHPh)propanoil-Me-fR(NO₂)-OMe (**93**)

p-TSA . H-Me-fR(NO₂)-OMe (**92**, 282.8 mg, 500 µmmol), 3-(4-hidroxifenil) àcido propanoico (85.7 mg, 516 µmol), HOBT (77.4 mg, 505 µmol), NMM (0.60 ml, 546 µmol) y DMF (3 ml, anhidro) son combinados y enfriados a 0 °C y EDCI (101.9 mg, 532 µmol) es adicionado con agitaciòn. Despuès de agitar a 0 °C por 1.3 h el baño de hielo es removido y la mezcla es calentada y agitada a temperatura ambiente por 24 h. Màs EDCI (41.2 mg, 215 µmol) es adicionada, la mezcla es agitada a temperatura ambiente por 64 h, EDCI (29.9 mg, 156 µmol) es de nuevo adicionado junto con màs NMM (0.60 ml, 546 µmol), y la mezcla es calentada a 50 °C por 8 h. La mezcla es luego dejada a temperatura ambiente por 21 d y se trabaja como se describe en el procedimiento de preparar el compuesto **91** para obtener **93**.

3-(4-OHPh)propanoil- Me-fR(NO₂)-OH (**94**)

Una mezcla de 3-(4-OHPh)propanoil-Me-fR(NO₂)-OMe (**93**, 96.3 mg, 177 µmol), monohidrato LiOH (21.3 mg, 508 µmol) en THF-MeOH-agua (6 ml, 4:1:1) es

agitado a temperatura ambiente por 1 h. KHSO_4 acuoso al 6 % (1.3 ml) es adicionado y los volatiles son removidos por evaporaciòn rotativa. Agua (1.4 ml) es adicionada al residuo húmedo, el pH es ajustado a aproximadamente 2 con algunas gotas más de KHSO_4 acuoso al 6%, y la mezcla acuosa es extraida con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas, son lavadas con agua y salmuera y son secadas sobre Na_2SO_4 anhidro. El secante gastado es removido por filtraciòn y el filtrado es concentrado por evaporaciòn rotativa para obtener 94.

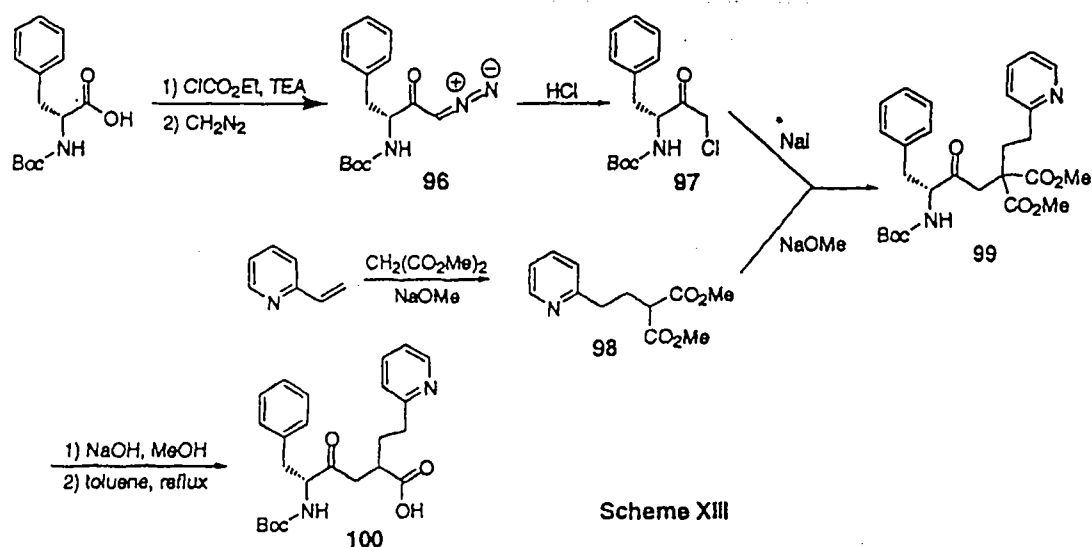
3-(4-OHPh)propanoil-Me-fR-Triptamida (95)

3-(4-OHPh)propanoil-Me-fR(NO_2)-OH (94, 77.0 mg, 146 μmol), triptamina (23.9 mg, 149 μmol), HOBt (25.1 mg, 164 μmol), NMM (0.17 ml, 155 μmol) y DMF (5ml, anhidro) son combinados y enfriados a 0 °C y EDCI (32.4 mg, 169 mmol) es adicionado con agitaciòn. Después de agitar a 0 °C por 1.5 h el baño de hielo es removido y la mezcla es calentada y agitada a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla es trabajada como en el procedimiento para preparar el compuesto 85 para dar un producto de acople crudo que es purificado por HPLC(C_4) preparativo. El producto purificado es luego disuelto en 10 % de ácido acético-MeOH (20 ml) y es hidrogenado bajo 40 psi de H_2 a temperatura ambiente durante 15 h usando 5% Pd- BaSO_4 (31.3 mg, no reducido) como catalizador. El catalizador es removido por filtraciòn a través de Celita, los volatiles son removidos al vacío, el residuo es redissuelto en 10% de acetonitrilo-agua (15 ml), y la mezcla es congelada y liofilizada para obtener 95.

Ejemplo 93

Síntesis de 5-(2-Acetilamino-3-(4-cloro-fenil)-propionilamino)-4-oxo-6-fenil-2-(2-piridin-2-yl-etil)-ácido hexanoico (1-carbamoil-2-(1H-indol-3-yl)etil)-amida (103)

Este ejemplo es preparado de acuerdo a los planes presentados en los Esquemas XIII y XIV:



Esquema XIII

(R)-

(R)-3-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-diazo-4-phenylbutan-2-ona (96)

A una solución de Boc-f-OH (5.30 g, 20 mmol) en THF seco (100 ml) son adicionados TEA (2.02 g, 20 mmol) y etilcloroformato (2.16 g, 20 mmol) a -15°C bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada a -15°C por 30 min. y luego es calentada a 0°C . Una solución de diazometano en eter (100 ml, preparado de $\text{Me}(\text{NO})\text{NCONH}_2$ (4.0 g, 40 mmol) y KOH acuoso al 50% (20 ml)) es adicionada. La mezcla es calentada y agitada a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla es calentada y agitada a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla es lavada con NaHCO_3 saturado acuoso (30 ml), cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml), y solución salina (2 x 30 ml). La capa orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y concentrada por evaporación rotativa. El residuo es cristalizado de hexanos-EtOAc a 5°C para dar el producto deseado. El licor madre es concentrado y purificado por cromatografía (hexanos-EtOAc, 80:20) para obtener producto adicional deseado.

(R)-3-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-cloro-4-phenylbutan-2-ona (97)

A una solución de diazocetona (**96**, 115 mg, 0.4 mmol) en éter (3 ml) se adiciona HCl 4N/1,4-dioxano (0.11 ml, 0.44 mmol, preparados diluyendo HCl concentrado con 1,4-dioxano) a gotas, a 0 °C. La mezcla resultante es agitada a 0 °C por 30 min. Algunas gotas de TEA son adicionadas para neutralizar la solución y la mezcla es diluida con EtOAc (20 ml), lavados con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), y solución salina (3 x 10 ml). La capa orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y los solventes son evaporados. El residuo es purificado con cromatografía (hexanos-EtOAc, 90:10) para obtener 108 mg (92%) de un sólido incoloro: m.p:101-102 °C;

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ

1.43(s, 9H), 3.03, 3.10 (ABX, J_{AB}=13.8 Hz, J_{AX}=7.1 Hz, J_{BX}=6.8 Hz, 2H), 4.00, 4.19 (AB, J_{AB}=16.2 Hz, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.04 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18-7.37 (m, 5H).

Metil 2-metoxycarbonil-4-(2'-piridinil)butanoato (**98**)

A NaOMe recientemente preparado (de 2.3 g (0.1 mol) de sodio en MeOH (25 ml) se adiciona dimetil malonato (32 g, 0.24 mmol). Una solución de 2-vinilpiridina (10.5 g, 0.1 mol) en MeOH (15 ml) se adiciona en forma de gotas durante 40 min a la solución NaOMe en reflujo. La mezcla resultante es calentada a reflujo durante 2.5 h. MeOH es removido bajo presión reducida, el residuo es tratado con HCl 2N (150 ml), luego es extraído con éter (2 x 60 ml) para remover el exceso de dimetil malonato. La fase acuosa se hace básica con NaOH 2N y extraída con éter (3 x 100 ml). Las fase orgánicas combinadas son lavadas con solución salina (3 x 60 ml) y secadas sobre Na₂SO₄. El filtrado es concentrado bajo presión reducida, luego gran parte del exceso de 2-vinilpiridina es removida al vacío. El residuo es purificado por cromatografía (hexanos- EtOAc, 60:40 a 50:50 a 30:70) para dar el producto deseado.

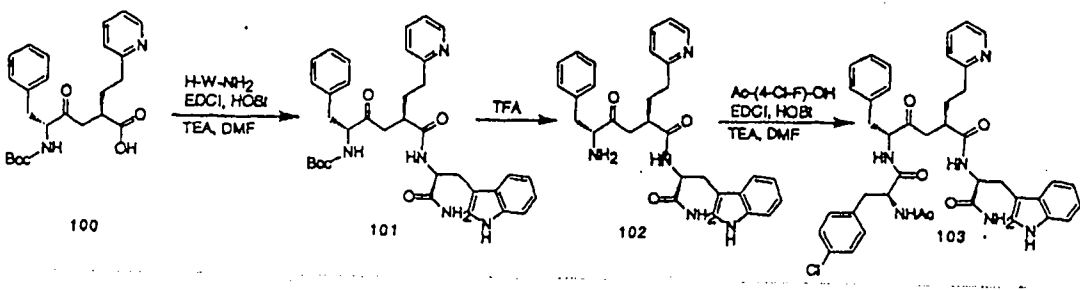
Metil (R)-5-(tert-Butoxicarbonilamino)-2-metoxicarbonil-6-fenil-2-(2'-(2"-piridinil)etil-4-oxohexanoato (99)

A una solució de α -clorocetona (**97**, 150 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3.0 ml) se adiciona NaI (75 mg, 0.5 mmol) y la mezcla es agitada bajo atmosfera de argón durante 15 min (Mezcla A). A una solució de diester (**98**, 142 mg, 0.6 mmol) en 1,2-dimetoxietano seco (3.0 ml) se adiciona en NaOMe recientemente preparado (32 mg, 0.6 mmol) y la mezcla es agitada bajo atmosfera de argón durante 15 min (Mezcla B). La Mezcla B es adicionada a la mezcla A y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla es diluida con EtOAc (30 ml) y lavada con solución salina (2 x 10 ml). La capa orgánica es secada sobre Na₂SO₄, los solventes son removidos por evaporación rotativa, y el residuo es purificado por cromatografía (hexanos-PrOH, 80:20) para obtener **99**.

(2RS, 5R)-5-(tert-Butoxicarbonilamino)-6-fenil-2-(2'-(2"-piridinil)etil)-4-ácido oxohexanoico (100)

A una solució de di-ester (**99**, 165 mg) en MeOH (10 ml) se adiciona NaOH 5N (1.0 ml) y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla es concentrada por evaporación rotativa y el residuo es disuelto en agua (10 ml) y acidificado con HCl 3N hasta un pH = 3. La mezcla es extraída con DCM (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina (10 ml) y secadas sobre Na₂SO₄. Los solventes son removidos por evaporación rotativa para obtener un di-ácido. El di-ácido crudo es suspendido en tolueno (10 ml) y la mezcla es calentada a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 3 horas. El solvente es evaporado y el residuo es purificado por Cromatografía (DCM-Me-

OH, 98:2 a 95:5), para obtener una mezcla de dos diastereoisómeros, que son dividibles por HPLC preparativo.



(1-Benzil-4-(1-carbamoil-2-(1H-indol-3-yl)-etilcarbamoil)-2-oxo-6-piridin-2-yl-hexil)-ácido carbámico-ter-butil ester (101)

Acido 100 (44 mg, 0.1 mmol), H-W-NH₂.HCl (26 mg, 0.11 mmol), HOBT)16 mg, 0.12 mmol), TEA (24 mg, 0.24 mmol), EDCI (24 mg, 0.12 mmol) y DMF (1 ml, anhidro) son combinados. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante la noche, luego agregada en agua (10 ml), y extraída con EtOAc (4 x 9 ml).El extracto combinado es lavado con HCl 1 N (2 x 8 ml), NaHCO₃ saturado (1 x8 ml), solución salina (8 ml), y luego secada con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado es concentrado por evaporación rotativa para obtener 101.

5-Amino-4-oxo-6-fenil-2-(2-piridina-2-yl-etil) ácido hexanoíco (1-carbamoil-2-(1H-indol-3-yl) etil-amida (102)

El Péptido 101 (97 mg, 0.16 mmol), es mezclado con una solución (1 ml) de anisol-TFA-DCM (1:8:9). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción del solvente, el residuo resultante es co-evaporado con eter (2 x 8 ml) , para obtener 0.81 g (99 %) de 102.

Ac-(4-Cl-F)-OH

Una mezcla de Boc-(4-Cl-F)-OH (54 mg, 0.18 mmol), DCM (0.5 ml), y TFA (0.5 ml, es agitada a temperature ambiente durante 2h. Después de la remoción del

solvente, el residuo resultante es mezclado con DCM (1 ml), anhídrido acético (17 mg, 0.2 mmol), y TEA (40 mg, 0.4 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante la noche, luego concentrada por evaporación rotativa para obtener Ac-(4-Cl-F)-OH.

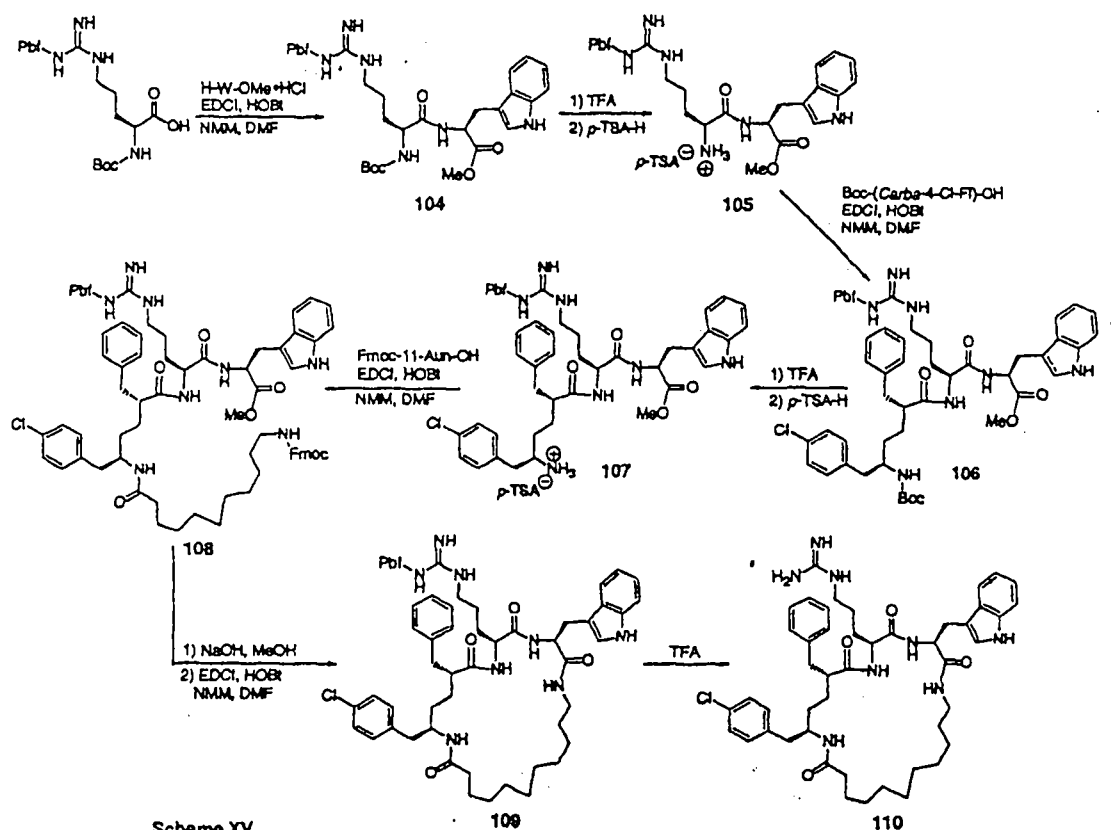
5-(2-Acetilamino-3-(4-cloro-fenil).propionilamino)-4-oxo-6-fenil-2-(2-piridina-2-yl-etil)-ácido hexanoico (1-carbamoyl-2-(1H-indol-3-yl)etil)-amida (103)

EDCI (36 mg, 0.19 ml), es adicionado a una mezcla de péptido 102 (81 mg, 16 mmol), Ac-(4-Cl-F)-OH (41 mg, 0.17 mmol), HOBt (24 mg, 0.18 mmol), TEA (35 mg, 0.35 mmol), y DMF (2 ml, anhidro) a 0 °C. La mezcla de la reacción es agitada a temperatura ambiente durante la noche y luego trabajada como en el procedimiento para producir el compuesto 101. El producto crudo es purificado por HPLC preparativo para obtener 103.

Ejemplo 94

Síntesis de N-(3-(9-Benzil-12-(4-clorobenzil)-3-(1 H-indol-3ylmetil-2,5,8,14-tetraoxo-1,4,7,13-tetraaza-ciclotetracos-6-yl)-propil)-guanidina (110)

Este ejemplo es preparado, de acuerdo al plan presentado en el Esquema XV



Boc-R(Pbf)W-Ome (104)

NMM (0.48 ml, 4.4 mmol), es adicionado a una mezcla de Boc-R(Pbf)-OH (1.053 g, 2.0 mmol), H-W-O Me.HCl (0.509 g, 2.0 mmol), HOBT (0.270 g, 2.0 mmol), EDCI (0.422g, 2.2 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante es agitada a 0 °C por 1 h, y luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de la reacción es diluida con EtOAc (100 ml), y es lavada sucesivamente con agua (2 x 10 ml), HCl 1N (2 x 10 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml), y solución salina (2 x 10 ml). La capa orgánica es secada sobre MgSO₄, el secante es removido por filtración, y el filtrado concentrado por evaporación rotativa para obtener 1.454 (100 %) de **104** crudo.

p-TSA.H-R(Pbf)W-O Me (105)

Una solución de **104** (1.454 g, 2.0 mmol) en una mezcla de TFA-DCM-agua (10:40:0.5, 20 ml) y DCM (20 ml) es agitada a temperatura ambiente por 6 h. Monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (0.380 g, 2.0 mmol) es adicionado y la mezcla agitada por 10 min a temperatura ambiente. El solvente es removido por

evaporación rotativa y el residuo es titulado con eter-hexano (1:1, 100 ml), para obtener 1.598 g (99.9 %) de crudo **105**.

Boc-(carba-4-Cl-Ff)-R(Pbf)W-O Me (**106**)

EDCI (105.5 mg, 0.55 mmol) y NMM (0.12 ml, 1.1 mmol) son adicionados a una mezcla bien agitada de **5** (216 mg, 0.5 mmol), **105** (399.5 mg, 0.5 mmol), y HOBt (67.6 mg, 0.5 mmol) en DMF (9 ml) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada a 0 °C por 1 h y luego a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla es trabajada como en el procedimiento para preparar el compuesto **104**, para obtener 508 mg (98 %) de **106**.

p-TSA.H-(carba-4 Cl-Ff)-R(Pbf)W-O Me (**107**)

Una solución de **106** (508 mg, 488 micromol) en TFA-DCM- agua (10:90:0.5, 15 ml), es agitada a temperatura ambiente durante 17 h. Análisis por HPLC indica que la reacción aún no está completa entonces, se adiciona más TFA-DCM-agua (10:90:0.5, 10 ml) y agua (1 ml), y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente por 7 d. Monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (92.8 mg, 488 µmol) es adicionado, y la mezcla agitada durante 10 min a temperatura ambiente. El solvente es removido por evaporación rotativa, y el residuo titulado con éter (25 ml) para obtener **107** crudo.

Fmoc-11-Aun-(carba-4 Cl-Ff)-R(Pbf)W-O Me (**108**)

El procedimiento de obtener el compuesto **104** es seguido, y **108** crudo es obtenido de Fmoc-11-Aun-OH (207 mg, 488 µmol), **107** (543 mg, 488 µmol), HOBt (66.0 mg, 488 µmol), EDCI (103.0 mg, 537 µmol), y NMM (0.118 ml, 1.07 mmol).

(11-Aun-(carba-4 Cl-Ff)-R(Pbf)W) (**109**)

NaOH 1N (2.2 ml, 2.2 mmol) es adicionado a una solución de **108** (520 mg, 387 μ mol) en THF-MeOH (1:1) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla es acidificada con HCl 1N hasta un pH de aprox. 3, y es dividido entre EtOAc (100 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa es extraída adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml) y la fase orgánica combinada, es lavada con solución salina (20 ml) y secada sobre MgSO₄. El secante es removido por filtración, el filtrado concentrado por evaporación rotativa, y el residuo titulado con eter (20 ml), al aminoácido crudo que va a ser ciclizado. NMM (47 micl, 460 μ mol) es adicionado a una mezcla de este aminoácido crudo (430 mg, 387 μ mol) HOBT (53 mg, 387 μ mol), y EDCI (82.5 mg, 430 μ mol), y DMF a 0 °C. La mezcla resultante es agitada a 0 °C durante 1 h, y luego a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla es trabajada como en el procedimiento para preparar el compuesto **104** y purificado por HPLC preparativo para obtener **109**.

(11-Aun-(carba-4-Cl-Ff)-RW) (110)

Una mezcla de **109** (42 mg, 39 μ mol) en TFA-DCM-agua (10:10:0.5, 5 m) es agitada a temperatura ambiente durante 20 h, los volátiles son removidos por evaporación rotativa, y el residuo es purificado por HPLC preparativo. Las fracciones que contienen el producto son combinadas, congeladas y liofilizadas para obtener **110** como una sal de TFA.

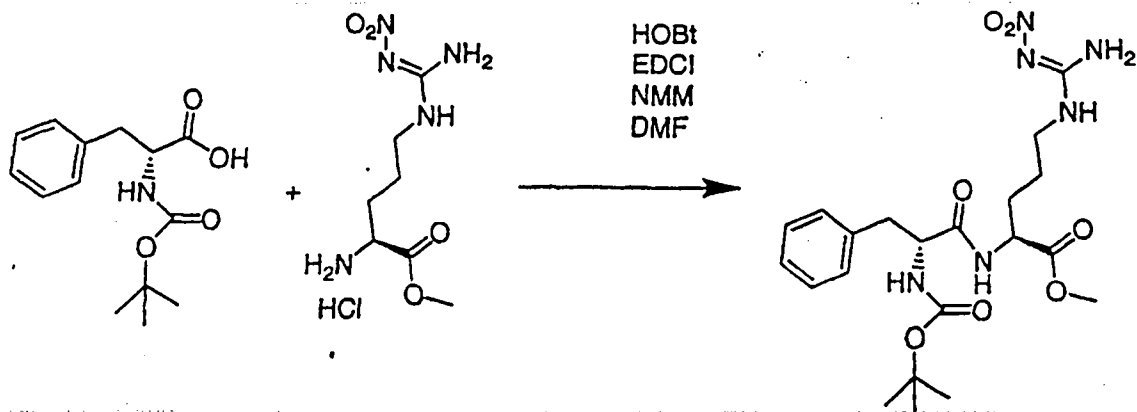
Ejemplos 95-99

Procedimiento de Acople (CP) para formación de enlace péptido en solución:

Un componente amina (1 equivalente), un componente ácido (1 equivalente), y HOBt (2 equivalentes) son disueltos en DMF (2ml/mmol de sustrato). La solución es tratada con N-metilmorfolina (3-4 equivalentes), EDCI (1.2 equivalentes) y mezclado a temperatura ambiente hasta que la formación del producto se complete (usualmente 1-5 h). El producto se precipita con la adición de agua (6 - 10 ml/ mlDMF) a la mezcla de la reacción y es separada del líquido por filtración ó decantación.

A. Síntesis del dipéptido principal Boc-Dphe-Arg(NO₂)OH(A-2)

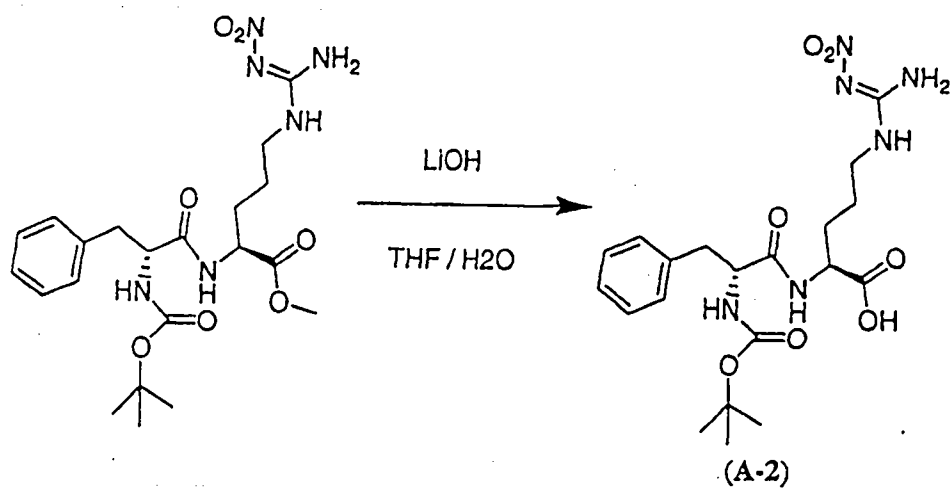
A-1. Boc-Dphe-Arg(NO₂)O Me



Reactante/Reactivo	PM	Moles :	Cantidad	Unidades
Boc-D-Phe	265.31	0.05	13.26	g
DMF			50	ml
EDCI	191.17	0.06	11.5	g
H-Arg(O Me) HCl	269.69	0.05	13.48	g
HOBt	135.13	0.10	13.5	g
NMM	101.14	0.15	16.5	ml

El procedimiento de acople (CP) para la formación de enlace péptido en solución es usada.

A-2. Boc.Dphe-Arg(NO₂)OH

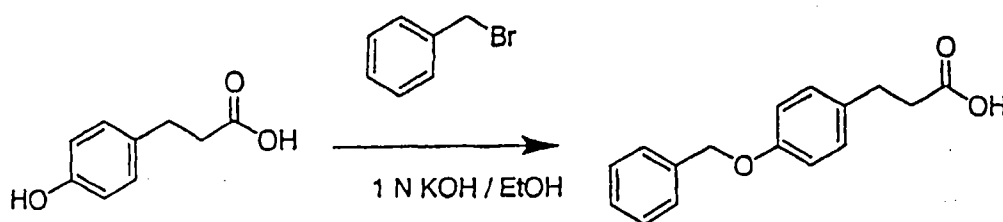


Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad	Unidades
Boc-Dphe-Arg(NO ₂)Ome	480.23	0.01	4.8	G
LiOH	23.95	0.023	0.5	G
THF			20	MI
Agua			10	ml

Una solución de Boc-Dphe-Arg(NO₂)O Me en THF es enfriada en un baño de hielo y tratado a 0 °C con solución acuosa de LiOH. La mezcla de la reacción es agitada en el baño de hielo durante 4 hrs. Los solventes son evaporados a volúmen residual pequeño, que es tratado con HCL 1N (aprox. 25 ml) a un pH 2-3. El producto es extraído con etil acetato, lavado con agua/ solución salina, secado con sulfato de magnesio anhidro; el solvente es evaporado hasta sequedad para obtener el compuesto titulado.

B. Síntesis de grupos amino terminal

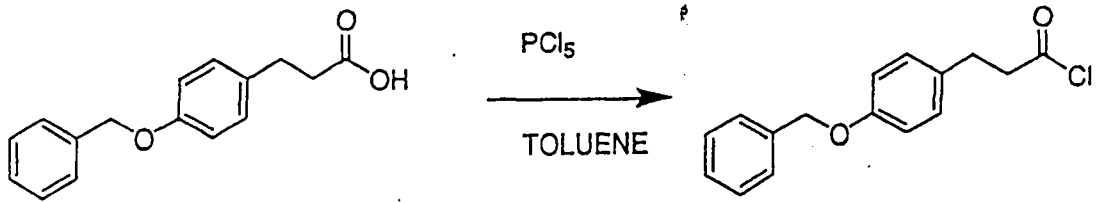
B-1. Acido 3-(4-Benziloxi-fenil) propiónico



Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
Ácido p-hidroxipropiónico	166.17	0.0468	7.78	g
Benzyl bromuro	171.03	0.048	8.17	g
NaOH 1N			100	ml
EtOH			150	ml

El procedimiento descrito en JACSS 1955, 77 , p 4887 - 4892 es usado. El producto precipita cuando la mezcla de la reacción es acidificada a pH 2 - 3.

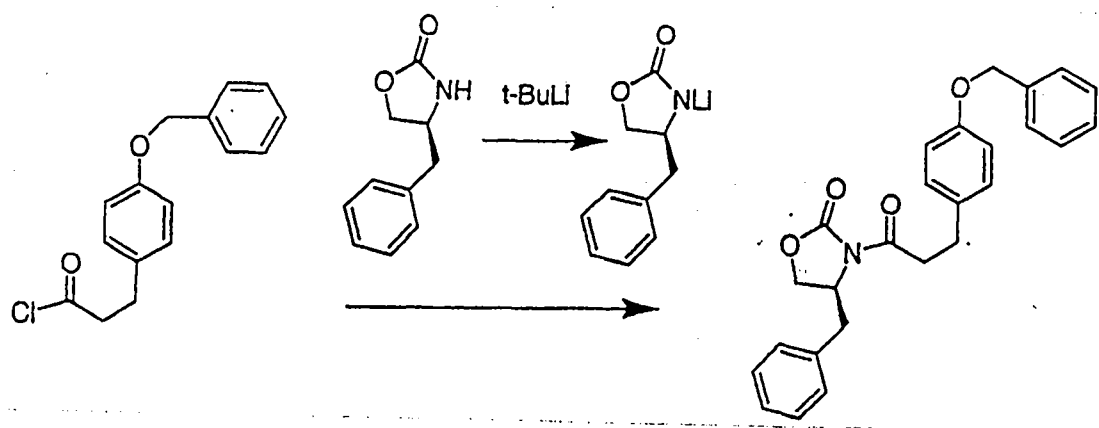
B-2. Cloruro 3-(4-Benziloxi-fenil)propionil



Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
Acido3-(4-Benziloxifenil) propiónico	256.11	0.038	9.73	g
PCl5, 95 %	208.24	0.0418	9.15	g
Toluene			400	ml

PCl₅ sólido, es adicionado a una solución de ácido 3-(4-benziloxi-fenil-) propiónico en tolueno durante un periodo de 1 h. La mezcla de la reacción es agitada a temperatura ambiente durante 3 h , y el solvente es evaporado. El residuo es mezclado con hexanos durante la noche, produciendo material cristalino, que es filtrado y secado al vacio.

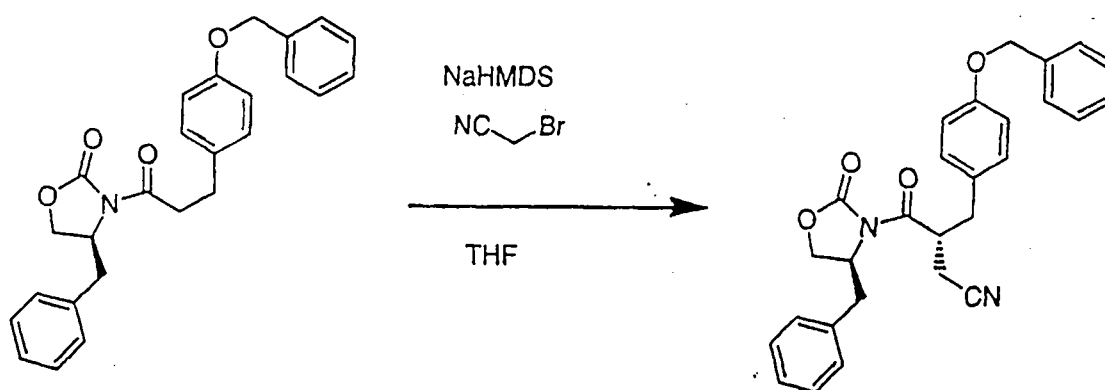
B-3. 4-(S)-Benzil-3-(3-(4-benziloxi-fenil)-propionil)-oxazolidina-2-ona



Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad	Unidades
Benziloxifenilpropanoil cloruro	274.74	0.005	1.37	g
(S)-(-)-4-benziloxiazolidinona	177.2	0.005	0.89	g
Ter-BuLi, I 1.7 en pentano		0.0051	3	ml
THF, seco			6	ml
THF, seco			6	ml

El procedimiento descrito en Tetrahedro 52(43),1996, p13733-13738 es usado. Sal Li-(S)-(-)-benziloxazolidinona es preparada a -65°C a -72°C . Una solución de cloruro de decanoil en THF es enfriada a -72°C y tratada con solución de Li- (S)-(-)-benziloxazolidinona a esta temperatura. La mezcla de la reacción es agitada a -70°C - -75°C durante 1h, y durante la noche a temperatura ambiente, tratada con solución de NH_4Cl y extraída con etil acetato. La capa orgánica es lavada con agua/solución salina, secada co MgSO_4 , y evaporada. El residuo es separado en una columna de sílica, usando solución hexano/ etil acetato 7/3, para obtener el compuesto titulado.

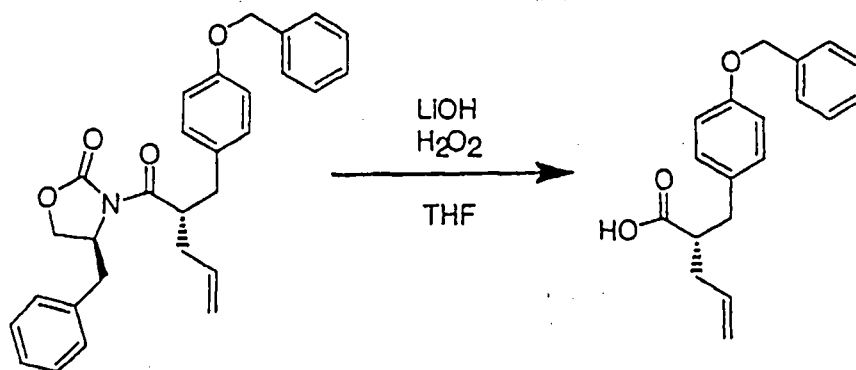
B-4. 4-(S)-Benzil-3-(2-(4-benziloxi-benzil)-penta-4-enoil)-oxazolidina-2-ona



Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
4-(S)-Benzil-3-(3-(benziloxy-fenil)-propionil)-oxazolidina-2-ona	415.48	0.003	1.24	g
Alil bromuro, d=1.398	120.98	0.006	0.52	ml
THF			30	ml
NaHMDS, 0.6 M en THF		0.003	5	ml

NaHMDS es adicionado a una solución de THF de 4-(S)-Benzil-3-(3-(benziloxy-fenil)-propionil)-oxazolidina-2-ona a -70 °C - -75 °C, durante 15 min. La mezcla es agitada durante 1 h y tratada con alil bromuro a -70 °C. Se continúa con la agitación a esta temperatura durante 1 h. Se permite que la mezcla de la reacción alcance 0 °C en 3 h y apagada con NH₄Cl 10 %. El producto es extraído con etil acetato, lavado con agua/solución salina y secado con sulfato de magnesio anhidro. El solvente es evaporado y el producto crudo es purificado en una columna de silica usando hexano 4/ etil acetato 1 para obtener el compuesto titulado.

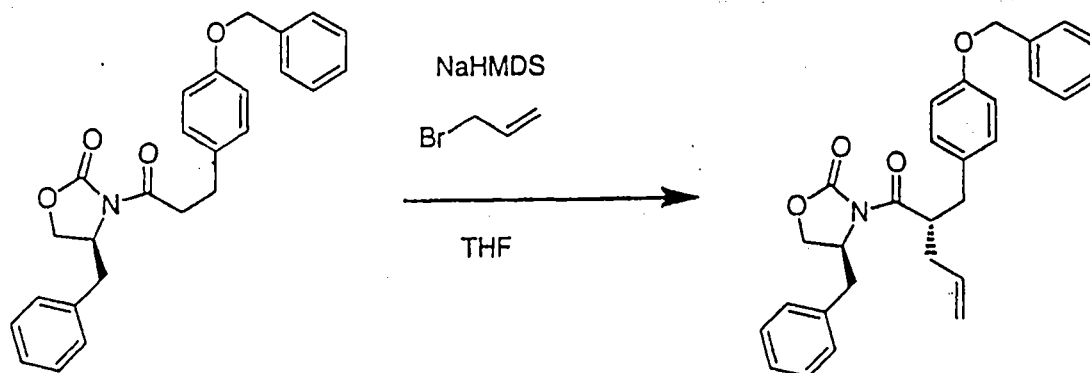
B-5. Acido 2-(4-Benziloxy-benzil)-penta-4-enoico



Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
Amida	455.54	0.004	1.85	g
H ₂ O ₂ , 30 %		0.016	1.82	ml
LiOH	23.95	0.008	0.19	g
THF			10	ml

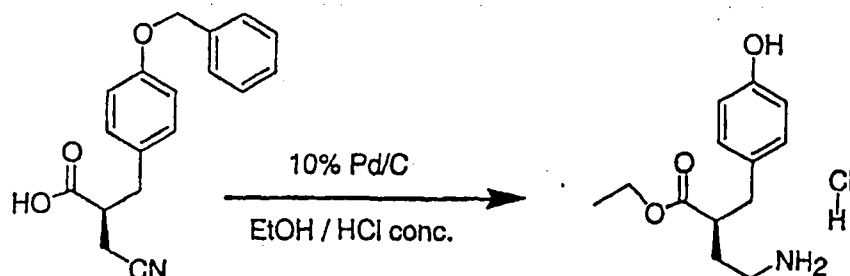
Se utiliza el procedimiento descrito en JOC 1992, 57 (10), 2888-2902 (p.2894).

B-6. 4-(4(S)-Benzil-2-oxo-oxazolidina-3-yl)-3-(4-benziloxi-benzil)-4-oxo-butironitrilo



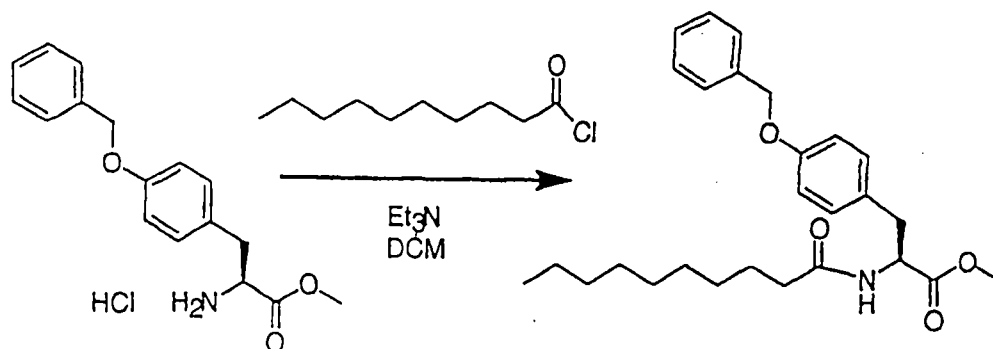
Un procedimiento análogo al usado para preparar B-4 es usado para preparar B-6

B-7. Hidrocloruro; 4-Amino-2-(4-hidroxi-benzil) - ácido butírico etil ester



Acido 2-cianometil-3-fenil propiónico (8.16 g, 43 mmol), en una solución de etanol (75 ml) y HCl concentrado (10 ml) es hidrogenado durante la noche a 40 psi en presencia de 10 % de Pd/C. El catalizador es removido por filtración; el filtrado es concentrado bajo presión reducida hasta sequedad y obtener el compuesto titulado.

B-8. 3-(4-Benziloxi-fenil)-2-decanoilamino- ácido propiónico metil ester

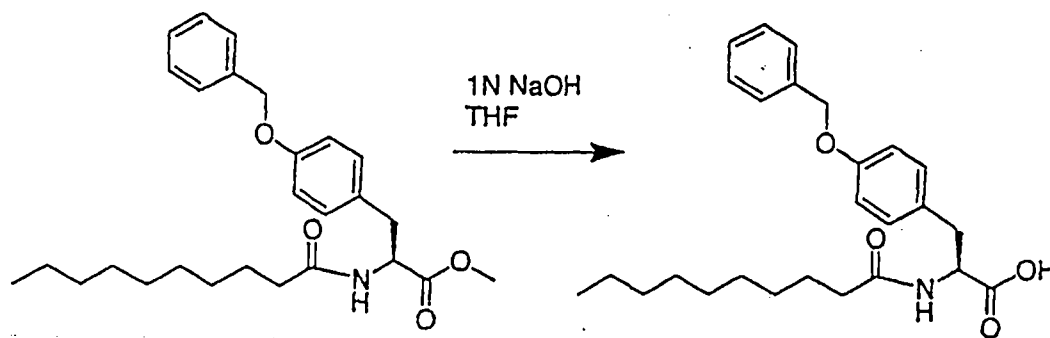


Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
H-Tyr(Bzl)-O Me HCl	321.8	0.003	0.965	g
Decanoil cloruro, 98 % d=0919	190.71	0.006	1.27	ml
TEA d=0.726	101.19	0.016	2.2	ml
DCM			15	ml

TEA es adicionado a una solución de los reactantes remanentes en DCM a -2 °C a + 3 °C. La mezcla de la reacción es agitada a temperatura ambiente por 4 h y diluida con HCl 1 N. El producto es extraído con DCM, lavado con agua, secado

con MgSO_4 , y el solvente es evaporado con presión reducida. El residuo es cristalizado de hexanos, para obtener el compuesto titulado.

B-9. Acido 3-(4-Benziloxi-fenil)-2-decanoilamino propiónico

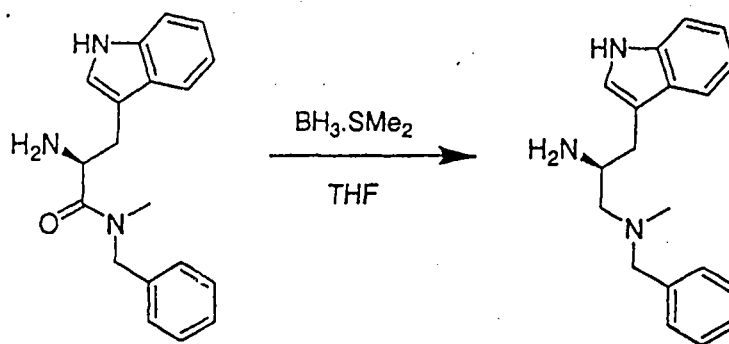


Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
Ester	439.59	0.00223	0.98	g
NaOH 1 N		0.0023	2.3	ml
THF		0.008	4.3	ml
agua			0.7	ml

Los reactantes son agitados a temperatura ambiente durante 5 h. Los solventes son evaporados bajo presión reducida; el residuo es diluido con agua y acidificado a un pH de aproximadamente 2, el precipitado resultante del producto es filtrado, lavado con agua, hasta que el pH del filtrado alcance aproximadamente 6 y secado al vacío durante la noche.

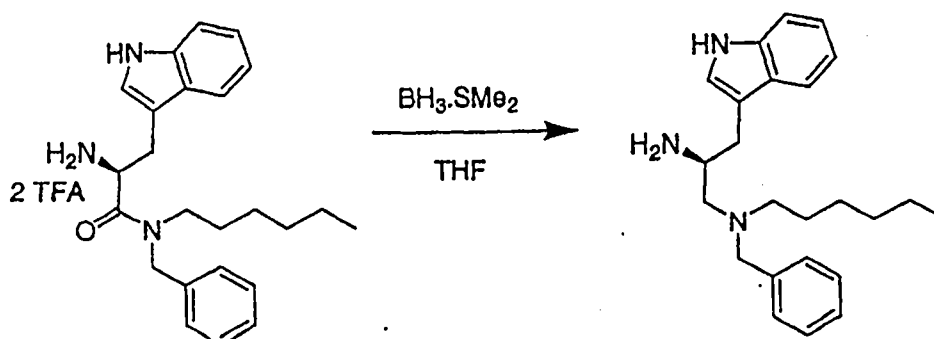
C. Síntesis de grupos terminales carboxilo

C-1. N¹-Benzil-3-(1H-indol-3-yl)-N¹-metil-propano-1,2-diamina



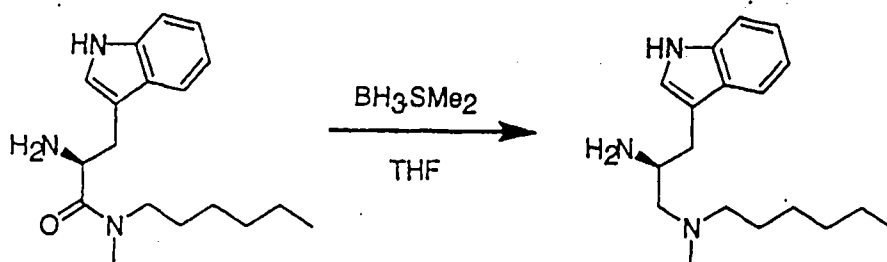
Una solución 2 M de complejo $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ en THF (40 ml) es adicionada a una solución del sustrato amida (4.5 g, 8.4 mmol) en THF anhidro (50 ml). La mezcla de la reacción es calentada a 75 °C, mientras lentamente se recoge el líquido de destilación a través del condensador. Después de 2 horas, una nueva porción del complejo, solución 2 M de $\text{BH}_3 \text{Me}_2\text{S}$ en THF (10 ml) es adicionada y calentamiento con destilación simultanea, es continuada por 3 horas adicionales. La mezcla de la reacción es enfriada a temperatura ambiente, y cuidadosamente tratada con MeOH, hasta que la emisión de gases cese, y con NaOH 3 N. El producto crudo es extraído con etil acetato, y purificado en una columna de sílica gel utilizando una solución de 1.5 % de MeOH en AcOEt seguido de una solución de EtOAc/DCM/MeOH/ Et_3N 4/5/0.5/0.3 para obtener el compuesto titulado.

C-2. N1-Benzil-N1-hexil-3-(1H-indol-3-yl)-propano-1,2-diamina



Un procedimiento análogo al usado para preparar C-1, fue utilizado para preparar C-2.

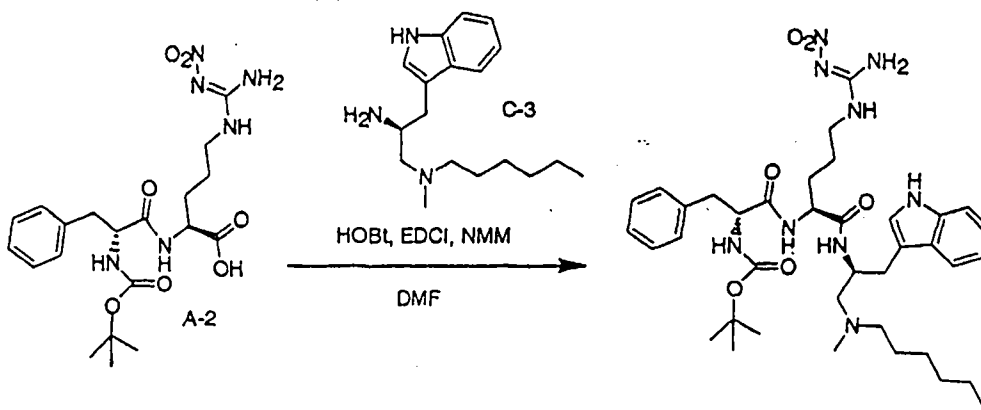
C-3. N¹-Hexil-3-(1H-indol-3-yl)-N¹-metil-propano-1,2-diamina



Un procedimiento análogo al utilizado para preparar C-1 fue utilizado para prepara C-3.

D. Ensamble de mimética tetrapéptida

D-1. (1-(4-Nitroguanidino-1-(2-(hexil-metil-amino)-1-(1H-indol-3-yl)metil)-etilcarbamoil)-butilcarbamoil)-2-fenil-etil) ácido carbámico ter-butil ester.



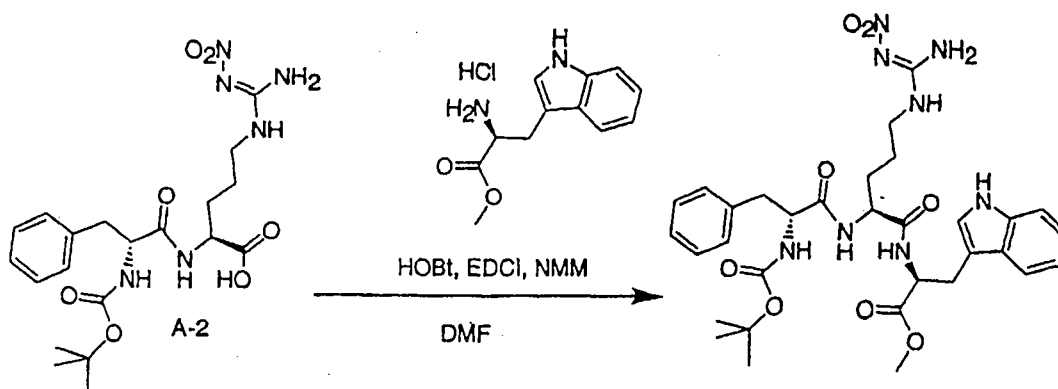
Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
Dipéptido	466.49	0.0005	0.233	g
N1-Hexil-3-(1H-indol-3-yl)-N1-metil-propano-1,2-diamina	287.24	0.0005	0.143	g
HOBt	135.12	0.001	0.135	g
NMM, d=0.92	101.14	0.0015	0.17	ml
EDCI	191.17	0.0006	0.114	g
DMF			1	ml

Un procedimiento de acople (CP) para la formación de enlace péptido en

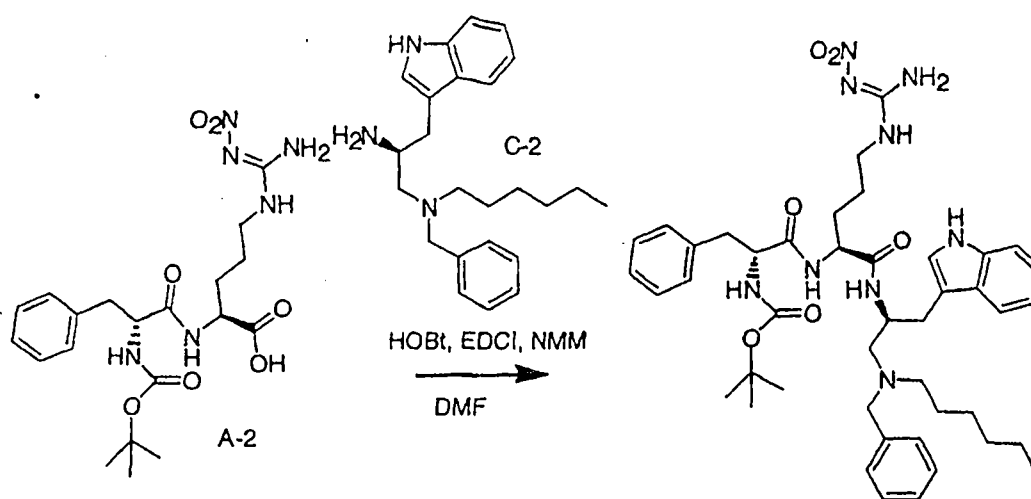
solución es utilizado. El producto crudo es purificado en una columna de sílica utilizando hexano / etil acetato 6/1 para obtener el compuesto titulado.

Un procedimiento análogo al de preparación de D-1 es utilizado para Preparar los siguiente compuestos D-2, D-3, D-4, y D-5.

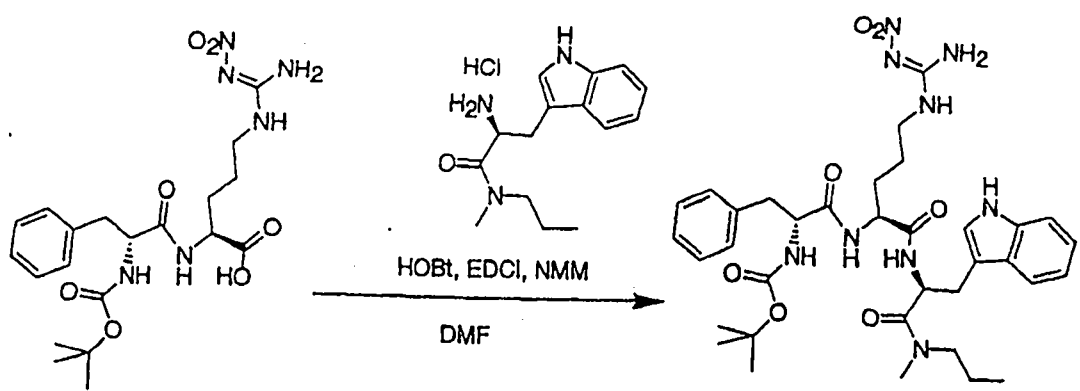
D-2. 2-(2-(2-ter-Butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-pentanoilamino)-3-(1H-indol-3-yl)-ácido propiónico-metil ester



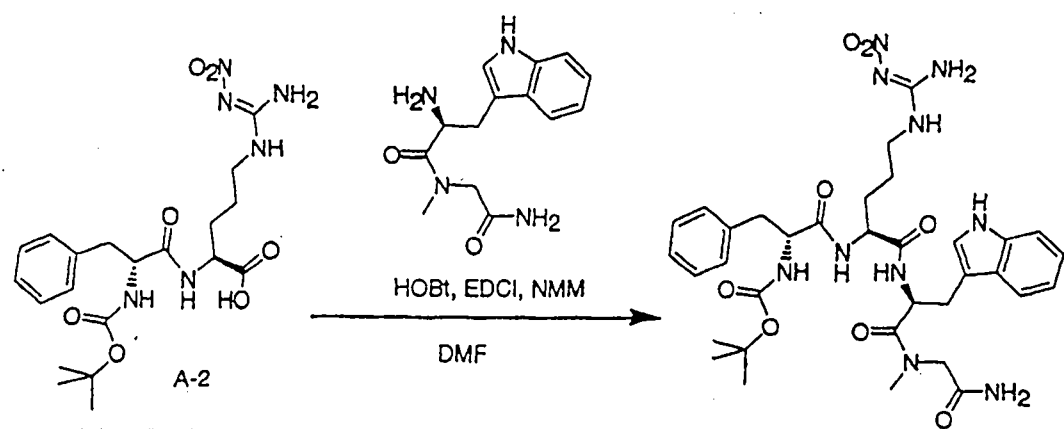
D-3. (1-(1-(2-(Benzil-hexil-amino)-1-(1H-indol-3-ylmetil)-etilcarbamoil)-4-nitroguanidino-butylcarbamoil)-2-fenil-etil)ácido carbámico ter-butil ester



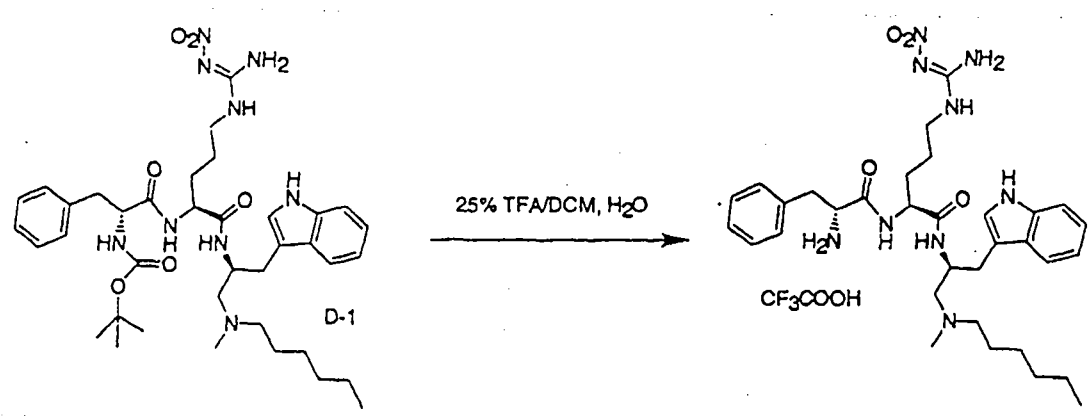
D-4. (1-(4-Nitroguanidino-1-(2-(1H-indol-3-yl)-1-(metil-propil-carbamoil)-etilcarbamoil)-butylcarbamoil)-2-fenil-etil) ácido carbámico ter-butil ester



D-5. 1-(1-(1-(Carbamoylmetil-metil-carbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)-etilcarbamoyl)-4-nitroguanidino-butylcarbamoyl)2-fenil-etil)-ácido carbámico ter-butil ester



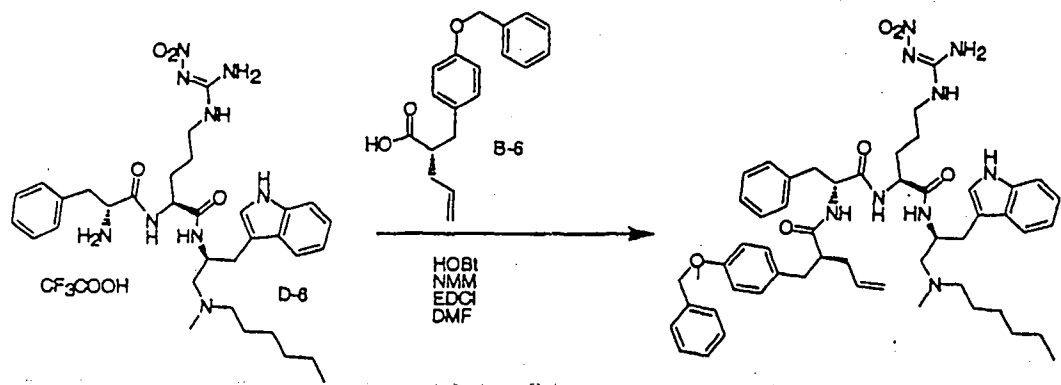
D-6. 2-(2-Amino-3-fenil-propionilamino)-5-nitroguanidino-ácido pentanoico (2-(hexil-metill-amino)-1-(1H-indol-3-ylmetil)-etil)-amida



Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad:	Unidades :
Tripéptido			0.15	g
TFA/DCM/H2O 1/2/0.1			2	ml

La mezcla de la reacción es agitada a temperatura ambiente por 4 horas y diluida con 1,2-dicloroetano. Los solventes son evaporados bajo presión reducida, el residuo es secado al vacio durante la noche.

D-7. 2-(4-Benziloxi-benzil)-ácido penta-4-noico (1-(4-nitroguanidino-1-(2-(hexil-metil-amino)-1-(1H-indol-3-yl metil)-etilcrbamoil)-2-fenil-etil)-amida

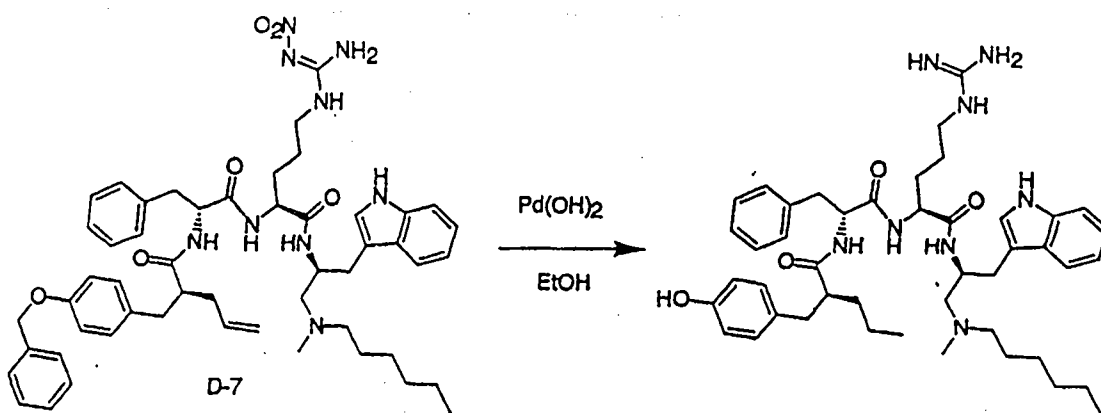


Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
Formación enlace Amida	749.82	0.000226	0.17	g
Acido	296.36	0.0003	0.09	g
HOBt	135.12	0.0006	0.08	g
NMM, d=0.92	101.14	0.001	0.11	ml
EDCI	191.17	0.00036	0.069	g
DMF			0.7	ml

El procedimiento de acople (CP) para la formación de enlace péptido en solución, es utilizado. El producto crudo es purificado por HPLC preparativa en fase revertida para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 95

Síntesis de 2-(4-Hidroxi-benzil)-ácido pentanoico (1-(4-guanidino-1-(2-hexil Metil amino)-1-(1H-indol-3ylmetil)-etilcarbamoil)-butilcarbamoil)-2-fenil-etil)amida

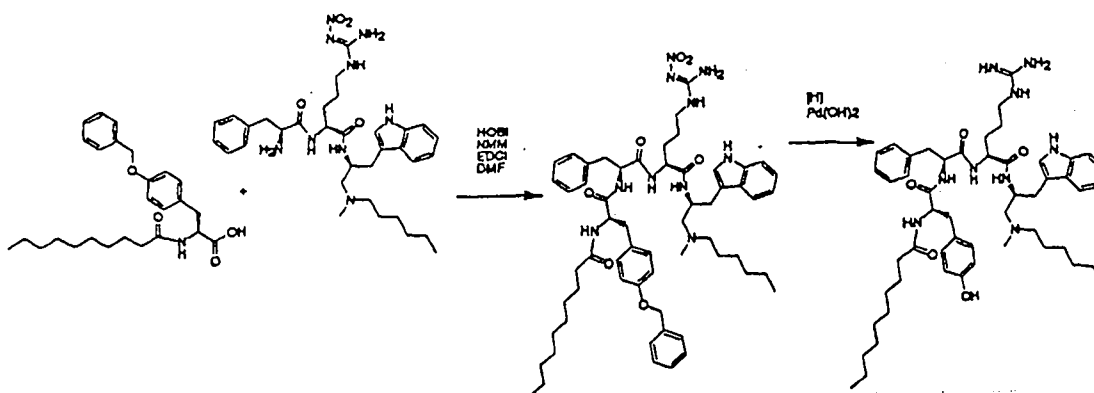


Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
Material de inicio (D-7)	913.15		0.1	g
EtOH			15	ml
Pd(OH) ₂				

La mezcla de la reacción es hidrogenada a temperatura ambiente, 45 psi durante la noche. El catalizador es separado por filtración con Celita. El solvente es evaporado bajo presión reducida. El producto crudo es purificado on HPLC preparativa de fase revertida para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 96

Síntesis de Acido Decanoico (1-(1-(4-guanidino-1-(2-(hexil-metil-amino)-1-(1H-indol-3-ylmetil)-etilcarbamoil)-butilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil)-2-(4-hidroxi-fenil)-etil)-amida



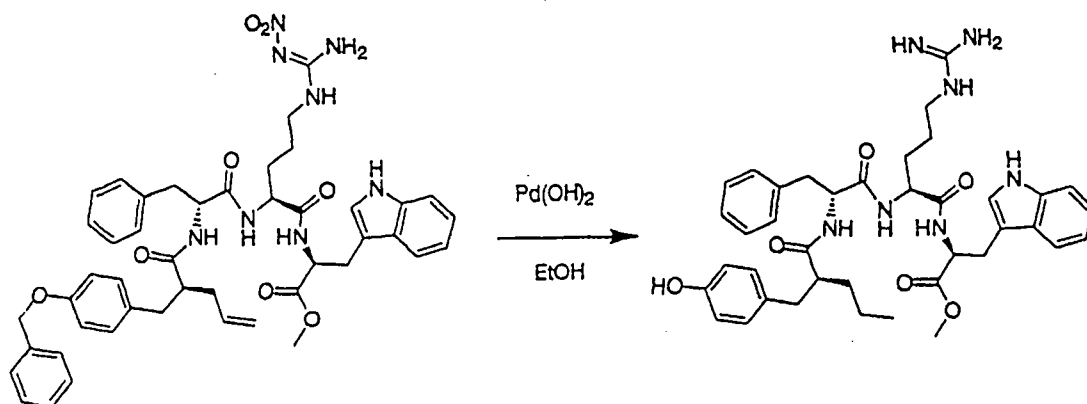
Reactante/Reactivo	PM :	Moles :	Cantidad :	Unidades
acido	426.56	0.00023	0.1	g
Amina	635.8	0.00019	0.12	g
HOBt	135.12	0.0005	0.07	g
NMM, d=0.92	101.14	0.001	0.11	ml
EDCI	191.17	0.0003	0.06	g
DMF			1	ml
Pd(OH) ₂				

El procedimiento de acople (CP) para la formación de enlace péptido en solución es utilizado. La hidrogenación se lleva a cabo en etanol a 45 psi por 48 hrs. El catalizador es removido por filtración; el producto crudo es purificado por HPLC preparativa en fase revertida para obtener el compuesto titulado.

Un procedimiento análogo al utilizado para preparar el Ejemplo 95 fue usado para preparar el compuesto de los **ejemplos 97-99**.

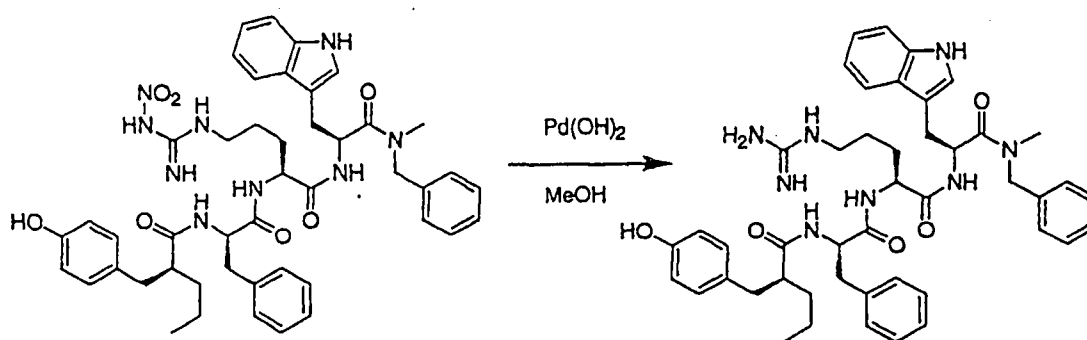
Ejemplo 97

Síntesis de 2-(5-Guanidino-2-(2-(2-(4-hidroxi-benzil)-pentanoilamino)-3-fenil-propionilamino)-pentanoilamino)-3-(1H-indol-3-yl) ácido propiónico metil ester



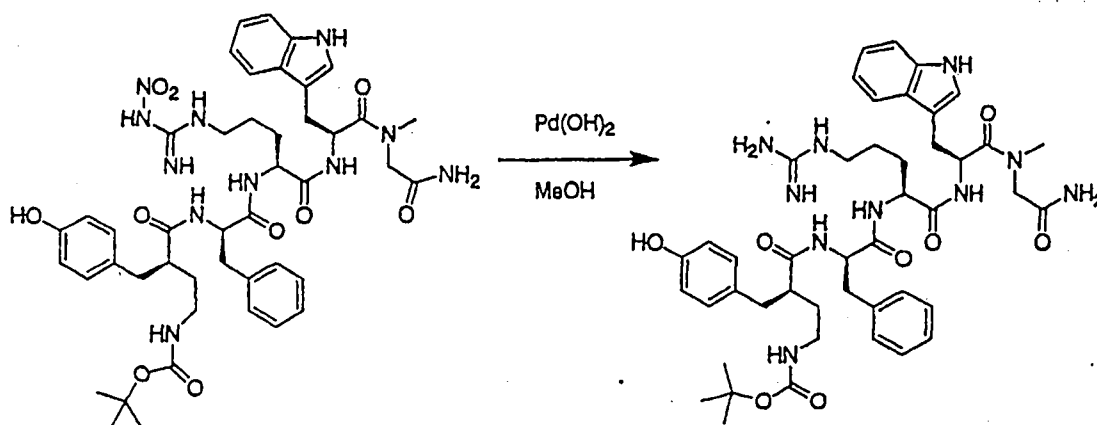
Ejemplo 98

Síntesis de 2-(4-Hidroxi-benzil) ácido pentanoico (1-(1-(1-(benzil-metil-carbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)-etilcarbamoyl)-4-guanidino-butylcarbamoyl)-2-fenil-etil)-amida



Ejemplo 99

Síntesis de (2-(1-(1-(1-carbamoylmetil-metil-carbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)-etilcarbamoyl)-4-guanidino-butylcarbamoyl)-2-fenil-etilcarbamoyl)-3-(4-hidroxi-fenil)-propil)-áido carbámico ter-butyl ester



C. Química Manual de Fase Sólida

Los siguientes péptidos son obtenidos por síntesis manual, utilizando química Fmoc y resina amida Rink, como el soporte sólido. La remoción de grupos Fmoc, se logra por la reacción de 20 % de piperidina en DMF por 30 min, seguido de lavado con DMF (3 x 35 ml), MeOH (3 x 35 ml), y DMF (3 x 35 ml). La prueba

de color de ninhidrina es utilizada para monitorear la completación de la reacción. Acetilación del grupo terminal amino es efectuada con 5 % Ac_2O /0.25 % NMM/0.2 % HOBt en DMF, durante 30 min, seguido por lavado extensivo con DMF y DCM, y un breve secado al vacío. El producto crudo es extraído de la resina, y los grupos protectores son removidos utilizando TFA 93 % y 2.3 % etanoditiol en agua por 3 h a temperatura ambiente. Después de la remoción de la resina por filtración y lavado con 3 % TFA (3 x 18 ml), el filtrado es extraído con éter (6 x 20 ml) y es congelado y liofilizado. El producto crudo es luego disuelto en ácido acético acuoso al 30 % y la solución es purificada con HPLC preparativo (10 mic Vydac C18, 10 x 250 mm, gradiente 6 x 60 % acetonitrilo-agua (0.1 % TFA) durante 1.5 h). Las fracciones que contienen producto son combinadas y liofilizadas para obtener los péptidos purificados.

Ejemplo 100

Síntesis de Ac-y-(4-Py)ala-RW-NH₂.2TFA

Fmoc-W(Boc)-OH y Fmoc-R(pbf)-OH (ambos en exceso doble) son enlazados secuencialmente a la resina amido Rink (4.28 g, 3 mmol), usando PyBOP (en exceso doble) y NMM (4 veces en exceso). Después de lavar con DMF (3 x 35 ml), éter (4 x 35 ml), y secar al vacío, se logra un incremento en el peso. La resina (1.17 g, 0.35 mmol), es suspendida en DMF (10 ml), el grupo Fmoc es removido, PyBOP (0.6 g, 1.15 mmol), NMM (0.26 ml, 2.8 mmol), y Fmoc (4-Py)-ala-OH (.447 g, 1.15 mmol), son adicionados secuencialmente, y la mezcla es batida por 1 h. Siguiendo el procedimiento de desprotección Fmoc, el procedimiento de acople es de nuevo repetido con Fmoc-Y(t-Bu)-OH (0.528 g, 1.1 mmol). El péptido es luego desprotegido, acetilado, y extraído de la resina para obtener el producto.

Ejemplo 101

Síntesis de Ac-Y-(3-Py)ala-RW-NH₂·2TFA

Preparado de acuerdo al ejemplo 100, excepto que Fmoc-(3-Py)ala OH es utilizado a cambio de Fmoc-(4-Py)ala-OH, para obtener el compuesto titulado.

Ejemplo 102

Síntesis de Ac-Y-(2-Py)ala-RW-NH₂·2TFA

La adición de Fmoc-(2-Py)ala-OH a una solución de PyBop y NMM en DMF conduce a una rápida descomposición del aminoácido. Por lo tanto, este ejemplo se prepara utilizando una modificación del procedimiento utilizado en el ejemplo 100 en donde NMM (88 ul, 0.8 mmol) se adicionan a una solución de Fmoc-(2-Py)ala-OH (0.311 g, 0.8 mmol) y PyBrop (0.373 mg, 0.8 mmol). Un segundo equivalente de NMM es adicionado después de 15 min. Después de 100 min cualquier terminal amino que no ha reaccionado, es acetilado, y los pasos remanentes descritos en el ejemplo 100 son seguidos, para obtener el compuesto titulado.

VIII Ejemplos de Composición y Método

Ejemplo A

Una sujeto hembra humana obesa con peso de 130 Kg, es tratada con este método para lograr reducción de peso. Específicamente, una vez al día por un periodo de 6 meses, el sujeto es administrado, vía inyección intravenosa, con una solución acuosa de 15 ml con el siguiente contenido :

<u>Componente</u>	<u>Concentración</u>
Compuesto de Ej. 1	5
Bisulfato de sodio	1

Cloruro de sodio	7
Clorobutanol	5
Acido cítrico	10
Agua esteril	qs hasta 1 ml
Hidróxido de sodio	para ajuste pH 5

Al final del tratamiento, el paciente exhibe una pérdida de peso medible.

Ejemplo B

Un sujeto humano, macho, obeso de 150 Kg, es sometido a un programa de reducción de peso, se logra reducción de peso con adiposidad reducida a través de una combinación de dieta restrictiva e incremento de ejercicio. Especficamente, una vez al día, durante un periodo de 6 meses después de haber perdido peso, el sujeto es administrado, por una inyección vía intravenosa, 15 ml de una solución acuosa con el siguiente contenido :

<u>Componente</u>	<u>Concentración</u>
Compuesto de Ej. 9	5
Bisulfato de sodio	1
Cloruro de sodio	7
Clorobutanol	5
Acido cítrico	10
Agua esteril	qs hasta 1 ml
Hidróxido de sodio	para ajuste pH 5

Al final del periodo de tratamiento, el paciente exhibe mantenimiento de la perdida de peso y adiposidad reducida.

Ejemplo C

Un sujeto humano, macho, obeso de 165 Kg de peso, es sometido a un programa de reducción de peso, que logra reducción de peso a través de una combinación de dieta restrictiva e incremento de ejercicio e inyección subcutanea diaria de 15 ml de una solución acuosa con el siguiente contenido :

<u>Componente</u>	<u>Concentración</u>
Compuesto de Ej. 88	5
Bisulfato de sodio	1
Cloruro de sodio	7
Clorobutanol	5
Acido cítrico	10
Agua esteril	qs hasta 1 ml
Hidróxido de sodio	para ajuste pH 5

Una vez , la pérdida de peso deseada es lograda, la pérdida de peso del paciente es mantenida, continuando la inyección intravenosa cada día por un periodo adicional de 6 meses. Al final del periodo del tratamiento el paciente exhibe mantenimiento de la pérdida de peso, y adiposidad reducida.

Ejemplo D

Una sujeto femenina obesa con peso de 140 Kg, es tratada por el presente método para lograr pérdida de peso. Especificamente, ella es tratada con un implante de una bomba subcutanea que libera 0.1 mg/Kg del compuesto del **Ejemplo 31** durante un periodo de 24 horas. La bomba contiene una solución del compuesto disuelto en una solución de propilen glicol 50 % y agua esteril 50 %. La bomba es reemplazada mensualmente, y el tratamiento se continúa por un

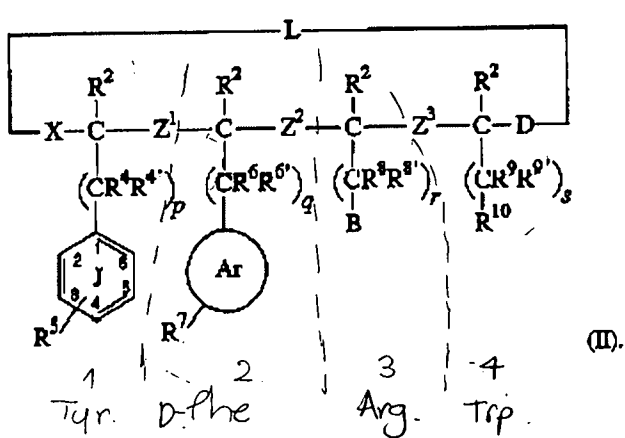
periodo de seis meses, tiempo durante el cual la paciente exhibe pérdida de peso y reducción de adiposidad.

Ejemplo E

Un hombre obeso de 150 Kg de peso es tratado por este método para lograr pérdida de peso. Específicamente, es tratado con una tableta oral tomada dos veces al día conteniendo 300 mg del compuesto en el **Ejemplo 29**. El tratamiento continúa por 12 meses, tiempo en el cual el paciente exhibe pérdida de peso y reducción de adiposidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo a la Fórmula (II):



en donde:

- (A) X es seleccionado entre hidrógeno, -NR¹R¹', y $\overline{C}HR¹R¹'$, donde R¹ y R¹' son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquil de 1 a 4 átomos de carbono, y acil;
- (B) cada R² es hidrógeno,
- (C) cada uno de Z¹, Z², y Z³ son independientemente seleccionados entre: OCH₂-; -CH₂O; -CH₂N(R³ᶜ)-; -C(O)N(R³ᵈ)-; -CH₂CH₂-; -CH=CH-; -SO₂N(R³ᵈ)-; y P(=O)(OR³ᶠ)CH₂-; en donde cada uno de R³ᵈ, R³ᶜ y R³ᶠ cuando está presente, se selecciona de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (D) p es 1 ó 2; cada R⁴ es hidrógeno y cada R⁴' es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (E) R⁵ representa los 5 sustituyentes, es decir, posiciones 2 a 6 sobre el anillo de fenilo J, en donde cada R⁵ es seleccionado de manera

independiente de hidrógeno, hidroxilo, halo, tior, SO_2NH_2 , nitró y $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, en donde cada R^{12} y $\text{R}^{12'}$ es hidrógeno ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; ó dos partes R^5 juntas forman un anillo carbocíclico o heterocíclico que está fusionado al anillo de fenilo J;

- (F) q es 0, 1 ó 2, en donde cuando q es mayor que 0, cada R^6 es hidrógeno y $\text{R}^{6'}$ es seleccionado de hidrógeno y alquil de 1 a 4 átomos de carbono;
- (G) Ar es fenilo y R^7 representa los sustituyentes sobre el anillo Ar, en donde cada R^7 es un sustituyente en la posición 4 seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, ciano, bromo, yodo, nitró y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; siendo las cuatro posiciones restantes hidrógeno; ó dos de las partes R^7 juntas forman un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado al anillo Ar;
- (H) r es 1, 2 ó 3, cada R^8 y $\text{R}^{8'}$ es hidrógeno, si r es 3, entonces B es $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ó $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;
- (I) s es 1, R^9 es hidrógeno y $\text{R}^{9'}$ es seleccionado de hidrógeno y alquil de 1 a 4 átomos de carbono;
- (J) R^{10} es seleccionado de 1-naftil, 2-naftil e indol; y
- (K) D es hidrógeno ó $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, en donde R^{11} es seleccionado del a partir del grupo que consiste de hidroxilo; amino; alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono y $-\text{N}(\text{R}^{19})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, donde R^{19} es alquil de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde si al menos uno de Z^1 , Z^2 ó Z^3 es diferente de $-C(O)N(R^{3d})-$ ó $-N(R^{3d})C(O)-$, entonces X y D pueden opcionalmente estar enlazados juntos vía una parte enlazante L, que contiene todos los enlaces covalentes ó covalentes y uno iónico de tal manera que forma un péptido cíclico análogo; o un isómero óptico, diasterómero o enantiómero del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es acilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque cada R^{3f} está presente y es un alquilo ramificado de 1 a 4 átomos de carbono.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque cuatro de las partes R^5 sobre el anillo J son hidrógeno, preferiblemente la posición 4 del anillo J es diferente de hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque la posición 4 del anillo de fenilo Ar, es seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, ciano, bromo, yodo, nitro y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y las cuatro posiciones restantes son hidrógeno.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque r es 3 y B es $-NCH(=NH)NH_2$.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque R^{10} es indol.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque D es $-C(O)NH_2$.
9. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:
- (a) una cantidad segura y efectiva de un péptido cíclico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
 - (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

REED, T., David
The Procter & Gamble Company
5299 Spring Grove Avenue
Cincinnati, OH 45217-1087
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

EB-DES

Date of mailing (day/month/year) 04 April 2002 (04.04.02)		
Applicant's or agent's file reference 8267M/JB		
IMPORTANT NOTICE		
International application No. PCT/US01/30051	International filing date (day/month/year) 26 September 2001 (26.09.01)	Priority date (day/month/year) 27 September 2000 (27.09.00)
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has **communicated**, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:
KP, KR

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
04 April 2002 (04.04.02) under No. WO 02/26774

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and the PCT Applicant's Guide, Volume II.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



180

(43) International Publication Date
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/26774 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07K 5/00 (74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217-1087 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/30051
- (22) International Filing Date:
26 September 2001 (26.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/235,858 27 September 2000 (27.09.2000) US
- (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
[US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).
- (72) Inventors: EBETINO, Frank, Hallock; 11249 Acrewood Drive, Cincinnati, OH 45249 (US). MAZUR, Adam, W.; 9104 Fontainebleau Terrace, Cincinnati, OH 45231 (US). HAYES, Jeffrey, Charles; 5430 Leaf Back Drive, West Chester, OH 45069 (US). WANG, Feng; 7430 Woodcroft Drive, Cincinnati, OH 45241 (US). SOLINSKY, Mark, Gregory; 3150 Willis Avenue, Cincinnati, OH 45208 (US). COLSON, Anny-Odile; 9286 Carriage Run Circle, Loveland, OH 45140 (US). LIN, Qishen; 204 Highland Street, Loveland, OH 45140 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/26774 A2

(54) Title: MELANOCORTIN RECEPTOR LIGANDS

(57) Abstract: Disclosed are MC-4 and/or MC-3 receptor ligands, the ligands having a structure according to Formula (I): wherein R², R⁴, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, Ar, Z¹, Z², Z³, X, B, D, p, q, r and s are as described in the specification and claims, and optical isomers, diastereomers or enantiomers thereof; pharmaceutically-acceptable salts, hydrates, and biohydrolyzable esters, amides or imides thereof. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the ligands of Formula (I), as well as methods of treating diseases mediate by the MC-4/MC-3 receptors, as described in the Detailed Descriptions section of the specification.

INFORMACION DE LA PATENTE

Regresar

Nro. 531 Gaceta: 517 Solicitud: 0 22068

Publicación:

Tipo: Patente

Colección: COLOMBIA

Título: LIGANDOS DE RECEPTORES DE MELANOCORTINA, ANÁLOGOS CÍCLICOS DE PÉPTIDOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

Fecha de publicación: 2002-06-27

Autores: Apoderado ESCOBAR URIBE JIMENA

Inventor ADAM WIESLAW MAZUR

Inventor FENG WANG

Inventor FRANK HAL EBETINO

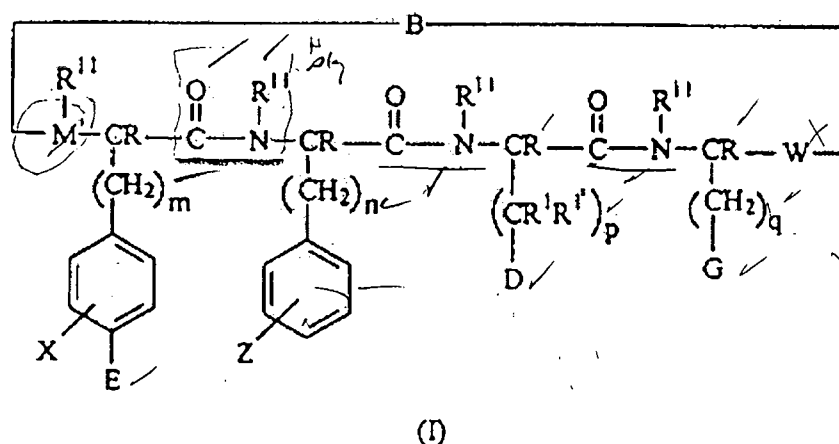
Inventor RUSSELL JAMES SHELDON

Solicitante THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Clasificación: Número Pais
A61K 038/000 InternacionalPrioridad: Número Fecha Pais
60/126673 1999-03-29 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Expediente: Oprima aquí para ver el detalle del expediente

Resumen: 1.- La presente invención refiere a un análogo péptido cíclico que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (I)



donde

(A) cada m, n y q es independientemente seleccionado de 0 hasta 4 y p es desde 0 hasta 5;

(B) X, el cual representa los cuatro sustituyentes en el anillo fenilo, distintos de E y $-(CH_2)_m$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, halo; OR^8 ; $-SR^8$; $-NR^8R^{8'}$; $-N(R^8)SO_2R^{8'}$; $-SO_2R^{8'}$; $-SO_2-NR^8R^{8'}$; $-(CH_2)_rPO_2HR^{14}$ donde r es 0 hasta 10 y R^{14} es seleccionado de $-OH$, hidrógeno y alquilo; alquilo alqueno; alquino; ciano; nitro; CF_3 ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo; y heteroalquilo; donde cada R^8 y $R^{8'}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo y $R^{8''}$ es seleccionado de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; o dos medios Z pueden estar juntos formar un anillo fusionado con el anillo fenilo representado.

(C) E es seleccionado de hidrógeno; halo; $-OR^{13}$; $-SR^{13}$; $-NR^{13}R^{13'}$; $N(R^{13})SO_2R^{13'}$; $-SO_2R^{13'}$; $SO_2-NR^{13}R^{13'}$; $-(CH_2)_rPO_2HR^{15}$ donde r es 0 hasta 10 y R^{15} es seleccionado de $-OH$, hidrógeno y alquilo; alquilo; alqueno; alquino; ciano; nitro; CF_3 ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo, y heterocicloalquilo; a condición que cuando cada X sea hidrógeno, E no sea hidrógeno; donde cada R^{13} y $R^{13'}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo y $R^{13''}$ es seleccionado de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

(D) Z es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, halo, tiol, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{9'}$; alquilo, acilo, alqueno, alquino, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; donde cada R^9 y $R^{9'}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; o algunos medios Z pueden formar un anillo fusionado con el anillo fenilo representado;

- 2 -

(E) D es seleccionado de $-N(R^2)C(=NR^3)NR^4R^5$ y opcionalmente anillo imidazol sustituido y $-NR^4R^5$, donde

(1) R^2 y R^3 son independientemente seleccionados hidrógeno, alquilo, alqueno y alquino, o R^2 y R^3 junto con los átomos a los cuales están unidos, se unen para formar un heterocicloalquilo o un heteroarilo. o R^2 y R^4 junto con los átomos a los

LIGANDOS DE RECEPTORES DE MELANOCORTINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos ligandos de receptores de melanocortina. Estos ligandos son análogos cíclicos de péptidos que preferiblemente exhiben selectividad por los receptores MC-4 y MC-3 con relación a los otros receptores de melanocortina (en particular el receptor MC-1). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los análogos péptidos, y su uso en la prevención o tratamiento de condiciones afectadas por esos receptores en animales, incluyendo el hombre.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los péptidos de melanocortina (melanocortinas) son hormonas naturales de péptidos en animales y el hombre que se enlazan a y estimulan los receptores MC. Ejemplos de melanocortinas son α -MSH (hormona estimulante de melanocito), β -MSH, γ -MSH, ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y sus fragmentos péptidos. El MSH se conoce principalmente por su capacidad de regular la pigmentación periférica (Eberle 1988), mientras que el ACTH se conoce que induce la esteroidoneogénesis (Simpson & Waterman, 1988). Los péptidos de melanocortina también median muchos otros efectos fisiológicos. Se reporta que afectan la motivación, aprendizaje, memoria, comportamiento, inflamación, temperatura corporal, percepción del dolor, presión sanguínea, ritmo cardíaco, tono vascular, natriuresis, circulación sanguínea en el cerebro, crecimiento y reparación de los nervios, desarrollo de la placenta, síntesis y liberación de aldosterona, liberación

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Abogada
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	03-21124A
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	6092
	Folios	5

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/US01/30051
Fecha de Presentación Internal. 26/09/2001

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

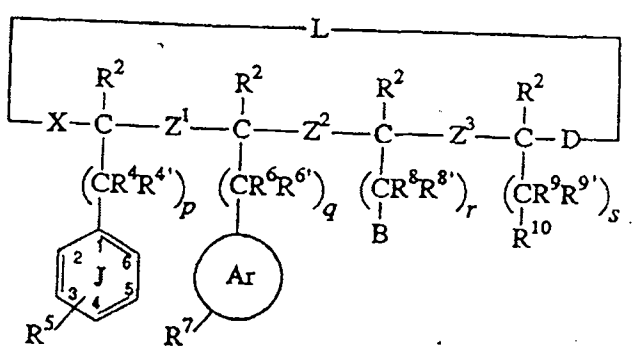
1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 9 a 174
Reivindicaciones: 1 a 9 folios 175 a 178
Prioridad: US60/235.858 del 27 de septiembre de 2000.

Se acepta la divisional de la solicitud original 03-21124, puesto que cumple con el artículo 36 de la D486. Por tanto, este concepto técnico se realiza sobre la solicitud 03-21124A que corresponde a la solicitud derivada.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Ligantes receptores melanocortinicos.
La presente solicitud se refiere a un compuesto que tiene la formula (II)



Así mismo se reclama la composición farmacéutica que comprende el péptido cíclico análogo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para ser usado en el tratamiento de un desorden consistente en resistencia a insulina, intolerancia a glucosa, etc...

El problema planteado en esta solicitud es la carencia de alternativas de ligandos receptores de melanocortina, que sirvan para tratamiento de un desorden consistente en resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, etc.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona péptidos que tienen actividad específica en los receptores melanocortínicos MC-3 y MC4 y las composiciones que los contienen.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es:27 de septiembre de 2000, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

N°	Documento	Título	Fecha de radicación*
D1	Solicitud nacional Exp 00-22068	"Ligandos de receptores de melanocortina, análogos cíclicos de péptidos y composiciones farmacéuticas que los contienen"	2000/03/28

*Si se trata de una solicitud colombiana esta fecha corresponde también a la fecha de presentación de la solicitud colombiana aún sin haber sido publicada o sin habersele cumplido el plazo previsto en el art.40.

4. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

4.1. Novedad (artículo 16 D486)

La presente solicitud se refiere a péptidos cíclicos que actúan como ligandos a receptores de melanocortina, específicamente a receptores tipo MC-3 y MC-4, cuya estructura corresponde a la fórmula II, que incluye péptidos cíclicos formados por los aminoácidos Tyr-(D-Phe)-Arg-Trp (YfRW) ó Tyr-(D-Nal)-Arg-Trp.

El documento más cercano es 00-22068 (D1), una solicitud de patente colombiana que divulga análogos cíclicos de péptidos que también exhiben selectividad por los receptores MC-4 y MC-3 y que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula I (ver resumen, campo de la invención, reivindicación I) la cual corresponde a una forma cíclica de la cadena de aminoácidos YfRW.

De lo anterior es evidente que:

- Las moléculas de la solicitud y D1 tiene la misma estructura aminoácida fundamental
- Diferentes sustituyentes radicales coinciden entre sí, entre la formula II de la solicitud y la fórmula I de D1
- Los péptidos reivindicados tienen la misma actividad biológica, puesto que ambos tratan de moléculas ligandos de los receptores MC-3 y MC-4.

Por tanto, la molécula de la solicitud carece de novedad frente a D1 y no cumple con el artículo 16 de la D486.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
29 MAYO 2009

CONCEPTO TECNICO No. 1192	EXAMINADOR TECNICO 202052
-------------------------------------	-------------------------------------