

PROMOTOR DE LA SECRECIÓN DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Campo Técnico

La presente invención se refiere a modalidades de promotores de la secreción de la hormona del crecimiento y los similares, que contienen un antagonista del receptor de somatostatina subtipo 5 (en adelante, a veces abreviado como "SSTR5") como un ingrediente activo, y son útiles, por ejemplo, en el campo farmacéutico.

Antecedentes de la Invención

La somatostatina es una hormona peptídica secretada por el hipotálamo, las células δ pancreáticas, las células endocrinas gastrointestinales, y las similares. Controla de forma supresora la secreción de varias hormonas, tales como la hormona del crecimiento y la hormona adrenocorticotrópica, a través de cinco tipos de receptores de somatostatina (SSTR1-5), que son receptores acoplados a la proteína G tipo siete transmembranas. Actualmente, las preparaciones de análogos de la somatostatina, tales como la octreótida y la pasireotida, se utilizan clínicamente para mejorar diversos síntomas asociados con la hipersecreción hormonal, tal como la acromegalia y la enfermedad de Cushing. Sin embargo, dado que las preparaciones existentes de análogos de la somatostatina muestran afinidad de unión para todos los receptores SSTR1-5, no siempre está claro qué activación de SSTR es responsable de la supresión de la secreción de cada hormona.

Entre los cinco tipos de receptores, el SSTR5 es un receptor que se expresa principalmente en las células endocrinas del intestino delgado y las células β pancreáticas. Se sabe que la unión de la somatostatina controla de forma supresora la secreción de hormonas gastrointestinales tales como el péptido tipo glucagón-1, el péptido YY, y los similares, y la insulina. Por otro lado, se ha reportado mediante análisis con tejido tumoral hipofisario humano que el SSTR5 también se expresa en varias células productoras de hormonas de la hipófisis anterior, incluidas las células productoras de la hormona del crecimiento. Sin embargo, en estas células, otros SSTR se expresan de forma similar, y también se ha aclarado que los perfiles de expresión de receptores de las mismas difieren entre células (Literatura No de Patente 1). Respecto a la relación entre SSTR5 y el control de la secreción de la hormona del crecimiento, existen reportes que la sugieren basándose en estudios con células cultivadas. Sin embargo, su posibilidad solo se ha demostrado a nivel celular, y aún no se ha aclarado cómo actúa SSTR5 a nivel biológico para controlar la secreción de hormonas de la hipófisis anterior, incluida la hormona del crecimiento (Literatura No de Patente 2). Los ratones deficientes (knockout) en SSTR5 mostraron un aumento en la concentración sanguínea de la hormona adrenocorticotrópica, pero no un aumento en la concentración sanguínea del factor de crecimiento similar a la insulina 1, cuya producción se ve potenciada por la hormona del crecimiento. Por lo tanto, no estaba claro si los antagonistas de SSTR5 ejercen una acción potenciadora de la secreción de la hormona del crecimiento (Literatura No de Patente 3).

Además, como se mencionó anteriormente, dado que se ha reportado que SSTR5 se expresa en varias células productoras de la hormona de la hipófisis anterior, existe una gran preocupación de que los antagonistas de SSTR5 también puedan inducir la secreción promovida de múltiples hormonas de la hipófisis anterior, logrando así no solo la acción potenciadora deseada de la secreción de la hormona del crecimiento, sino también efectos secundarios no deseados basados en la secreción promovida de otras hormonas.

Por lo tanto, si bien hasta la fecha se han reportado una pluralidad de antagonistas de SSTR5 (por ejemplo, Literatura de Patente 1 a 22, Literatura No de Patente 4), todos los antagonistas de SSTR5 se describen como ser útiles para uso antidiabético, uso antiobesidad, uso anti-NASH, y los similares y no se encuentra alguna descripción de que exhiban un efecto promotor de la secreción de la hormona del crecimiento o que las enfermedades que se pueden mejorar al promover la secreción de la hormona del crecimiento se puedan asumir como enfermedades aplicables. Además, hasta la fecha no se ha reportado de que los antagonistas de SSTR5 hayan mostrado un efecto promotor de la secreción de la hormona del crecimiento en humanos.

Lista de Referencias

Literatura de Patente

- 10 Literatura de Patente 1
 WO 2014/142363
- Literatura de Patente 2
 WO 2015/052910
- 15 Literatura de Patente 3
 WO 2015/064083
- Literatura de Patente 4
 WO 2010/056717
- Literatura de Patente 5
 WO 2010/129729
- 20 Literatura de Patente 6
 WO 2011/146324
- Literatura de Patente 7
 WO 2012/024183
- 25 Literatura de Patente 8
 WO 2016/205032
- Literatura de Patente 9
 WO 2006/094682
- Literatura de Patente 10
 WO 2006/128803
- 30 Literatura de Patente 11
 WO 2007/025897
- Literatura de Patente 12
 WO 2007/110340
- 35 Literatura de Patente 13
 WO 2008/000692
- Literatura de Patente 14
 WO 2008/019967

	Literatura de Patente 15
	WO 2008/031735
	Literatura de Patente 16
	WO 2008/122510
5	Literatura de Patente 17
	WO 2008/145524
	Literatura de Patente 18
	WO 2008/148710
	Literatura de Patente 19
10	WO 2021/113362
	Literatura de Patente 20
	WO 2021/113363
	Literatura de Patente 21
	WO 2021/113368
15	Literatura de Patente 22
	WO 2023/125486
	Literatura No de Patente
	Literatura No de Patente 1
	Journal of Molecular Endocrinology (2014), 53, R1-R19
20	Literatura No de Patente 2
	J Clin Endocrinol Metab, September, 2003, 88(9):4239-4245
	Literatura No de Patente 3
	Mol Endocrinol, January 2003, 17(1):93-106
	Literatura No de Patente 4
25	European Journal of Medicinal Chemistry 264(2024)116017

Breve Descripción de la Invención

Problema Técnico

El problema de la presente invención es proporcionar un nuevo promotor de la secreción de la hormona del crecimiento y los similares, así como las modalidades del mismo. Más específicamente, la presente invención tiene como objetivo proporcionar, como una de las modalidades específicas de la misma, un promotor de la secreción de la hormona del crecimiento que contiene un antagonista del receptor de somatostatina subtipo 5 ("SSTR5") como un ingrediente activo.

Solución al Problema

Bajo estas circunstancias, los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos sobre la acción mostrada por la somatostatina en relación con la secreción de varias hormonas y encontraron que, como se describe en detalle en los Ejemplos mencionados a continuación, en pruebas con antagonistas de SSTR5 con alta

selectividad, el medicamento tiene una clara acción secretagoga de la hormona del crecimiento en humanos y que, sorprendentemente no afecta la secreción de otras hormonas de la hipófisis anterior, tales como la hormona foliculoestimulante, la hormona luteinizante, la hormona estimulante de la tiroides, la hormona adrenocorticotrópica, prolactina, y las similares, a las que se considera que contribuye la somatostatina.

5 Con base en el nuevo hallazgo, los presentes inventores han completado la presente invención en la que un antagonista de SSTR5 tiene una acción secretagoga de la hormona del crecimiento, y se puede utilizar para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades y las similares que se pueden mejorar promoviendo la secreción de la hormona del crecimiento.

La presente invención se describe a continuación con referencia a las modalidades específicas. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estas modalidades.

[1] Un promotor de la secreción de la hormona del crecimiento, que comprende un antagonista de SSTR5 como un ingrediente activo.

[2] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente [1], que es un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad que mejora al promover la secreción de una hormona del crecimiento.

[3] Un método para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad que mejora al promover la secreción de una hormona del crecimiento, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un antagonista de SSTR5 a un humano o un animal en necesidad de la administración.

[4] Un antagonista de SSTR5 para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad que mejora al promover la secreción de una hormona del crecimiento.

[5] El uso de un antagonista de SSTR5 para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad que mejora al promover la secreción de una hormona del crecimiento.

[6] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [2], el método profiláctico y/o de tratamiento de [3], el antagonista de SSTR5 de [4], o el uso del antagonista de SSTR5 de [5], en donde la enfermedad que se mejora al promover la secreción de una hormona del crecimiento es una o más enfermedades seleccionadas de deficiencia de la hormona del crecimiento pediátrica, baja estatura en el síndrome de Turner, baja estatura en la condrodistrofia, baja estatura en la insuficiencia renal crónica pediátrica, baja estatura en el síndrome de Prader-Willi, baja estatura en SGA, baja estatura en el síndrome de Noonan, deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos, caquexia por cáncer, síndrome del intestino corto, alopecia, heridas en la piel, hiposecreción de la hormona del crecimiento relacionada con la edad, e infertilidad.

[7] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [2], el método profiláctico y/o de tratamiento de [3], el antagonista de SSTR5 de [4], o el uso del antagonista de SSTR5 de [5], en donde la enfermedad que se mejora al promover la secreción de una hormona del crecimiento es una o más enfermedades seleccionadas de deficiencia de la hormona del crecimiento pediátrica, baja estatura en el síndrome de Turner, baja estatura en la condrodistrofia, baja estatura en la insuficiencia renal crónica pediátrica, baja estatura en el síndrome de Prader-Willi, baja estatura en SGA, baja estatura en el síndrome de Noonan, y deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos.

[8] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [1], que es un

promotor de crecimiento para un animal (preferiblemente, un animal de granja y/o un animal acuático) (es decir, un promotor de crecimiento para un animal (preferiblemente, un animal de granja y/o un animal acuático) que comprende un antagonista de SSTR5 como un ingrediente activo).

[9] Un método para promover el crecimiento de un animal, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un antagonista de SSTR5 a un animal (preferiblemente, un animal de granja y/o un animal acuático) en necesidad de la administración.

[10] Un antagonista de SSTR5 para usarse en la promoción del crecimiento de un animal (preferiblemente, un animal de granja y/o un animal acuático).

[11] El uso de un antagonista de SSTR5 para la producción de un promotor de crecimiento para un animal (preferiblemente, un animal de granja y/o un animal acuático).

[12] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [1], el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [2], el método profiláctico y/o de tratamiento mencionado anteriormente en [3], el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [4], el uso del antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [5], el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [8], el método para promover el crecimiento mencionado anteriormente en [9], el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [10], o el uso del antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [11], en donde el antagonista de SSTR5 (preferiblemente, antagonista selectivo de SSTR5) se selecciona de los compuestos o sales de los mismos descritos en WO 2014/142363, WO 2015/052910, WO 2015/064083, WO 2010/056717, WO 2010/129729, WO 2011/146324, WO 2012/024183, WO 2016/205032, WO 2006/094682, WO 2006/128803, WO 2007/025897, WO 2007/110340, WO 2008/000692, WO 2008/019967, WO 2008/031735, WO 2008/122510, WO 2008/145524, WO 2008/148710, WO 2021/113362, WO 2021/113363, WO 2021/113368, WO 2023/125486, y European Journal of Medicinal Chemistry 264(2024)116017.

[13] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [1], el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [2], el método profiláctico y/o de tratamiento mencionado anteriormente en [3], el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [4], el uso del antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [5], el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [8], el método para promover el crecimiento mencionado anteriormente en [9], el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [10], o el uso del antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [11], en donde el antagonista de SSTR5 (preferiblemente, antagonista selectivo de SSTR5) se selecciona de los compuestos o sales de los mismos descritos en WO 2015/052910 y WO 2015/064083.

[14] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [1], el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [2], el método profiláctico y/o de tratamiento mencionado anteriormente en [3], el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [4], el uso del antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [5], el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [8], el método para promover el crecimiento mencionado anteriormente en [9], el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [10], o el uso del antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [11], en donde el antagonista de SSTR5 se selecciona de

ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico,

ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico,

5 ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico,

ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico,

10 ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico,

ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico,

ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico,

15 y sales de los mismos.

[15] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [1], el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [2], el método profiláctico y/o de tratamiento mencionado anteriormente en [3], el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [4], el uso del antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [5], el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [8], el método para promover el crecimiento mencionado anteriormente en [9], el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [10], o el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [11], en donde el antagonista de SSTR5 es ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico o una sal del mismo.

En las modalidades [12] a [15] mencionadas anteriormente, la enfermedad preferida mejorada por una promoción de la secreción de una hormona del crecimiento incluye una o más enfermedades seleccionadas de deficiencia pediátrica de la hormona de crecimiento, baja estatura en el síndrome de Turner, baja estatura en condrodistrofia, baja estatura en insuficiencia renal crónica pediátrica, baja estatura en el síndrome de Prader-Willi, baja estatura en SAG, baja estatura en el síndrome de Noonan, deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos, caquexia por cáncer, síndrome del intestino corto, alopecia, heridas en la piel, hiposecreción de la hormona de crecimiento relacionada con la edad e infertilidad, y la enfermedad más preferida que mejora por una promoción de la secreción de una hormona del crecimiento incluye una o más enfermedades seleccionadas de deficiencia pediátrica de la hormona de crecimiento, baja estatura en el síndrome de Turner, baja estatura en condrodistrofia, baja estatura en insuficiencia renal crónica pediátrica, baja estatura en el síndrome de Prader-Willi, baja estatura en SAG, baja estatura en el síndrome de Noonan, y deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos.

35 [16] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [2], el método profiláctico y/o de tratamiento mencionado anteriormente en [3], el antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [4], o el uso del antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente en [5], en donde el antagonista de SSTR5 es ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-

tetrahydro-1,6-naftiridina-3-carboxílico o una sal del mismo, y la enfermedad que es mejorada al promover la secreción de una hormona del crecimiento es una o más enfermedades seleccionadas de deficiencia de la hormona del crecimiento pediátrica, estatura baja en el síndrome de Turner, estatura baja en la condrodistrofia, estatura baja en la insuficiencia renal crónica pediátrica, estatura baja en el síndrome de Prader-Willi, estatura baja en SGA, estatura baja en el síndrome de Noonan, deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos, caquexia por cáncer, síndrome del intestino corto, alopecia, heridas en la piel, hiposecreción de la hormona del crecimiento relacionada con la edad, e infertilidad.

[17] El promotor de la secreción de la hormona del crecimiento mencionado anteriormente en [2], el método profiláctico y/o de tratamiento de [3], el antagonista de SSTR5 de [4], o el uso del antagonista de SSTR5 de [5], en donde el antagonista de SSTR5 es ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-3-carboxílico o una sal del mismo, y la enfermedad que se mejora al promover la secreción de una hormona del crecimiento es una o más enfermedades seleccionadas de deficiencia de la hormona del crecimiento pediátrica, baja estatura en el síndrome de Turner, baja estatura en la condrodistrofia, baja estatura en la insuficiencia renal crónica pediátrica, baja estatura en el síndrome de Prader-Willi, baja estatura en SGA, baja estatura en el síndrome de Noonan, y deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos.

Efectos Ventajosos de la Invención

La presente invención proporciona nuevos promotores de la secreción de la hormona del crecimiento y los similares, como una modalidad de la misma. Más específicamente, la presente invención proporciona, como una de las modalidades específicas de la misma, un promotor de la secreción de la hormona del crecimiento que contiene un antagonista del receptor de somatostatina subtipo 5 ("SSTR5") como un ingrediente activo. Se espera que el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento proporcione una acción secretagoga selectiva de la hormona del crecimiento, sin afectar sustancialmente la secreción de otras hormonas de la hipófisis anterior (todas o algunas de la hormona foliculoestimulante, la hormona luteinizante, la hormona estimulante de la tiroides, la hormona adrenocorticotropina, prolactina, y las similares) que involucran a la somatostatina.

Breve Descripción de los Dibujos

[Fig. 1]

La Figura 1 muestra los cambios a lo largo del tiempo en la concentración sanguínea de la hormona del crecimiento evaluada en el Ejemplo 3, que se describe más adelante.

[Fig. 2]

La Figura 2 muestra los cambios a lo largo del tiempo en la concentración sanguínea de la hormona foliculoestimulante evaluada en el Ejemplo 3, que se describe más adelante.

[Fig. 3]

La Figura 3 muestra los cambios a lo largo del tiempo en la concentración sanguínea de la hormona luteinizante evaluada en el Ejemplo 3, que se describe más adelante.

[Fig. 4]

La Figura 4 muestra los cambios a lo largo del tiempo en la concentración sanguínea de la hormona

estimulante de la tiroides evaluada en el Ejemplo 3, que se describe más adelante.

[Fig. 5]

La Figura 5 muestra los cambios a lo largo del tiempo en la concentración sanguínea de la hormona adrenocorticotrópica evaluada en el Ejemplo 3, que se describe más adelante.

5 [Fig. 6]

La Figura 6 muestra los cambios a lo largo del tiempo en la concentración sanguínea de la prolactina evaluada en el Ejemplo 3, que se describe más adelante.

Descripción de las Modalidades

10 En la presente especificación, se divulgan las modalidades mencionadas anteriormente, tales como un promotor de la secreción de la hormona del crecimiento que contiene un antagonista de SSTR5 como un ingrediente activo, y el promotor de la secreción de la hormona del crecimiento es un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad que es mejorada al promover la secreción de una hormona del crecimiento; un método para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad que mejora al promover la secreción de una
15 hormona del crecimiento, incluyendo la administración de una cantidad efectiva de un antagonista de SSTR5 a un humano o animal en necesidad de la administración; un antagonista de SSTR5 para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad que es mejorada al promover la secreción de una hormona del crecimiento; el uso de un antagonista de SSTR5 para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad que es mejorada al promover la secreción de una hormona del crecimiento; y las similares.

20 La presente invención se describe en detalle a continuación de acuerdo con sus modalidades. A menos que se especifique lo contrario en el texto, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente especificación tienen el mismo significado que aquellos que generalmente entiende un técnico en la materia a la que se pertenece la presente invención.

Antagonista de SSTR5

El receptor de somatostatina es uno de los receptores acoplados a la proteína G tipo siete transmembranas, y hasta la fecha se han descubierto cinco subtipos, denominados respectivamente SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, y SSTR5. En la presente especificación, "antagonista de SSTR5" se refiere a todos los compuestos que ejercen una acción antagonista sobre el SSTR5. Muchos "antagonistas de SSTR5" ya son
30 conocidos en la técnica, y "antagonista de SSTR5" es reconocido y ampliamente utilizado por aquellos técnicos en la materia como un término técnico integral que se refiere a estos grupos de compuestos.

En las modalidades de la presente invención, aquellos técnicos en la materia pueden seleccionar adecuadamente un antagonista de SSTR5 preferido en función de los aspectos de eficacia, seguridad, y los similares. En particular, entre los cinco SSTR, es preferible seleccionar uno (antagonista selectivo de SSTR5) que
35 tenga alta selectividad para SSTR5 (acción antagonista selectiva de SSTR5). Tal acción antagonista para SSTR5 y selectividad para SSTR5 pueden confirmarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Ejemplos de tales antagonistas de SSTR5 incluyen los compuestos o sales de los mismos descritos en WO 2014/142363, WO 2015/052910, WO 2015/064083, WO 2010/056717, WO 2010/129729, WO 2011/146324,

WO 2012/024183, WO 2016/205032, WO 2006/094682, WO 2006/128803, WO 2007/025897, WO 2007/110340, WO 2008/000692, WO 2008/019967, WO 2008/031735, WO 2008/122510, WO 2008/145524, WO 2008/148710, WO 2021/113362, WO 2021/113363, WO 2021/113368, y WO 2023/125486, y European Journal of Medicinal Chemistry 264(2024)116017.

- 5 Entre estos, compuestos específicos preferidos incluyen
 ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico (compuesto descrito en WO 2015/052910, Ejemplo 4) o una sal del mismo,
 ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico (compuesto descrito en WO 2015/052910, Ejemplo 67),
 10 ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico (compuesto descrito en WO 2015/052910, Ejemplo 35),
 ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico (compuesto descrito en WO 2015/052910, Ejemplo 74),
 15 ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (compuesto descrito en WO 2015/064083, Ejemplo 44),
 ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (compuesto descrito en WO 2015/064083, Ejemplo 49),
 ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (compuesto descrito en WO 2015/064083, Ejemplo 50),
 20 ácido 4-{8-[(2-(ciclopropil)-5-trifluorometilfenil)metil]-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-3-il}benzoico (compuesto descrito en WO 2012/024183, Ejemplo 4-50),
 ácido 6-{8-[(4-etoxi-2',3',4'-trifluorobifenil-2-il)metil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-il}piridina-3-carboxílico (compuesto descrito en WO 2011/146324, Ejemplo 30),
 ácido 4-{8-[(2-ciclopropil-5-etoxi-4-metil-fenil)metil]-2-oxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-il}benzoico
 25 (compuesto descrito en WO 2016/205032, Ejemplo 1),
 N-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-il)metil]-piperidin-4-il]-5-metil-nicotinamida (compuesto descrito en WO 2006/128803, Ejemplo 153),
 ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (compuesto descrito en WO 2008/019967, Ejemplo 70), y
 30 ácido 4-(8-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-3-il)bencenosulfónico (compuesto descrito en WO 2021/113362, Ejemplo 1), y
 ácido 4-(7-(2-ciclopropil-5-etoxi-4-metilbencil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-2-fluorobenzoico (compuesto descrito en WO 2023/125486, Ejemplo 34), ácido 4-(((1-((2,6-dietoxi-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)amino)-2-metoxibenzoico (compuesto descrito en European Journal of Medicinal Chemistry
 35 264(2024)116017 como el compuesto 23),
 y sales de los mismos.
 Además, el compuesto específico particularmente preferido incluye
 ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-

naftiridina-3-carboxílico,

ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico,

ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico,

ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico,

ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico,

ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico,

ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico,

y sales de los mismos.

El compuesto específico más preferible es, por ejemplo,

ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico o una sal del mismo.

Aquellos técnicos en la materia pueden producir los "antagonistas de SSTR5" mencionados anteriormente mediante el uso adecuado de los métodos descritos en la Literatura de Patente mencionada y los métodos conocidos en la técnica, y utilizarlos en las modalidades de la presente invención.

Como se demuestra utilizando antagonistas de SSTR5 representativos en la sección de Ejemplos que se describe a continuación, el "antagonista de SSTR5" ejerce la acción secretagoga deseada de la hormona del crecimiento basándose en la acción antagonista sobre SSTR5 del mismo.

En las modalidades de la presente invención, el "antagonista de SSTR5" puede utilizarse ya sea en una forma libre o en la forma de una sal del mismo (preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Aquellos técnicos en la materia pueden seleccionar adecuadamente entre ambas formas y llevar a cabo la presente invención basándose en las características de cada antagonista de SSTR5 utilizado.

Ejemplos de sales aceptables como el medicamento incluyen sales con ácido tales como sales con ácido inorgánico tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, y las similares, sales con ácido orgánico tales como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato, maleato, y las similares; y sales con bases tales como sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio, y las similares, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y las similares; sales con aminoácidos tales como glicinato, lisinato, argininato, ornitinato, glutamato, aspartato, y las similares.

En las modalidades de la invención, los antagonistas de SSTR5 también pueden utilizarse en la forma de profármacos de los mismos. Aquellos técnicos en la materia pueden diseñar adecuadamente el profármaco, y el profármaco puede producirse mediante un método conocido per se. El profármaco también puede ser uno que se transforme en el antagonista de SSTR5 de interés bajo condiciones fisiológicas, como se describe en "Molecular Design", págs. 163-198 en "Development of Pharmaceuticals", vol. 7, publicado por Hirokawa Shoten en 1990.

Uso

(1) Uso como medicamentos

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos y han descubierto por primera vez que los antagonistas de SSTR5 proporcionan una acción secretagoga superior de la hormona del crecimiento gracias a su acción antagonista de SSTR5. Debido a la acción secretagoga de la hormona del crecimiento, los antagonistas de SSTR5 pueden promover la secreción de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria y mejorar las condiciones patológicas causadas por la insuficiencia de la hormona del crecimiento, en enfermedades causadas por la hiposecreción de hormonas del crecimiento y/o enfermedades en las que la hormona del crecimiento es relativamente insuficiente y se puede esperar que mejoren con la suplementación de la misma (por ejemplo, enfermedades para las que se aplica la terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento). Por lo tanto, los antagonistas de SSTR5 son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que pueden mejorarse al promover la secreción de la hormona del crecimiento en humanos o animales (particularmente en humanos). Tales enfermedades (en particular, enfermedades en humanos) que pueden mejorarse mediante al promover la secreción de la hormona del crecimiento incluyen, pero no se limitan a, las siguientes enfermedades y síntomas.

Ejemplos de Enfermedades

Deficiencia de la hormona del crecimiento pediátrica, baja estatura en el síndrome de Turner, baja estatura en la condrodistrofia, baja estatura en la insuficiencia renal crónica pediátrica, baja estatura en el síndrome de Prader-Willi, baja estatura en SGA, baja estatura en el síndrome de Noonan, deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos, caquexia por cáncer, síndrome del intestino corto, alopecia, heridas en la piel (por ejemplo, traumatismo, quemadura, úlcera por presión, pie diabético, etc.), hiposecreción de la hormona del crecimiento relacionada con la edad (por ejemplo, disminución de la masa ósea, disminución de la masa muscular, aumento de la grasa corporal, anomalía metabólica lipídica, hígado graso, fatigabilidad, falta de concentración, apatía, labilidad emocional, sequedad y/o adelgazamiento de la piel, etc., cada una de las cuales está relacionada con la edad), e infertilidad; y las similares.

En esta modalidad, por ejemplo, se prefieren la deficiencia de la hormona del crecimiento pediátrica, baja estatura en el síndrome de Turner, baja estatura en la condrodistrofia, baja estatura en la insuficiencia renal crónica pediátrica, baja estatura en el síndrome de Prader-Willi, baja estatura en SGA, baja estatura en el síndrome de Noonan, deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos, caquexia por cáncer, síndrome del intestino corto, alopecia, heridas en la piel (por ejemplo, traumatismo, quemadura, úlcera por presión, pie diabético, etc.), hiposecreción de la hormona del crecimiento relacionada con la edad (por ejemplo, disminución de la masa ósea, disminución de la masa muscular, aumento de la grasa corporal, anomalía metabólica lipídica, hígado graso, fatigabilidad, falta de concentración, apatía, labilidad emocional, sequedad y/o adelgazamiento de la piel, etc., cada una de las cuales está relacionada con la edad), y se prefieren más la deficiencia de la hormona del crecimiento pediátrica, la estatura baja en el síndrome de Turner, la estatura baja en la condrodistrofia, la estatura baja en la insuficiencia renal crónica pediátrica, la estatura baja en el síndrome de Prader-Willi, la estatura baja en SGA, la estatura baja en el síndrome de Noonan, y la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos.

En la presente especificación, la “profilaxis” incluye prevenir la aparición de una enfermedad (todas las afecciones patológicas o una o más afecciones o síntomas patológicos) y retrasar la aparición de la enfermedad. Una “cantidad profilácticamente efectiva” se refiere a una dosis de antagonista de SSTR5 suficiente para lograr dichos fines.

5 En la presente especificación, el “tratamiento” incluye curar una enfermedad (todas las afecciones o síntomas patológicos o una o más afecciones o síntomas patológicos), mejorar la enfermedad, y suprimir la progresión de la gravedad de la enfermedad. Una “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una dosis de antagonista de SSTR5 suficiente para lograr dichos fines.

10 **(2) Uso como promotor de crecimiento veterinario**

Como se describió anteriormente, dado que los antagonistas de SSTR5 proporcionan una acción secretagoga superior de la hormona del crecimiento gracias a su acción antagonista de SSTR5, también pueden utilizarse como promotores de crecimiento veterinarios (agente de engorde, etc.).

15 **Forma de administración**

En las modalidades de la presente invención, el antagonista de SSTR5 puede utilizarse ya sea por si solo o en la forma de una composición farmacéutica que contiene el antagonista de SSTR5 como un ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de tales composiciones farmacéuticas incluyen tabletas (incluyendo las tabletas recubiertas con
20 azúcar, las tabletas recubiertas con película, las tabletas sublinguales, las tabletas de desintegración oral, las tabletas bucales, y las similares), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (incluidas las cápsulas blandas, y las microcápsulas), trociscos, jarabes, líquidos, emulsiones, suspensiones, preparaciones de liberación controlada (por ejemplo, preparaciones de liberación inmediata, preparaciones de liberación sostenida, y microcápsulas de liberación sostenida), aerosoles, películas (por ejemplo, películas de desintegración oral, y película de parche de
25 mucosa de la cavidad bucal), inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas [por ejemplo, bolos], inyecciones intramusculares, e inyecciones intraperitoneales), transfusiones por goteo, preparaciones de absorción transdérmica, ungüentos, lociones, preparación de adhesivos, supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, y supositorios vaginales), pélets, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (inhalantes) gotas oftálmicas, y los similares.

30 En la presente especificación, como el “vehículo farmacéuticamente aceptable” se pueden utilizar varios vehículos utilizados convencionalmente en el campo de la tecnología farmacéutica.

Como ejemplos específicos del “vehículo farmacéuticamente aceptable”, en preparaciones sólidas, se pueden utilizar excipientes (por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, etc.), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice coloidal, etc.),
35 aglutinantes (por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc.), desintegrantes (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilalmidón de sodio, L-hidroxipropilcelulosa, etc.), y los similares pueden utilizarse.

En preparaciones líquidas, disolventes (por ejemplo, agua para inyección, solución salina isotónica, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, etc.), agentes solubilizantes (por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, ácido benzoico, bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.), agentes de suspensión (por ejemplo, tensoactivos tales como esteariltrietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, monoestearato de glicerol, y los similares; polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y los similares; y los similares), agentes de isotonicidad (por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, etc.), agentes amortiguadores (por ejemplo, amortiguador de fosfato, citrato, o los similares, etc.), y agentes suavizantes (por ejemplo, alcohol bencílico, etc.), y los similares.

Cuando sea necesario, se pueden añadir aditivos a la formulación como antisépticos (por ejemplo, ésteres de ácido paraoxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, ácido sórbico, etc.), antioxidantes (por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol, etc.), colorantes, edulcorantes, y los similares.

La composición farmacéutica mencionada anteriormente, que generalmente contiene un antagonista de SSTR5 en una cantidad del 0.01 al 99% (p/p), preferiblemente del 0.1 al 85% (p/p), de la cantidad total de la preparación, puede producirse, aunque la cantidad varía dependiendo de la forma de dosificación, el método de administración, el vehículo, y los similares. La composición farmacéutica puede producirse mediante métodos convencionales utilizados en el campo de la tecnología farmacéutica. La composición farmacéutica puede formularse en una preparación de liberación controlada, tal como una preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida, etc., que contenga el ingrediente activo.

Cuando se utiliza como promotor de crecimiento veterinario, el antagonista de SSTR5 puede administrarse a un animal que lo necesite mediante una forma de uso general en la cría de animales. También es posible, por ejemplo, administrar el antagonista de SSTR5 por si solo o como una mezcla con alimento animal o agua.

Sujeto de Administración

Se espera que el antagonista de SSTR5 utilizado en la presente invención presente baja toxicidad y pocos efectos secundarios, además de poseer propiedades superiores como un producto farmacéutico. Por lo tanto, el antagonista del SSTR5 puede administrarse de forma segura a humanos o animales (por ejemplo, ganado (bovinos, porcinos, equinos, ovinos, pollos, etc.), animales acuáticos (atún, besugo, salmón, trucha, jurel adulto, pez sapo, *Epinephelus bruneus*, etc.) y los similares) (en particular, humanos).

Vía de administración

En las modalidades de la presente invención, un antagonista de SSTR5 puede administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, por goteo, intramuscular, subcutánea, visceral, intranasal, intradérmica, transdérmica, oftálmica, intracerebral, rectal, intravaginal, intraperitoneal, intralesional) por si solo o como una composición farmacéutica.

Dosis

La dosis del antagonista de SSTR5 varía dependiendo del sujeto de administración, la vía de

administración, la edad y los síntomas del sujeto, y no está particularmente limitada. Aquellos técnicos en la materia pueden determinar la dosis según corresponda.

Por ejemplo, en el caso de la administración a humanos, por una administración, la dosis es, por ejemplo, de 0.1 a 320 mg, preferiblemente de 1 a 160 mg, por administración oral del antagonista de SSTR5 como el ingrediente activo. Una dosis más preferida es de 1 a 80 mg (una dosis más específica es, por ejemplo, 1 mg, 3 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg; otra dosis específica es, por ejemplo, 15 mg, 25 mg, 35 mg o 75 mg). La dosis puede administrarse en 1 a 3 dosis divididas al día. Además, en el caso de administración en la forma de una preparación de liberación sostenida, también puede administrarse en días alternos o a intervalos más largos para corresponderse con la dosis.

Uso Combinado con Otros Agentes

En la modalidad de la presente invención, el antagonista de SSTR5 puede combinarse con otros medicamentos y utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad específica, y se espera un efecto profiláctico y/o terapéutico superior mediante el uso combinado con otros medicamentos. También se espera que dicha terapia combinada reduzca la dosis de otros medicamentos y reduzca los efectos secundarios que tienen. Dicho uso combinado con otros medicamentos también se incluye en el alcance de la presente invención.

Los medicamentos que pueden utilizarse en combinación con dichos antagonistas de SSTR5 (en adelante, abreviados como fármacos concomitantes) pueden seleccionarse según corresponda, teniendo en cuenta el tipo de enfermedad del paciente, la gravedad de sus síntomas, etc. Por ejemplo, se considera el uso combinado con preparaciones de hormona del crecimiento (somatropina, somapacitan, somatrogon, lonapegsomatropina, PEG-somatropina, etc.), fármacos de acción similar a la grelina (anamorelina, LUM-201, etc.), preparaciones de péptido diurético sódico de tipo C humano (vosoritide, etc.), preparaciones de péptido similar al glucagón-2 (teduglutida, etc.), preparaciones de hormona foliculoestimulante (folitropina alfa, corifolitropina alfa, etc.), minoxidil, o finasterida.

La forma de administración del fármaco concomitante no está particularmente limitada, y el antagonista de SSTR5 y el fármaco concomitante pueden combinarse en el momento de la administración. Por ejemplo, pueden utilizarse en las siguientes formas de (1) administración de una preparación que contiene el antagonista de SSTR5 y el fármaco concomitante en combinación, (2) administración simultánea o separada de dos tipos de preparaciones del antagonista de SSTR5 y el fármaco concomitante, que han sido formuladas por separado, por la misma vía de administración, (3) administración simultánea o separada de dos tipos de preparaciones del antagonista de SSTR5 y el fármaco concomitante, que han sido formuladas por separado, por diferentes vías de administración, y las similares. Se puede seleccionar la forma preferida dependiendo de la situación real en el entorno médico.

Un técnico en la materia puede producir adecuadamente una preparación que contenga una combinación del antagonista de SSTR5 mencionado anteriormente y un fármaco concomitante, de acuerdo con la composición farmacéutica que contiene el antagonista de SSTR5 descrita anteriormente.

La dosis del fármaco concomitante puede seleccionarse adecuadamente, utilizando la dosis utilizada clínicamente como el estándar. Además, la proporción de mezcla del antagonista de SSTR5 y el fármaco concomitante puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la enfermedad y los síntomas del sujeto de

administración, la vía de administración, el tipo de fármaco concomitante a utilizarse, etc. Generalmente, se puede determinar como apropiada utilizando la dosis clínica general del fármaco concomitante a utilizarse como el estándar y de acuerdo con la situación real en el entorno médico.

5 **Ejemplo**

Las modalidades de la presente invención se explican en más detalle a continuación con referencia a los Ejemplos. Estos Ejemplos no limitan el alcance de la presente invención de ninguna manera. Los reactivos, aparatos, materiales y los similares utilizados en la presente invención están disponibles comercialmente o aquellos técnicos en la materia pueden prepararlos como corresponda, a menos que se indique específicamente.

10

Ejemplo 1: Evaluación de la actividad antagonista de SSTR5 humano utilizando la concentración intracelular de AMPc como un indicador

La concentración intracelular de AMPc se midió utilizando el kit HTRF cAMP dynamic 2 (Cisbio). Se añadió un compuesto de prueba diluido con un amortiguador de ensayo (HEPES a 5 mM (pH 7.5) (Invitrogen), BSA libre de ácidos grasos al 0.1% (Sigma), y HBSS con IBMX (Wako) 500 a μM (Invitrogen) a una dosis de 2 μL /pocillo a una placa blanca de 384 pocillos (Greiner) hasta una concentración final de 1 μM . La solución madre congelada de células CHO (dhfr-) que expresan de forma estable el gen SSTR5 humano (No. de acceso NM_001053) se descongeló en un tanque termostático a 37°C y se suspendió en un medio de paso (MEM alfa (Wako)) que contenía un 10% de suero dializado (Gemini) y 50 $\mu\text{g/mL}$ de gentamicina (Invitrogen). La suspensión celular se centrifugó, y las células se resuspendieron en un amortiguador de ensayo, añadiéndose 2 μL a cada pocillo a una concentración de aproximadamente 4000 células/pocillo. El compuesto y las células se incubaron durante 15 minutos; se añadió un amortiguador de ensayo con una concentración final de 0.1 nM de somatostatina 28 (Toray Research Center) y 0.3 μM de forskolina (Wako), a razón de 2 μL /pocillo, y las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 3 μL /pocillo de cAMP-d2 y anti-cAMP-criptato, a cada uno, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos, y se midió la intensidad de la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) con el lector multietiqueta Envision (Perkin Elmer). La intensidad de FRET de los pocillos a los que se añadió el grupo de compuestos de prueba se convirtió en concentración de cAMP mediante una curva de calibración creada a partir de las intensidades de la FRET de los grupos de pocillos en los que se añadió cAMP a cualquier concentración al amortiguador de ensayo. La actividad inhibitoria del compuesto se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Actividad inhibitoria (\%)} = (C-B)/(A-B) \times 100$$

A: Concentración de cAMP calculada a partir de pocillos con forskolina a 0.3 μM

B: Concentración de cAMP calculada a partir de pocillos con forskolina a 0.3 μM , somatostatina 28 a 0.1 nM

C: Concentración de cAMP en pocillos con forskolina a 0.3 μM , somatostatina 28 a 0.1 nM y el compuesto de prueba a 1 μM

La tasa de inhibición (%) del compuesto de prueba contra SSTR5 a 1 μM se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1-1

compuesto de prueba	nombre del compuesto	tasa inhibitoria (%) contra SSTR5 a 1 μM
1	ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-3-carboxílico	87
2	ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-3-carboxílico	85
3	ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-3-carboxílico	125

Tabla 1-2

compuesto de prueba	nombre del compuesto	tasa inhibitoria (%) contra SSTR5 a 1 μM
4	ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico	95
5	ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico,	87
6	ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico	99
7	ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico	87

Como se desprende de la Tabla 1, el presente compuesto de prueba mostró una acción antagonista superior del SSTR5.

Ejemplo 2: Evaluación de la Selectividad para el Subtipo de SSTR Humano

La selectividad de los compuestos de prueba para los subtipos de SSTR humanos se investigó mediante un ensayo de unión de ligando radioetiquetado. La fracción de membrana de las células CHO-K1 que expresaban el SSTR1-5 humano se suspendió en un amortiguador de ensayo (HEPES a 25 mM (pH 7.4), $MgCl_2$ a 5 mM, $CaCl_2$ a 1 mM, 10 μ g/mL de saponina, BSA libre de ácidos grasos al 0.5%) y se incubó durante 1 hora en la presencia del compuesto de prueba 1 a 1 μ M y [^{125}I]Tyr¹¹-somatostatina 14 (Perkin Elmer). Posteriormente, la solución que contenía la fracción de membrana se transfirió a una placa de filtro y, tras lavar el filtro seis veces con un amortiguador de lavado (HEPES a 25 mM, $MgCl_2$ a 5 mM, $CaCl_2$ a 1 mM), se añadieron 50 μ L de Microscint 20 (Packard) y se midió la radiactividad con un TopCount (Perkin Elmer). Los resultados de la actividad competitiva

del compuesto de prueba contra la unión de los subtipos de SSTR humanos con los ligandos etiquetados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

5		compuesto de prueba 1
	subtipo de SSTR humano	tasa de unión del ligando etiquetado (%) a 1 μ M
	SSTR 1	105.83
	SSTR 2	100.31
	SSTR 3	99.22
10	SSTR 4	109.00
	SSTR 5	4.51

Como se desprende de la Tabla 2, se demostró que el compuesto de prueba 1 se une selectivamente al SSTR5 entre los subtipos de SSTR humanos.

Como se muestra en el Ejemplo 3, descrito más adelante, el compuesto de prueba 1 presenta una acción secretagoga de la hormona del crecimiento muy superior. Por esta razón, como se describió anteriormente, se considera preferible utilizar un antagonista con alta selectividad para el SSTR5 (antagonista selectivo del SSTR5) al poner en práctica la presente invención. El grado deseado de selectividad para el SSTR5 varía dependiendo del compuesto específico que se utilice y no puede determinarse de manera uniforme; sin embargo, aquellos técnicos en la materia pueden seleccionar adecuadamente la selectividad utilizando, como una guía, la ausencia de una acción sustancial del compuesto sobre otros SSTR a una dosis en la que exhiba el efecto antagonizante deseado sobre el SSTR5. El grado de selectividad para el subtipo SSTR humano puede evaluarse, por ejemplo, mediante el método descrito en el presente Ejemplo 2.

Ejemplo 3: Evaluación de la Acción Potenciadora de la Secreción de la Hormona del Crecimiento mediante la Administración de una Dosis Única del Compuesto de Prueba 1 en Humanos

Los ejemplos en esta sección muestran los resultados de la medición de las concentraciones sanguíneas de la hormona de la hipófisis anterior utilizando muestras de sangre de un estudio de escalación de dosis dirigido a hombres adultos japoneses sanos, de Un estudio Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado con Placebo, en Fase 1 (jRCT2051210027) dirigido a adultos sanos, que se llevó a cabo para examinar la seguridad y la tolerabilidad, la farmacocinética, y la acción farmacodinámica de una administración única del compuesto de prueba 1.

Descripción de la Prueba:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de comparación de grupos paralelos, y escalación de dosis, consistiendo en 7 cohortes, se administró por vía oral, bajo condiciones de ayuno, una dosis única del compuesto de prueba 1 (1, 3, 10, 20, 40, 80 y 160 mg) o placebo. Ocho sujetos de prueba (6 en el grupo del fármaco activo y 2 en el grupo placebo) participaron en cada cohorte. Se prohibió el uso concomitante de cualquier medicamento desde 28 días antes de la hospitalización hasta el alta.

Criterios de Inclusión:

Hombre adulto japonés sano, de 20 a 45 años de edad, con un peso de 50 kg o más, y un IMC dentro del rango de 18.5 y 25.0 kg/m² en el momento de obtener el consentimiento para el ensayo clínico (sus padres y abuelos son japoneses).

5

Criterios de Exclusión:

Personas con enfermedad cardiovascular, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad gastrointestinal, enfermedad hematopoyética, insuficiencia renal, trastorno metabólico o endocrino, alergia grave, asma, hipoxemia, hipertensión, convulsiones o erupción cutánea alérgica en el momento de este ensayo clínico.

10 Personas con valores anormales en las pruebas clínicas que sugieran una enfermedad clínicamente problemática en el momento de la selección.

Programa de la Prueba:

15 Los sujetos de prueba fueron inspeccionados y examinados dentro de los 28 y 2 días y un día antes de la administración del compuesto de prueba 1, y su elegibilidad se confirmó con base en los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente. Los sujetos de prueba que cumplieron con todos los criterios de inclusión y no violaron ningún criterio de exclusión fueron aleatorizados y recibieron la administración oral del compuesto de prueba 1 (1, 3, 10, 20, 40, 80 y 160 mg) a las 9:00 en la institución médica donde se realizó el ensayo clínico. Se mantuvieron en ayunas durante 10 horas antes y 4 horas después de la administración hasta el almuerzo, y

20 almorzaron a las 13:00. Se recolectó sangre 0.5 horas antes y 1, 2, 4, 6, 8, y 10 horas después de la administración del compuesto de prueba 1.

Medición de la Concentración Hormonal en Sangre

25 La concentración de la hormona de la hipófisis anterior se midió utilizando sangre del grupo de administración de placebo de todas las cohortes y de los sujetos de prueba que recibieron 1 mg o 10 mg del compuesto de prueba 1, 0.5 horas antes y 2, 4, 6, 8 y 10 horas después de la administración. Las concentraciones de la hormona de crecimiento, hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante, hormona estimulante de la tiroides, hormona adrenocorticotrópica, y prolactina en sangre se midieron utilizando el kit ELISA Quantikine de la Hormona del Crecimiento Humana (fabricado por R&D Systems), el kit ELISA de la Hormona Foliculoestimulante (Humana) (fabricado por Cayman Chemical), el kit ELISA de la Hormona Luteinizante (Humana) (fabricado por Cayman Chemical), el kit ELISA de U-TSH (fabricado por BIOCHECK), el kit ELISA de ACTH (fabricado por MB Biosciences GmbH), y el kit ELISA Quantikine de Prolactina Humana (fabricado por R&D Systems) de acuerdo con el protocolo descrito en el prospecto de cada kit.

Resultados

35 Los cambios en la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas de la hormona de la hipófisis anterior tras la administración oral de placebo (n = 14) o del compuesto de prueba 1 en dosis de 1 mg y 10 mg (n = 6 para cada uno) se muestran en las Figuras 1-6.

Como se desprende de las Figuras 1-6, se demostró que el compuesto de prueba 1 mejora claramente la secreción de la hormona del crecimiento en humanos. Los resultados de la prueba muestran claramente que el compuesto de prueba 1 y los antagonistas de SSTR5 que lo componen contribuyen a la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que mejoran al promover la secreción de la hormona del crecimiento.

Además, el compuesto de prueba 1 no afectó sustancialmente la secreción de otras hormonas de la hipófisis anterior que incluyen somatostatina, por ejemplo, la hormona foliculoestimulante, la hormona luteinizante, la hormona tiroidea, la hormona adrenocorticotrópica, y la prolactina. Esto demuestra que se espera que el compuesto de prueba 1 y los antagonistas de SSTR5 representados por él proporcionen una acción secretagoga selectiva de la hormona del crecimiento, sin afectar la secreción de todas o algunas de las hormonas de la hipófisis anterior, tal como la hormona foliculoestimulante, la hormona luteinizante, la hormona estimulante de la tiroides, la hormona adrenocorticotrópica, la prolactina, y las similares.

En el ámbito médico, se han realizado con éxito tratamientos para enfermedades causadas por la hiposecreción y/o la insuficiencia relativa de la hormona del crecimiento, por ejemplo, mediante la suplementación externa de la hormona del crecimiento (terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento). En cuanto a los antagonistas de SSTR5, los resultados de las pruebas clínicas mencionadas anteriormente demostraron que el Compuesto de prueba 1, el cual es un compuesto representativo del mismo, tiene claramente “el efecto de promover la secreción de la hormona del crecimiento” en humanos. Además, se ha confirmado que el aumento en la concentración sanguínea de la hormona del crecimiento causado por el compuesto de prueba 1 corresponde a la concentración sanguínea de la hormona del crecimiento obtenida mediante terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento para pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento pediátrica (J Clin Endocrinol Metab. 2017, 102(5):1578-1587). Esto demuestra claramente que los antagonistas de SSTR5 son eficaces para el tratamiento, entre otros, de la deficiencia pediátrica de la hormona del crecimiento, la baja estatura en el síndrome de Turner, la baja estatura en la condrodistrofia, la baja estatura en la insuficiencia renal crónica pediátrica, la baja estatura en el síndrome de Prader-Willi, la baja estatura en SGA, la baja estatura en el síndrome de Noonan, y la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos, enfermedades para las que se aplica la terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento; caquexia por cáncer, el síndrome del intestino corto, la alopecia, las heridas cutáneas, la hiposecreción de la hormona del crecimiento relacionada con la edad, la infertilidad, y las similares, donde la suplementación con hormona del crecimiento mejora la patología y los síntomas, y aquellos técnicos en la materia pueden comprender fácilmente los “efectos sobre las enfermedades” que ejercen estos antagonistas de SSTR5 basándose en el estado del tratamiento de las enfermedades en entornos médicos y los resultados de las pruebas clínicas mencionadas anteriormente.

Además, se han suplementado externamente hormonas del crecimiento en animales de granja con la esperanza de promover su crecimiento. Por lo tanto, los resultados de la prueba del compuesto de prueba 1 mencionados anteriormente también indican claramente que se puede esperar que la administración de antagonistas de SSTR5 a animales de granja y animales acuáticos promueva el crecimiento de los animales debido a su acción sobre la secreción de la hormona del crecimiento. Los efectos de los antagonistas de SSTR5 son fácilmente comprensibles por aquellos técnicos en la materia.

Aplicación Industrial

La presente invención proporciona un promotor de la secreción de la hormona del crecimiento y los similares, y es útil, por ejemplo, en el campo farmacéutico.

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente No. 2023-049987, presentada en Japón (fecha de presentación: 27 de marzo de 2023), cuyo contenido se incorpora completamente en la presente.

10

15

20

25

30

35