

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

62  
63

## RECIBO DE CAJA

No. 17 - 0061664

Bogotá ½ D.C., Agosto 04 de 2017 - 11:50:43

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU &amp; ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

## \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO   |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 846483374 | 04/08/2017 | 86.000.00 |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                   | Vr.UNITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------------|-------------|-------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 86.000.00   | 86.000.00   |
|                           |                                            |             | \$86.000.00 |

SON: \*\*OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

-Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: NC2017/0007940 Folios : 63  
Dependencia: 2020 Fecha: 2017-08-04 11:58:12  
Tipo aplicación: Solicitud PCT

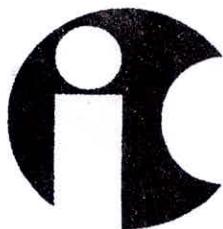
Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: NC2017/0007940 Folios: 63  
Dependencia: 2020 Fecha: 2017-08-04 11:57:53  
Tipo aplicación: Solicitud PCT

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá ½, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 4 de 2017 - 11:50:44



Superintendencia de Industria y Comercio



Radicado: NC2017/0007940 Folios : 63  
Dependencia: 2020 Fecha: 2017-08-04 11:58:12  
Tipo aplicación: Solicitud PCT

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

### SOLICITUD

### PATENTE DE INVENCION

Superintendencia de Industria y Comercio



Radicado: NC2017/0007940 Folios : 63  
Dependencia: 2020 Fecha: 2017-08-04 11:57:53  
Tipo aplicación: Solicitud PCT

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO PÉPTIDOS ANTAGONISTAS PRGC

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE FERRING B.V.

DOMICILIO Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp PAISES BAJOS

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. BOGOTÁ, D.C., 2017

NC 2017/0007940



Radicado: NC2017/0007940      Folios :63  
Dependencia:2020      Fecha:2017-08-04 11:58:12  
Tipo aplicación: Solicitud PCT

**IN**  
**SUPERINTENDENCIA**



Radicado: NC2017/0007940      Folios :63  
Dependencia:2020      Fecha:2017-08-04 11:57:53  
Tipo aplicación: Solicitud PCT

acción

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT**

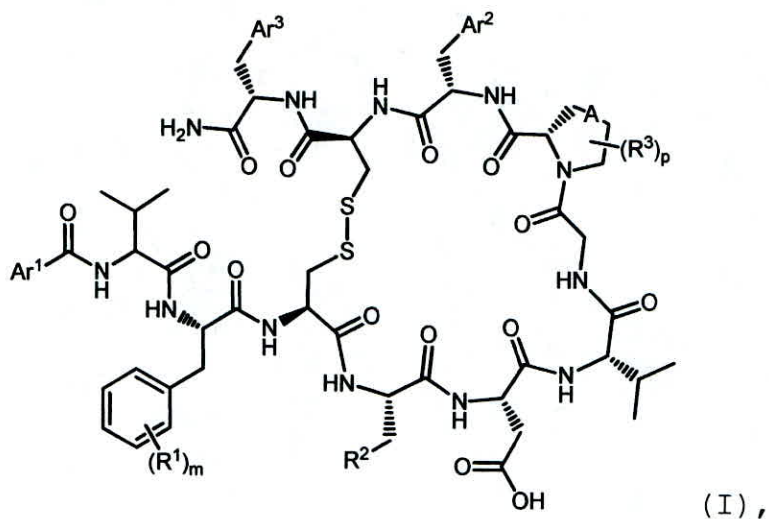
TC

|                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                             | TIPO DE SOLICITUD                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> Patente de invención<br><input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad<br>Capítulo II |
| 2                                                                                                             | DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)                                                                                                        |                                                                                                            |                                                                       |
| Solicitud Internacional No.                                                                                   |                                                                                                                                               | PCT/EP2016/050110                                                                                          | Fecha Enero 6, 2016                                                   |
| Publicación Internacional No.                                                                                 |                                                                                                                                               | WO 2016/110499 A1                                                                                          | Fecha Julio 14, 2016                                                  |
| 3                                                                                                             | TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)                                                                                    |                                                                                                            |                                                                       |
| PÉPTIDOS ANTAGONISTAS PRGC                                                                                    |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| 4                                                                                                             | CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)                                                                                                             |                                                                                                            |                                                                       |
| C07D 513/04; C07K 7/64; A61K 38/12; A61P 25/06                                                                |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| 5                                                                                                             | SOLICITANTE (S) <input type="checkbox"/> Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria |                                                                                                            |                                                                       |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                                                                                      |                                                                                                                                               | NOMBRE                                                                                                     | IDENTIFICACIÓN                                                        |
| FERRING B.V.                                                                                                  |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| 6                                                                                                             | DATOS DEL SOLICITANTE                                                                                                                         |                                                                                                            |                                                                       |
| DIRECCIÓN                                                                                                     |                                                                                                                                               | No. TELÉFONO                                                                                               |                                                                       |
| CIUDAD                                                                                                        |                                                                                                                                               | CORREO ELECTRÓNICO                                                                                         |                                                                       |
| DEPARTAMENTO/ESTADO                                                                                           |                                                                                                                                               | NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN                                                                       |                                                                       |
| PAÍS DE RESIDENCIA                                                                                            |                                                                                                                                               | Países Bajos                                                                                               |                                                                       |
| 7                                                                                                             | INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria                                                              |                                                                                                            |                                                                       |
| APELLIDOS                                                                                                     |                                                                                                                                               | NOMBRES                                                                                                    | NACIONALIDAD                                                          |
| 1. Wisniewski                                                                                                 |                                                                                                                                               | Kazimierz                                                                                                  | E.U.A.                                                                |
| 2. Jiang                                                                                                      |                                                                                                                                               | Guangcheng                                                                                                 | E.U.A.                                                                |
| 3. Rabinovich                                                                                                 |                                                                                                                                               | Aleksandr, K                                                                                               | E.U.A.                                                                |
| 4. Sueiras-Diaz                                                                                               |                                                                                                                                               | Javier, J                                                                                                  | E.U.A.                                                                |
| 5.                                                                                                            |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| 6.                                                                                                            |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:                                                                              |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| 8                                                                                                             | DATOS INVENTOR (ES)                                                                                                                           |                                                                                                            |                                                                       |
| PAÍS RESIDENCIA                                                                                               | DEPARTAMENTO/ESTADO                                                                                                                           | CIUDAD                                                                                                     | DIRECCIÓN                                                             |
| 1. E.U.A.                                                                                                     | California                                                                                                                                    | San Diego                                                                                                  | 8274 Chandler Hill Ct.                                                |
| 2. E.U.A.                                                                                                     | California                                                                                                                                    | San Diego                                                                                                  | 13330 Kibblings Road                                                  |
| 3. E.U.A.                                                                                                     | California                                                                                                                                    | La Jolla                                                                                                   | 8234 Caminito Maritimo                                                |
| 4. E.U.A.                                                                                                     | California                                                                                                                                    | La Jolla                                                                                                   | Apart #137, 8526 Villa La Jolla Drive                                 |
| 5.                                                                                                            |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| 6.                                                                                                            |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)                                                             |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| <input type="checkbox"/> Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación. |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                       |
| 9                                                                                                             | <input type="checkbox"/> REPRESENTANTE LEGAL <input checked="" type="checkbox"/> APODERADO                                                    |                                                                                                            |                                                                       |
| LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON                                                                                   |                                                                                                                                               | IDENTIFICACIÓN                                                                                             |                                                                       |
|                                                                                                               |                                                                                                                                               | C.C. 79.397.879      T.P. 68.995                                                                           |                                                                       |
|                                                                                                               |                                                                                                                                               | Bogotá      C.S.J.                                                                                         |                                                                       |
| DIRECCIÓN                                                                                                     | Carrera 13 No. 37-43 Piso 12                                                                                                                  |                                                                                                            | No. TELÉFONO 2857460                                                  |
| CIUDAD                                                                                                        | Bogotá, D.C.                                                                                                                                  |                                                                                                            | CORREO ELECTRÓNICO info@castillograu.com                              |
| PAÍS                                                                                                          | Colombia                                                                                                                                      |                                                                                                            | No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>DECLARACIONES DE PRIORIDAD</b> <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| 1.<br>2.<br>3.<br>4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (33) PAÍS DE ORIGEN<br><b>E.U.A.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CÓDIGO PAÍS                                                                                                                                                | (31) NÚMERO<br><b>62/100,371</b> | (32) FECHA (AAAA/MM/DD)<br><b>Enero 6, 2015</b> |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i><br><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO<br><b>Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i><br><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO<br><b>Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>REDUCCIÓN DE TASAS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| <i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i><br><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO<br><b>Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.</b>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| Micro, pequeñas y medianas empresas <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| Universidades públicas o privadas <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| Entidades sin ánimo de lucro <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| <b>Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA</b> <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N°                                                                                                                                                         | 61664<br>Fecha                   |                                                 |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL</b><br><i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i><br><br><b>LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE</b> |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>ANEXOS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                            |                                  |                                                 |
| <b>Documentación Técnica</b><br><b>Solicitud Internacional en castellano</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Documentación Jurídica</b>                                                                                                                              |                                  |                                                 |
| 1. X Descripción N° de folios:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9. Poderes, si fuera el caso, copia                                                                                                                        |                                  |                                                 |
| 2. X Reivindicaciones N° Reivindicaciones:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10. Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.                                                                 |                                  |                                                 |
| 3. Dibujos y/o figuras N° folios:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11. <input type="checkbox"/> Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. |                                  |                                                 |
| 4. X Resumen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12. <input type="checkbox"/> Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.       |                                  |                                                 |
| 5. <input type="checkbox"/> Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 13. Reducción de tasas                                                                                                                                     |                                  |                                                 |
| 6. Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Micro, pequeñas o medianas empresas                                                                                                                        |                                  |                                                 |
| 7. Arte final 12 x 12.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.                |                                  |                                                 |
| 8. <input type="checkbox"/> Anexo formato digital.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.                                                 |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Universidades públicas o privadas                                                                                                                          |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación                                                 |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Entidades sin ánimo de lucro                                                                                                                               |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Copia de registro vigente en Cámara de comercio.                                                                                  |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Hoja de información complementaria.                                                                                               |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Otros, especificar                                                                                                                |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.                                                                                      |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.                                                                          |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 16. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.                                       |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 17. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.                                                                        |                                  |                                                 |

**EXTRACTO.** -----

Esta revelación se relaciona con compuestos de la fórmula (I)  
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: -----



10 en los cuales  $m$ ,  $p$ ,  $A$ ,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  se definen  
en la especificación. Los compuestos de la fórmula (I) podrán  
usarse como antagonistas PRGC y podrán usarse para tratar la  
migraña. -----  
-----



Radicado: NC2017/0007940 Folios : 63  
Dependencia: 2020 Fecha: 2017-08-04 11:58:12  
Tipo aplicación: Solicitud PCT



Radicado: NC2017/0007940 Folios : 63  
Dependencia: 2020 Fecha: 2017-08-04 11:57:53  
Tipo aplicación: Solicitud PCT

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                                                       |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                     |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                                                       |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                                         |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                           |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                   |

## PÉPTIDOS ANTAGONISTAS PRGC

4 21

### **CAMPO TÉCNICO.** -----

Esta revelación se relaciona con péptidos agonistas PRGC, como asimismo con composiciones y métodos relacionados. ---

### 5 **ANTECEDENTES.** -----

La migraña es un estado debilitador caracterizado por ataques recurrentes de dolor de cabeza a menudo punzante grave, normalmente junto con náuseas y sensibilidad a la luz y al sonido. Las migrañas están frecuentemente precedidas por un  
10 síntoma neurológico focal denominado aura. El estándar corriente de cuidado para tratar la migraña es el uso de la clase de drogas triptano. Sin embargo, aproximadamente 30% de pacientes no encuentran alivio con los triptanos. Además, los triptanos están contraindicados en personas que sufren de  
15 migraña con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares (por ej., diabetes, obesidad e hipercolesterolemia). De este modo, hay una necesidad de nuevos paradigmas terapéuticos para el tratamiento de la migraña. -----

El péptido relacionado con el gen Calcitonina (PRGC) es un  
20 péptido aminoácido 37, resultante del empalme alternativo del gen de calcitonina. El PRGC está implicado en muchos estados fisiológicos y patofisiológicos. Se descubrió que los

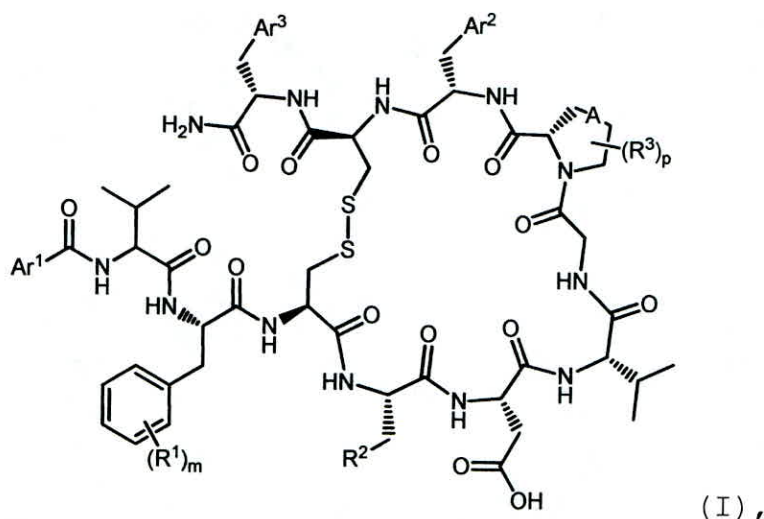
péptidos truncados (por ej., PRGC(8-37) o PRGC(27-37)) podrían actuar como antagonistas en el receptor PRGC. Estos péptidos resultaron útiles como herramientas de investigación, pero los mencionados péptidos no fueron seguidos en ensayos clínicos. Los esfuerzos de descubrimiento de medicamentos concentrados en moléculas pequeñas no peptídicas produjeron diversos compuestos que avanzaron a desarrollo clínico, como ser olcegepanto y telcagepanto. A pesar de la efectividad aparente para tratar la migraña, todos estos programas se detuvieron, mayormente debido a problemas de toxicidad hepática. Más recientemente, los esfuerzos de desarrollo de medicamentos apuntando a la vía PRGC para la migraña han sido reconcentrados en anticuerpos monoclonales contra el PRGC o su receptor. -----

El receptor PRGC es el séptimo RSC transmembrana (receptor similar a la calcitonina) en conjunto con el RAMP1 (Péptido Modulador de Actividad Receptora 1). Además del receptor PRGC, el PRGC también activa los receptores de adrenomedulina (AM) AM1 y AM2 (CLR+RAMP2 y CLR+RAMP3, respectivamente) en concentraciones más altas. Se piensa que los receptores AM tienen un efecto sobre la reproducción; función cardiovascular y renal; inflamación y otros estados. Un antagonista PRGC selectivo con actividad reducida en los

receptores AM reduciría el riesgo de eventos adversos debido a la alteración de señalización AM. -----

**RESUMEN.** -----

En un aspecto, esta revelación presenta un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo: -----



en el cual m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; p es 0, 1, 2, o 3; A es una unión carbono-carbono simple o doble; Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, cada sustituyente siendo independientemente halógeno, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>a</sub>, o N(R<sub>a</sub>R<sub>a</sub>'), en donde cada R<sub>a</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>a</sub>', independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; Ar<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, siendo

7 \*

cada sustituyente independientemente halógeno, ciano, nitro,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aminoalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>b</sub>,  
 N(R<sub>b</sub>R<sub>b'</sub>), C(O)-N(R<sub>b</sub>R<sub>b'</sub>), o NH-C(O)-N(R<sub>b</sub>R<sub>b'</sub>), en donde cada R<sub>b</sub>,  
 independientemente es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>b'</sub>,  
 5 independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; Ar<sup>3</sup> es arilo o  
 heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se  
 sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, siendo  
 cada sustituyente independientemente halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>c</sub>, o N(R<sub>c</sub>R<sub>c'</sub>), en donde cada R<sub>c</sub>,  
 10 independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>c'</sub>,  
 independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; cada R<sup>1</sup>,  
 independientemente, es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aminoalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 hidroxialquilo, OR<sub>d</sub>, o C(O)-N(R<sub>d</sub>R<sub>d'</sub>), en donde cada R<sub>d</sub>,  
 independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>d'</sub>,  
 15 independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R,  
 en donde n es 0, 1, 2, o 3 y R es guanidino sustituido o no  
 sustituido, aminoacilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilaminoacilo, OR<sub>e</sub>, N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>),  
 NH-C(O)-CH(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-  
 N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), o hetero-cicloalquilo de 5 miembros opcionalmente  
 20 sustituido por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), en donde cada R<sub>e</sub>,  
 independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>e'</sub>,  
 independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; y cada R<sup>3</sup>,  
 independientemente, es halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, o OR<sub>f</sub>, en

donde cada  $R_f$ , independientemente, es H o  $C_1-C_4$  alquilo; con la salvedad de que, cuando n es 0, R no es amino o guanidino y que, cuando el residuo aminoácido unido a  $Ar^1C(O)$  es L-Val,  $Ar^1$  no es fenilo no sustituido. -----

5 En otro aspecto, esta revelación presenta una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) descrita en la presente y un conductor farmacéuticamente aceptable. -----

Aún en otro aspecto, esta revelación presenta un método para  
10 tratar la migraña que incluye la administración a un paciente que necesite una cantidad efectiva de la composición farmacéutica descrita en la presente. -----

Otras características, objetos y ventajas resultarán evidentes de la descripción y de las reivindicaciones. -----

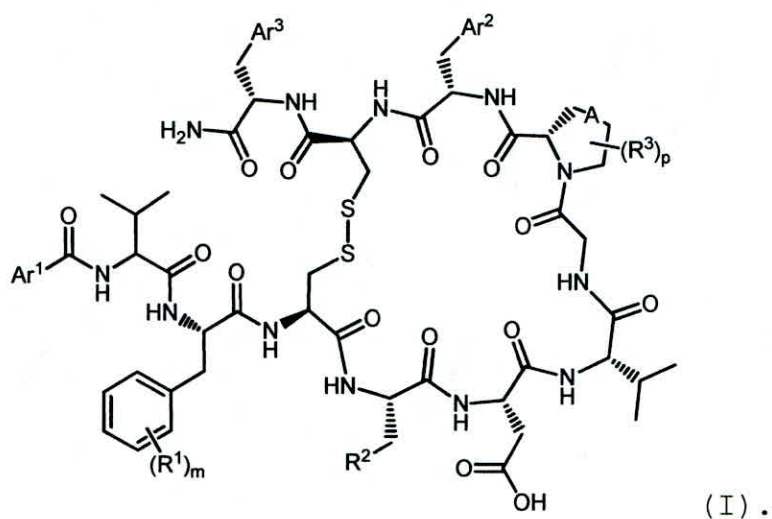
15 **DESCRIPCIÓN DETALLADA.** -----

Esta revelación generalmente se relaciona con los péptidos antagonistas PRGC y su uso para tratar la migraña. En particular, esta revelación se basa en el descubrimiento inesperado de que ciertos péptidos son antagonistas PRGC que  
20 exhiben mejor potencia para el receptor PRGC, y podrán ser usados efectivamente para tratar la migraña. En ciertos procedimientos, los péptidos antagonistas PRGC son más

9

selectivos para el receptor PRGC contra el receptor AM2. En ciertos procedimientos, los péptidos antagonistas PRGC tienen mejor solubilidad. En ciertos procedimientos, los péptidos antagonistas PRGC tienen mejor biodisponibilidad. -----

5 En algunos procedimientos, los péptidos antagonistas PRGC descritos en la presente son aquellos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: -----



En la fórmula (I), m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; p es 0, 1, 2, o 3; A es una unión carbono-carbono simple o doble; Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente halógeno (por ej., F, Cl, Br, o I), nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo (por ej., CH<sub>2</sub>OH), OR<sub>a</sub>, o N(R<sub>a</sub>R<sub>a</sub>'), en donde cada R<sub>a</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>a</sub>',

independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; Ar<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente halógeno, ciano, nitro,

5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aminoalquilo (por ej., CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>b</sub>, N(R<sub>b</sub>R<sub>b'</sub>), C(O)-N(R<sub>b</sub>R<sub>b'</sub>), o NH-C(O)-N(R<sub>b</sub>R<sub>b'</sub>), en donde cada R<sub>b</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>b'</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; Ar<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los

10 cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>c</sub>, o N(R<sub>c</sub>R<sub>c'</sub>), en donde cada R<sub>c</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>c'</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; cada R<sup>1</sup>,

15 independientemente, es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aminoalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>d</sub>, o C(O)-N(R<sub>d</sub>R<sub>d'</sub>), en donde cada R<sub>d</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>d'</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R, en donde n es 0, 1, 2, o 3 y R es guanidino sustituido o no

20 sustituido, aminoacilo (es decir, C(O)NH<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilaminoacilo (por ej., C(O)NHCH<sub>3</sub>), OR<sub>e</sub>, N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), NH-C(O)-CH(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), o heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por

11 H

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), en donde cada R<sub>e</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>e'</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; y cada R<sup>3</sup>, independientemente, es halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, o OR<sub>f</sub>, en donde cada R<sub>f</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; con la salvedad de que, cuando n es 0, R no es amino o guanidino y que, cuando el residuo aminoácido unido a Ar<sup>1</sup>C(O) es L-Val, Ar<sup>1</sup> no es fenilo no sustituido. ---

El término "alquilo" se refiere a una porción de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, como ser -CH<sub>3</sub> o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. El

término "cicloalquilo" se refiere a una porción de hidrocarburo saturada, cíclica, como ser ciclohexilo. El

término "heterocicloalquilo" se refiere a una porción cíclica, saturada que tiene por lo menos un anillo heteroátomo (por ej., N, O, o S), tal como 4-tetrahidropirani-

lo. El término "arilo" se refiere a una porción de hidrocarburo que tiene uno o más anillos aromáticos. Ejemplos de porciones de arilo incluyen fenilo (Ph), fenileno, naftilo, naftileno, pirenilo, antrilo y fenantrilo. El término "heteroarilo" se refiere a una porción

que tiene uno o más anillos aromáticos que contienen como mínimo un heteroátomo (por ej., N, O, o S). Ejemplos de porciones heteroarilo incluyen furilo, furileno, fluorenilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo,

12

piridinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo e indolilo. -----

En algunos procedimientos, el residuo aminoácido unido a  $\text{Ar}^1\text{C}(\text{O})$  podrá ser D-Val. -----

5 En algunos procedimientos,  $\text{Ar}^1$  podrá ser fenilo, piridinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirolilo, o triazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, tales como F, Cl,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , o  $\text{NH}_2$ . -----

10 En algunos procedimientos,  $\text{Ar}^2$  podrá ser fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, tales como  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , OH, CN,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ , o  $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ . -----

En algunos procedimientos,  $\text{Ar}^3$  podrá ser piridinilo. -----

15 En algunos procedimientos,  $\text{R}^1$  podrá ser OH,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , o  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ . En esos procedimientos, m en la fórmula (I) podrá ser 1. ----  
En algunos procedimientos, n en  $\text{R}^2$  de la fórmula (I) podrá ser 0, 1, o 2. -----

En algunos procedimientos, R podrá ser  $\text{N}(\text{R}_e\text{R}_{e'})$ ,  $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}$

20  $(\text{NH}_2)-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{R}_e\text{R}_{e'})$ ,  $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}_e\text{R}_{e'})$ , triazolilo opcionalmente sustituido por  $\text{NH}_2$ , o guanidino opcionalmente sustituido por CN o  $\text{CH}_3$ , en donde cada  $\text{R}_e$ , independientemente, es H o  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquilo y cada  $\text{R}_{e'}$ ,

13

13

independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo. Por ejemplo, R podrá ser NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), NH-C(O)-CH(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo, o

5 guanidino opcionalmente sustituido por CN o CH<sub>3</sub>. -----

En algunos procedimientos, p en la fórmula (I) es 0. -----

Compuestos ejemplares de la fórmula (I) (es decir, Compuestos 1-70) incluyen aquellos enumerados en la Tabla 1 debajo. ----

**Tabla 1.** -----

| Comp # | Secuencia ID                                                                                                      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      | Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                          |
| 2      | Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-3Pal-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                        |
| 3      | Picolinoil-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-3Pal-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                     |
| 4      | Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Dhp-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                          |
| 5      | Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe(3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-Cis) -<br>3Pal-NH <sub>2</sub> |
| 6      | Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Dpr-Asp-Val-Gli -Pro-Fe(3-Cbm)-Cis)-3Pal-<br>NH <sub>2</sub>                              |
| 7      | Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Dpr-Asp-Val-Gli -Pro-Tir-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                        |
| 8      | Picolinoil-D-Val-Tir-c(Cis-Dab(Et <sub>2</sub> )-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-<br>NH <sub>2</sub>                 |
| 9      | Picolinoil-D-Val-Tir-c(Cis-Dab(iPr)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-<br>NH <sub>2</sub>                              |

14

|    |                                                                                                                                                                      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | Picolinoil-D-Val-Tir-c(Cis-Dpr(CO-CH <sub>2</sub> -(O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> )-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub> |
| 11 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-3Pal-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                |
| 12 | Picolinoil(5-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Orn-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                     |
| 13 | Picolinoil(5-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Orn(CO-CH <sub>2</sub> -(O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-iPr)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>      |
| 14 | Picolinoil(5-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                |
| 15 | Bz(4-F)-D-Val-Fe(2-Cbm)-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                       |
| 16 | Pirimidina-4-carbonil-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                               |
| 17 | Picolinoil(3-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                     |
| 18 | Picolinoil(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                     |
| 19 | Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-norArg(CN)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                      |
| 20 | Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe(4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                         |
| 21 | Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe(3-CN)-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                       |
| 22 | Bz(4-F)-D-Val-Fe(3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Dhp-Tir-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                         |
| 23 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe(3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Dhp-                                                                           |

15  
15

|    |                                                                                                                                        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Fe (3-Cbm) -Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                                 |
| 24 | Picolinoil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (Et <sub>2</sub> ) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                      |
| 25 | Picolinoil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn-Asp-Val-Gli-Pro-Fe (4-CH <sub>2</sub> OH) -Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                  |
| 26 | Picolinoil-D-Val-Tir-c (Cis-Arg (CN) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                                    |
| 27 | Picolinoil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (Atz) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                                   |
| 28 | Picolinoil-D-Val-Tir-c (Cis-Arg (Me) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                                    |
| 29 | Picolinoil (3-F) -D-Val-Tir-c (Cis-Orn-Asp-Val-Gli-Pro-Fe (4-CH <sub>2</sub> OH) -Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                           |
| 30 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                   |
| 31 | Pirimidina-4-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) -Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub> |
| 32 | Picolinoil (3-F) -D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) -Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>     |
| 33 | Tiazolo-2-carbonil-D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                                  |
| 34 | Picolinoil (3-Me) -D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                                  |
| 35 | Picolinoil (3,5-F <sub>2</sub> ) -D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                   |
| 36 | Picolinoil (3-NH <sub>2</sub> ) -D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-                                                   |

16

|    |                                                                                                                                            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | NH <sub>2</sub>                                                                                                                            |
| 37 | 1H-imidazolo-5-carbonil-D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                                 |
| 38 | Picolinoil (5-F) -D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-3Pal-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                      |
| 39 | Picolinoil (5-F) -D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Pro-3Pal-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                      |
| 40 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Pro-3Pal-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                     |
| 41 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Lis (iPr) -Asp-Val-Gli-Pro-3Pal-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                     |
| 42 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Dab (Atz) -Asp-Val-Gli-Pro-3Pal-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                     |
| 43 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) -Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub> |
| 44 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (Lis (Me <sub>2</sub> ) ) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                           |
| 45 | Pirimidina-4-carbonil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (Lis (Me <sub>2</sub> ) ) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                        |
| 46 | Picolinoil (3-F) -D-Val-Tir-c (Cis-Orn (Me <sub>2</sub> ) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                   |
| 47 | 1H-imidazolo-4-carbonil-D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                                 |
| 48 | 1H-1,2,4-triazolo-5-carbonil (3-Me) -D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-                                                                     |

17 ~~17~~

|    |                                                                                                                                                   |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                                                  |
| 49 | 1H-pirrolo-2-carbonil-D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -<br>3Pal-NH <sub>2</sub>                                                      |
| 50 | Picolinoil (3-NO <sub>2</sub> ) -D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-<br>NH <sub>2</sub>                                           |
| 51 | Picolinoil (3-Cl) -D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis) -3Pal-<br>NH <sub>2</sub>                                                         |
| 52 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (Atz) -Asp-Val-Gli-Pro-<br>3Pal-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                        |
| 53 | 1H-1,2,4-triazolo-5-carbonil (3-Me) -D-Val-Tir-c (Cis-Arg-Asp-Val-Gli-<br>Pro-Fe (2-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) -Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub> |
| 54 | Picolinoil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (3-<br>CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) -Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>            |
| 55 | Picolinoil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe (4-CH <sub>2</sub> OH) -<br>Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                  |
| 56 | Picolinoil (5-F) -D-Val-Tir-c (Cis-Orn-Asp-Val-Gli-Pro-Fe (4-CH <sub>2</sub> OH) -<br>Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                  |
| 57 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-<br>Tir-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                         |
| 58 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-<br>3Pal-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                        |
| 59 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-<br>4Aph-Cis) -3Pal-NH <sub>2</sub>                                        |
| 60 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-                                                                           |

18 ~~17~~

|    |                                                                                                                             |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4Uph-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                                                                                              |
| 61 | Picolinoil (5-F)-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe (4-CH <sub>2</sub> OH) -Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>           |
| 62 | Picolinoil (3,5-F <sub>2</sub> )-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                   |
| 63 | Picolinoil (5-F)-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (4-CH <sub>2</sub> OH) -Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>   |
| 64 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Pro-Fe (4-CH <sub>2</sub> OH) -Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub> |
| 65 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (3-Cbm) -Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                |
| 66 | Picolinoil (5-F)-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (2-Cbm) -Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                  |
| 67 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (3-Cbm) -Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                        |
| 68 | Picolinoil (5-F)-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (3-Cbm) -Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                          |
| 69 | Picolinoil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (4-CH <sub>2</sub> OH) -Cis)-3Pal-NH <sub>2</sub>                 |
| 70 | Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (4-CH <sub>2</sub> OH) -Cys)-3Pal-NH <sub>2</sub>         |

Salvo que se especifique lo contrario, el código aminoácido de la Tabla 1 se refiere a su isómero L. Por ejemplo, Orn se

19

refiere a ornitina L, 3Pal se refiere a 3-(3-Piridil)-L-alanina, Dhp se refiere a 3,4-dehidro-L-prolina, y Fe(2-Cbm) se refiere a 3-(2-carbamoil)fenil-L-alanina. -----

Los compuestos ejemplares 1-70 son aquellos de la fórmula (I), en la cual m es 1, p es 0, Ar<sup>3</sup> es 3-piridinilo, y A, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, n, y R son lo exhibido en la Tabla 2 debajo. ---

**Tabla 2.** -----

| Comp # | A      | Ar <sup>1</sup>       | Ar <sup>2</sup>    | R <sup>1</sup> | n | R                                                                                         |
|--------|--------|-----------------------|--------------------|----------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      | simple | 4-fluorofenilo        | fenilo             | 4-OH           | 2 | guanidino                                                                                 |
| 2      | Simple | 4-fluorofenilo        | 3-piridinilo       | 4-OH           | 2 | guanidino                                                                                 |
| 3      | Simple | 2-piridinilo          | 3-piridinilo       | 4-OH           | 2 | guanidino                                                                                 |
| 4      | doble  | 4-fluorofenilo        | Fenilo             | 4-OH           | 2 | guanidino                                                                                 |
| 5      | Simple | 4-fluorofenilo        | 3-aminometilfenilo | 4-OH           | 2 | guanidino                                                                                 |
| 6      | Simple | 4-fluorofenilo        | 3-carbamoilfenilo  | 4-OH           | 0 | NH <sub>2</sub>                                                                           |
| 7      | Simple | 4-fluorofenilo        | 4-hidroxifenilo    | 4-OH           | 0 | NH <sub>2</sub>                                                                           |
| 8      | Simple | 2-piridinilo          | fenilo             | 4-OH           | 1 | N(Et <sub>2</sub> )                                                                       |
| 9      | Simple | 2-piridinilo          | fenilo             | 4-OH           | 1 | NH-iPr                                                                                    |
| 10     | Simple | 2-piridinilo          | fenilo             | 4-OH           | 0 | NH-CO-CH <sub>2</sub> -(O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> |
| 11     | Simple | 1,3-oxazol-2-ilo      | 3-piridinilo       | 4-OH           | 2 | guanidino                                                                                 |
| 12     | Simple | 5-fluoropiridin-2-ilo | fenilo             | 4-OH           | 2 | NH <sub>2</sub>                                                                           |
| 13     | Simple | 5-fluoropiridin-2-il  | fenilo             | 4-OH           | 2 | NH-CO-CH <sub>2</sub> -(O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-iPr          |
| 14     | Simple | 5-fluoropiridin-      | fenilo             | 4-OH           | 2 | NH-iPr                                                                                    |

20 ~~23~~

|    |        |                       |                      |                                    |   |                             |
|----|--------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|---|-----------------------------|
|    |        | 2-il                  |                      |                                    |   |                             |
| 15 | Simple | 4-fluorofenilo        | fenilo               | 2-C(O)-NH <sub>2</sub>             | 2 | guanidino                   |
| 16 | Simple | pirimidinilo          | fenilo               | 4-OH                               | 2 | guanidino                   |
| 17 | Simple | 3-fluoropiridin-2-ilo | fenilo               | 4-OH                               | 2 | guanidino                   |
| 18 | Simple | 4-fluoropiridin-2-ilo | fenilo               | 4-OH                               | 2 | guanidino                   |
| 19 | Simple | 4-fluorofenilo        | fenilo               | 4-OH                               | 1 | cianoguanidino              |
| 20 | Simple | 4-fluorofenilo        | 4-aminometilfenilo   | 4-OH                               | 2 | guanidino                   |
| 21 | Simple | 4-fluorofenilo        | 3-cianofenilo        | 4-OH                               | 2 | guanidino                   |
| 22 | doble  | 4-fluorofenilo        | 4-hidroxifenilo      | 3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> | 2 | guanidino                   |
| 23 | doble  | 1,3-oxazol-2-ilo      | 3-carbamoilfenilo    | 3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> | 2 | guanidino                   |
| 24 | Simple | 2-piridinilo          | fenilo               | 4-OH                               | 2 | N(Et <sub>2</sub> )         |
| 25 | Simple | 2-piridinilo          | 4-hidroximetilfenilo | 4-OH                               | 2 | NH <sub>2</sub>             |
| 26 | Simple | 2-piridinilo          | fenilo               | 4-OH                               | 2 | cianoguanidino              |
| 27 | Simple | 2-piridinilo          | fenilo               | 4-OH                               | 2 | 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo |
| 28 | Simple | 2-piridinilo          | fenilo               | 4-OH                               | 2 | metilguanidino              |
| 29 | Simple | 3-fluoropiridin-2-ilo | 4-hidroximetilfenilo | 4-OH                               | 2 | NH <sub>2</sub>             |
| 30 | Single | 1,3-oxazol-2-ilo      | fenilo               | 2-C(O)-NH <sub>2</sub>             | 2 | NH-iPr                      |
| 31 | doble  | pirimidinilo          | 3-aminometilfenilo   | 2-C(O)-NH <sub>2</sub>             | 2 | guanidino                   |
| 32 | doble  | 3-fluoropiridin-      | 3-aminometilfenilo   | 2-C(O)-                            | 2 | guanidino                   |

21

|    |        |                           |                    |                        |   |                                                                                                |
|----|--------|---------------------------|--------------------|------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |        | 2-ilo                     |                    | NH <sub>2</sub>        |   |                                                                                                |
| 33 | Simple | 2-tiazolilo               | fenilo             | 4-OH                   | 2 | guanidino                                                                                      |
| 34 | Simple | 3-metilpiridin-2-ilo      | fenilo             | 4-OH                   | 2 | guanidino                                                                                      |
| 35 | simple | 3,5-difluoropiridin-2-ilo | fenilo             | 4-OH                   | 2 | guanidino                                                                                      |
| 36 | Simple | 3-aminopiridin-2-ilo      | fenilo             | 4-OH                   | 2 | guanidino                                                                                      |
| 37 | Simple | 5-imidazolilo             | fenilo             | 4-OH                   | 2 | guanidino                                                                                      |
| 38 | doble  | 5-fluoropiridin-2-ilo     | 3-piridinilo       | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr                                                                                         |
| 39 | Simple | 5-fluoropiridin-2-ilo     | 3-piridinilo       | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr                                                                                         |
| 40 | Simple | 1,3-oxazol-2-ilo          | 3-piridinilo       | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr                                                                                         |
| 41 | Simple | 1,3-oxazol-2-ilo          | 3-piridinilo       | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 3 | NH-iPr                                                                                         |
| 42 | Simple | 1,3-oxazol-2-ilo          | 3-piridinilo       | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo                                                                    |
| 43 | doble  | 1,3-oxazol-2-ilo          | 3-aminometilfenilo | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr                                                                                         |
| 44 | Simple | 1,3-oxazol-2-ilo          | fenilo             | 4-OH                   | 2 | NH-C(O)-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 45 | Simple | pirimidinilo              | fenilo             | 4-OH                   | 2 | NH-C(O)-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |

22

|    |        |                       |                      |                        |   |                             |
|----|--------|-----------------------|----------------------|------------------------|---|-----------------------------|
| 46 | Simple | 3-fluoropiridin-2-ilo | fenilo               | 4-OH                   | 2 | NMe <sub>2</sub>            |
| 47 | Simple | 5-imidazolilo         | fenilo               | 4-OH                   | 2 | guanidino                   |
| 48 | Simple | 1,2,4-triazol-5-ilo   | fenilo               | 4-OH                   | 2 | guanidino                   |
| 49 | Simple | 2-pirolilo            | fenilo               | 4-OH                   | 2 | guanidino                   |
| 50 | Simple | 3-nitropiridin-2-ilo  | fenilo               | 4-OH                   | 2 | guanidino                   |
| 51 | Simple | 3-cloropiridin-2-ilo  | fenilo               | 4-OH                   | 2 | guanidino                   |
| 52 | Simple | 1,3-oxazol-2-ilo      | 3-piridinilo         | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo |
| 53 | Simple | 1,2,4-triazol-5-ilo   | 2-aminometilfenilo   | 4-OH                   | 2 | guanidino                   |
| 54 | doble  | 2-piridinilo          | 3-aminometilfenilo   | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr                      |
| 55 | Simple | 2-piridinilo          | 4-hidroximetilfenilo | 4-OH                   | 2 | NH-iPr                      |
| 56 | Simple | 5-fluoropiridin-2-ilo | 4-hidroximetilfenilo | 4-OH                   | 2 | NH <sub>2</sub>             |
| 57 | doble  | 1,3-oxazol-2-ilo      | 4-hidroxifenilo      | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr                      |
| 58 | doble  | 1,3-oxazol-2-ilo      | 3-piridinilo         | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr                      |
| 59 | doble  | 1,3-oxazol-2-ilo      | 4-aminofenilo        | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr                      |
| 60 | doble  | 1,3-oxazol-2-ilo      | 4-ureidofenilo       | 2-C(O)-                | 2 | NH-iPr                      |

|    |        |                           |                      |                        |   |        |
|----|--------|---------------------------|----------------------|------------------------|---|--------|
|    |        |                           |                      | NH <sub>2</sub>        |   |        |
| 61 | simple | 5-fluoropiridin-2-ilo     | 4-hidroximetilfenilo | 4-OH                   | 2 | NH-iPr |
| 62 | Simple | 3,5-difluoropiridin-2-ilo | 3-piridinilo         | 4-OH                   | 2 | NH-iPr |
| 63 | doble  | 5-fluoropiridin-2-ilo     | 3-piridinilo         | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr |
| 64 | Simple | 1,3-oxazol-2-ilo          | 4-hidroximetilfenilo | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr |
| 65 | doble  | 1,3-oxazol-2-ilo          | 3-carbamoilfenilo    | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr |
| 66 | doble  | 5-fluoropiridin-2-ilo     | 2-carbamoilfenilo    | 2-C(O)-NH <sub>2</sub> | 2 | NH-iPr |
| 67 | doble  | 1,3-oxazol-2-ilo          | 3-carbamoilfenilo    | 4-OH                   | 2 | NH-iPr |
| 68 | doble  | 5-fluoropiridin-2-ilo     | 3-carbamoilfenilo    | 4-OH                   | 2 | NH-iPr |
| 69 | doble  | 2-piridinilo              | 4-hidroximetilfenilo | 4-OH                   | 2 | NH-iPr |
| 70 | doble  | 1,3-oxazol-2-ilo          | 4-hidroximetilfenilo | 4-OH                   | 2 | NH-iPr |

Los compuestos de la fórmula (I) podrán hacerse mediante métodos conocidos en la técnica o mediante métodos descriptos en la presente. Los ejemplos 1-5 debajo proporcionan descripciones detalladas de cómo se prepararon realmente los compuestos 1-70. -----

~~24~~  
24

Esta revelación también presenta composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno (por ej., dos o más) de los péptidos antagonistas PRGC descritos en la presente (es decir, los

5 compuestos de la fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como un ingrediente activo, como asimismo por lo menos un conductor farmacéuticamente aceptable (por ej., adyuvante o diluyente). Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales aditivas ácidas,

10 por ej., sales formadas por reacción con ácidos hidrohalógenos (tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácidos minerales (tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico), y ácidos alifático, alicíclico, aromático o heterocíclico sulfónico o carboxílico

15 (como ser ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido

20 metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietano-sulfónico, ácido halobencenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluoromehanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico). -----

AS  
25

El conductor de la composición farmacéutica deberá ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con el ingrediente activo de la composición (y preferentemente, capaz de estabilizar el ingrediente activo) y no perjudicial para el sujeto a ser tratado. Se podrán utilizar uno o más agentes solubilizadores como conductores farmacéuticos para administración de un péptido antagonista PRGC activo. Ejemplos de otros conductores incluyen óxido de sílica coloidal, estearato de magnesio, celulosa, sulfato laurilo sódico y D&C Amarillo # 10. -----

La composición farmacéutica descrita en la presente podrá opcionalmente incluir como mínimo otro aditivo seleccionado de un agente desintegrante, aglutinante, lubricante, saborizante, conservante, colorante y cualquier mezcla de los mismos. Ejemplos de esos y otros aditivos podrán encontrarse en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" [*Manual de Excipientes Farmacéuticos*]; Ed. A.H. Kibbe, 3rd Ed., American Pharmaceutical Association [Asociación Farmacéutica Norteamericana], EEUU y Pharmaceutical Press UK [Prensa Farmacéutica RU], 2000. -----

La composición farmacéutica descrita en la presente podrá adaptarse para administración parenteral, oral, tópica, nasal, rectal, bucal o sublingual o por administración a

7b  
26

través del tracto respiratorio, por ej., en la forma de un aerosol o un polvo fino con suspensión neumática. El término "parenteral" como se usa en la presente se refiere a la inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-arterial, intra-sinovial, intra-esternal, intra-tecal, intra-lesional, intra-peritoneal, intraocular, intra-aural, o intra-craneal, como asimismo cualquier técnica de infusión adecuada. En algunos procedimientos, la composición podrá estar en la forma de tabletas, cápsulas, polvos, micropartículas, gránulos, jarabes, suspensiones, soluciones, atomizador nasal, parches transdérmicos o supositorios. -----

En algunos procedimientos, la composición farmacéutica descripta en la presente podrá contener un péptido antagonista PRGC descripto en la presente que se disuelve en una solución acuosa. Por ejemplo, la composición podrá incluir una solución acuosa de cloruro de sodio (por ej., conteniendo 0.9 pt% de cloruro de sodio) para servir como un diluyente. -----

Además, esta revelación presenta un método para usar un péptido antagonista PRGC como se describe precedentemente para tratar la migraña o para elaborar un medicamento para el mencionado tratamiento. El método podrá incluir la

7/1  
27

administración a un paciente que necesite una cantidad efectiva de la composición farmacéutica descrita en la presente. "Una cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de la composición farmacéutica que se requiere para conferir un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado. La dosis efectiva variará, como reconocen aquellos imbuidos en la técnica, dependiendo de los tipos de enfermedades tratadas, vía de administración, uso de excipiente y la posibilidad de co-uso con otro tratamiento terapéutico. -----

Como se usan en la presente, los términos "tratamiento," "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, demorar el comienzo de, o inhibir el progreso de, una migraña o uno o más síntomas de la misma, como se describe en la presente. En algunos procedimientos, el tratamiento podrá ser administrado después de que se haya desarrollado uno o más síntomas. En otros procedimientos, el tratamiento podrá ser administrado ante la ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento podrá ser administrado a un individuo susceptible antes del comienzo de los síntomas (por ej., a la luz de una historia de síntomas y/o a la luz de factores genéticos o de otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también podrá continuar después de que se hayan solucionado los síntomas, por ejemplo para prevenir o demorar su recurrencia.

La dosis típica de péptido antagonista PRGC descrita en la presente podrá variar dentro de una amplia gama y dependerá de varios factores tales como las necesidades individuales de cada paciente y la vía de administración. Las dosis diarias ejemplares (por ej., para administración subcutánea) podrá ser como mínimo alrededor de 0.5 mg (por ej., como mínimo alrededor de 1 mg, como mínimo alrededor de 5 mg, como mínimo alrededor de 10 mg, o como mínimo alrededor de 15 mg) y/o como máximo alrededor de 100 mg (por ej., como máximo alrededor de 75 mg, como máximo alrededor de 50 mg, como máximo alrededor de 20 mg, o como máximo alrededor de 15 mg) de un péptido antagonista PRGC. La persona o físico experimentado podrá considerar variaciones relevantes a esta escala de dosis e implementaciones prácticas para acomodar la situación a mano. -----

En algunos procedimientos, la composición farmacéutica descrita en la presente podrá administrarse una vez al día. En algunos procedimientos, la composición farmacéutica podrá administrarse más de una vez al día (por ej., dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día). -----

El contenido de todas las publicaciones citadas en la presente (por ej., patentes, publicaciones de solicitud de

  
29

patente y artículos) se incorporan por la presente mediante referencia en su totalidad. -----

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no apuntan a ser limitativos. -----

5    **Ejemplos** -----

**Métodos Sintéticos Generales.** -----

      1. Derivados aminoácidos. -----

Los derivados aminoácidos se compraron de proveedores comerciales (tales como Aapptec, Chem Impex International, 10 EMD Millipore, PPL, PepTech y Peptides International), excepto por Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH. Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH que se preparó como sigue: -----

Se disolvieron 50.0 g (105.8 mmol) de Fmoc-Orn(Boc)-OH en 100 mL de diclorometano (DCM). Se agregaron posteriormente 100 mL 15 de ácido trifluoroacético (TFA). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente durante 1 hora y los solventes se evaporaron. Para remover el exceso de TFA, se reconstituyó el residuo en DCM y se evaporó varias veces. El residuo aceitoso se disolvió en 400 mL de MeOH y 100 mL de acetona, seguido de 20 30 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se agregaron 120.0 g (0.57 mol, 5.4 eq) de NaBH(OAc)<sub>3</sub> sólido en porciones de 10 g hasta que se consumió

el Fmoc-Orn-OH (alrededor de 2 horas, monitoreado mediante HPLC analítica). Los solventes luego se evaporaron y el residuo sólido resultante se usó en la próxima etapa sin purificación. -----

- 5 El residuo obtenido en la etapa anterior se disolvió en 100 mL de agua y el pH de la solución se ajustó a alrededor de 9.5 con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido. Se agregaron posteriormente 100 mL de t-BuOH a la mezcla de reacción magnéticamente agitada. Luego se agregó  $\text{Boc}_2\text{O}$  (60.0 g, 275 mmol, 2.6 eq) en 100 mL de t-
- 10 BuOH en porciones en 10 horas. El pH de la mezcla de reacción se mantuvo a alrededor de 9.5 con el agregado de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (ac) saturado. Después que se agregó la última porción de  $\text{Boc}_2\text{O}$ , se agitó la mezcla de reacción durante 9 horas más. Se diluyó la mezcla de reacción con 1 L de agua y se extrajo con 2 x
- 15 200 mL de hexano. La fase de agua se acidificó con 2 M HCl y se extrajo el producto con éter dietilo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron completamente con 2 M HCl (3 x 200 mL) y agua, y se secaron posteriormente sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El agente secador se depuró y el solvente se
- 20 evaporó. El residuo sólido resultante se trató con éter de petróleo, se decantó y se secó *in vacuo*. El producto cristalino se disolvió en 200 mL de t-BuOH y se liofilizó. Se

obtuvieron 41.8 g (84 mmol, 79.5% rendimiento) del derivado liofilizado. -----

## 2. Síntesis Péptida -----

Las resinas se compraron de proveedores comerciales (por ej.,

5 PCAS BioMatrix Inc. y EMD Millipore). Los ácidos carboxílicos para la introducción del grupo acilo terminal N se obtuvieron de AstaTech, ChemBridge Corp. Frontier Scientific, J&W Pharmalab, Oakwood Products y TCI America. Todos los reactivos adicionales, químicos y solventes se compraron de  
10 Sigma-Aldrich y VWR. -----

Los compuestos descritos en la presente se sintetizaron mediante métodos estándar en química péptida fase sólida utilizando metodología Fmoc. Los péptidos se ensamblaron ya sea manual o automáticamente usando un sintetizador péptido

15 Tribute (Protein Technologies Inc., Tucson, Arizona) o un sintetizador péptido 433A de Applied Biosystems, o mediante combinación de síntesis manual y automática. -----

Se realizó HPLC Preparativa sobre un Sistema LC Waters Prep usando un cartucho PrepPack Delta-Pack C18, 300Å, 15 µm, 47 x  
20 300 mm a una tasa de flujo de 100 mL/min y/o sobre una columna Phenomenex Luna C18, 100Å, 5 µm, 30 x 100 mm a una tasa de flujo de 40 mL/min. Se realizó la HPLC analítica de fase inversa sobre un cromatógrafo líquido Serie 1200rr

Agilent Technologies usando una columna 18 Agilent Zorbax C18, 1.8  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 110 mm a una tasa de flujo de 1.5 mL/min. Se realizaron análisis de compuesto final sobre un cromatógrafo Serie 1200 Agilent Technologies mediante HPLC de  
5 fase inversa sobre una columna Phenomenex Gemini 110Å C18, 3  $\mu\text{m}$ , 2 x 150 mm a una tasa de flujo de 0.3 mL/min. Se registró espectro de masa sobre espectrómetro de masa *electrospray* MAT Finnigan LCQ. Salvo que se manifieste lo contrario, se realizaron todas las reacciones a temperatura ambiente. Las  
10 siguientes referencias proporcionan más guía sobre el armado experimental general, como asimismo sobre la disponibilidad de material de inicio y reactivos requerido: Kates, S.A., Albericio, F., Eds., Síntesis de Fase Sólida: Una Guía Práctica, Marcel Dekker, Nueva York, Basel, 2000; Greene,  
15 T.W., Wuts, P.G.M., Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, John Wiley Sons Inc., 2<sup>da</sup> Edición, 1991; Stewart, J.M., Young, J.D., Síntesis de Fase Sólida, Pierce Chemical Company, 1984; Bisello, et al., J. Biol. Chem. 1998, 273, 22498-22505; Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 2149-  
20 2154; y Chang y White P.D., 'Síntesis Péptida Fase Sólida Fmoc: un Enfoque Práctico', Oxford University Press, Oxford, 2000. -----

Se utilizaron los siguientes grupos protectores para proteger los grupos de cadena funcional lateral de aminoácido dada: Pbf (2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzo furan-5-sulfonil) para Arg; tBu (t-butilo) para Tir y Asp; Boc (t-butoxicarbonilo) para Dab, Orn, Orn(iPr) y Lis; y Trt (tritilo) para Cis. ----

5 Los acoples de aminoácidos protegidos Fmoc en el sintetizador Tribute se indujeron con HBTU/NMM en DMF excepto para derivados de cisteína que se acoplaron con DIC/HOBt en DMF. Se usaron ciclos simples de 30-60 minutos con un exceso de 5

10 veces de aminoácidos protegidos Fmoc activados durante la síntesis. Se monitoreó la remoción del grupo protector Fmoc mediante UV. Se realizaron múltiples lavados de dos minutos (hasta 10 veces, según fuere necesario) de la resina péptida con 20% de piperidina en DMF. -----

15 Se usaron protocolos de ciclo especificados por Applied Biosystems en el sintetizador 433A. Se indujeron acoples con HATU/DIPEA o DIC/HOBt en DMF/NMP. Se emplearon acoples simples de 35-50 minutos con un exceso de 4 veces de aminoácidos protegidos Fmoc activados. Se monitoreó la

20 remoción del grupo protector Fmoc mediante UV y se logró mediante un lavado de 20 minutos simple con 20% de piperidina/NMP. -----

27  
34

Se emplearon acoples inducidos por DIC/HOBt en DMF para todos los aminoácidos en modo manual. Se usaron ciclos simples de por lo menos 2 horas con hasta un exceso de 3 veces de aminoácidos protegidos Fmoc activados durante la síntesis. Se evaluó la integridad de acoples con análisis de nihidrina (Kaiser). Se logró la remoción del grupo protector Fmoc con un lavado de 30 minutos simple de la resina péptida con 20% de piperidina en DMF. -----

Ante la terminación de la síntesis péptida, las resinas péptidas se lavaron con DCM y se secaron *in vacuo*. Las resinas se trataron con TFA conteniendo cantidades variables de H<sub>2</sub>O (hasta 10%) y diisopropilsilano (TIS; hasta 4%) durante 2 horas para remover los grupos protectores de cadena lateral con descomposición concomitante del péptido de la resina. Los péptidos se filtraron, se precipitaron con éter dietilo y se decantaron. Para obtener péptidos con puentes disulfido, se disolvió el precipitado en TFA o AcOH limpio y se vertió la solución posteriormente en 10% de acetonitrilo en agua. En algunos casos, se agregó una cantidad adicional de acetonitrilo para solubilizar el sustrato. El péptido lineal se oxidó con 0.1M I<sub>2</sub> en MeOH o AcOH. La solución oxidante se agregó en gotas hasta que persistió un color amarillo. Se redujo el exceso de iodo con ácido ascórbico.

2B  
35

Luego se ajustó el pH a alrededor de 4 con amoniaco concentrado. Se cargó la solución obtenida directamente en una columna HPLC prep y se eluyó con una gradiente de Componente B exhibido en la Tabla 3 debajo. -----

5 Cada péptido crudo se purificó con Amortiguador T exhibido en la Tabla 3. Las fracciones con una pureza que excedieron el 90%, determinada por HPLC analítica de fase inversa, se combinaron y recargaron en la columna y se eluyeron con Amortiguador T para proveer sales trifluoroacetato. En  
10 algunos casos, se realizó una purificación adicional con Amortiguador C exhibido en la Tabla 3. Para obtener sales clorhídricas, las fracciones de ejecución con Amortiguador T o C se recargaron en la columna y la columna se lavó con volúmenes 3-5 de 0.1 M de cloruro de sodio en 1 mM HCl. El  
15 producto final se eluyó con Amortiguador H exhibido en la Tabla 3. Se acumularon y liofilizaron las fracciones. Los compuestos así preparados se encontraron normalmente como mínimo alrededor de 90% puros. -----

46  
36

**Tabla 3. Prep Composiciones HPLC Amortiguador.** -----

| Amortiguador | Componente A                               | Componente B                       |
|--------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
| C            | 0.25 M Perclorato de Trietilamonio, pH 2.3 | 60% acetonitrilo, 40% Componente A |
| T            | 0.1% Ácido Trifluoroacético (TFA)          | 60% acetonitrilo, 0.1% TFA         |
| H            | 1 mM HCl                                   | 60% acetonitrilo, 1 mM HCl         |

Se proporciona debajo la síntesis de ciertos compuestos ejemplares de la fórmula (I) descriptos en la presente. -----

5    **Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 30.** -----

El péptido se ensambló manualmente comenzando desde 3.0 g (1.95 mmol) de resina MBHA amida Fmoc-Rink (EMD Millipore, número de catálogo 855003, 0.65 mmol/g). Se emplearon acoples inducidos por DIC/HOBt en DMF. Se usaron ciclos simples de por lo menos 2 horas con hasta exceso de 3 veces de aminoácidos protegidos Fmoc activados durante la síntesis. Se evaluó la integridad de los acoples con análisis de nihidrina. Se logró la remoción del grupo protector Fmoc con un lavado simple de 30 minutos de la resina péptida con 20% de piperidina en DMF. Se usaron los siguientes derivados aminoácidos para ensamblar el péptido unido a la resina:

~~37~~

37

Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Cis(Trt)-OH, Fmoc-Fe-OH, Fmoc-Pro-OH,  
Fmoc-Gli-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-  
Orn(iPr,Boc)-OH, Fmoc-Cis(Trt)-OH, Fmoc-Fe(2-Cbm)-OH and  
Fmoc-D-Val-OH. Después de ensamblar el fragmento péptido 1-

5 11, se cubrió la resina con oxazolo-2-ácido carboxílico  
/DIC/HOBt (4 eq), se lavó completamente con DCM y se secó *in*  
*vacuo*. El péptido lineal crudo se fragmentó de la resina con  
50 mL de TFA/H<sub>2</sub>O/TIS 96:2:2 (v/v/v) durante 2 horas. Después  
que el solvente se evaporó, el péptido crudo se precipitó con  
10 éter dietilo y se decantó. Se disolvió el precipitado en 1 L  
de 1% TFA acuoso y se oxidó con 0.1M I<sub>2</sub>/MeOH. La solución  
oxidante se agregó en gotas hasta que persistió el color  
amarillo. Se redujo el exceso de iodo con ácido ascórbico  
sólido. Luego se ajustó el pH a alrededor de 4 con amoníaco  
15 concentrado. La solución obtenida se cargó directamente en  
una columna HPLC prep y se purificó con Amortiguador T. Las  
fracciones con pureza >90%, determinadas mediante HPLC  
analítica de fase inversa, se acumularon y recargaron en la  
columna. Se equilibró la columna con 1 mM HCl, se lavó con 3  
20 volúmenes de 0.1 mM NaCl en 1 mM HCl y se eluyó el compuesto  
con Amortiguador H para proporcionar sal clorhidrato. Las  
fracciones se acumularon y liofilizaron. Se obtuvieron 1009.8

28  
38

mg (0.63 mmol, 32.3% general basado en 89.6% de contenido péptido) de polvo péptido blanco (Compuesto 30). -----

La pureza del producto se determinó mediante HPLC analítica como 90.7%. Se proporcionan los datos MS observados y calculados (es decir, M+H) en la Tabla 4 debajo. -----

**Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 40.** -----

La síntesis de fase sólida de este péptido se realizó en el Sintetizador Péptido Tribute usando estrategia Fmoc. La resina inicial fue 0.23 g (0.15 mmol) de resina MBHA Amida Rink (EMD Millipore, número de catálogo 855003, malla 100-200, 0.65 mmol/g). Se emplearon acoples inducidos DIC/HOBt en DMF para todos los aminoácidos excepto para el oxazolo-2-ácido carboxílico terminal N que requirió el método de acople HBTU/NMM. Los ciclos simples de 2 horas con exceso de 3 veces los aminoácidos protegidos Fmoc activados se usaron durante la síntesis. Se removió el grupo protector Fmoc mediante tratamiento con 20% de piperidina en DMF, 1 × 5 min y 1 × 25 min. Se usaron los siguientes derivados de aminoácidos consecutivamente para ensamblar el péptido unido a la resina:

Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Cis(Trt)-OH, Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gli-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH, Fmoc-Cis(Trt)-OH, Fmoc-Fe(2-Cbm)-OH y Fmoc-D-Val-OH. Se introdujo el grupo acilo terminal N mediante

~~29~~  
39

tratamiento del fragmento de péptido unido a la resina (1-11)  
con mezcla pre-activada de oxazolo-2-ácido carboxílico (0.5  
mmol), HBTU (0.5 mmol), y DIEA (1.0 mmol) en DMF durante 4  
horas. La resina péptida ensamblada final se lavó con DCM y  
5 se secó *in vacuo*. Se fragmentó el péptido lineal crudo de la  
resina con 25 mL de TFA/H<sub>2</sub>O/TIS (94:3:3, v/v/v) durante 2.5  
horas. Se evaporó el solvente al vacío y se precipitó el  
péptido crudo con éter dietilo. Se recogió el precipitado  
mediante filtración y luego se disolvió en 400 mL de 0.1% TFA  
10 en 5% ACN y se oxidó con 0.1M I<sub>2</sub>/AcOH. Se agregó la solución  
de iodo en gotas hasta que persistió el color amarillo. Se  
redujo el exceso de iodo con solución saturada de ácido  
ascórbico en agua. Se cargó la solución resultante  
directamente en una columna HPLC preparativa y se purificó  
15 con Amortiguador T. Las fracciones con pureza >90%,  
determinadas mediante HPLC analítica de fase inversa, se  
acumularon y se congelaron en seco en un liofilizador. Se  
obtuvieron 80.2 mg (45.0 µmol, 30% rendimiento general basado  
en 80% de contenido péptido estimado) de polvo péptido blanco  
20 (Compuesto 40). -----

La pureza del producto se determinó mediante HPLC analítica  
como 96.8%. Se proporcionan los datos MS observados y  
calculados (es decir, M+H) en la Tabla 4 debajo. -----

40

**Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 62.** -----

Se ensambló manualmente el péptido comenzando desde 3.0 g (1.77 mmol) de resina MBHA amida Rink (Novabiochem, número de catálogo 8.55003, 0.59 mmol/g), usando SPPS de alta temperatura (75°C, Lauda E100 baño de agua, recipiente de reacción recubierto 50 mL SPPS). Se usaron ciclos simples de por lo menos 15 minutos con exceso de hasta 4 veces de aminoácidos protegidos Fmoc preactivados (HOBt, DIC, sin preactivación para Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH) durante la síntesis.

Se removió el grupo protector Fmoc con un lavado 2 x 5 minutos de la resina péptida con 25% piperidina en DMF. Se usaron los siguientes derivados aminoácidos para ensamblar el péptido unido a la resina: Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Cis(Trt)-OH, Fmoc-Fe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gli-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH, Fmoc-Cis(Trt)-OH, y Fmoc-D-Val-OH. Después de ensamblar el fragmento péptido 1-11, se cubrió la resina con 3,5-ácido difluoropicolínico/HATU/DIPEA (4 eq), se lavó completamente con MeOH, y se secó *in vacuo*. Se fragmentó el péptido lineal crudo de la resina con 75 mL de TFA/H<sub>2</sub>O/TIS 96:2:2 (v/v/v) durante 2 horas. Después de evaporar el solvente, se precipitó el péptido crudo con éter dietilo y se decantó. Se disolvió el precipitado en 1 L de 10% MeCN en 0.5% TFA acuoso y se oxidó con 0.05M I<sub>2</sub>/AcOH. Se

2/1  
42  
41

agregó la solución oxidante en gotas hasta que persistió el color amarillo. Se redujo el exceso de iodo con 1 M de ácido ascórbico. Se cargó la solución obtenida directamente en una columna HPLC prep y se purificó con Amortiguador T modificado (Componente A: 0.01% TFA, Componente B: 95% acetonitrilo en 0.01% TFA). Se calcularon y recargaron las fracciones con pureza >95%, determinada por HPLC analítica de fase inversa, en la columna. Se equilibró la columna con 1 mM HCl, se lavó con 3 volúmenes de 0.1 mM NaCl en 1 mM HCl y se eluyó posteriormente el compuesto con Amortiguador H para proporcionar sal clorhidrato. Se calcularon y liofilizaron las fracciones. Se obtuvieron 583 mg (0.63 mmol, 20% general basado en 87.3% de contenido péptido y 98.8% de pureza) de polvo péptido blanco (Compuesto 62). -----

Se determinó la pureza del producto mediante HPLC analítica como 98.8%. Se proporcionan los datos MS observados y calculados (es decir, M+H) en la Tabla 4 debajo. -----

**Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 65.** -----

Se ensambló el compuesto sobre fase sólida mediante una combinación de síntesis manual y automática. Primero, se sintetizó el tripéptido terminal C manualmente comenzando desde 7.3 g (3.5 mmol) de resina Matriz Quím amida Fmoc-Rink (Biotage, número de catálogo 7-600-1310-25, 0.48 mmol/g). Se

2/2

43  
12

emplearon acoples inducidos HATU/DIPEA en DMF para 3Pal y Fe(3-Cbm), y se utilizó acople inducido DIC/HOBt en DMF para Cis. Se usaron ciclos simples de por lo menos 2 horas con exceso de hasta 3 veces aminoácidos protegidos Fmoc activados durante la síntesis. Se evaluó la integridad de los acoples con análisis de nihidrina. Se logró la remoción del grupo protector Fmoc con 30% de piperidina en DMF usando dos lavados de 5 y 25 minutos, respectivamente. Se usaron los siguiente derivados de aminoácidos para ensamblar el péptido unido a la resina: Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Cis(Trt)-OH y Fmoc-Fe(3-Cbm)-OH. Se continuó la síntesis en el Sintetizador 433A con un octavo (0.44 mmol) de la resina. Se emplearon acoples inducidos HATU/DIPEA o DIC/HOBt (para Cys) en NMP/DMF. Se usaron ciclos simples de por lo menos 30 minutos con exceso de hasta 5 veces de aminoácidos protegidos Fmoc activados durante la síntesis. Se logró la remoción del grupo protector Fmoc con un lavado simple de 30 minutos de la resina péptida con 20% de piperidina en NMP. Se usaron los siguientes derivados de aminoácidos para terminar el ensamble del péptido unido a la resina: Fmoc-Dhp-OH, Fmoc-Gli-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH, Fmoc-Cis(Trt)-OH, Fmoc-Fe(2-Cbm)-OH y Fmoc-D-Val-OH. Después del ensamble del fragmento péptido 1-11, se cubrió la resina

443  
44  
43

manualmente con oxazolo-2-ácido carboxílico /HATU/DIPEA (4 eq), se lavó completamente con DCM, y se secó *in vacuo*. Se fragmentó el péptido lineal crudo de la resina con 50 mL de TFA/H<sub>2</sub>O/TIS 90:8:2 (v/v/v) durante 2 horas. Se evaporó el  
5 solvente y se precipitó el péptido crudo con MTBA, se centrifugó y se decantó. Se disolvió el precipitado en 15 mL de AcOH y se vertió en 250 mL de 10% (v/v) de acetonitrilo acuoso y se oxidó con 0.1M I<sub>2</sub>/MeOH. Se agregó la solución oxidante en gotas hasta que persistió el color amarillo. Se  
10 redujo el exceso de iodo con ácido ascórbico sólido. Luego se ajustó el pH a alrededor de 4 con amonio concentrado. La solución obtenida se cargó directamente en una columna HPLC prep y se purificó con Amortiguador T (ver tabla debajo). Se calcularon y liofilizaron las fracciones con pureza >90%,  
15 determinadas mediante HPLC analítica de fase inversa. Se obtuvieron 116.2 mg (0.06 mmol, 14.1% general basado en 78.5% de contenido péptido) de polvo péptido blanco (Compuesto 65). Se determinó la pureza del producto mediante HPLC analítica como 98.3%. Se proporcionan los datos MS observados y  
20 calculados (es decir, M+H) en la Tabla 4 debajo. -----

**Ejemplo 5: Síntesis de los Compuestos 1-29, 31-39, 41-61, 63, 64, y 66-70.** -----

11/4  
45  
44

Se sintetizaron los compuestos 1-29, 31-39, 41-61, 63, 64, y 66-70 usando los métodos descriptos en los Ejemplos 1-4. ----  
Los datos MS observados y calculados (es decir, M+H) de los Compuestos 1-70 se resumen en la Tabla 4 debajo. -----

5      **Tabla 4.** -----

| Compuesto Nro. | M+H Calculado | M+H Observado |
|----------------|---------------|---------------|
| 1              | 1425.6        | 1425.6        |
| 2              | 1426.6        | 1426.6        |
| 3              | 1408.6        | 1408.6        |
| 4              | 1423.6        | 1423.5        |
| 5              | 1454.6        | 1454.6        |
| 6              | 1398.5        | 1398.5        |
| 7              | 1371.5        | 1371.5        |
| 8              | 1408.6        | 1408.8        |
| 9              | 1394.6        | 1394.7        |
| 10             | 1628.7        | 1628.9        |
| 11             | 1398.6        | 1398.8        |
| 12             | 1384.6        | 1384.7        |
| 13             | 1571.7        | 1571.8        |
| 14             | 1426.6        | 1426.7        |
| 15             | 1452.6        | 1452.7        |
| 16             | 1409.6        | 1409.7        |

~~45~~  
46  
45

|    |        |        |
|----|--------|--------|
| 17 | 1426.6 | 1426.7 |
| 18 | 1426.6 | 1426.7 |
| 19 | 1436.6 | 1436.7 |
| 20 | 1454.6 | 1454.6 |
| 21 | 1450.6 | 1450.6 |
| 22 | 1452.6 | 1452.7 |
| 23 | 1452.6 | 1452.7 |
| 24 | 1422.6 | 1422.7 |
| 25 | 1396.6 | 1396.7 |
| 26 | 1433.6 | 1433.7 |
| 27 | 1448.6 | 1488.7 |
| 28 | 1422.6 | 1422.8 |
| 29 | 1414.6 | 1414.7 |
| 30 | 1425.6 | 1425.7 |
| 31 | 1463.6 | 1463.8 |
| 32 | 1480.6 | 1480.7 |
| 33 | 1414.5 | 1414.7 |
| 34 | 1422.6 | 1422.7 |
| 35 | 1444.6 | 1444.7 |
| 36 | 1423.6 | 1423.6 |
| 37 | 1397.6 | 1397.7 |
| 38 | 1452.6 | 1452.6 |

Handwritten marks: a signature, the number 47, and the number 46.

|    |        |        |
|----|--------|--------|
| 39 | 1454.6 | 1454.6 |
| 40 | 1426.6 | 1426.5 |
| 41 | 1440.6 | 1440.6 |
| 42 | 1452.6 | 1452.5 |
| 43 | 1452.6 | 1452.6 |
| 44 | 1512.7 | 1512.7 |
| 45 | 1523.7 | 1523.8 |
| 46 | 1412.6 | 1412.7 |
| 47 | 1397.6 | 1397.6 |
| 48 | 1412.6 | 1412.7 |
| 49 | 1396.6 | 1396.6 |
| 50 | 1453.6 | 1453.6 |
| 51 | 1442.6 | 1442.6 |
| 52 | 1466.6 | 1466.6 |
| 53 | 1441.6 | 1441.8 |
| 54 | 1462.6 | 1462.7 |
| 55 | 1438.6 | 1438.8 |
| 56 | 1414.6 | 1414.9 |
| 57 | 1439.6 | 1439.8 |
| 58 | 1424.6 | 1424.7 |
| 59 | 1438.6 | 1438.9 |
| 60 | 1481.6 | 1481.7 |

~~47~~  
48  
47

|    |        |        |
|----|--------|--------|
| 61 | 1456.6 | 1456.7 |
| 62 | 1444.6 | 1444.7 |
| 63 | 1481.6 | 1481.6 |
| 64 | 1455.6 | 1455.6 |
| 65 | 1466.6 | 1466.7 |
| 66 | 1494.6 | 1494.7 |
| 67 | 1439.6 | 1439.6 |
| 68 | 1467.6 | 1467.7 |
| 69 | 1436.6 | 1436.7 |
| 70 | 1426.6 | 1426.5 |

**Ejemplo 6: actividad antagonista receptora PRGC medida por ensayo cAMP.** -----

Los agonistas receptores PRGC aumentan el mono-fosfato de adenosina cíclica intracelular (cAMP). Los antagonistas receptores PRGC podrán reducir el efecto agonista. Se evaluó la actividad antagonista mediante medición de mono-fosfato de adenosina cíclica (cAMP) usando línea celular estable expresando el receptor PRGCh (GeneBLAzer® CALCRL:RAMP1-CRE-bla Freestyle™ 293F, Invitrogen). Se mantuvieron las células expresando el receptor PRGCh en DMEM alta glucosa con GlutaMAX™ conteniendo 10% (v/v) FBS, 0.1 mM NEAA, 25 mM HEPES, 5 ug/ml Blasticidina, 100 ug/ml Higromicina, y

118  
49  
40

400 ug/ml Geneticina a 37°C bajo 5% CO<sub>2</sub> en una atmósfera humedecida. Para la medición cAMP, se lavaron las células una vez con 5 ml 1X PBS, se reemplazó el medio de mantenimiento celular con compuesto amortiguador ((CB): DMEM conteniendo 0.1% BSA y 0.5 mM IBMX), se incubaron frascos durante 1 hora a 37°C bajo 5% CO<sub>2</sub> en una atmósfera humedecida. Se removieron las células de los frascos de cultivo usando amortiguador de disociación celular no enzimática y se cosecharon en CB. Se realizó la reacción en 384 bandejas de pozos de volumen pequeño blancas (Greiner) a una densidad de 10,000 células/pozo. Se expusieron las células a concentraciones variadas de compuestos antagonistas durante 30 minutos en presencia de una concentración fija de agonista ( $\alpha$ -PRGC humano). Se midieron los niveles cAMP usando una HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en tiempo) basada en inmunoensayo cAMP competitivo (cAMP Dinámica 2 Juegos, Cisbio), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se calcularon las lecturas de fluorescencia resueltas en tiempo del índice de 665 nm y 615 nm (RFU) y se usó un sitio de unión simple, modelo de respuesta de concentración de cuatro parámetros:  $(MIN + ((MAX - MIN) / (1 + ((EC50/x)^{Hill}))))$ , para realizar análisis de regresión no lineal, generando la curva de respuesta de la concentración. Los parámetros informados

49  
50  
49

incluyen potencia antagonista IC50 (causando la concentración inhibición medio-máxima de la respuesta agonista para compuestos antagonistas) y la eficacia (%MPE: porcentaje del efecto máximo posible). -----

5 Se analizaron los compuestos 1-70 y tres referencias de compuestos péptidos en el ensayo precedente. Los tres compuestos péptidos de referencia son: (1) Bz(4-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Agp-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub> ("Compuesto Referencia 1", es decir, Compuesto 36 en Yan et al., *J. Pept. Sci.* 2011, 17, 383-386), (2) Bz-D-Val-Tir-c(Cis-Dpr-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub> ("Compuesto Referencia 2", Compuesto 33 en Yan et al., *J. Pept. Sci.* 2011, 17, 383-386), y (3) H-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gli-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gli-Gli-Val-Val-Lis-Asn-Asn-Fe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gli-Ser-Lis-Ala-Fe-NH<sub>2</sub> ("Compuesto Referencia 3",  $\alpha$ -PRGC humana (8-37)-NH<sub>2</sub> antagonista). Los resultados se resumen en la Tabla 5 debajo. Como se muestra en la Tabla 5, los Compuestos 1-70 generalmente exhibieron mejor potencia comparado con los Compuestos Referencia 1-3. -----

20 **Ejemplo 7: actividad antagonista receptora AM2 medida mediante ensayo cAMP.** -----

Se determinó la actividad antagonista para el receptor adrenomedulina AM2 usando el método descrito en el Ejemplo 6

50  
\$1  
50

precedente, con las siguientes modificaciones. En lugar de GeneBLAzer® CALCRL:RAMP1-CRE-bla Freestyle™ 293F células, GeneBLAzer® CALCRL:RAMP3-CRE-bla Freestyle™ 293F células se usó para analizar la actividad en receptores hAM2. El agonista fue adrenomedulina humana, en lugar de  $\alpha$ -PRGC. ---- Se analizaron los Compuestos 1-70 y las tres referencias de compuestos péptidos descriptos en el Ejemplo 6 en este ensayo. Los resultados se resumen en la Tabla 5 debajo. En la Tabla 5, el índice de selectividad para PRGCh sobre hAM2 se calcula como PRGCh-R IC<sub>50</sub>/hAM2-R IC<sub>50</sub>. ----- Como se muestra en la Tabla 5, una mayoría de los Compuestos 1-70 exhibieron mejor selectividad hacia el receptor PRGCh sobre el receptor hAM2 comparado con los Compuestos Referencia 1-3. -----

**Tabla 5.** -----

| Cpd Patente Nro. | PRGCh-R               |                   | hAM2-R                |                   |                          |
|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|
|                  | Prom IC <sub>50</sub> | Eficacia          | Prom IC <sub>50</sub> | Eficacia          | Índice                   |
|                  | (nM)                  | Antag (%)<br>Prom | (nM)                  | Antag (%)<br>Prom | selectividad<br>PRGC/AM2 |
| 1                | 0.14                  | 100               | 52                    | 101               | 362                      |
| 2                | 0.08                  | 100               | 45                    | 100               | 555                      |
| 3                | 0.12                  | 100               | 35                    | 101               | 285                      |
| 4                | 0.17                  | 100               | 29                    | 113               | 172                      |

57  
82  
51

|    |      |     |     |     |      |
|----|------|-----|-----|-----|------|
| 5  | 0.13 | 100 | 26  | 99  | 192  |
| 6  | 0.17 | 100 | 101 | 113 | 612  |
| 7  | 0.13 | 100 | 43  | 100 | 334  |
| 8  | 0.09 | 100 | 30  | 100 | 347  |
| 9  | 0.15 | 100 | 51  | 106 | 351  |
| 10 | 0.19 | 100 | 114 | 107 | 589  |
| 11 | 0.13 | 100 | 25  | 108 | 198  |
| 12 | 0.11 | 100 | 18  | 100 | 172  |
| 13 | 0.10 | 100 | 26  | 100 | 249  |
| 14 | 0.12 | 100 | 20  | 100 | 167  |
| 15 | 0.10 | 100 | 58  | 99  | 610  |
| 16 | 0.07 | 100 | 6.8 | 101 | 93   |
| 17 | 0.05 | 100 | 7.1 | 100 | 148  |
| 18 | 0.16 | 100 | 8.1 | 98  | 52   |
| 19 | 0.19 | 100 | 48  | 100 | 248  |
| 20 | 0.18 | 100 | 54  | 100 | 309  |
| 21 | 0.13 | 100 | 33  | 99  | 258  |
| 22 | 0.19 | 100 | 33  | 101 | 175  |
| 23 | 0.05 | 100 | 21  | 100 | 400  |
| 24 | 0.11 | 100 | 128 | 98  | 1213 |
| 25 | 0.07 | 100 | 78  | 100 | 1071 |
| 26 | 0.06 | 100 | 38  | 100 | 636  |
| 27 | 0.15 | 100 | 119 | 98  | 765  |
| 28 | 0.07 | 100 | 68  | 99  | 1031 |

52  
53  
52

|    |      |     |      |     |       |
|----|------|-----|------|-----|-------|
| 29 | 0.09 | 100 | 148  | 98  | 1699  |
| 30 | 0.11 | 100 | 700  | 98  | 6628  |
| 31 | 0.12 | 100 | 46   | 100 | 390   |
| 32 | 0.12 | 100 | 61   | 99  | 498   |
| 33 | 0.10 | 100 | 11   | 100 | 117   |
| 34 | 0.14 | 100 | 7.9  | 100 | 58    |
| 35 | 0.06 | 100 | 33   | 101 | 580   |
| 36 | 0.17 | 100 | 16   | 101 | 93    |
| 37 | 0.17 | 100 | 379  | 100 | 2295  |
| 38 | 0.06 | 100 | 87   | 101 | 1478  |
| 39 | 0.13 | 100 | 275  | 101 | 2125  |
| 40 | 0.09 | 100 | 980  | 98  | 10884 |
| 41 | 0.13 | 100 | 1020 | 97  | 8075  |
| 42 | 0.14 | 100 | 1225 | 97  | 9068  |
| 43 | 0.04 | 100 | 180  | 101 | 4693  |
| 44 | 0.17 | 100 | 114  | 100 | 668   |
| 45 | 0.18 | 100 | 198  | 98  | 1082  |
| 46 | 0.15 | 100 | 184  | 99  | 1189  |
| 47 | 0.16 | 100 | 232  | 99  | 1460  |
| 48 | 0.07 | 100 | 402  | 96  | 5610  |
| 49 | 0.19 | 100 | 89   | 99  | 461   |
| 50 | 0.18 | 100 | 8.1  | 99  | 46    |
| 51 | 0.14 | 100 | 13   | 100 | 92    |
| 52 | 0.15 | 100 | 770  | 97  | 5203  |

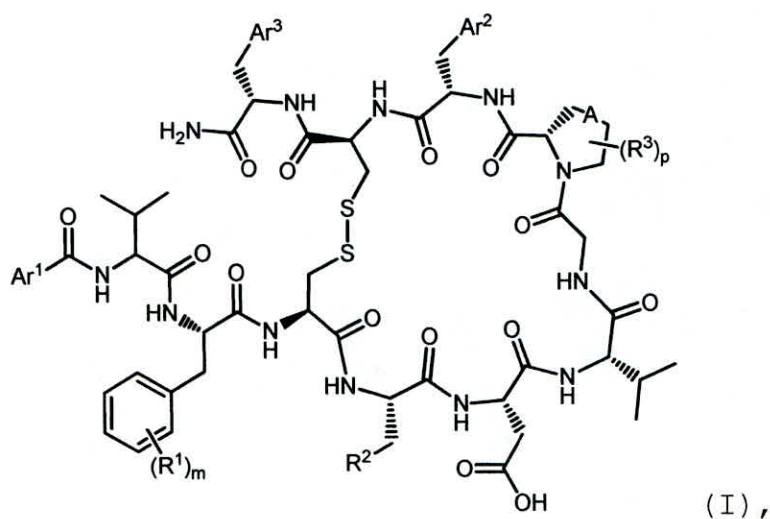
53  
54  
53

|             |      |     |      |     |       |
|-------------|------|-----|------|-----|-------|
| 53          | 0.11 | 100 | 901  | 98  | 8130  |
| 54          | 0.17 | 100 | 150  | 99  | 898   |
| 55          | 0.18 | 100 | 137  | 100 | 746   |
| 56          | 0.17 | 100 | 55   | 100 | 328   |
| 57          | 0.12 | 100 | 624  | 99  | 5225  |
| 58          | 0.18 | 100 | 476  | 99  | 2588  |
| 59          | 0.17 | 100 | 467  | 99  | 2770  |
| 60          | 0.12 | 100 | 444  | 100 | 3759  |
| 61          | 0.10 | 100 | 89   | 100 | 934   |
| 62          | 0.14 | 100 | 85   | 100 | 592   |
| 63          | 0.10 | 101 | 85   | 98  | 848   |
| 64          | 0.12 | 101 | 1246 | 99  | 10594 |
| 65          | 0.06 | 101 | 318  | 100 | 5492  |
| 66          | 0.08 | 101 | 84   | 100 | 1027  |
| 67          | 0.09 | 101 | 103  | 99  | 1094  |
| 68          | 0.06 | 101 | 18   | 100 | 300   |
| 69          | 0.13 | 100 | 64   | 100 | 497   |
| 70          | 0.15 | 100 | 107  | 100 | 727   |
| Ref. Cpd. 1 | 0.20 | 100 | 42   | 98  | 210   |
| Ref. Cpd. 2 | 0.52 | 100 | 200  | 100 | 387   |
| Ref. Cpd. 3 | 4.1  | 100 | 35   | 101 | 9     |

Otros procedimientos están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. -----

**REIVINDICACIONES:** -----

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: -----



- 5 En donde -----  
m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; -----  
p es 0, 1, 2, o 3; -----  
A es una unión carbono-carbono simple o doble; -----  
Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los  
10 cuales se sustituye opcionalmente por uno o más  
sustituyentes, cada sustituyente siendo independientemente  
halógeno, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>a</sub>, o  
N(R<sub>a</sub>R<sub>a'</sub>), en donde cada R<sub>a</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
alquilo y cada R<sub>a'</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;  
15 Ar<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los  
cuales se sustituye opcionalmente por uno o más

52  
56  
55

sustituyentes, cada sustituyente siendo independientemente halógeno, ciano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aminoalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>b</sub>, N(R<sub>b</sub>R<sub>b'</sub>), C(O)-N(R<sub>b</sub>R<sub>b'</sub>), o NH-C(O)-N(R<sub>b</sub>R<sub>b'</sub>), en donde cada R<sub>b</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>b'</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; Ar<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, cada sustituyente siendo independientemente halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>c</sub>, o N(R<sub>c</sub>R<sub>c'</sub>), en donde cada R<sub>c</sub>, independientemente es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>c'</sub>, independientemente es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; cada R<sup>1</sup>, independientemente, es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aminoalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, OR<sub>d</sub>, o C(O)-N(R<sub>d</sub>R<sub>d'</sub>), en donde cada R<sub>d</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>d'</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; ----- R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R, en donde n es 0, 1, 2, o 3 y R es guanidino sustituido o no sustituido, aminoacilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilaminoacilo, OR<sub>e</sub>, N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), NH-C(O)-CH(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), o heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o N(R<sub>e</sub>R<sub>e'</sub>), en donde cada R<sub>e</sub>, independientemente, es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada R<sub>e'</sub>, independientemente es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; y

56  
ST  
56

cada  $R^3$ , independientemente es halógeno,  $C_1-C_4$  alquilo, o  $OR_f$ ,  
en donde cada  $R_f$ , independientemente es H o  $C_1-C_4$  alquilo; ---  
con la salvedad de que, cuando n es 0, R no es amino o  
guanidino y que, cuando el residuo aminoácido unido a  $Ar^1C(O)$   
5 es L-Val,  $Ar^1$  no es fenilo no sustituido. -----

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $Ar^1$  es  
fenilo, piridinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo,  
pirimidinilo, pirolilo o triazolilo, cada uno de los cuales  
se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, cada  
10 sustituyente siendo independientemente F, Cl,  $NO_2$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  
o  $NH_2$ . -----

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $Ar^2$  es  
fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye  
opcionalmente por uno o más sustituyentes, cada sustituyente  
15 siendo independientemente  $CH_2NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ , OH, CN,  $CH_2OH$ ,  $NH_2$ ,  
o  $NH-C(O)-NH_2$ . -----

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $Ar^3$  es  
piridinilo. -----

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde m es 1. --

20 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde  $R^1$  es OH,  
 $C(O)NH_2$ , o  $CH_2NH_2$ . -----

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 0, 1,  
o 2. -----

57  
58  
57

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es  $N(R_e R_{e'})$ ,  $NH-C(O)-CH(NH_2)-(CH_2)_4-N(R_e R_{e'})$ ,  $NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-N(R_e R_{e'})$ , triazolilo opcionalmente sustituido por  $NH_2$ , o guanidino opcionalmente sustituido por CN o  $CH_3$ , en donde cada  $R_e$ , independientemente es H o  $C_1-C_3$  alquilo y cada  $R_{e'}$ , independientemente es H o  $C_1-C_3$  alquilo. -----
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es  $NH_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $N(CH_2CH_3)_2$ ,  $NH(CH(CH_3)_2)$ ,  $NH-C(O)-CH(NH_2)-(CH_2)_4-N(CH_3)_2$ ,  $NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH_2$ ,  $NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH(CH(CH_3)_2)$ , 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo, o guanidino opcionalmente sustituido por CN o  $CH_3$ . -----
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde p es 0. --
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe(2-Cbm)-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>. -----
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es -----
- Picolinoil-D-Val-Tir-c(Cis-Dab(Et<sub>2</sub>)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----
- Picolinoil-D-Val-Tir-c(Cis-Dab(iPr)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----
- Picolinoil(5-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

58  
89  
50

Picolinoil-D-Val-Tir-c(Cis-Orn(Et<sub>2</sub>)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-Cis)-  
3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Picolinoil-D-Val-Tir-c(Cis-Orn-Asp-Val-Gli-Pro-Fe(4-CH<sub>2</sub>OH)-  
Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

5 Picolinoil(3,5-F<sub>2</sub>)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-Val-Gli-Pro-Fe-  
Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Picolinoil(5-F)-D-Val-Fe(2-Cbm)-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-Gli-  
Dhp-3Pal-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

10 Picolinoil(5-F)-D-Val-Fe(2-Cbm)-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-Gli-  
Pro-3Pal-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe(2-Cbm)-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-  
Gli-Pro-3Pal-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe(2-Cbm)-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-  
Gli-Dhp-Fe(3-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

15 1H-1,2,4-triazolo-5-carbonil(3-Me)-D-Val-Tir-c(Cis-Arg-Asp-  
Val-Gli-Pro-Fe(2-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe(2-Cbm)-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-  
Gli-Dhp-4Aph-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

20 Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe(2-Cbm)-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-  
Gli-Dhp-4Uph-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Picolinoil(5-F)-D-Val-Tir-c(Cis-Orn(iPr)-Asp-Val-Gli-Pro-Fe  
(4-CH<sub>2</sub>OH)-Cis)-3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

59  
60  
59

Picolinoil (3,5-F<sub>2</sub>)-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Pro -  
Fe-Cis) -3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Picolinoil (5-F)-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-  
Dhp-Fe (4-CH<sub>2</sub>OH) -Cis) -3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

5 Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-  
Gli-Pro-Fe (4-CH<sub>2</sub>OH) -Cis) -3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-  
Gli-Dhp-Fe (3-Cbm) -Cis) -3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

10 Picolinoil (5-F)-D-Val-Fe (2-Cbm) -c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-  
Dhp-Fe (2-Cbm) -Cis) -3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Oxazolo-2-carbonil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp -  
Fe (3-Cbm) -Cis) -3Pal-NH<sub>2</sub>; -----

Picolinoil (5-F)-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe  
(3-Cbm) -Cis) -3Pal-NH<sub>2</sub>; o -----

15 Picolinoil-D-Val-Tir-c (Cis-Orn (iPr) -Asp-Val-Gli-Dhp-Fe (4-CH<sub>2</sub>  
OH) -Cis) -3Pal-NH<sub>2</sub>. -----

13. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto  
de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un conductor  
farmacéuticamente aceptable. -----

20 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en  
donde la composición comprende una solución acuosa. -----

60  
ST  
60

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición comprende una solución acuosa de cloruro de sodio. -----

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde la solución acuosa comprende alrededor de 0.9 pt% de cloruro de sodio. -----

17. Un método para tratar la migraña, que comprende la administración a un paciente que necesite una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación

13. -----

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para, o para uso en, el tratamiento de la migraña. -----

19. El uso de un compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 1 a 12 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la migraña.-----

-----