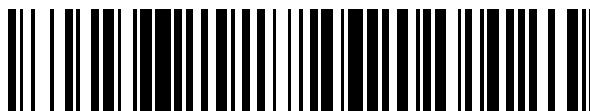


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 132**

51 Int. Cl.:

C07K 5/06 (2006.01)

C07K 14/72 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A01N 55/02 (2006.01)

A01N 65/00 (2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2006 E 06800353 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1919492**

54 Título: **Secretagogos de la hormona del crecimiento.**

30 Prioridad:

22.07.2005 US 701729 P

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

01.07.2013

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA (100.0%)
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

**DONG, ZHENG XIN;
EYNON, JOHN, S. y
SHEN, YEELANA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 410 132 T3

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

DESCRIPCIÓN

Secretagogos de la hormona del crecimiento.

Antecedentes de la invención

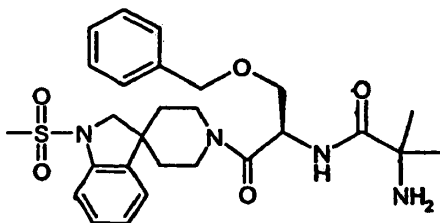
La liberación pulsátil de la hormona del crecimiento de las somatotropinas hipofisarias es regulada por dos neuropéptidos hipotalámicos: la hormona de liberación de la hormona del crecimiento y somatostatina. La hormona liberadora de la hormona del crecimiento estimula la liberación de la hormona del crecimiento mientras que la somatostatina inhibe la segregación de la hormona del crecimiento. (Frohman et al., Endocrinology Review, (1986), 7:223-253 y Strobi et al., Pharmacol. Review, (1994), 46:1-34).

La liberación de la hormona del crecimiento de las somatotropinas hipofisarias puede también ser controlada por péptidos liberadores de la hormona del crecimiento (GHRP). Se descubrió que el hexapéptido GHRP, His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-amida (GHRP-6) libera la hormona del crecimiento de las somatotropinas en un modo dependiente de la dosis en varias especies, incluyendo el hombre (Bowers et al., Endocrinology, (1984), 114:1537-45). Estudios químicos posteriores sobre GHRP-6 llevaron a la identificación de otros potentes secretagogos de la hormona del crecimiento, tales como GHRP-1, GHRP-2 y hexarelina (Cheng et al., Endocrinology, (1989), 124:2791-8; Bowers, C. Y., Novel GH-Releasing Peptides. Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders, Ed: Melmed, S., Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, CA, EE. UU. (1993), 153-7 y Deghenghi et al., Life Science, (1994), 54:1321-8). Las estructuras de estos secretagogos de la hormona del crecimiento son como se indica a continuación:

GHRP-1	Ala-His-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂ ;
GHRP-2	D-Ala-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Nal-Lys-NH ₂ ; y
Hexarelina	His-D-2-MeTrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂ .

GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6 y hexarelina son secretagogos sintéticos de la hormona del crecimiento (en lo sucesivo conjuntamente denominados "GHS"). Los GHS estimulan la segregación de la hormona del crecimiento mediante un mecanismo distinto de aquel de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (Bowers, C. Y. et al., Endocrinology, (1984), 114:1537-45; Cheng et al., Endocrinology, (1989), 124:2791-8; Bowers, C. Y., Novel GH-Releasing Peptides, Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders, Ed: Melmed, S., Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, CA, EE. UU., (1993), 153-7 y Deghenghi et al., Life Science, (1994), 54:1321-8).

La baja biodisponibilidad oral (en general aceptada como <1%) de estos secretagogos de la hormona del crecimiento peptídico alentó la búsqueda de compuestos no peptídicos que imiten la acción de GHRP-6 en la hipófisis. Se ha descrito que varias benzolactamas y espiroindanos estimulan la liberación de la hormona del crecimiento en varias especies animales y en el hombre (Smith et al., Science, (1993), 260:1640-3; Patchett et al., Proceedings of the National Academy Science USA, (1995), 92:7001-5; y Chen et al., Bioorganic Modern Chemistry Letter, (1996), 6:2163-9). Un ejemplo específico de dicho espiroindano pequeño es MK-0677 (Patchett et al., Proceedings of the National Academy of Science, EE. UU., (1995), 92:7001-5) que tiene la siguiente estructura:



Las acciones de los GHS anteriormente mencionados (tanto peptídicos como no peptídicos) parecen estar mediadas por un receptor de los secretagogos de la hormona del crecimiento específico (en lo sucesivo denominados colectivamente "receptores de GHS") (Howard et al., Science, (1996), 273:974-7 y Pong et al., Molecular Endocrinology, (1996), 10:57-61). El receptor de GHS que se halla en la hipófisis y en las glándulas del hipotálamo de varias especies mamíferas (GHSR1a) es distinto del receptor de la hormona de liberación de la hormona del crecimiento (en lo sucesivo "receptor de GHRH"). También se detectó el receptor de GHS en otros tejidos nerviosos centrales y en tejidos periféricos tales como las glándulas suprarrenal y tiroidea, como también en tejidos de corazón, pulmón, riñón y músculo esquelético (Chen et al., Bioorganic Medical Chemistry Letter, (1996), 6:2163-9; Howard et al., Science, (1996), 273:974-7; Pong et al., Molecular Endocrinology, (1996), 10:57-61; Guan et al.,

Molecular Brain Research, (1997), 48:23-9 y McKee et al., Genomics, (1997), 46:426-34). También se ha descrito una versión truncada de GHSR1a. (Howard et al., Science, (1996), 273:974-7).

El receptor de GHS es un receptor acoplado a proteína G. Los efectos de la activación del receptor de GHS incluyen despolarización e inhibición de los canales de potasio, aumento en las concentraciones intracelulares de inositol trifosfato (IP3) y concentraciones de calcio intracelular, aunque temporario en el último caso (Pong et al., Molecular Endocrinology, (1996), 10:57-61; Guan et al., Molecular Brain Research, (1997), 48:23-9 y McKee et al., Genomics, (1997), 46:426-34).

La ghrelina es un péptido natural que se cree que es un ligando endógeno para el receptor de GHS (Kojima et al., Nature, (1999), 402:656-60). Se conocen las estructuras naturales de ghrelina de varias especies mamíferas y no mamíferas (Kaiya et al., Journal of Biological Chemistry, (2001), 276:40441-8 y solicitud de patente internacional PCT/JP00/04907 [WO 01/07475]). Una región de núcleo presente en ghrelina fue responsable de la actividad observada en el receptor de GHS. La región de núcleo comprende los cuatro aminoácidos N-terminales en donde la serina en la tercera posición es normalmente modificada con ácido n-octanoico. Además de la acilación por ácido n-octanoico, la ghrelina natural puede también acilarse con ácido n-decanoico (Kaiya et al., Journal of Biological Chemistry, (2001), 276:40441-8).

Las moléculas de GHS tales como ghrelina y sus análogos tienen una diversidad de usos terapéuticos (Inui, A., FASEB J., (2004), 18:439-56; Muller et al., Neurobiology of Aging, (2002), 23:907-19; Casanueva, F. F. et al., TEM, (1999), 10:30-8 y Ankerson, M. et al., DDT, (1999) 4:497-506) y diagnósticos distintos. Se descubrió que los compuestos que exhiben efectos agonistas en el receptor de GHS promueven la estimulación de la segregación de la hormona del crecimiento. Como tales, los análogos de ghrelina se indican para mejorar un estado deficiente de la hormona del crecimiento (patente de Estados Unidos núm. 6.861.409; patente de Estados Unidos núm. 6.967.237 y Casanueva, F. F. et al., TEM, (1999), 10:30-8), para aumentar la masa muscular (patente de Estados Unidos núm. 6.861.409 y patente de Estados Unidos núm. 6.967.237) y/o la fuerza física (Ankerson, M. et al., DDT (1999), 4:497-506), para mejorar la densidad ósea (patentes de Estados Unidos núm. 6.861.409, 6.967.237 y 6.251.902 y Sibilia, V. et al., Growth Horm. IGF Res., (1999), 9:219-27), para tratar la osteoporosis (WO 97/24369; WO 98/58947; Casanueva, F. F. et al., THEM, (1999), 10:30-8), para superar la impotencia sexual masculina y femenina (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237; Casanueva, F. F. et al., TEM, (1999) 10:30-8), para tratar la enfermedad cardiovascular (WO 97/24369; WO 98/58947; patente de Estados Unidos núm. 6.251.902; DeGennaro Colonna, V. et al., Eur. J. Pharmacol., (1997), 334:201-7 y Casanueva, F. F. et al., TEM, (1999), 10:30-8), para aliviar el dolor de la artritis (Granado, M., AJP Endo., (2005), 288:486-92) y para tratar el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad inflamatoria de los intestinos (p. ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) (publicación de patente de Estados Unidos 2002/0013320). Los análogos agonistas de ghrelina pueden facilitar un aumento de peso corporal (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237; Tschop, M. et al., Endocrinology, (2002), 143:558-68) que a su vez puede usarse para mantener un peso corporal deseado (patentes de Estados Unidos núm. 6.861.409 y 6.967.237) y/o recuperar el funcionamiento físico (patentes de Estados Unidos núm. 6.967.237 y 6.251.02 y WO 97/24369).

La ghrelina también aumenta el apetito (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237 y Okada, K. et al., Endocrinology, (1996), 137:5155-8). Como tal, la ghrelina se usa para tratar a pacientes que padecen ciertas enfermedades o trastornos, o que se someten a regímenes medicinales tradicionalmente acompañados por pérdida de peso indeseable. Dichas enfermedades y trastornos incluyen anorexia (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237; Tschop, M. et al., Endocrinology, (2002), 143:558-68), bulimia (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237), caquexia (patentes de Estados Unidos núm. 6.967.237 y 6.251.902) particularmente caquexia inducida por cáncer (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237 y Tschop, M. et al., Endocrinology, (2002), 143:558-68), sida (patentes de Estados Unidos núm. 6.861.409 y 6.967.237; Tschop, M. et al., Endocrinology, (2002), 143:558-68), síndrome consuntivo en personas mayores y/o frágiles (patentes de Estados Unidos núm. 6.861.409 y 6.967.237; WO 97/24369; Ankerson, M. et al., DDT, (1999), 4:497-506) e insuficiencia renal crónica (Casanueva, F. F. et al., TEM, (1999), 10:30-8). Los tratamientos medicinales tradicionalmente acompañados por una pérdida de peso incluyen quimioterapia, radioterapia, inmovilización transitoria o permanente y/o diálisis (patentes de Estados Unidos núm. 6.967.237 y 6.251.902).

La obesidad es un factor de riesgo importante de diabetes y una gran parte de los pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependientes ("NIDDM") son obesos. Ambas condiciones se caracterizan por niveles elevados de insulina circulante y por supresión de niveles de GH. Se ha demostrado que el tratamiento de GH de adultos que carecen de GH (Jorgensen, J. O. L., et al., Lancet, (1989), 1:1221), mujeres obesas (Richelsen, B., et al., Am J Physiol, (1994), 266:E211) y hombres de edad avanzada (Rudman, D., et al, Horm Res, (1991), 36 (Suppl 1):73) produce incrementos en la masa corporal magra, la masa hepática y la masa muscular, a la vez que reduce la masa grasa. Por consiguiente, la administración de un agonista de ghrelina es una terapia atractiva para la obesidad, excepto para los efectos diabetogénicos de GH (patente de Estados Unidos núm. 6.251.902; Ankerson, M. et al., DDT, (1999), 4:497-506 y Casanueva, F. F. et al., TEM, (1999), 10:30-8). Las complicaciones de la diabetes tales como retinopatía y/o para tratar trastornos cardiovasculares (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237; publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2003/0211967) pueden también tratarse indirectamente con ghrelina.

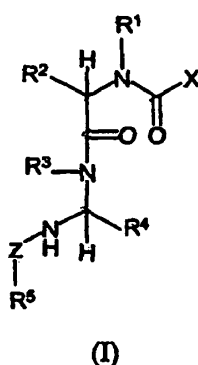
Paradójicamente, los antagonistas de ghrelina pueden utilizarse para facilitar la pérdida de peso en una persona obesa en donde dicha obesidad no se debe al inicio de NIDDM (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237 y publicación de patente de Estados Unidos 2003/0211967) como también muchas otras indicaciones identificadas. Los compuestos que exhiben efectos antagonistas en el receptor de GHS para promover la supresión de la segregación de la hormona del crecimiento, p. ej., análogos de antagonistas de ghrelina, se indican para el tratamiento de segregación excesiva de la hormona del crecimiento (publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2002/0187938), para facilitar la pérdida de peso en personas no obesas (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237), para mantener un peso ideal y para reducir el apetito (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237). El peso excesivo es un factor que contribuye a muchas enfermedades o afecciones tales como hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular (publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2003/0211967 y patente de Estados Unidos núm. 6.967.237) como también cálculos biliares, artrosis (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237), determinados tipos de cáncer (publicaciones de solicitudes de patentes de Estados Unidos 2003/0211967 y 2004/0157227 y patente de Estados Unidos núm. 6.967.237) y síndrome de Prader-Willi (patente de Estados Unidos núm. 6.950.707). El uso de los antagonistas de ghrelina facilita la pérdida de peso, por lo tanto, sería útil para reducir la probabilidad de dichas enfermedades o afecciones y/o para conformar por lo menos parte de un tratamiento para dichas enfermedades o afecciones.

Los análogos de los secretagogos de la hormona del crecimiento también se han empleado para promover la movilidad gastrointestinal, particularmente en pacientes que padecen movilidad gastrointestinal reducida como consecuencia de íleo posoperatorio o de gastroparesis incidental hasta el inicio de diabetes o de un estado de diabetes crónica (patente de Estados Unidos núm. 6.548.501).

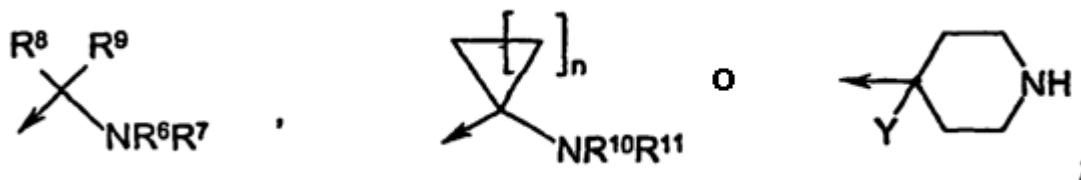
Dada la diversidad de efectos beneficiosos que tienen para ofrecer los secretagogos de la hormona del crecimiento existe la necesidad en la técnica de moléculas de GHS agonistas o antagonistas eficaces.

Compendio de la invención

La presente invención se caracteriza por análogos de peptidilo activos en el receptor de GHS. Los análogos de la invención pueden unirse al receptor de GHS y, preferiblemente, provocar transducción de señales. Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se caracteriza por un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



en donde X es



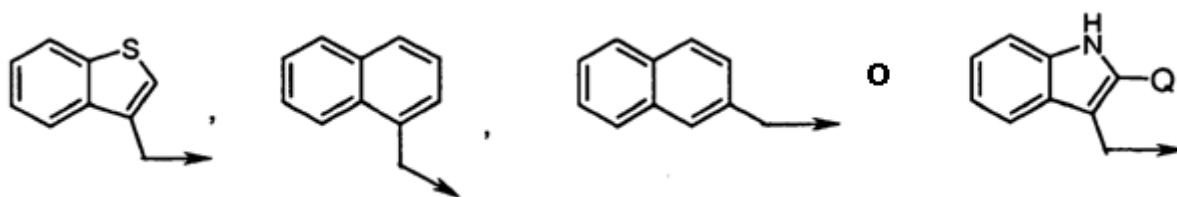
Y es H o $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

Z es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{SO}_2-$;

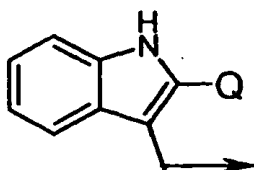
n es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

R^1 y R^3 son cada uno, independientemente en cada caso, H o alquilo (C_1 - C_4);

R^2 y R^4 son cada uno, independientemente en cada caso,

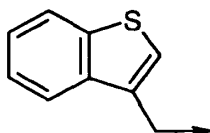


R^5 es H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido, alquenilo (C_2-C_6) sustituido, alquinilo (C_2-C_6) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilalquilo o arilalquilarilo; R^8 y R^9 son cada uno, independientemente en cada caso, alquilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6) sustituido; R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente en cada caso, H, alquilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6) sustituido; y Q es H o alquilo (C_1-C_4); siempre que tanto R^2 como R^4 no sean

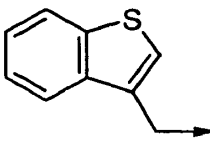


en el mismo compuesto; o su sal farmacéuticamente aceptable; en donde "alquilo sustituido" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado se reemplazan con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo -C₁₋₂ que por sí mismo puede opcionalmente sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH; "alquenilo sustituido" se refiere a un alquenilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo -C₁₋₂ que por sí mismo puede opcionalmente sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH; y "alquinilo sustituido" se refiere a un alquinilo en el que uno o más átomos de hidrógenos se reemplazan con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo -C₁₋₂ que por sí mismo puede opcionalmente sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH;

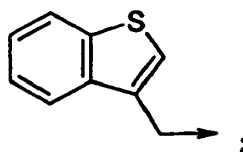
Un grupo preferido de compuestos de la fórmula inmediatamente anterior es aquel en el que por lo menos uno de R^2 y R^4 es:



Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 1, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde: R^2 es

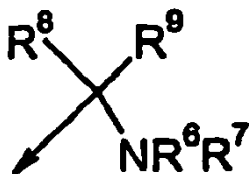


R^4 es



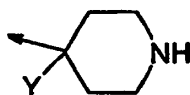
Z es -C(O)-;

X es



en donde R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, CH_3 ; o

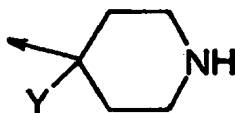
X es



5

en donde Y es H; o

X es



en donde Y es $NR^{12}R^{13}$ y tanto R^{12} como R^{13} son cada uno, independientemente, H;

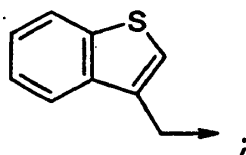
10 R^1 es H;

R^3 es H o metilo; y

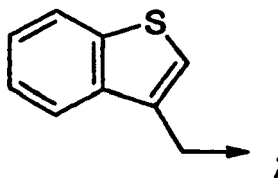
R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 1A, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

15 R^2 es



R^4 es



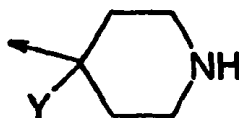
20 Z es $-SO_2-$;

X es



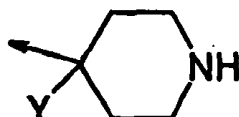
en donde R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, CH_3 ; o

X s



en donde Y es H; o

5 X es



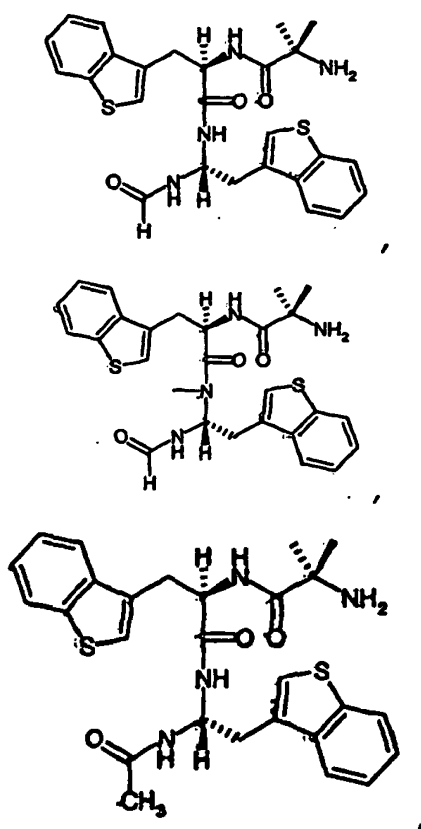
en donde Y es $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ y tanto R^{12} como R^{13} son cada uno, independientemente, H;

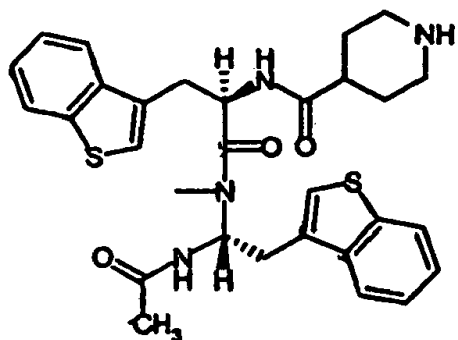
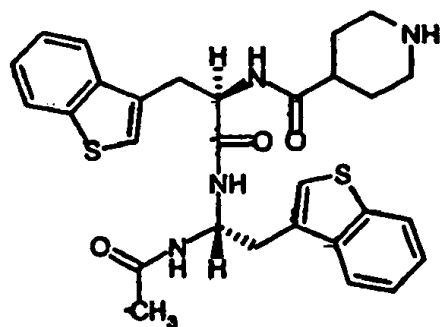
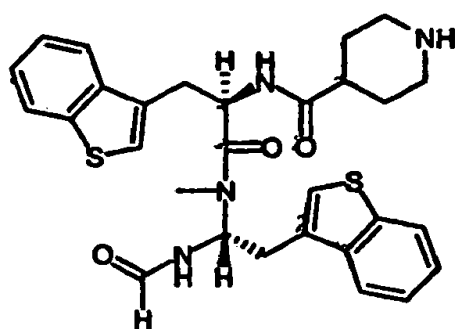
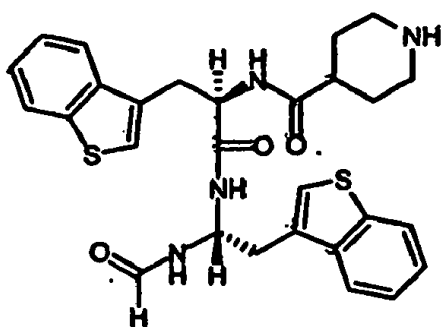
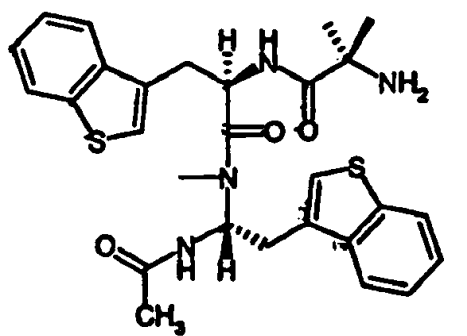
R^1 es H;

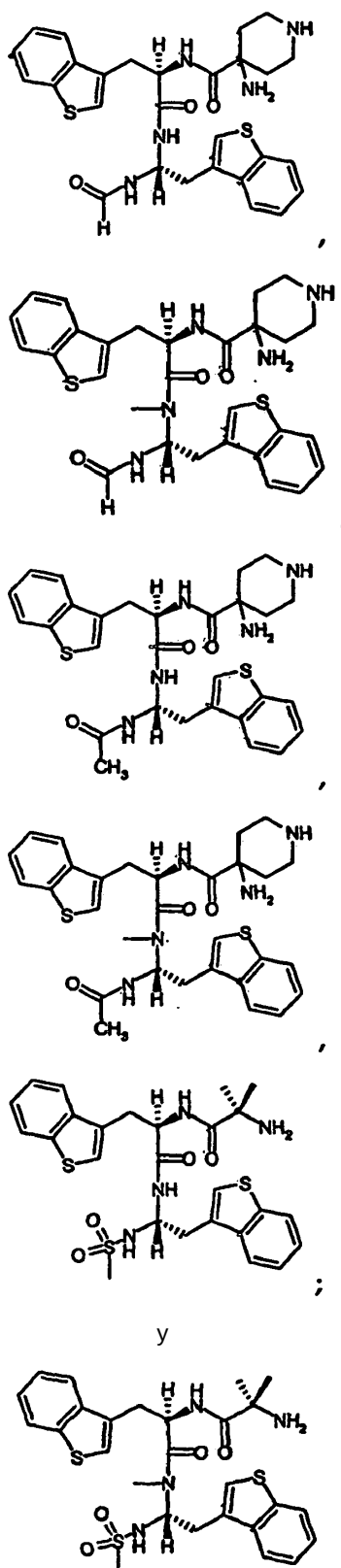
R^9 es H o metilo; y

10 R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Los compuestos más preferidos del Grupo 1 o del Grupo 1A son:



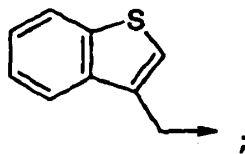




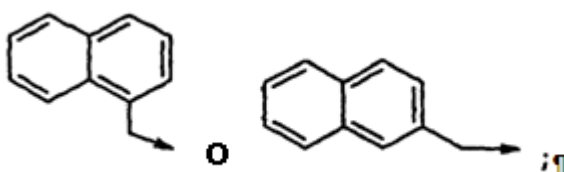
5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 2, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

R² es



R⁴ es



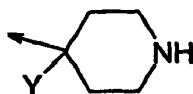
5 Z es -C(O)-;

X es



en donde R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, H, y R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, CH₃; o

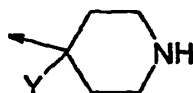
X es



10

en donde Y es H; o

X es



en donde Y es NR¹²R¹³ y tanto R¹² como R¹³ son cada uno, independientemente, H;

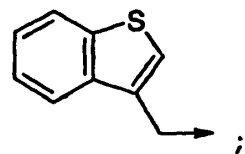
15 R¹ es H;

R³ es H o metilo; y

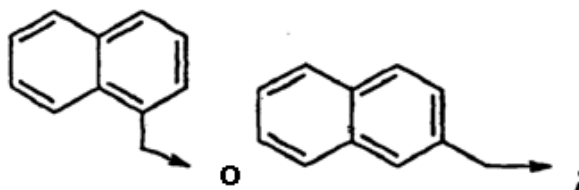
R⁵ es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 2A, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

20 R² es



R⁴ es



Z es -SO₂-;

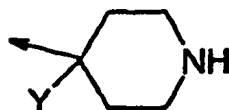
X es



5

en donde R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, H, y R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, CH₃; o

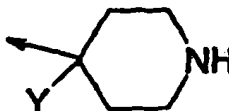
X es



en donde Y es H; o

10

X es



en donde Y es NR¹²R¹³ y tanto R¹² como R¹³ son cada uno, independientemente, H;

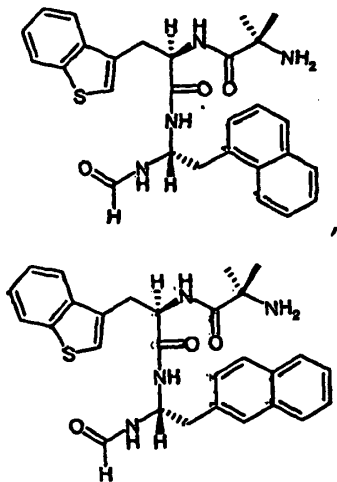
R¹ es H;

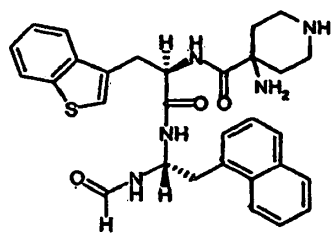
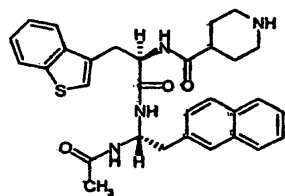
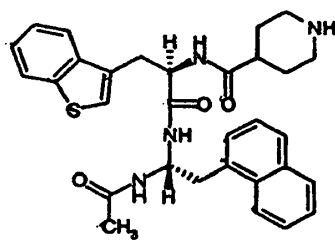
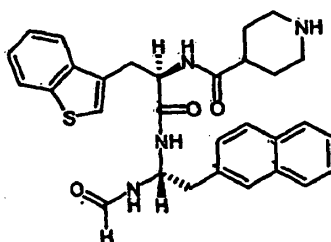
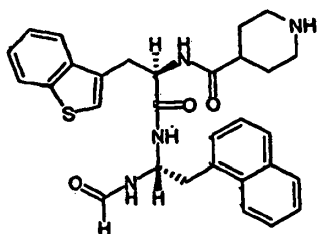
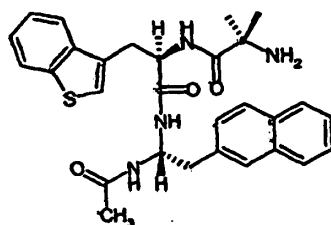
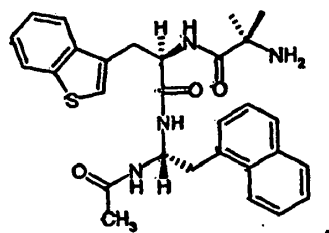
R³ es H o metilo; y

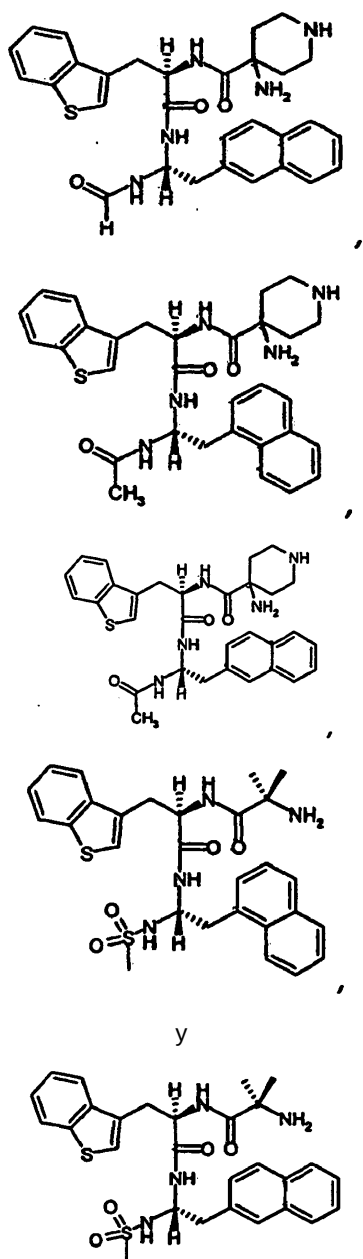
15

R⁵ es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Los compuestos más preferidos del Grupo 2 o del Grupo 2A son:



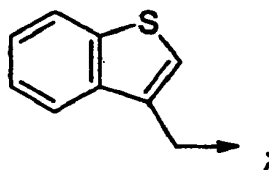




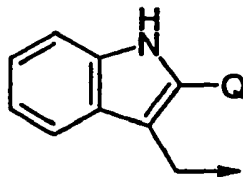
5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 3, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

R² es



R⁴ es



en donde Q es H;

Z es -C(O)-;

X es



5

en donde R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, H, y R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, CH₃; o

X es



en donde Y es H; o

10 X es



en donde Y es NR¹²R¹³ y tanto R¹² como R¹³

son cada uno, independientemente, H;

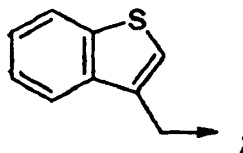
R¹ es H;

15 R³ es H o metilo; y

R⁵ es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

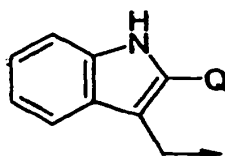
Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 3A, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

R² es



20

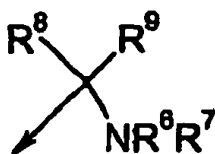
R⁴ es



en donde Q es H;

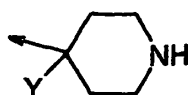
Z es $-\text{SO}_2-$;

X es



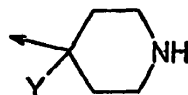
en donde R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, CH_3 ; o

5 X es



en donde Y es H; o

X es



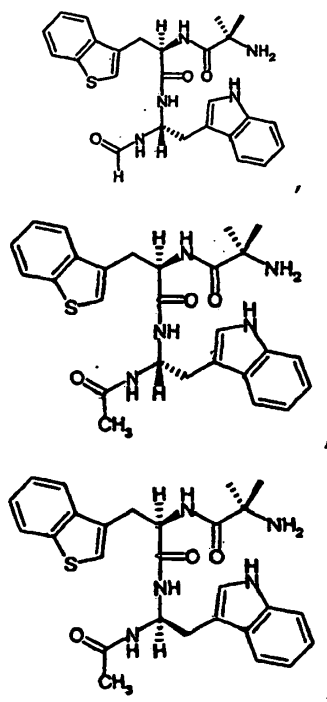
10 en donde Y es $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ y tanto R^{12} como R^{13} son cada uno, independientemente, H;

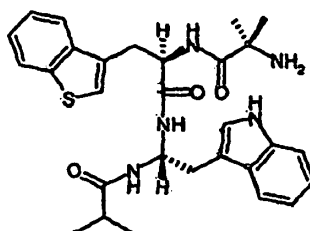
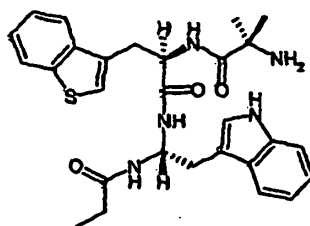
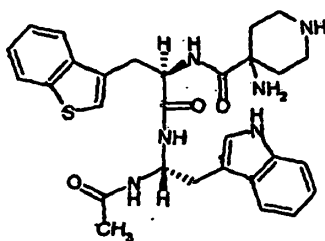
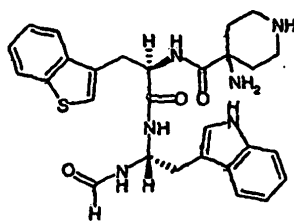
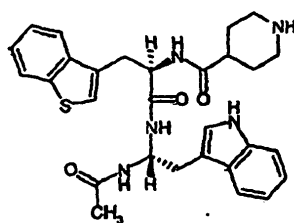
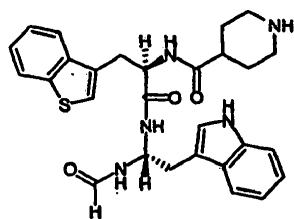
R^1 es H;

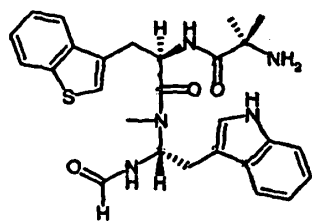
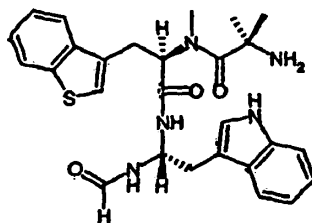
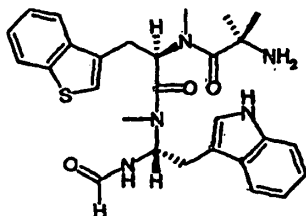
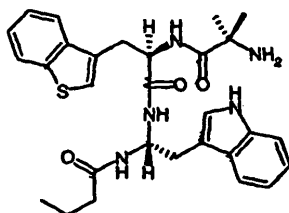
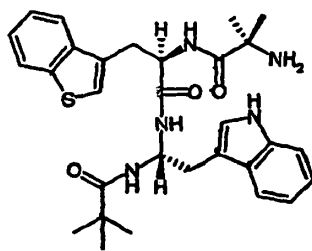
R^3 es H o metilo; y

R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

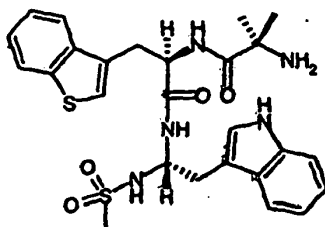
Los compuestos más preferidos del Grupo 3 o del Grupo 3A son:







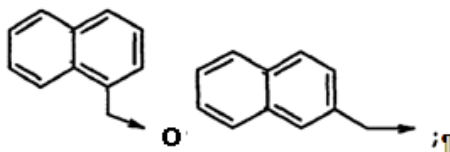
y



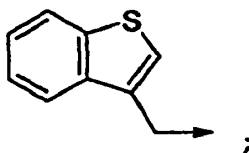
5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 4, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

R² es



R⁴ es



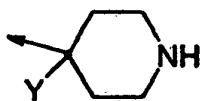
5 Z es -C(O)-;

X es



en donde R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, H, y R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, CH₃; o

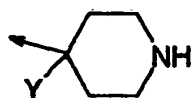
X es



10

en donde Y es H; o

X es



en donde Y es NR¹²R¹³ y tanto R¹² como R¹³ son cada uno, independientemente, H;

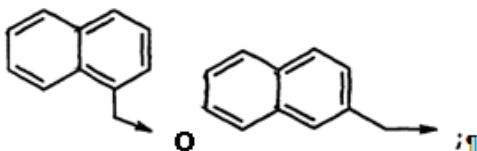
15 R¹ es H;

R³ es H o metilo; y

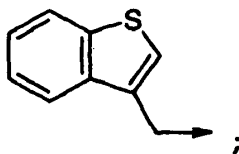
R⁵ es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 4A, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

20 R² es



R⁴ es



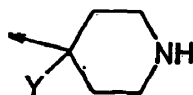
Z es -SO₂-;

5 X es



en donde R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, H, y R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, CH₃; o

X es



10 en donde Y es H; o

X es



en donde Y es NR¹²R¹³ y tanto R¹² como R¹³

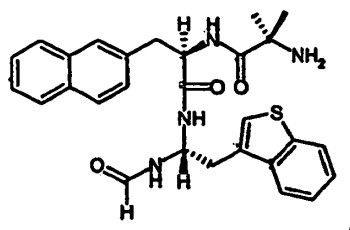
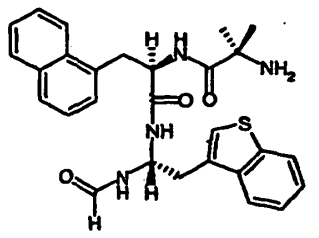
son cada uno, independientemente, H;

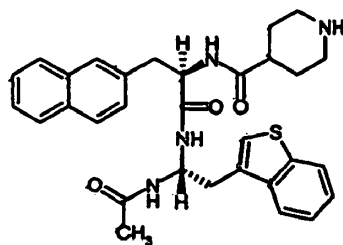
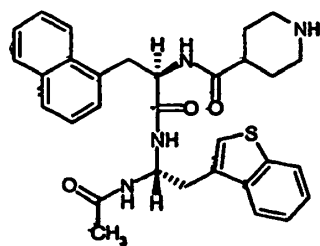
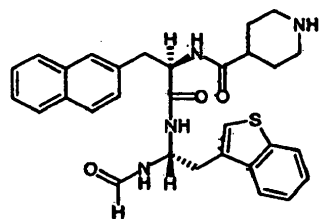
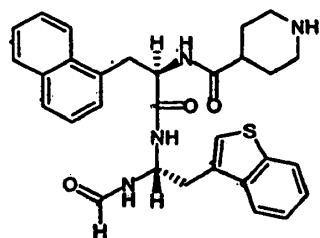
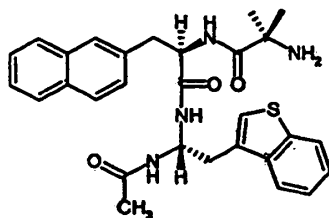
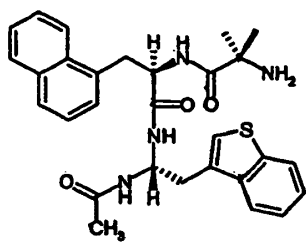
15 R¹ es H;

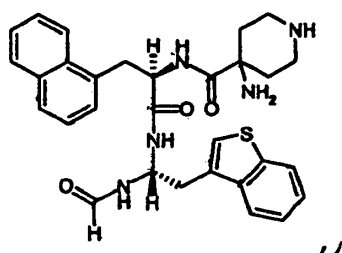
R³ es H o metilo; y

R⁵ es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

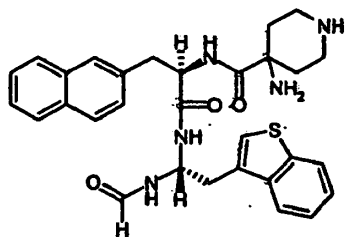
Los compuestos más preferidos del Grupo 4 o del Grupo 4A son:



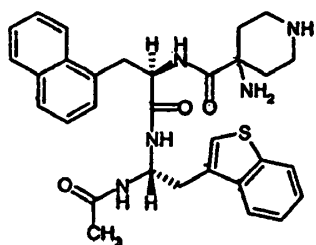




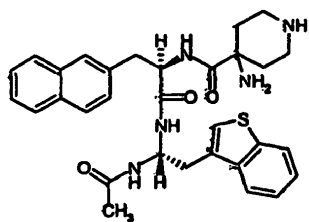
, /



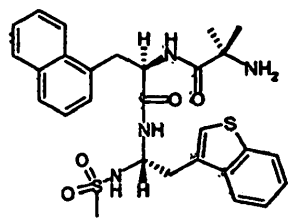
,



,

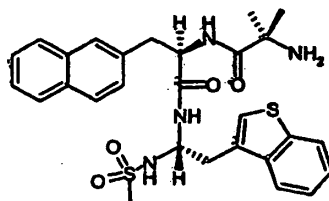


,



,

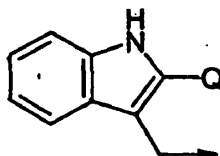
y



5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

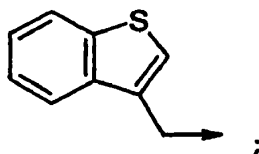
Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 5, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

R² es



en donde Q es H;

R⁴ es



5

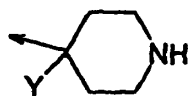
Z es -C(O)-;

X es



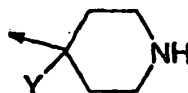
en donde R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, H, y R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, CH₃; o

10 X es



en donde Y es H; o

X es



15 en donde Y es NR¹²R¹³ y tanto R¹² como R¹³ son cada uno, independientemente, H;

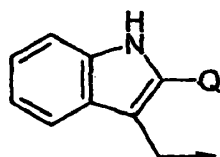
R¹ es H;

R³ es H o metilo; y

R⁵ es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

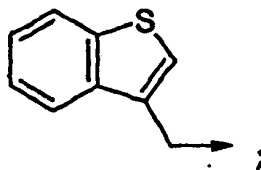
20 Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 5A, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

R² es



en donde Q es H;

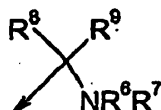
R⁴ es



Z es -SO₂-;

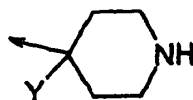
X es

5



en donde R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, H, y R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, CH₃; o

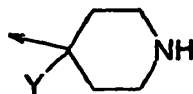
X es



en donde Y es H; o

10

X es



en donde Y es NR¹²R¹³ y tanto R¹² como R¹³ son cada uno, independientemente, H;

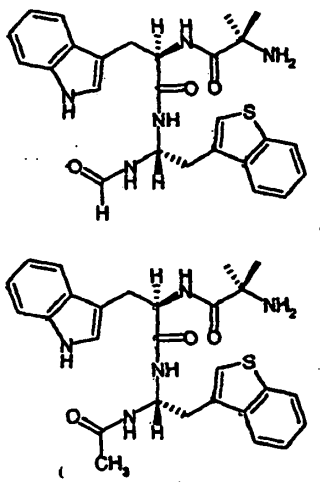
R¹ es H;

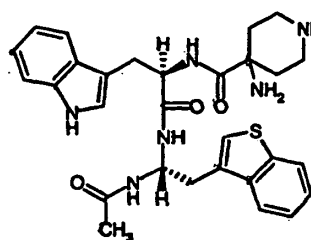
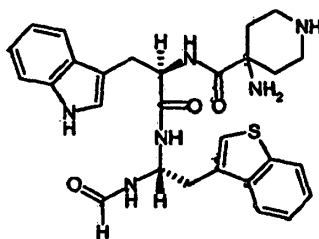
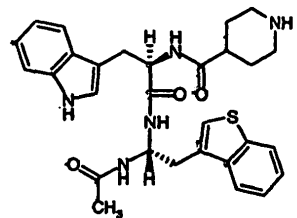
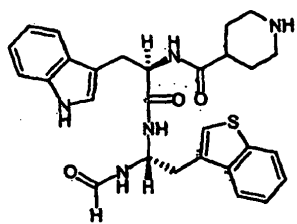
R³ es H o metilo; y

15

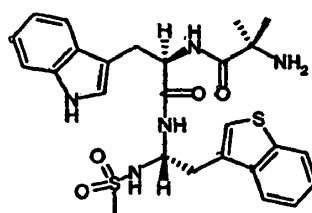
R⁵ es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Los compuestos más preferidos del Grupo 5 o del Grupo 5A son:





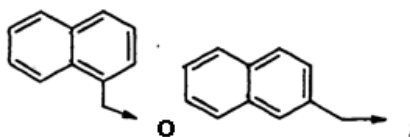
y



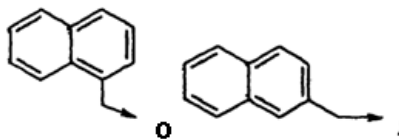
5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 6, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

R² es

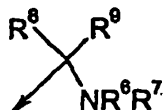


R⁴ es



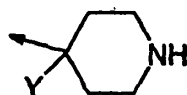
Z es -C(O)-;

X es



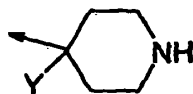
- 5 en donde R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, H, y R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, CH₃; o

X es



en donde Y es H; o

X es



10

en donde Y es NR¹²R¹³ y tanto R¹² como R¹³ son cada uno, independientemente, H;

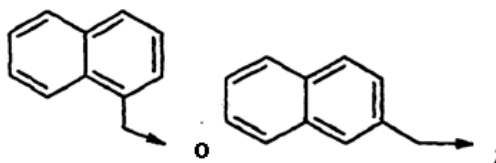
R¹ es H;

R³ es H o metilo; y

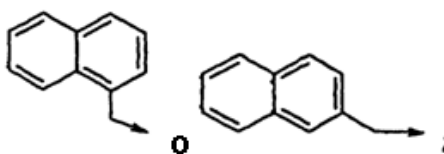
R⁵ es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

- 15 Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 6A, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

R² es

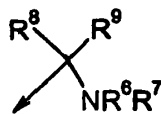


R⁴ es



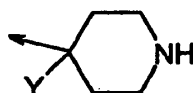
Z es -SO₂-;

X es



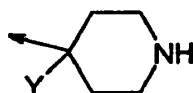
en donde R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, CH_3 ; o

X es



5 en donde Y es H; o

X es



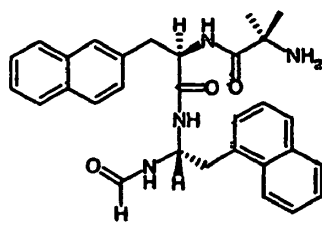
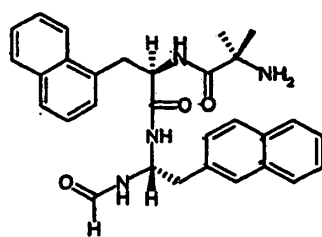
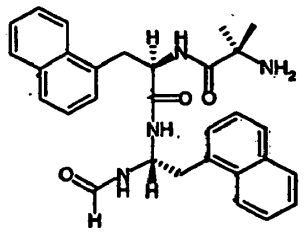
en donde Y es $NR^{12}R^{13}$ y tanto R^{12} como R^{13} son cada uno, independientemente, H;

R^1 es H;

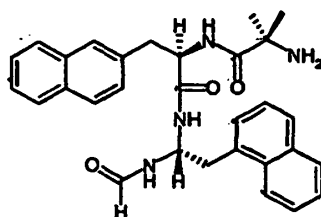
10 R^3 es H o metilo; y

R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Los compuestos más preferidos del Grupo 6 o del Grupo 6A son:



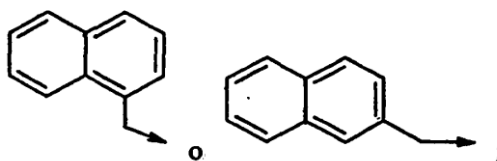
y



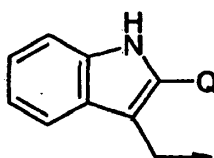
o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 7, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

5 R^2 es



R^4 es



en donde Q es H;

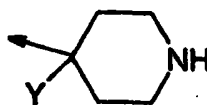
10 Z es $-C(O)-$;

X es



en donde R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, CH_3 ; o

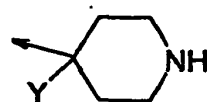
X es



15

en donde Y es H; o

X es



en donde Y es $NR^{12}R^{13}$ y tanto R^{12} como R^{13} son cada uno, independientemente, H;

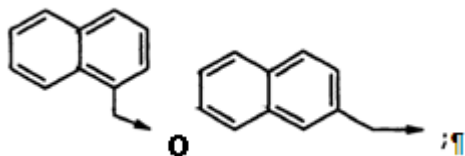
20 R^1 es H;

R^3 es H o metilo; y

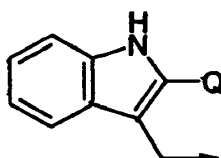
R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 7A, es un compuesto de acuerdo con la fórmula 1) en donde:

R^2 es



5 R^4 es

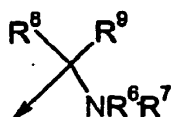


en donde Q es H;

Z es $-SO_2-$;

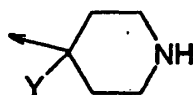
X es

10



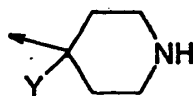
en donde R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, CH_3 ; o

X es



en donde Y es H; o

15 X es



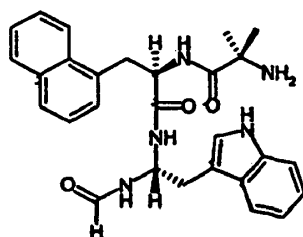
en donde Y es $NR^{12}R^{13}$ y tanto R^{12} como R^{13} son cada uno, independientemente, H;

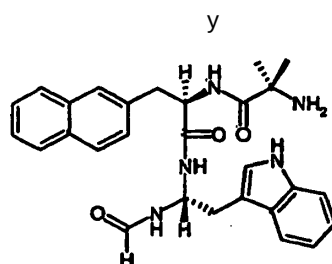
R^1 es H;

R^3 es H o metilo; y

20 R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Los compuestos más preferidos del Grupo 7 o del Grupo 7A son:

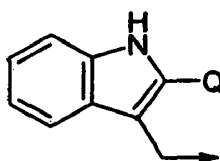




o sus sales farmacéuticamente aceptables.

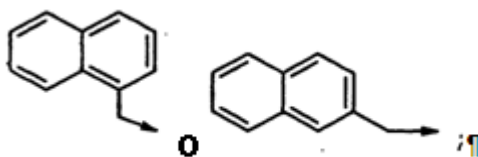
5 Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 8, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

R^2 es



en donde Q es H;

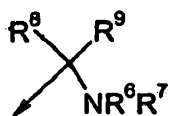
R^4 es



10

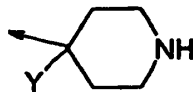
Z es $-C(O)-$;

X es



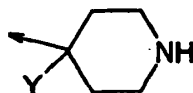
en donde R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, CH_3 ; o

15 X es



en donde Y es H; o

X es



20 en donde Y es $NR^{12}R^{13}$ y tanto R^{12} como R^{13} son cada uno, independientemente, H;

R^1 es H;

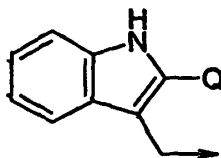
R^3 es H o metilo; y

R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Un compuesto preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula (I), denominado compuesto del Grupo 8, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde:

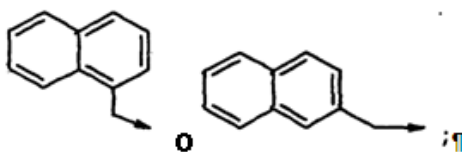
R^2 es

5



en donde Q es H;

R^4 es



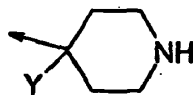
Z es $-SO_2^-$;

10 X es



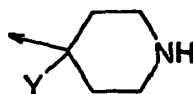
en donde R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, CH_3 ; o

X es



15 en donde Y es H; o

X es



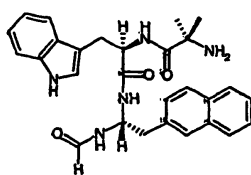
en donde Y es $NR^{12}R^{13}$ y tanto R^{12} como R^{13} son cada uno, independientemente, H;

R^1 es H;

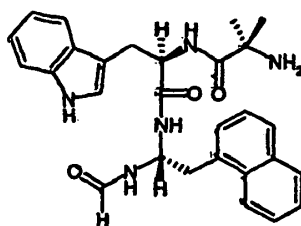
20 R^3 es H o metilo; y

R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Los compuestos más preferidos del Grupo 8 o del Grupo 8A son:

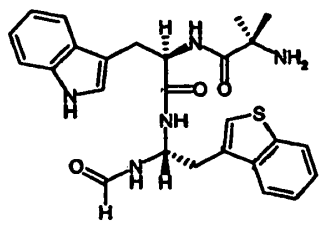
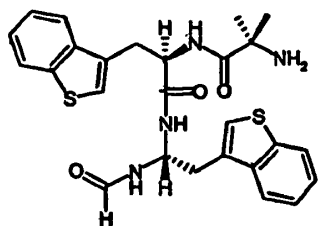
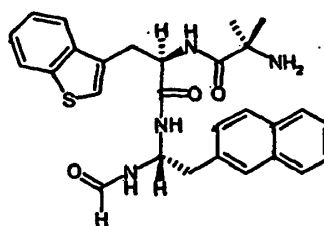
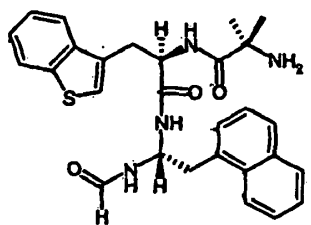
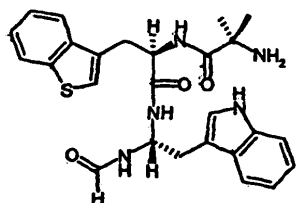


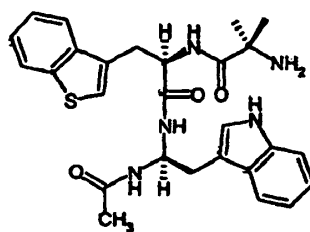
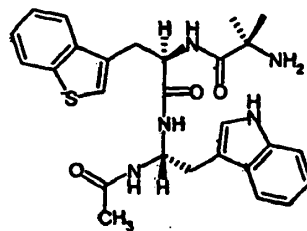
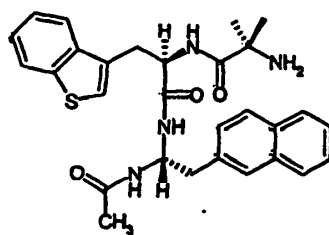
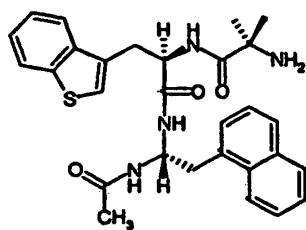
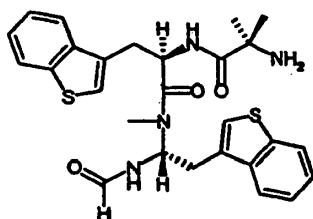
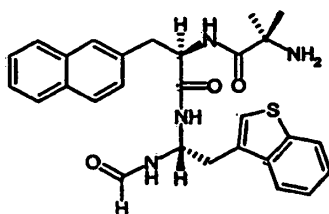
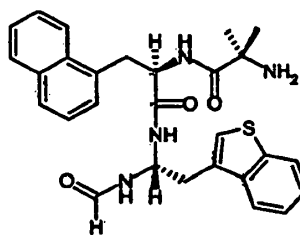
y

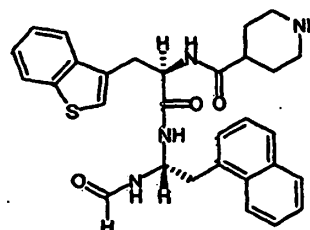
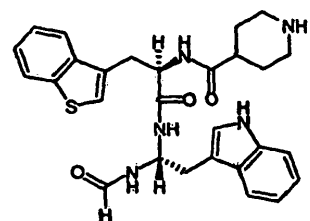
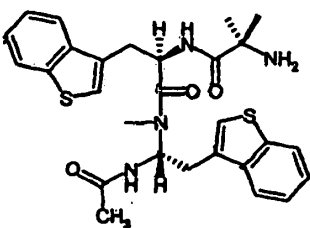
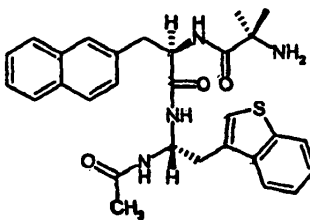
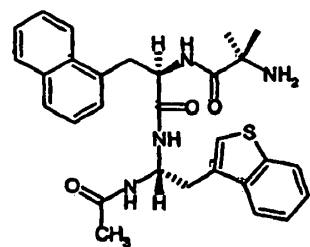
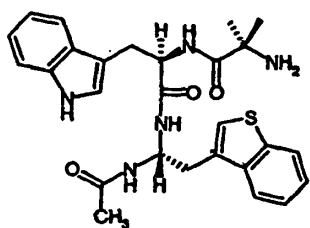
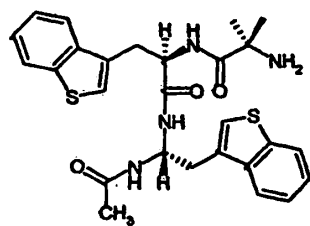


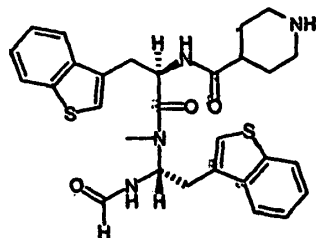
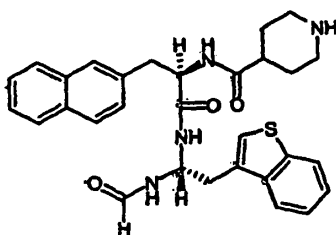
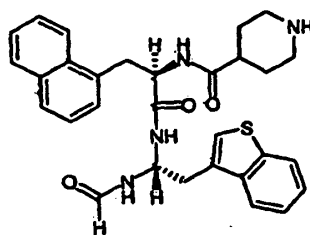
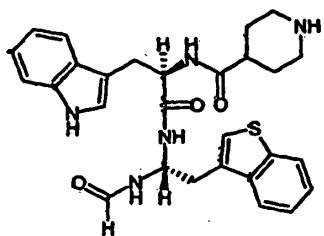
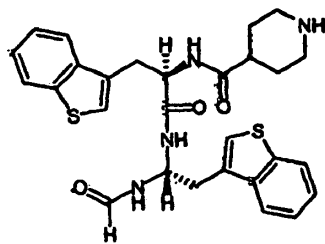
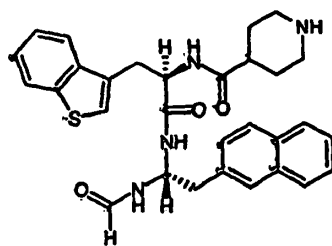
o sus sales farmacéuticamente aceptables.

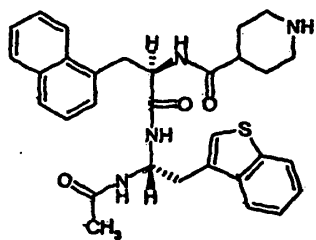
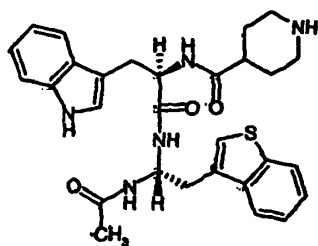
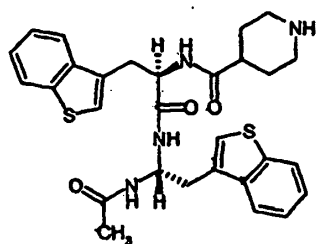
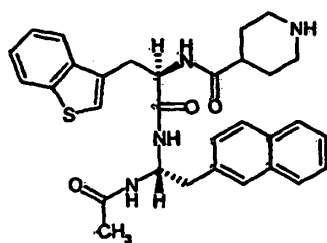
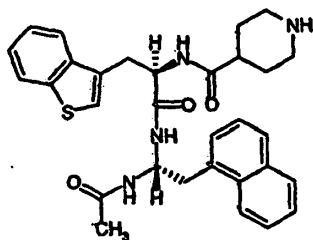
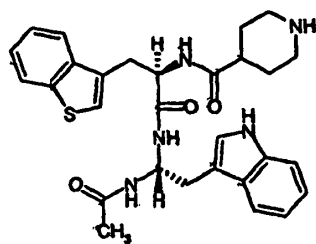
Otro compuesto preferido de fórmula (I), denominado Grupo 9, es un compuesto de acuerdo con la fórmula:

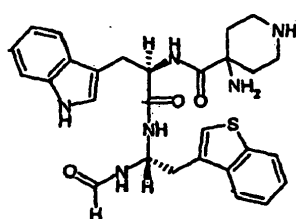
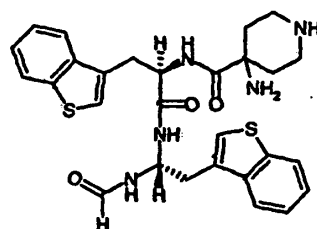
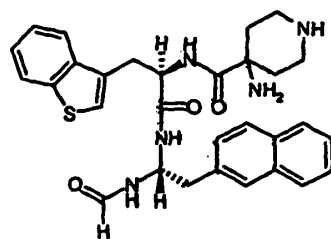
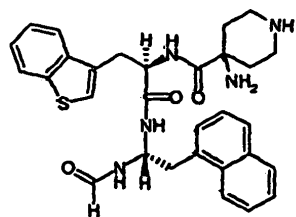
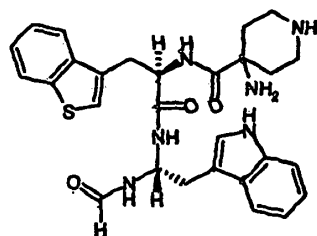
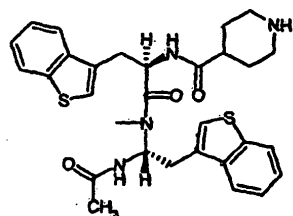
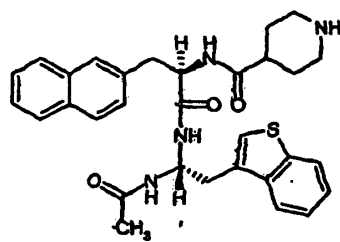


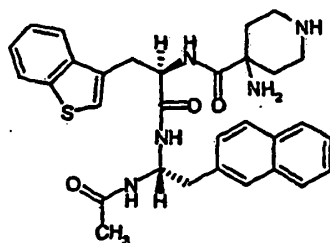
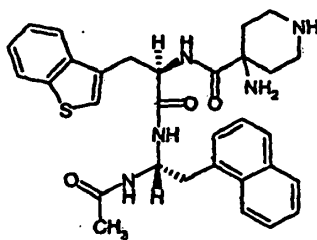
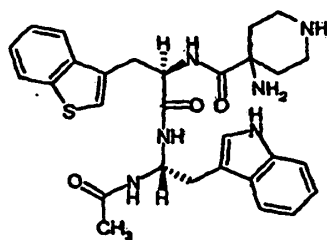
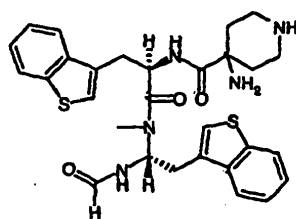
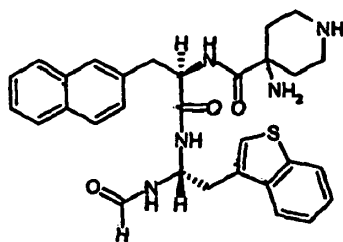
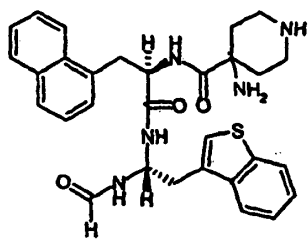


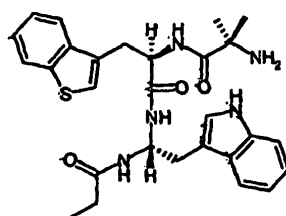
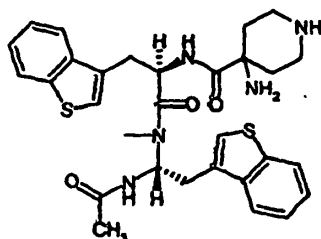
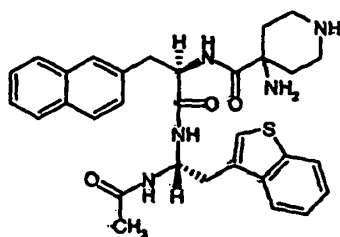
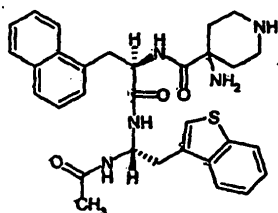
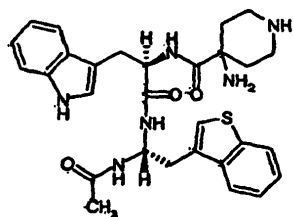
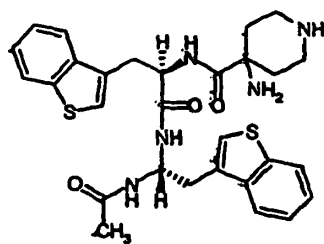


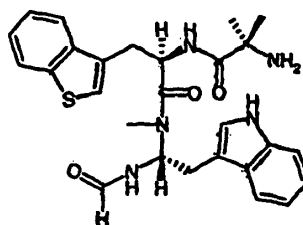
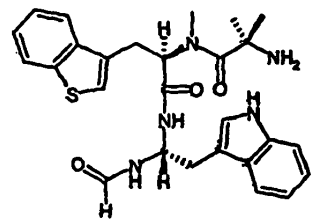
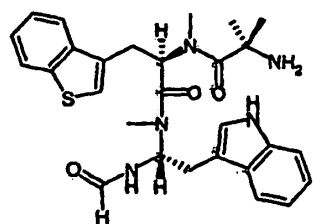
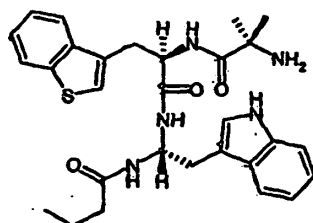
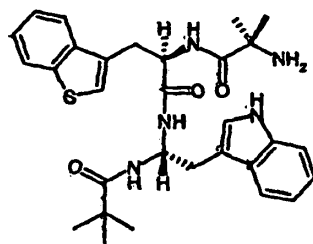
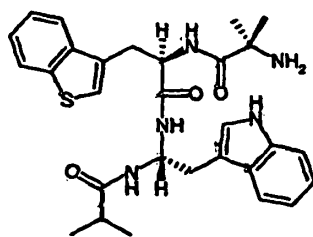


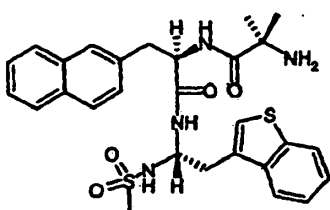
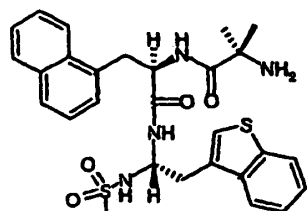
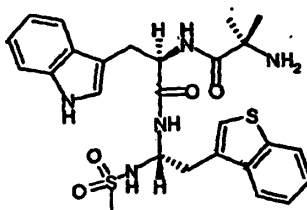
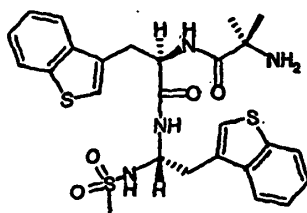
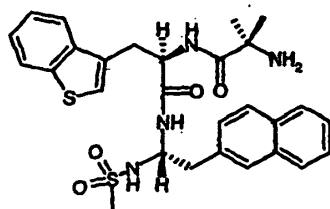
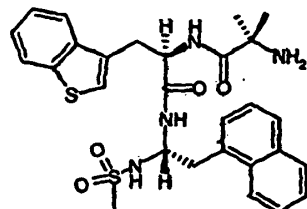
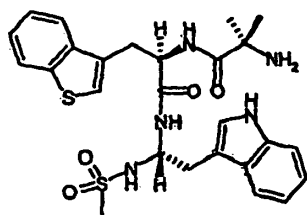


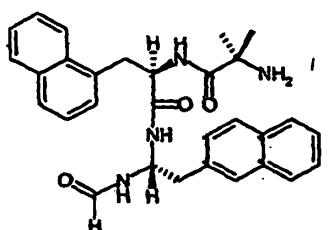
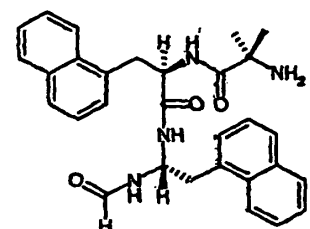
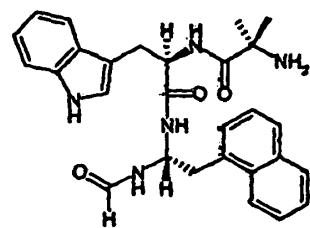
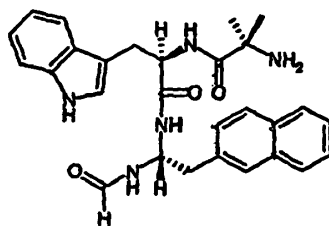
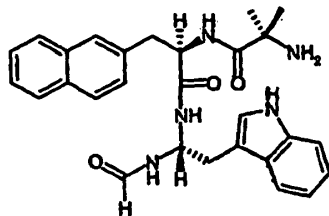
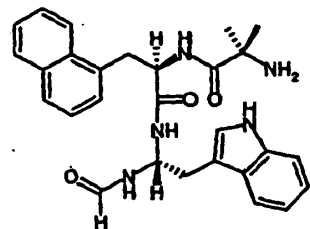
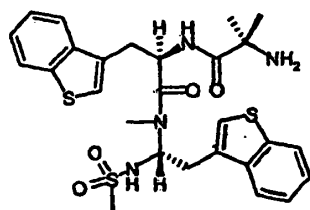


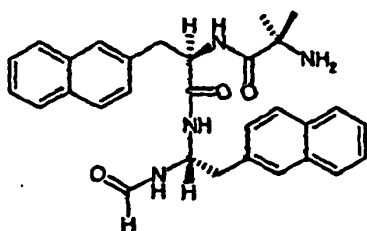








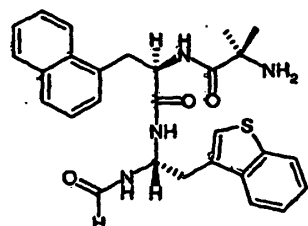
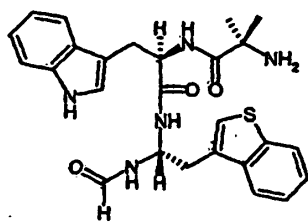
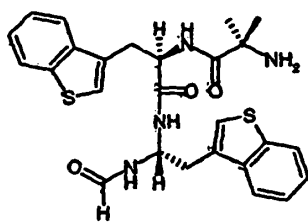
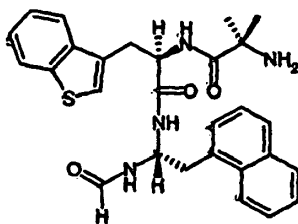
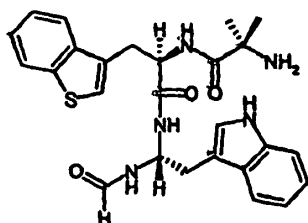


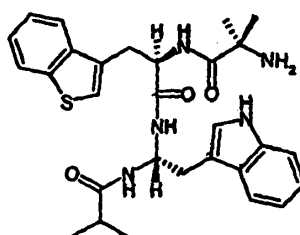
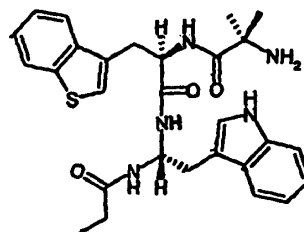
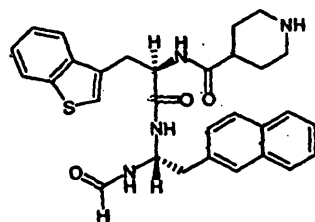
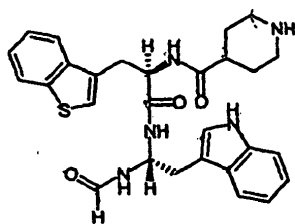
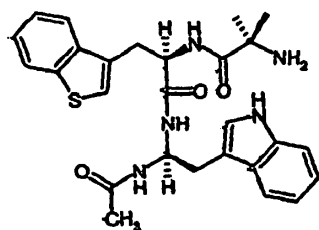
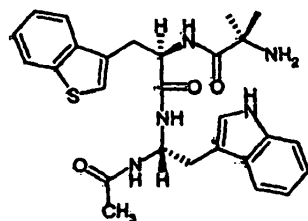
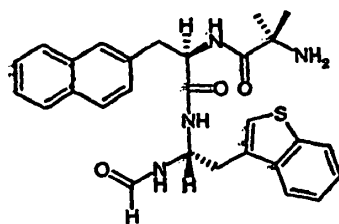


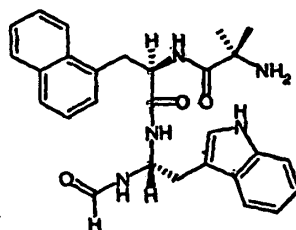
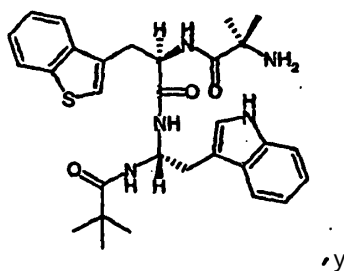
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene un compuesto del grupo inmediatamente anterior de compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Un compuesto preferido del Grupo 9A, de acuerdo con



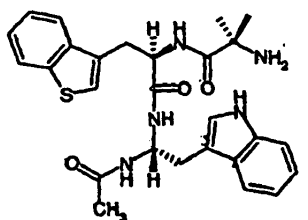
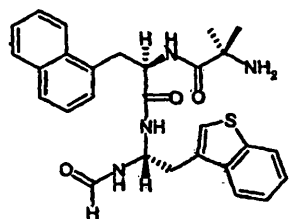
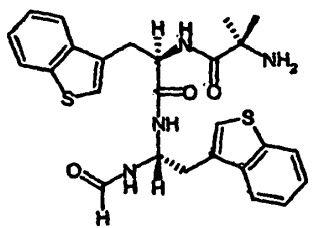
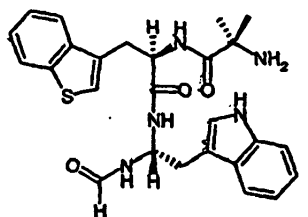


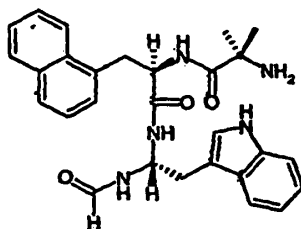
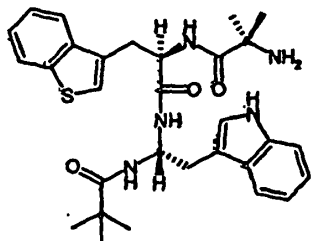
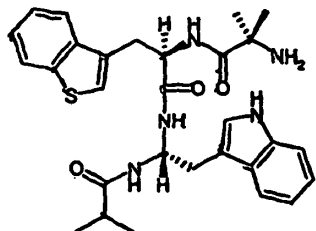
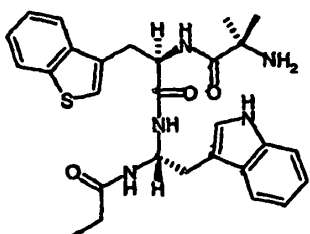
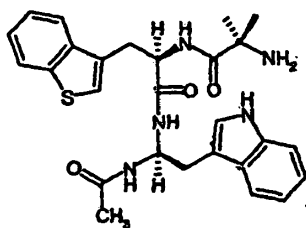


o su sal farmacéuticamente aceptable.

5 Se prefiere una composición farmacéutica que contiene un compuesto del grupo inmediatamente anterior de compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto preferido del Grupo 9A es un compuesto del Grupo 9B, de acuerdo con la fórmula:

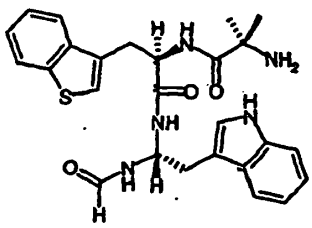


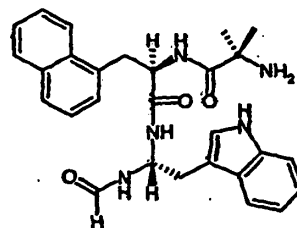
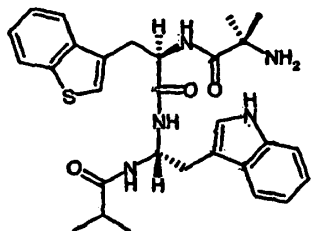
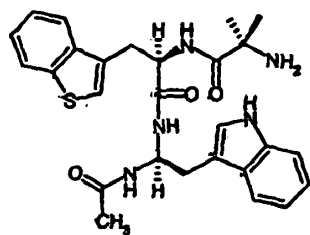
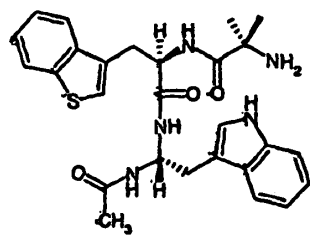


5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene un compuesto del grupo inmediatamente anterior de compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto preferido del Grupo 9A es un compuesto del Grupo 9C, de acuerdo con la fórmula:

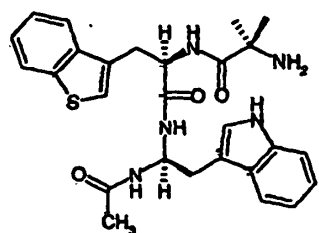
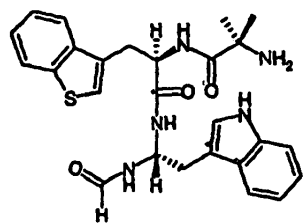


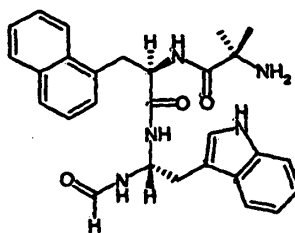


5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene un compuesto del grupo inmediatamente anterior de compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto preferido del Grupo 9A es un compuesto del Grupo 9D, de acuerdo con la fórmula:

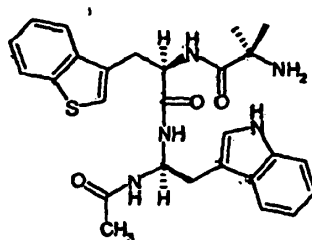




o su sal farmacéuticamente aceptable.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene un compuesto del grupo inmediatamente anterior de compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

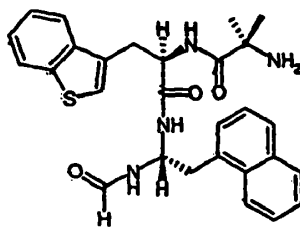
- 5 Un compuesto preferido del Grupo 9D es un compuesto del Grupo 9E, de acuerdo con la fórmula:



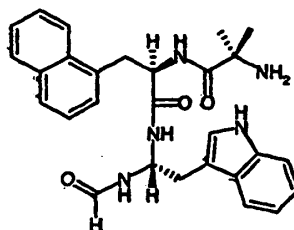
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene un compuesto del grupo inmediatamente anterior de compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 Un compuesto preferido del Grupo 9 es un compuesto del Grupo 9F, de acuerdo con la fórmula:



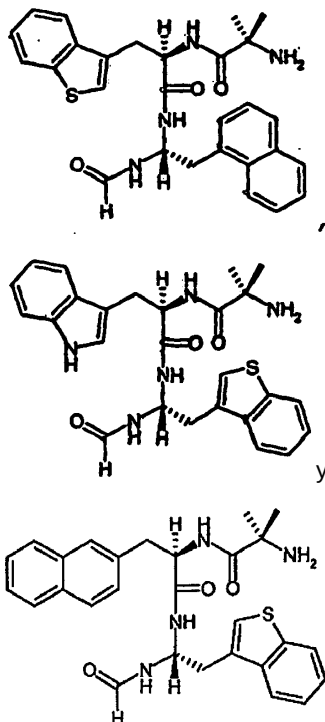
y



o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 15 Se prefiere una composición farmacéutica que contiene un compuesto del grupo inmediatamente anterior de compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto preferido del Grupo 9A es un compuesto del Grupo 9G, de acuerdo con la fórmula:



5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene un compuesto del grupo inmediatamente anterior de compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención son activos en el receptor de GHS. Los compuestos pueden unirse al receptor, y preferiblemente, estimular la actividad del receptor, por lo tanto, un compuesto de la invención es útil como análogo de ghrelina funcional tanto como una herramienta de investigación y/o como agente terapéutico. Las aplicaciones de la herramienta de investigación en general implican el uso de un compuesto de la invención y la presencia de un receptor de GHS o su fragmento. El receptor de GHS puede estar presente en diferentes entornos tales como un sujeto mamífero, una célula entera o un fragmento de membrana celular. Los ejemplos de aplicaciones de herramientas de investigación incluyen selecciones de compuestos activos en el receptor de GHS, que determinan la presencia del receptor de GHS en una muestra o preparación y examinan la función o el efecto de la ghrelina.

Un aspecto de la invención se refiere a un método para determinar la capacidad de un compuesto de unirse a un receptor de GHS, donde dicho método comprende la etapa de medir la capacidad de un compuesto de efectuar la unión de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o de acuerdo con uno cualquiera de los Grupos 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, 4A, 5, 5A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9, 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F y 9G a dicho receptor, a un fragmento de dicho receptor, a un polipéptido que comprende dicho fragmento de dicho receptor o a un derivado de dicho polipéptido.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para seleccionar agonistas de ghrelina y/o antagonistas de ghrelina. La selección de agonistas de ghrelina puede realizarse, por ejemplo, usando un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o de acuerdo con uno cualquiera de los Grupos 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, 4A, 5, 5A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9, 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F y 9G, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en un experimento competente con los compuestos de ensayo. La selección de antagonistas de ghrelina puede realizarse, por ejemplo, usando un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o de acuerdo con uno cualquiera de los Grupos 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, 4A, 5, 5A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9, 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F y 9G, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para producir actividad del receptor GHS y luego medir la capacidad de un compuesto de ensayo de alterar la actividad del receptor de GHS.

Los agonistas de ghrelina pueden usarse para lograr un efecto beneficioso en un sujeto. Por ejemplo, la ghrelina induce la liberación de la hormona del crecimiento de células hipofisarias de cultivo primario en un modo dependiente de la dosis sin estimular la liberación de otras hormonas hipofisarias. La ghrelina inyectada por vía intravenosa a ratas anestesiadas estimuló la liberación pulsátil de la hormona del crecimiento (Kojima et al., Nature, (1999), 402:656-60). En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o de acuerdo con uno cualquiera de los Grupos 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, 4A, 5, 5A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9, 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F y 9G, o su sal farmacéuticamente aceptable, para lograr un efecto beneficioso en un sujeto en donde dicho

compuesto es eficaz para producir un efecto beneficioso para ayudar a tratar o ayudar a prevenir una enfermedad, dolencia o afección. Por "ayudar a tratar" se entiende o bien curar la enfermedad o el trastorno especificado o reducir la intensidad de los síntomas de la enfermedad o el trastorno especificado. Por "ayudar a prevenir" se entiende o bien reducir la probabilidad del inicio de la enfermedad o el trastorno especificado o reducir la intensidad de la enfermedad o el trastorno especificado.

En otro aspecto, la invención se refiere a un agonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (I) o de acuerdo con uno cualquiera de los Grupos 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, 4A, 5, 5A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9, 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F y 9G, o su sal farmacéuticamente aceptable, para estimular la segregación de la hormona del crecimiento en un sujeto que necesita dicha estimulación, en donde dicho agonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para producir un incremento detectable en la segregación de la hormona del crecimiento y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente.

En una realización del aspecto inmediatamente anterior, dicha estimulación de la segregación de la hormona del crecimiento se indica para tratar un estado deficiente de la hormona del crecimiento. Una lista no exclusiva de ejemplos en donde dicho efecto beneficioso puede indicarse incluiría: tratar un estado deficiente de la hormona del crecimiento, aumentar la masa muscular y/o la densidad ósea, superar la disfunción sexual, facilitar el aumento de peso, mantener un peso corporal ideal, sostener el funcionamiento físico, recuperar el funcionamiento físico y/o aumentar el apetito. Aumentar de peso, mantener un peso corporal determinado y/o aumentar el apetito son particularmente útiles para un paciente que padece una enfermedad o trastorno o que se somete a un tratamiento medicinal que va acompañado de adelgazamiento. Más preferiblemente, dichas enfermedades o trastornos acompañados por adelgazamiento incluyen, aunque sin limitarse a ello, anorexia, bulimia, caquexia, sida, síndrome consuntivo o síndrome consuntivo en personas mayores y/o frágiles. Asimismo, preferiblemente dichos tratamientos medicinales acompañados por adelgazamiento incluyen, aunque sin limitarse a ello, quimioterapia, radioterapia, inmovilización (es decir, reposo en cama obligatorio) y/o diálisis.

Los antagonistas de ghrelina pueden también usarse para lograr un efecto beneficioso en un paciente. En otro aspecto, la invención se refiere a un antagonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (1) o de acuerdo con uno cualquiera de los Grupos 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, 4A, 5, 5A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9, 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F y 9G, o su sal farmacéuticamente aceptable, para suprimir la segregación de la hormona del crecimiento en un sujeto que necesita dicha supresión, en donde dicho antagonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para producir una reducción detectable en la segregación de la hormona del crecimiento y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente.

En una realización del aspecto inmediatamente anterior, dicha supresión de la segregación de la hormona del crecimiento está indicada para tratar una enfermedad o afección caracterizada por la segregación excesiva de la hormona del crecimiento, para facilitar el adelgazamiento, para reducir el apetito anormal, para mantener un peso deseado, para el tratamiento de la obesidad, para el manejo de un estado diabético incluyendo sus complicaciones tales como retinopatía, y/o para la prevención de trastornos cardiovasculares.

En una realización preferida del aspecto inmediatamente anterior, dicho peso excesivo es un factor contribuyente a una enfermedad o afección que incluye, aunque sin limitarse a ello, obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos biliares, artrosis, síndrome de Prader-Willi, artritis y ciertos tipos de cáncer. Más preferiblemente, dicha facilitación de la pérdida de peso reduce la probabilidad de dichas enfermedades o afecciones. Asimismo, más preferiblemente, dicha facilitación del adelgazamiento comprende por lo menos parte de un tratamiento de dichas enfermedades o afecciones.

La invención da a conocer también un agonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para producir un efecto agonista de ghrelina en un sujeto, en donde dicho agonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para producir una reducción detectable en la segregación de la hormona del crecimiento y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente.

La invención da a también conocer también un antagonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para producir un efecto antagonista de ghrelina en un sujeto, en donde dicho antagonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para producir una reducción detectable en la segregación de la hormona del crecimiento y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente.

Incluso en otra realización más preferida, la invención da a conocer un antagonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (I) o los Grupos 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, 4A, 5, 5A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9, 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F o 9G o su sal farmacéuticamente aceptable, para promover la movilidad gastrointestinal, en un sujeto que lo necesita, en donde dicho antagonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para facilitar la movilidad gastrointestinal y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente. Uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o los Grupos 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4, 4A, 5, 5A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9, 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F o 9G o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse al sujeto.

En una realización preferida del método inmediatamente precedente, dicha movilidad gastrointestinal reducida se halla en un sujeto que padece íleo postoperatorio, gastroparesis, colitis ulcerosa o enfermedad intestinal inflamatoria, p. ej., enfermedad de Crohn.

5 En otra realización más preferida del método inmediatamente precedente, dicha gastroparesis es incidental al inicio de la diabetes o de un estado diabético crónico.

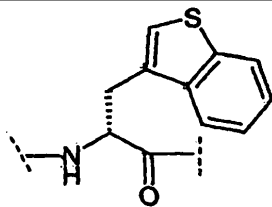
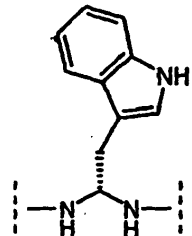
Otras características y ventajas de la presente invención son obvias a partir de las descripciones adicionales provistas en esta memoria, incluyendo distintos ejemplos. Los ejemplos provistos ilustran los distintos componentes y metodologías útiles para practicar la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. En base a la presente descripción, el experto en la técnica puede identificar y emplear otros componentes y metodologías
10 útiles para practicar la presente invención.

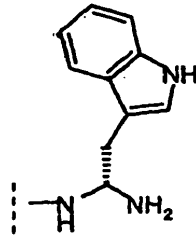
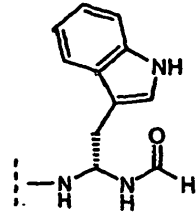
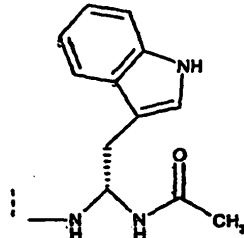
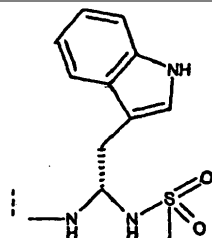
Descripción detallada de la invención

La presente invención se caracteriza por análogos de peptidilo activos en el receptor de GHS. Los análogos de la invención pueden unirse al receptor de GHS y, preferiblemente, provocar transducción de señales.

15 La nomenclatura utilizada para definir los péptidos es aquella típicamente utilizada en la técnica en donde el grupo amino en el término N aparece a la izquierda y el grupo carboxilo en el término C aparece a la derecha, es decir, equivale a la estructura de -NH-C(R)(R')-CO- , en donde R y R' son cada uno, independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (p. ej., $\text{R} = \text{CH}_3$ y $\text{R}' = \text{H}$ para Ala), o R y R' pueden unirse para formar un sistema de anillo. Si el aminoácido tiene formas isoméricas, es la forma de L del aminoácido la que se representa, a menos que se indique explícitamente otra cosa. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos
20 utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto en la técnica a la que pertenece la invención.

Nomenclatura y abreviaturas.

Símbolo	Significado
Aib	ácido α -aminoisobutírico
D-Bal	D-3-benzotienilalanina con la estructura de:
	
DgTrp	se representa con la estructura:
	
DgTrp-H	se representa con la estructura:

Símbolo	Significado
	
DgTrp-CHO	se representa con la estructura:
	
DgTrp-C(O)CH ₃	se representa con la estructura:
	
DgTrp-SO ₂ CH ₃	se representa con la estructura:
	
D-Trp	D-triptófano

Algunas abreviaturas utilizadas en la presente memoria se definen a continuación:

Ac: acetilo

AcOEt: acetato de etilo

5 Boc: terc-butiloxycarbonilo

BSA: albúmina de suero bovino

BTIB: bis(trifluoroacetoxi)yodobenzeno

Bzl: bencilo

- DCM: diclorometano
- DIC: N, N-diisopropilcarbodiimida
- DIEA: diisopropiletil amina
- Dmab: 4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil)-amino} bencilo
- 5 DMAP: 4-(dimetilamino)piridina
- DMF: dimetilformamida
- DNP: 2,4-dinitrofenilo
- EDC: hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
- EDTA: ácido etilendiaminatetraacético
- 10 Fmoc: fluorenilmetiloxycarbonilo
- HBTU: hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- cHex: ciclohexilo
- HOAT: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- HOBt: 1-hidroxi-benzotriazol
- 15 HOSu: N-hidroxisuccinimida
- HPLC : cromatografía de líquidos de alta resolución
- Mesh: hidrato de ácido morfolinoetanosulfónico
- Mmt: 4-metoxitritilo
- NMP: N-metilpirrolidona
- 20 Pbf: 2,2,4,6,7-pentametildihidrobencofuran-5-sulfonilo
- tBu: terc-butilo
- TIS: triisopropilsilano
- TOS: tosilo
- Trt: tritilo
- 25 TFA: ácido trifluoroacético
- TFFH: hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformidinio
- Z: benciloxycarbonilo

30 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado que contiene uno o más átomos de carbono en los que múltiples átomos de carbono, si están presentes, se unen mediante enlaces sencillos. El grupo hidrocarbonado de alquilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

35 "Alquilo sustituido" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo C₁₋₂ que por sí mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones, están presentes uno a cuatro sustituyentes. La presencia de -(CH₂)₀₋₄-COOH resulta en la producción de un ácido de alquilo. Los ejemplos no limitativos de ácidos de alquilo que contienen o consisten en -(CH₂)₀₋₄-COOH incluyen ácido 2-norbornano acético, ácido terc-butílico, ácido 3-ciclopentil propiónico y similares.

"Heteroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono en el grupo hidrocarbonado se reemplazan con uno o más de los siguientes grupos: amino, amido, -O- o carbonilo. En distintas realizaciones, están presentes uno o más heteroátomos.

"Heteroalquilo sustituido" se refiere a un heteroalquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo C₁₋₂ que por sí mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones, están presentes uno a cuatro sustituyentes. En diferentes realizaciones, están presentes uno a cuatro sustituyentes.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado compuesto por dos o más carbonos en los que están presentes uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarbonado de alquenilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

"Alquenilo sustituido" se refiere a un alquenilo en el que uno o más hidrógenos del grupo hidrocarbonado se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo C₁₋₂ que por sí mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones, están presentes uno a cuatro sustituyentes. En diferentes realizaciones, están presentes uno a cuatro sustituyentes.

"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado compuesto por dos o más carbonos en los que están presentes uno o más triples enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarbonado de alquinilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

"Alquinilo sustituido" se refiere a un alquinilo en el que uno o más hidrógenos del grupo hidrocarbonado se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo C₁₋₂ que por sí mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones, están presentes uno a cuatro sustituyentes. En diferentes realizaciones, están presentes uno a cuatro sustituyentes.

"Arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con por lo menos un anillo que tiene un sistema de pi-electrones conjugados que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados. Arilo incluye, aunque sin limitarse a ello, grupos arilo carboxílico, arilo heterocíclico y biarilo. Preferiblemente, el arilo es un anillo de cinco o seis miembros. Los átomos preferidos para un arilo heterocíclico son uno o más de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los ejemplos no limitativos de arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinolina, 2-imidazol y 9-antraceno y similares. Los sustituyentes arilo pueden seleccionarse del grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo C₁₋₂ que puede estar en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente uno de otro en cada caso, del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones, están presentes uno a cuatro sustituyentes. En diferentes realizaciones, el arilo contiene 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

"Aralalquilo" o "alquilarilo" se refiere a un "alquilo" unido a un "arilo".

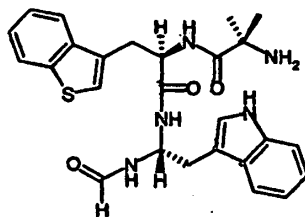
"Acilo" se refiere a X'-R"-C(O)- en donde R" es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, alquilarilo o alquilarilo sustituido y X' es H o está ausente.

La presente invención incluye diastereómeros como también sus formas enantioméricamente puras racémicas y resueltas. Los análogos reivindicados pueden contener D-aminoácidos, L-aminoácidos o sus combinaciones. Preferiblemente y a menos que se indique otra cosa, un aminoácido presente en un análogo de ghrelin es el L-enantiómero.

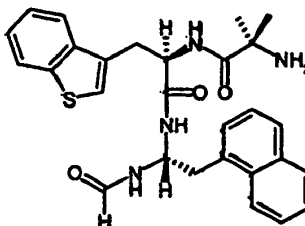
Ejemplos

A continuación se proveen Ejemplos para ilustrar en más detalle las distintas características de la presente invención. Los ejemplos también ilustran la metodología útil para practicar la invención. Estos ejemplos no limitan la invención reivindicada.

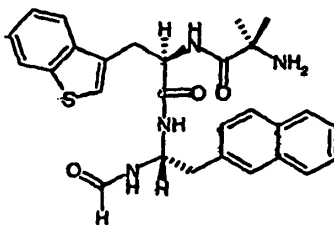
Ejemplo 1:



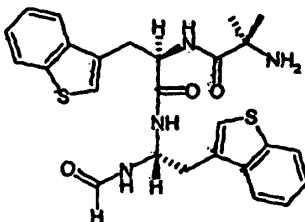
Ejemplo 2:



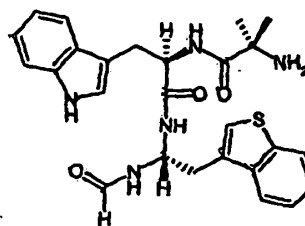
Ejemplo 3:



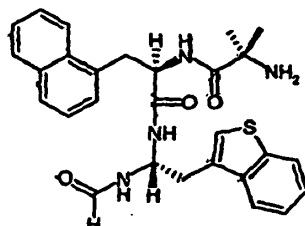
Ejemplo 4:



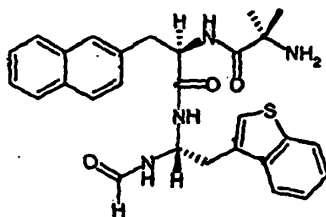
Ejemplo 5:



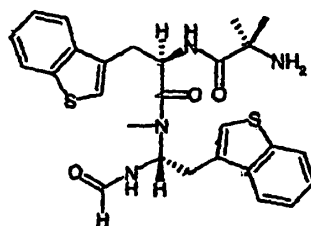
Ejemplo 6:



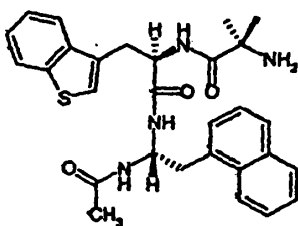
Ejemplo 7:



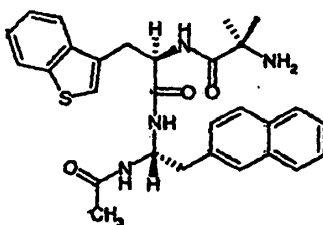
Ejemplo 8:



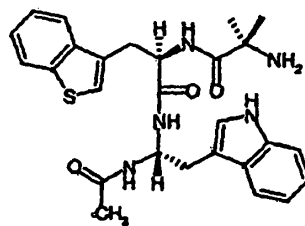
Ejemplo 9:



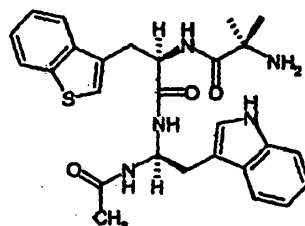
Ejemplo 10:



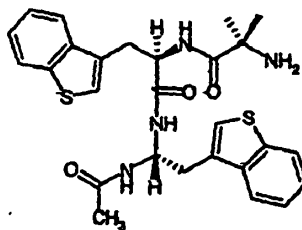
Ejemplo 11:



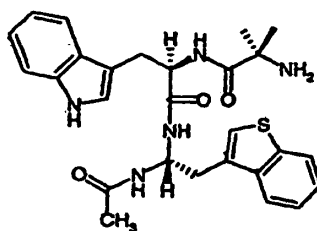
Ejemplo 12:



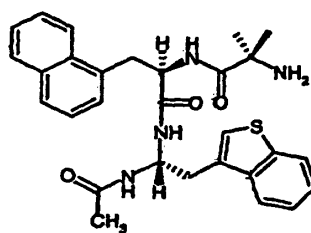
Ejemplo 13:



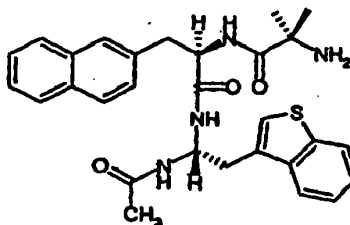
Ejemplo 14:



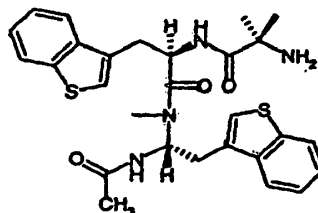
Ejemplo 15:



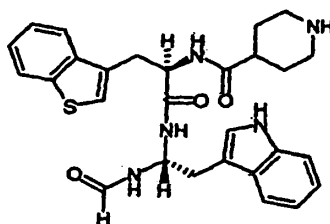
Ejemplo 16:



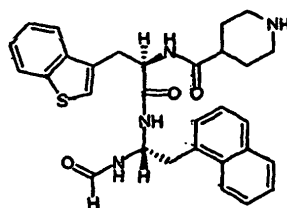
Ejemplo 17:



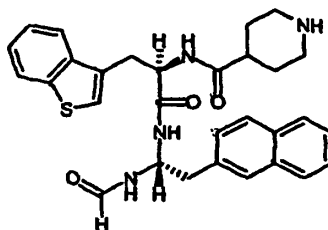
Ejemplo 18:



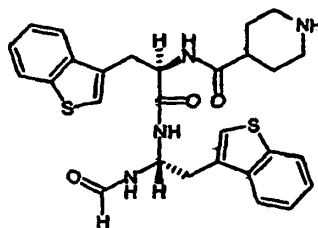
Ejemplo 19:



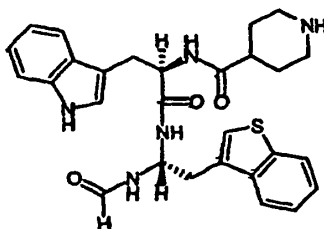
Ejemplo 20:



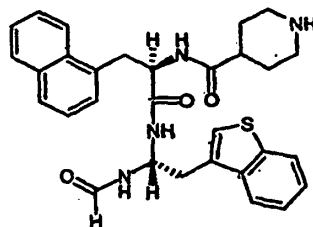
Ejemplo 21:



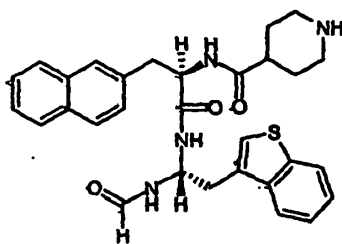
Ejemplo 22:



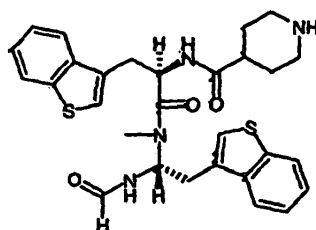
Ejemplo 23:



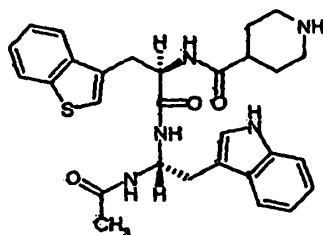
Ejemplo 24:



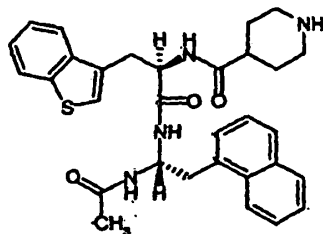
Ejemplo 25:



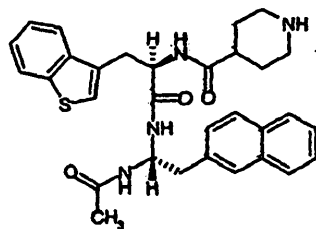
Ejemplo 26:



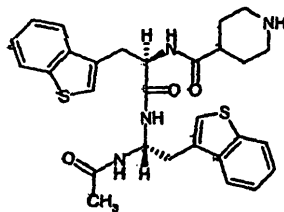
Ejemplo 27:



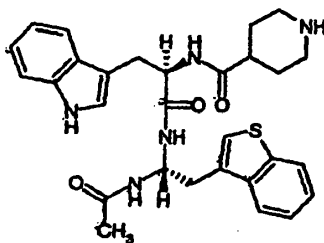
Ejemplo 28:



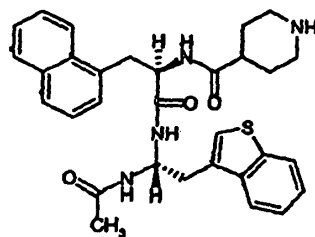
Ejemplo 29:



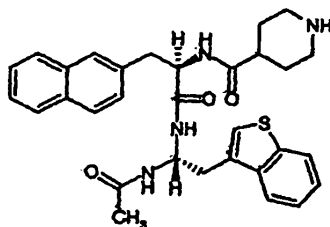
Ejemplo 30:



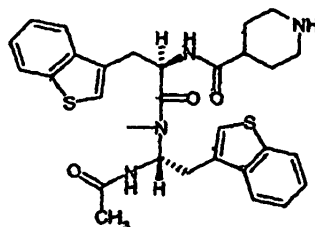
Ejemplo 31:



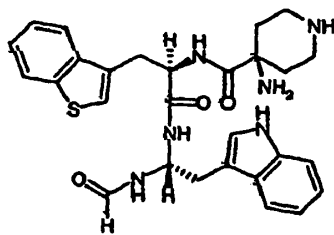
Ejemplo 32:



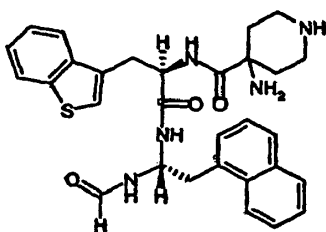
Ejemplo 33:



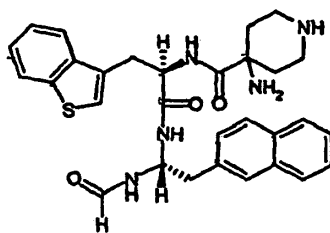
Ejemplo 34:



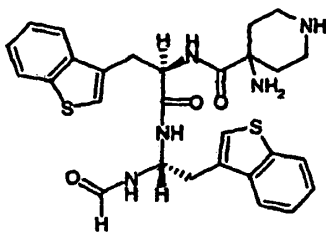
Ejemplo 35:



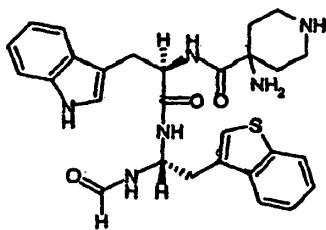
Ejemplo 36:



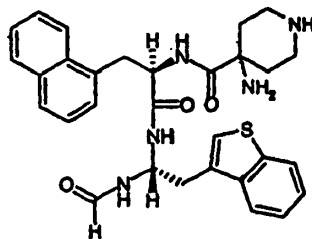
Ejemplo 37:



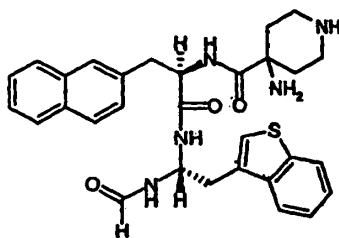
Ejemplo 38:



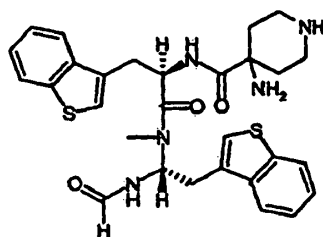
Ejemplo 39:



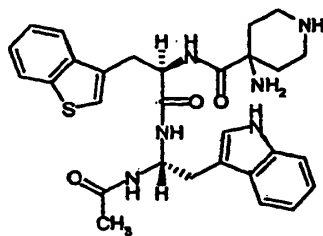
Ejemplo 40:



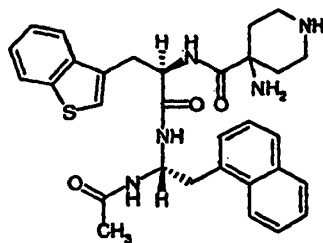
Ejemplo 41:



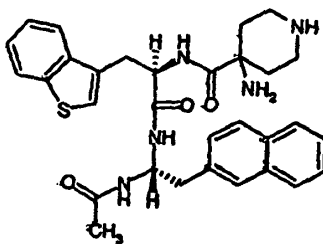
Ejemplo 42:



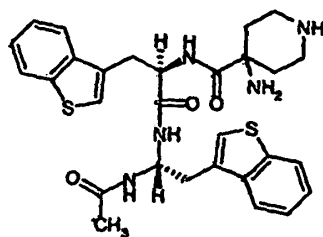
Ejemplo 43:



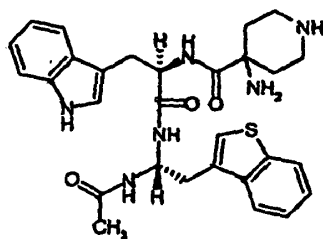
Ejemplo 44:



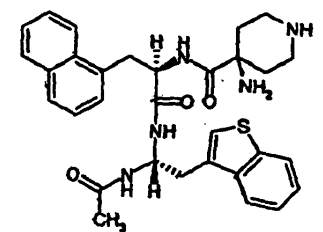
Ejemplo 45:



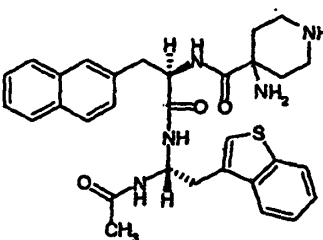
Ejemplo 46:



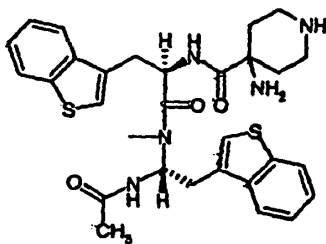
Ejemplo 47:



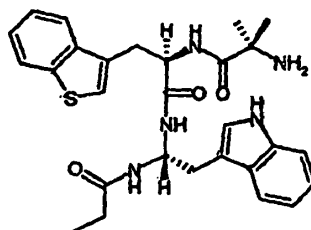
Ejemplo 48:



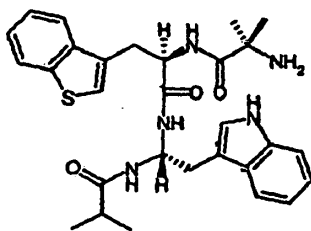
Ejemplo 49:



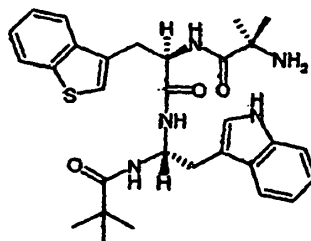
Ejemplo 50:



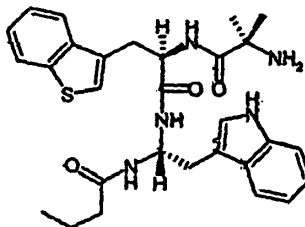
Ejemplo 51:



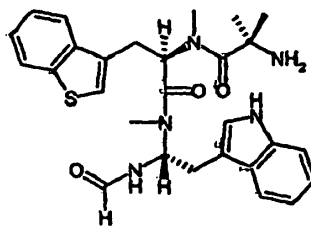
Ejemplo 52:



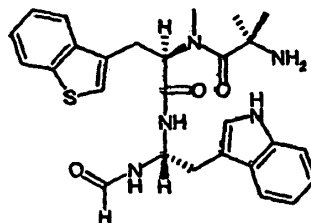
Ejemplo 53:



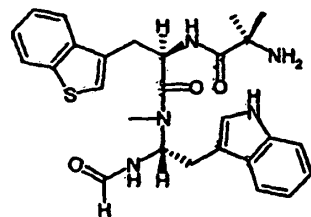
Ejemplo 54:



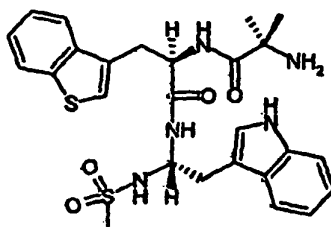
Ejemplo 55:



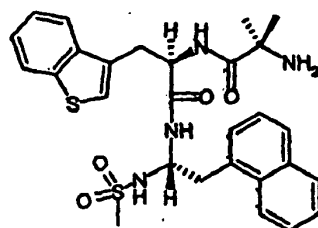
Ejemplo 56:



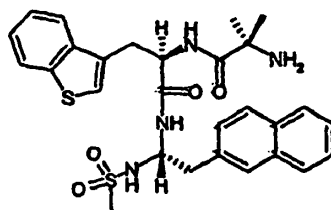
Ejemplo 57:



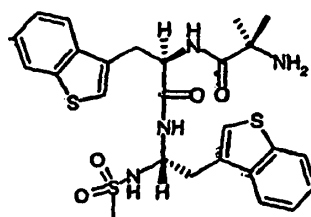
Ejemplo 58:



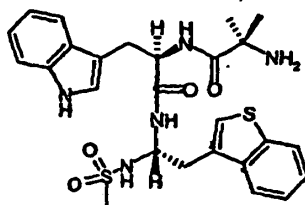
Ejemplo 59:



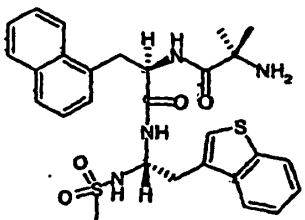
Ejemplo 60:



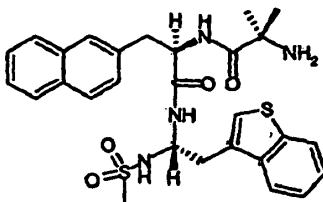
Ejemplo 61:



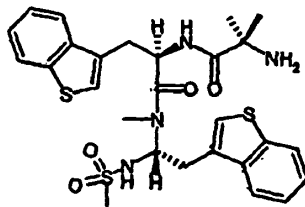
Ejemplo 62:



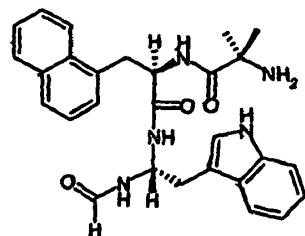
Ejemplo 63:



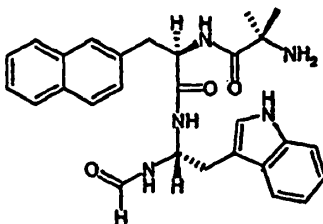
Ejemplo 64:



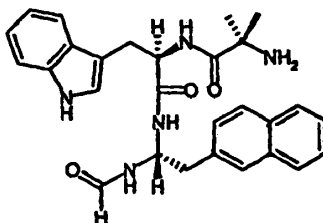
Ejemplo 65:



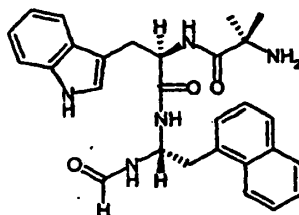
Ejemplo 66:



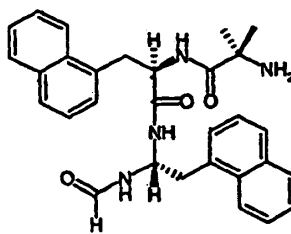
Ejemplo 67:



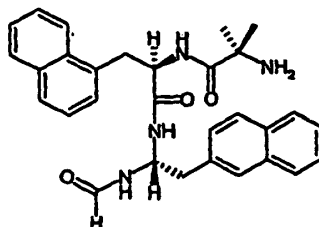
Ejemplo 68:



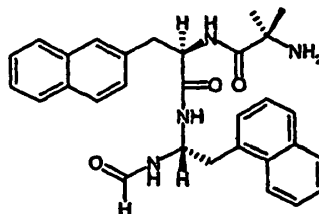
Ejemplo 69:



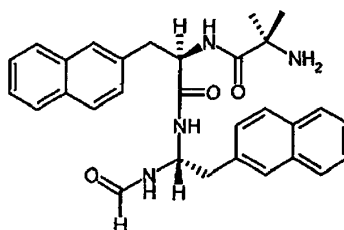
Ejemplo 70:



Ejemplo 71:



Ejemplo 72:



Síntesis

Los compuestos de la invención pueden producirse usando las técnicas descritas en los ejemplos de la presente invención como también técnicas conocidos en la industria. Por ejemplo, una región de polipéptidos de un análogo de GHRP puede sintetizarse y modificarse química o bioquímicamente. Los ejemplos de técnicas para síntesis bioquímica implican la introducción de un ácido nucleico en una célula y la expresión de ácidos nucleicos se da a conocer en Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley, 1987-1998 y en Sambrook et al., en Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. Las técnicas para síntesis química de polipéptidos también se conocen en la industria p. ej., Vincent in Peptide and Protein Drug Delivery, New York, N.Y., Dekker, 1990. Por ejemplo, los péptidos de la presente invención pueden prepararse por síntesis de péptidos de fase sólida estándar (véase, p. ej., Stewart, J.M., et al., Solid Phase Synthesis (Pierce Chemical Co., 2ª ed. 1984)).

El sustituyente R^1 de la fórmula anterior (I) puede conectarse a la amina libre del aminoácido N-terminal por métodos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos alquilo, p. ej., alquilo (C_1 - C_{30}), pueden conectarse usando alquilación reductora. Los grupos hidroxialquilo, p. ej., hidroxialquilo (C_1 - C_{30}) pueden también conectarse usando alquilación reductora en la que el grupo hidroxilo libre está protegido con un éster t-butilico. Los grupos acilo, p. ej., COE^1 , pueden unirse acoplando el ácido libre, p. ej., E^1COOH , a la amina libre del aminoácido N-terminal mezclando la resina completada con 3 equivalentes molares tanto del ácido libre como de diisopropilcarbodiimida en cloruro de metileno durante aproximadamente una hora. Si el ácido libre contiene un grupo hidroxilo libre, p. ej., ácido p-hidroxifenilborónico, entonces el acoplamiento debe realizarse con 3 equivalentes molares adicionales de HOBt.

Los péptidos de la invención también pueden sintetizarse, y se sintetizaron, en un modo paralelo en un aparato ACT 396 Multiple Biomolecular Synthesizer® (Advanced ChemTech®, Louisville, KY), (en lo sucesivo el "sintetizador"). El sintetizador se programó para llevar a cabo el siguiente ciclo de reacción:

(1) lavado con dimetilformamida (DMF);

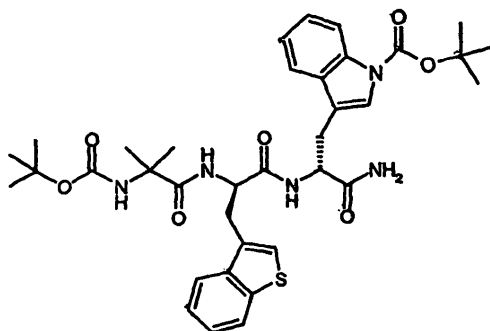
(2) extracción del grupo protector de Fmoc con piperidina al 20% en DMF una vez durante 5 minutos y una segunda vez durante 25 minutos;

(3) lavado con DMF;

(4) acoplamiento con aminoácido de Fmoc durante una hora a temperatura ambiente en presencia de diisopropilcarbodiimida (DIC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); y

(5) repetición de la etapa 4.

Intermedio A: N- α -Boc-Aib-D-Bal-D-Trp(Boc)-NH₂



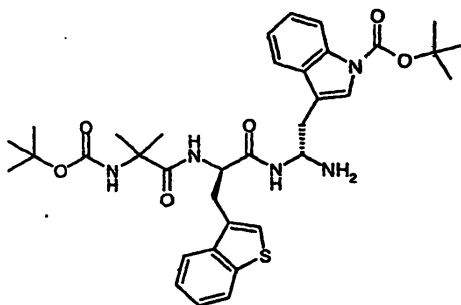
El compuesto del título se ensambló automáticamente en un aparato ACT 396 synthesizer® (Advanced ChemTech®, Louisville, KY) usando química de fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc). Se usó resina Sieber (escala de 50 μ mol para cada pocillo de reacción, AnaSpec®, San Jose, CA) con una sustitución de 0,44 mmol/g. Se adquirieron Boc-Aib-OH y Fmoc-D-Trp(Boc)-OH de Novabiochem® (San Diego, CA). Se adquirió Fmoc-D-Bal-OH de Chem-Impex International, Inc.® (Wood Dale, IL). La resina en los dos pocillos de reacción se trató primero con disolución de piperidina al 25% en DMF durante una hora y media para eliminar el grupo protector de Fmoc, luego se lavó tres veces con 1,5 mL de DMF. Se acopló Fmoc-D-Trp(Boc)-OH (300 μ mol, 6 eq.) a la resina usando DIC (disolución 0,4 N en DMF, 300 μ mol 6 eq.) y HOBt (disolución 0,3 N en NMP, 300 μ mol, 6 eq.) como reactivos de acoplamiento y NMP como disolvente. Se realizó el doble acoplamiento dos veces con intervalos de una hora. La resina se lavó luego con DMF (3 $\times$ 1,5 mL). El ciclo anterior de desprotección/lavado/acoplamiento/lavado se repitió para añadir residuos D-Bal y Boc-Aib usando aminoácidos protegidos con Fmoc-D-Bal-OH y Boc-Aib-OH. La resina, después del ensamblaje, se lavó con DCM y se transfirió a un recipiente de reacción en un agitador. La resina se agitó con 1%TFA en DCM (10 mL) por diez minutos. La disolución se drenó en un matraz que contenía piridina al 10% en 4

mL de Mesh. Este procedimiento se repitió dos veces. La resina se lavó luego con Mesh y DCM. Los filtrados se combinaron y concentraron a presión reducida. La disolución resultante luego:

- 1). se diluyó con 50 mL DCM;
- 2). se lavó con 20 mL de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 20 mL de una disolución acuosa de hidrógeno sulfato y potasio 1 M y 20 mL de disolución saturada acuosa de cloruro de sodio;
- 3). se secó sobre sulfato de sodio anhidro;
- 4). se filtró; y
- 5). se evaporó a sequedad a presión reducida.

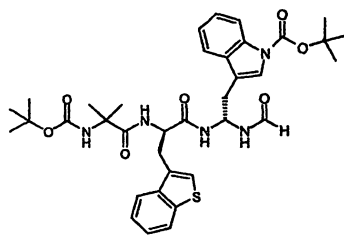
Se obtuvo un polvo blanco que pesaba 57 mg. El análisis de espectrometría de masas por ionización y electropulverización (ESI MS) produjo el peso molecular de 692,4 (en concordancia con el peso molecular calculado de 691,9). Se determinó el producto final como 99% puro en base al análisis de HPLC analítico.

Intermedio B: N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)-H.



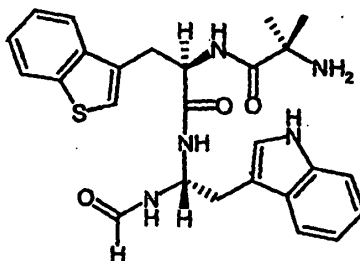
Una disolución de N- α -Boc-Aib-D-Bal-D-Trp(Boc)-NH₂ (Intermedio A, 48,9 mg, 62 μ mol), piridina (136 μ mol, 2,2 eq.) y bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (34,4 mg, 1,1 eq.) en agua y acetonitrilo (1:1) se agitó a temperatura ambiente durante cuarenta y cinco minutos. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 mL de AcOEt y se lavó tres veces con 2 mL de NaHCO₃ saturado, tres veces con 2 mL de KHSO₄ saturado y tres veces con 2 mL de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad a vacío. Se obtuvo un rendimiento de 47,3 mg del producto deseado. El análisis de ESI-MS produjo el peso molecular a 664,0 (en concordancia con el peso molecular calculado de 663,8). Se determinó el producto final como 99% puro en base al análisis de HPLC analítico.

Intermedio C: N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)-CHO.



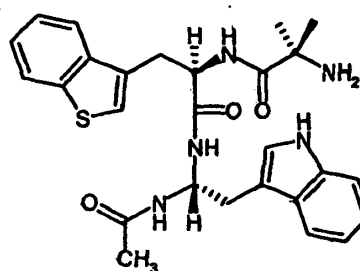
Una mezcla de N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)-H (Intermedio B, 47,3 mg, 71,2 μ mol), HCOOCH₃ (10,3 mL) y DIEA (100 μ L) se calentó a 50° C durante una noche. La mezcla se diluyó con 5 mL de tolueno y se destiló. El residuo se disolvió en 10 mL de acetato de etilo y se lavó tres veces con 2 mL de KHSO₄ saturado y tres veces con 2 mL de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo un rendimiento de 40,5 mg del producto deseado. Se determinó el producto final como 99% puro en base al análisis de HPLC analítico. El análisis de ESI-MS indicó el peso molecular a 692,3 (en concordancia con el peso molecular calculado de 691,9).

Ejemplo 1: Aib-D-Bal-DgTrp-CHO.



Se trató N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)-CHO (Intermedio C, 35,5 mg, 51,3 μ mol) con 5 mL de una mezcla de TFA/tioanisol/anisol (v/v/v: 4/0,5/0,5) a 0 °C durante una hora y media. La disolución se evaporó a vacío. El residuo se trituró con éter frío y el precipitado se recogió por filtración. El producto bruto se purificó por HPLC usando una columna Luna[®] (40 x 130 mm) de C18-(2) (Phenomenex[®], Torrance, CA). La columna se eluyó con un gradiente lineal de 95% A y 5% B a 60% A y 40% B en una hora, donde A fue 0,1% TFA en agua y B fue 0,1% TFA en acetonitrilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvo una muestra que pesaba 8,4 mg del compuesto deseado. Se determinó el producto final como 99% puro en base al análisis de HPLC analítico. El análisis de ESI-MS indicó el peso molecular a 491,4 (en concordancia con el peso molecular calculado de 491,6).

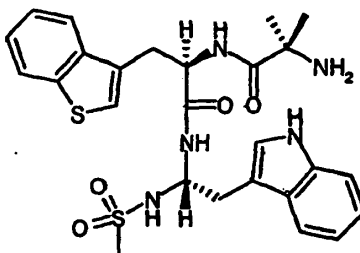
Ejemplo 11: Aib-D-Bal-DgTrp-C(O)CH₃.



Una mezcla de N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)-H (Intermedio B, 50,0 mg, 75,3 μ mol), ácido acético (82,8 μ mol), EDC (82,8 μ mol), HOBt (82,8 μ mol) y DIEA (82,8 μ mol) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con 15 mL de DCM, se lavó dos veces con disolución acuosa al 5% de NaHCO₃, dos veces con disolución acuosa al 5% de ácido cítrico y dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se condensó a presión reducida, proporcionando N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)-C(O)CH₃. El intermedio se usó sin purificación adicional.

Se trató N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)-C(O)CH₃ (50,0 μ mol) con 5 mL de una mezcla de TFA/tioanisol/anisol (v/v/v: 4./0,5/0,5) a 0 °C durante una hora y media hora. La disolución se evaporó a vacío. El residuo se trituró con éter frío y el precipitado se recogió por filtración. El producto bruto se purificó por HPLC usando una columna Luna[®] (40 x 130 mm) de C18-(2) (Phenomenex[®], Torrance, CA). La columna se eluyó con un gradiente lineal de 95% A y 5% B a 60% A y 40% B en una hora, donde A es 0,1% TFA en agua y B es 0,1% TFA en acetonitrilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron, produciendo el compuesto deseado. Se determinó el producto final como 99,3% puro en base al análisis de HPLC analítico. El análisis de ESI-MS indicó el peso molecular a 505,5 (en concordancia con el peso molecular calculado de 505,64).

Ejemplo 57: Aib-D-al-DgTrp-SO₂CH₃.



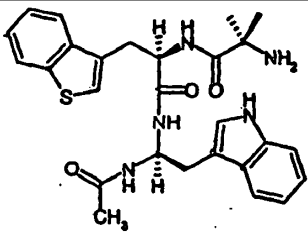
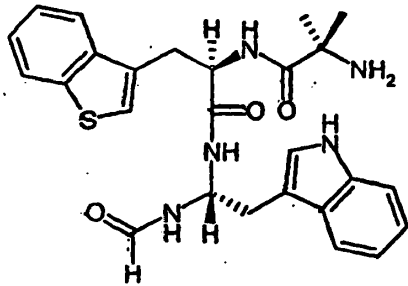
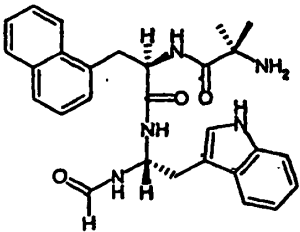
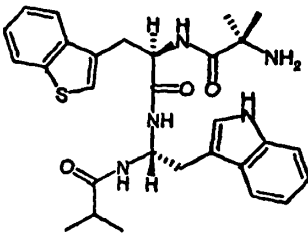
Una mezcla de N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)-H (Intermedio B, 50,0 mg, 75,3 (μ mol), cloruro de metanosulfonilo (75,3 μ mol) y DIEA (82,8 μ mol) en 10 mL de DCM se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con 15 mL de DCM, se lavó dos veces con disolución acuosa al 5% de NaHCO₃, dos veces con disolución

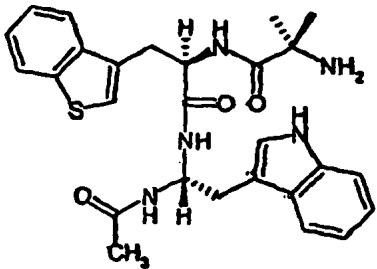
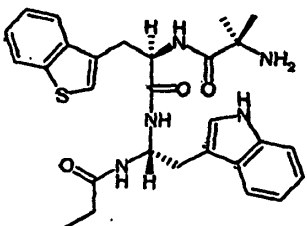
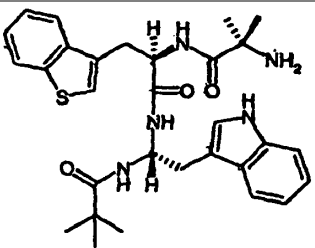
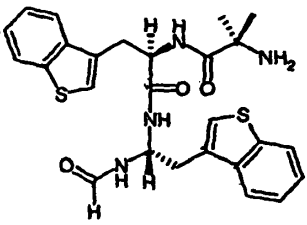
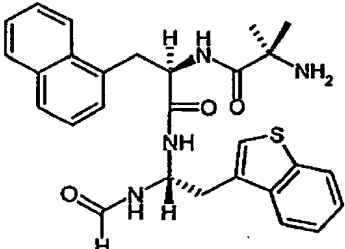
acuosa al 5% de ácido cítrico y dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se condensó a presión reducida, proporcionando N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)- SO_2CH_3 . El intermedio se usa sin purificación adicional.

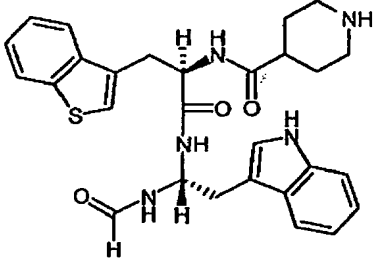
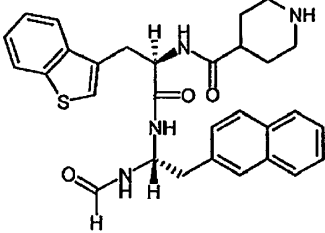
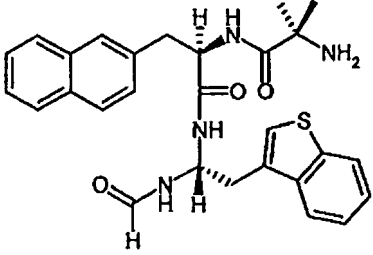
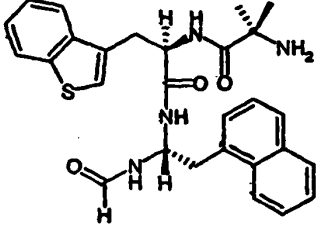
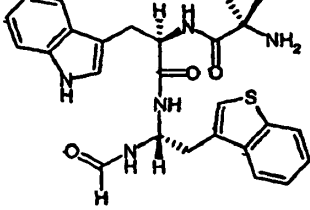
- 5 Se trata N- α -Boc-Aib-D-Bal-DgTrp(Boc)- SO_2CH_3 (50,0 μmol) con 5 mL de una mezcla de TFA/tioanisol/anisol (v/v/v: 4/0,5/0,5) a 0 °C durante una hora y media. La disolución se evapora a vacío. El residuo se tritura con éter frío y el precipitado se recoge por filtración. El producto bruto se purifica por HPLC usando una columna Luna[®] (40 x 130 mm) de C18-(2) (Phenomenex[®], Torrance, CA). La columna se eluye con un gradiente lineal de 95% A y 5% B a 60% A y 40% B en una hora, donde A es 0,1% TFA en agua y B es 0,1% TFA en acetonitrilo. Las fracciones que contienen el producto se combinan y liofilizan, produciendo el compuesto deseado.

- 10 El experto en la técnica puede preparar otros péptidos de la invención usando procedimientos sintéticos análogos a aquellos descritos en general anteriormente en esta memoria y/o aquellos descritos específicamente en los ejemplos anteriores, como los compuestos que se representan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Peso molecular (Calculado)	Peso molecular (MS-ES)	Pureza (%)
#12		505,640	505,5000	97,40%
#1		491,6130	491,4000	94,10%
#65		485,5850	485,6000	95,00%
#51		533,6930	533,6000	99,40%

Ejemplo	Estructura	Peso molecular (Calculado)	Peso molecular (MS-ES)	Pureza (%)
#11		505,6400	505,5000	99,30%
#50		519,6670	519,3000	99,30%
#52		547,7200	547,5000	99,70%
#4		508,6640	508,2000	95,00%
#6		502,6360	502,3000	95,00%

Ejemplo	Estructura	Peso molecular (Calculado)	Peso molecular (MS-ES)	Pureza (%)
#18		517,6510	517,3000	95,00%
#20		528,6740	528,6000	95,00%
#7		502,6360	502,3000	95,00%
#2		502,6360	502,2000	95,00%
#5		491,6130	491,6000	95,00%

Ensayos biológicos

5 Las actividades de los compuestos de la invención en el receptor de GHS pueden determinarse, y se determinaron, usando técnicas tales como aquellas descritas en los siguientes ejemplos. En distintas realizaciones, un análogo de ghrelina tiene por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80% o por lo menos aproximadamente 90% de actividad funcional relativa a una ghrelina natural según lo determinado con el uso de uno o más ensayos de actividad funcional descritos a continuación, y/o tiene un Cl_{50} mayor que aproximadamente 1.000 nM, mayor que aproximadamente 100 nM o mayor que aproximadamente 50 nM, según lo determinado por el ensayo de unión al

receptor que se describe a continuación. Con respecto al valor CI_{50} , "mayor que" se refiere a potencia y por lo tanto indica una cantidad menor que la necesaria para lograr la inhibición de la unión.

Los ensayos que miden la capacidad de un compuesto de unirse al receptor de GHS emplean un receptor de GHS, un fragmento del receptor que comprende un sitio de unión a ghrelina, un polipéptido que comprende dicho fragmento o un derivado del polipéptido. Preferiblemente, el ensayo usa el receptor de GHS o su fragmento. Un polipéptido que comprende un fragmento del receptor de GHS que se une a ghrelina puede también contener una o más regiones de polipéptidos que no se hallan en un receptor de GHS. Un derivado de dicho polipéptido comprende un fragmento del receptor de GHS que se une a un análogo de ghrelina con uno o más componentes no peptídicos.

La secuencia de aminoácidos del receptor de GHS implicada en la unión puede identificarse fácilmente usando ghrelina marcada o análogos funcionales o estructurales de ghrelina y diferentes fragmentos del receptor. Pueden emplearse diferentes estrategias para seleccionar fragmentos a ensayar para reducir la región de unión. Los ejemplos de dichas estrategias incluyen ensayar fragmentos consecutivos de aproximadamente quince aminoácidos de longitud comenzando en el término N y ensayar fragmentos más largos. Si se ensayan fragmentos más largos, un fragmento de unión a ghrelina puede subdividirse para localizar mejor la región de unión a ghrelina. Los fragmentos utilizados para estudios de unión pueden generarse usando técnicas de ácido nucleico recombinantes.

Los ensayos de unión pueden realizarse usando compuestos o preparaciones individuales que contienen diferentes números de compuestos. Una preparación que contiene diferentes números de compuestos que tiene la capacidad de unirse al receptor de GHS puede dividirse en grupos más pequeños de compuestos que pueden ensayarse para identificar la unión del compuesto(s) al receptor de GHS. En una realización de la presente invención, se utiliza una preparación de prueba que contiene por lo menos diez compuestos en un ensayo de unión.

Los ensayos de unión pueden realizarse usando polipéptidos del receptor de GHS producidos en forma recombinante que están presentes en diferentes entornos. Dichos entornos incluyen, por ejemplo, extractos celulares y extractos celulares purificados que contienen el polipéptido del receptor expresado a partir de ácido nucleico recombinante o ácido nucleico natural; y también incluyen, por ejemplo, el uso de un polipéptido del receptor de GHS purificado producido por medios recombinantes o a partir de ácido nucleico natural que se introduce en un entorno distinto.

Selección de compuestos activos del receptor de GHS

La selección de compuestos activos del receptor de GHS se facilita usando un receptor expresado en forma recombinante. El uso de un receptor de GHS expresado en forma recombinante ofrecer varias ventajas tales como la capacidad de expresar el receptor en un sistema celular definido de modo de poder diferenciar una respuesta a un compuesto en el receptor de GHS más fácilmente de las respuestas en otros receptores. Por ejemplo, el receptor de GHS puede expresarse en una línea celular tal como HEK 293, COS 7 y CHO que normalmente no expresan el receptor por un vector de expresión en el que la misma línea celular sin el vector de expresión puede actuar como control.

La selección de compuestos que reducen la actividad del receptor de GHS se facilita con el uso de un análogo funcional de ghrelina en el ensayo. El uso de un análogo funcional de ghrelina en un ensayo de selección provee la actividad del receptor de GHS. El efecto de los compuestos de prueba sobre dicha actividad puede medirse para identificar, por ejemplo antagonistas y moduladores alostéricos.

La actividad del receptor de GHS puede medirse usando distintas técnicas, tales como detección de un cambio en la conformación intracelular del receptor de GHS, en las actividades acopladas a la proteína G y/o en los mensajeros intracelulares. Preferiblemente, la actividad del receptor de GHS se mide usando técnicas tales como aquellas que miden el Ca^{2+} intracelular. Los ejemplos de técnicas conocidas en la industria que pueden emplearse para medir Ca^{2+} incluyen el uso de tintes tales como Fura-2® y el uso de proteínas indicadoras sensibles y bioluminescentes de Ca^{2+} tales como aequorina. Un ejemplo de una línea celular que emplea aequorina para medir la actividad de la proteína G es HEK293/aeq17 (Button et al., Cell Calcium, (1993), 14:663-71 y Feighner et al., Science, (1999), 284:2184-8).

Los receptores quiméricos que contienen una región de unión a ghrelina funcionalmente acoplada a una proteína G diferente pueden también utilizarse para medir la actividad del receptor de GHS. Un receptor de GHS quimérico contiene un dominio extracelular N-terminal (un dominio transmembrana conformado por regiones transmembrana, regiones de bucle extracelular y regiones de bucle intracelular) y un término carboxi intracelular. Las técnicas para producir receptores quiméricos y medir respuestas acopladas a la proteína G se dan a conocer en, por ejemplo, la publicación de patente internacional núm. WHO 97/05252 y en la patente de Estados Unidos número 5.264.565, ambas incorporadas a la presente memoria por referencia.

Estimulación de la actividad del receptor de GHS.

Los análogos estructurales y/o funcionales de ghrelina pueden usarse para estimular la actividad del receptor de GHS. Dicha estimulación puede utilizarse, por ejemplo, para estudiar el efecto de la modulación del receptor de

GHS, para estudiar el efecto de la segregación de la hormona del crecimiento, para buscar o estudiar los antagonistas de ghrelina o para lograr un efecto beneficioso en un sujeto. Los efectos beneficiosos que pueden lograrse incluyen uno o más de los siguientes: tratar un estado deficiente de la hormona del crecimiento, aumentar la masa muscular y/o la densidad ósea, superar la disfunción sexual, facilitar el aumento de peso, lograr un peso ideal, recuperar y/o sostener el funcionamiento físico normal y/o aumentar el apetito.

Aumentar el peso y/o el apetito puede ser útil para lograr y/o mantener un peso corporal ideal, causando un aumento de peso o un incremento del apetito o bien en un sujeto de bajo peso o en un paciente que padece una enfermedad y/o se somete a un tratamiento medicinal que afecta el peso o el apetito. Además, por ejemplo, los animales de granja tales como cerdos, vacas y pollos pueden asociarse al aumento de peso. Los sujetos de bajo peso incluyen aquellos que tienen un peso corporal de aproximadamente 10% o menos, 20% o menos, o 30% o menos, que el extremo inferior de un intervalo de peso "normal" o índice de masa corporal ("IMC") normal. El IMC mide la relación peso/estatura de un sujeto y se determina calculando el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros determinado calculando el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. El intervalo de IMC "normal" para seres humanos en general se considera 19-22. Los intervalos de peso "normales" se conocen en la técnica y toman en cuenta factores tales como la edad, la estatura y/o el tipo de cuerpo del sujeto.

Ensayos biológicos - Ejemplos

1. Ensayo de unión al receptor

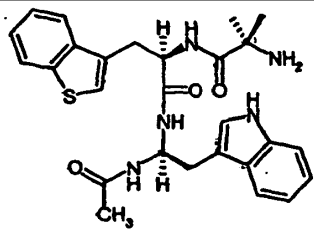
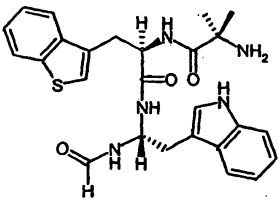
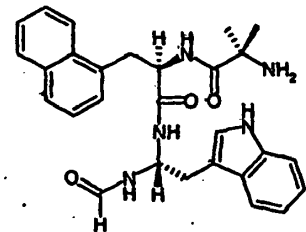
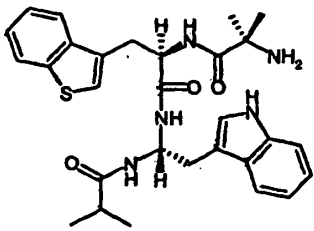
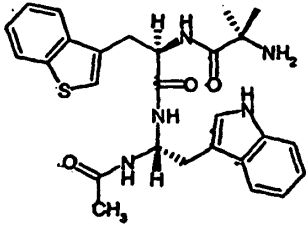
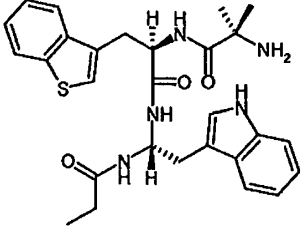
A. Preparación de células CHO-K1 que expresan el receptor de GHS recombinante humano 1a.

El cDNA para el receptor 1 a del secretagogo de la hormona del crecimiento humano (hGHS-R1a) se clonó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando RNA de cerebro humano como molde (Clontech® Palo Alto, CA), cebadores específicos de genes que flanquean la secuencia codificante de longitud total de hGHS-R1a, (S:5'-ATGTGGAACGCGACGCCAGC GAAGAG-3' y AS:5'-TCATGTATTAATACTAGATTCTGTCC A - 3) y un kit de PCR Advantage 2® (Clontech®). El producto de PCR se clonó en el vector pCR2.1 usando un Original TA Cloning Kit® (Invitrogen® Carlsbad, CA). El hGHS-R1 de longitud total se clonó en el vector de expresión mamífero pcDNA 3.1 (Invitrogen®, Carlsbad, CA). El plásmido se transfirió en la línea de células de ovario de hámster chino, CHO-K1 (American Type Culture Collection®, Rockville, MD), por el método de fosfato de calcio (Wigler, M et al., Cell, (1977), 11:223). Se obtuvieron clones unicelulares que expresaban establemente el hGHS-R1a seleccionando células transfectadas desarrolladas en anillos de clonación en medio RPMI 1640 enriquecido con suero bovino fetal al 10% y piruvato sódico 1 mM que contenía 0,8 mg/ml G418 (Gibco®, Grand Island, NY).

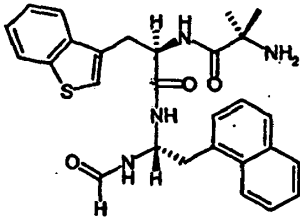
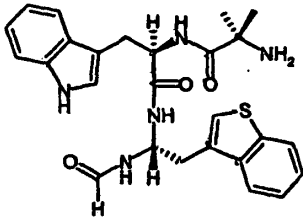
B. Ensayo de unión a hGHS-R1a:

Se pueden preparar, y se prepararon, membranas para estudios de unión del radioligando por homogeneización de las células CHO-K1 anteriormente mencionadas que expresan el hGHS-R1a en 20 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo con un aparato Brinkman Polytron® (Westbury, NY) (regulado a 6, 15 seg). Los homogeneizados se lavaron dos veces por centrifugado (39,000g /10 minutos), y las bolitas finales se suspendieron de nuevo en Tris-HCl 50 mM que contenía MgCl₂ 2,5 mM, y BSA al 0,1%. Para el ensayo, se incubaron alícuotas (0,4 ml) con 0,05 nM (¹²⁵I) ghrelina (-2000 Ci/mmol)(Perkin Elmer Life Sciences® Boston, MA) con y sin 0,05 ml de los compuestos de ensayo competidores no marcados de la invención. Después de una incubación de sesenta minutos a 4 °C, la (¹²⁵I)ghrelina unida se separó de la libre por filtración rápida a través de filtros GF/C (Brandel®, Gaithersburg, MD) que se habían empapado previamente en polietilamina al 0,5%/BSA al 0,1%. Los filtros se lavaron tres veces con alícuotas de 5 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo y albúmina de suero bovino al 0,1%, y la radiactividad unida atrapada en los filtros se contó por espectrometría gamma (Wallac LKB®, Gaithersburg, MD). La unión específica se definió como la (¹²⁵I)ghrelina unida total menos aquella unida en presencia de 1000 nM ghrelina

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Ki(nM)	SEM
#12		2,56	1,86
#1		15,01	4,20
#65		16,78	9,64
#51		20,18	10,63
#11		38,22	8,31
#50		61,51	13,74

Ejemplo	Estructura	Ki(nM)	SEM
#52		65,08	20,28
#4		92,14	15,60
#6		100,30	22,08
#18		119,50	9,50
#20		132,67	5,70
#7		226,25	43,17

Ejemplo	Estructura	Ki(nM)	SEM
#2		235,88	88,10
#5		279,50	90,50

2. Ensayos de actividad funcional de GHS-R

A. Movilización de iCa^{2+} intracelular mediado por hGHS-R1a .

Se ensayó la capacidad de los compuestos de la invención de estimular el iCa^{2+} intracelular mediado por hGHS-R1a . Las células CHO-K1 anteriormente descritas, que expresan hGHS-R1a, se cosecharon incubando en una disolución al 0,3% de disolución salina tamponada con fosfato/EDTA (25 °C) y se lavaron dos veces por centrifugación. Las células lavadas se resuspendieron en disolución salina tamponada de Hank (HBSS) para carga del indicador de Ca^{2+} fluorescente Fura-2AML. Las suspensiones celulares con una concentración de aproximadamente 10^6 células/ml se incubaron con 2 μ M Fura-2AM durante aproximadamente treinta minutos a aproximadamente 25 °C. El Fura-2AM no cargado se eliminó por centrifugación dos veces en HBBS y las suspensiones finales se transfirieron a un espectrofluorómetro (Hitachi® F-2000) equipado con un mecanismo de agitación magnético y un soporte de cubeta regulador de temperatura. Después de equilibrar a 37 °C, los compuestos de la invención se añadieron para medición de movilización de Ca^{2+} intracelular. Las longitudes de ondas de excitación y emisión fueron 340 y 510 nm, respectivamente.

B. Supresión/liberación de GH *in vivo*

Usando métodos conocidos en la técnica, los compuestos de la presente invención se ensayaron por su capacidad de estimular o suprimir la liberación de la hormona del crecimiento (GH) *in vivo* (Deghenghi, R., et al., Life Sciences, (1994), 54:1321-8; publicación de patente internacional núm. WO 02/08250). Con el fin de determinar la capacidad de un compuesto de estimular la liberación de GH *in vivo*, los compuestos se inyectaron por vía subcutánea a ratas de diez días de vida en una dosis predeterminada de, p. ej., 300 mg/kg. El GH circulante se midió aproximadamente quince minutos después de la inyección y se comparó con los niveles de GH en ratas inyectadas con un control de disolvente.

De modo similar, los compuestos de la presente invención pueden ensayarse por su capacidad de antagonizar la segregación de GH inducida por ghrelina *in vivo*. Se puede inyectar un compuesto por vía subcutánea en ratas de diez días de vida en una dosis predeterminada de, p. ej., 300 mg/kg, junto con ghrelina. El GH circulante se puede determinar, p. ej., quince minutos después de la inyección y compararse con los niveles de GH en ratas inyectadas con ghrelina sola.

Administración

Un compuesto o compuestos de la invención pueden administrarse a un sujeto.

Un "sujeto" se refiere a un animal mamífero o no mamífero incluyendo, por ejemplo, y sin limitación, un ser humano, una rata, un ratón o un animal de granja. La referencia a un sujeto no necesariamente indica la presencia de una enfermedad o trastorno, por lo tanto el término indica también, por ejemplo, un animal mamífero o no mamífero al que se le está administrando un análogo de ghrelina como parte de un experimento, un animal mamífero o no mamífero que está siendo tratado para ayudar a aliviarle una enfermedad o trastorno y un animal mamífero o no mamífero que está siendo tratado en forma profiláctica para retrasar o prevenir el inicio de una enfermedad o trastorno.

Un "efecto beneficioso" se refiere a cualquier avance importante en un sujeto que padece una enfermedad o afección médica. Dicho avance puede incluir, aunque sin limitarse a ello, una reducción de la intensidad de los

síntomas del sujeto, una reducción observable y/o disminución de la dolencia real tal como una reducción en el tamaño del tumor o un incremento en la densidad ósea o una remisión real de la enfermedad o afección.

Los compuestos de la invención pueden formularse y administrarse a un sujeto que usa los lineamientos provistos en la presente memoria junto con las técnicas conocidas en la industria. La ruta preferida de administración asegura que una cantidad eficaz del compuesto alcance la diana. Los lineamientos para administración farmacéutica en general se dan a conocer en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences 18ª edición, Ed. Gennaro, Mark Publishing, (1990) y en Modern Pharmaceutics 2ª edición, Eds. Banker y Rhodes, Marcel Dekker, Inc., (1990), ambas incorporadas a la presente memoria por referencia.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como sales ácidas o básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables (en la forma de productos dispersables o solubles en agua o aceite) incluyen sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, p. ej., a partir de bases o ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácido tales como acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato; y sales de bases tales como sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio y potasio, sales de metal alcalino térreo tales como sales de calcio y potasio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por inyección y/o usando diferentes rutas que incluyen las rutas oral, nasal, transdérmica y transmucosal. Los ingredientes activos que se van a administrar por vía oral como suspensión pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la industria de formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina como principio no activo, alginato de ácido algínico o sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de viscosidad y azúcares como edulcorantes/saborizantes. Como comprimidos de liberación inmediata, las composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención pueden también contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes.

Las formulaciones para inhalación o aerosol nasal pueden prepararse, por ejemplo, como disoluciones en disolución salina que emplean alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/o agentes solubilizantes o dispersantes.

Los compuestos de la invención pueden también administrarse en forma intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea, tópica con o sin oclusión, o intramuscular. Cuando se administra por inyección, la disolución o suspensión inyectable puede formularse usando diluyentes o disolventes adecuados parenteralmente aceptables y no tóxicos, como disolución de Ringer o disolución isotónica de cloruro de sodio, o agentes adecuados de dispersión o humectación, como aceites estériles, aceites no volátiles suaves, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, incluso ácido oleico.

Los regímenes de administración adecuados se determinan preferiblemente tomando en cuenta factores conocidos en la técnica que incluyen el tipo de sujeto al que se administra, la edad, el peso, el sexo y el cuadro clínico del sujeto; la ruta de administración; el funcionamiento renal y hepático del sujeto; el efecto deseado; y el compuesto particular empleado.

La precisión óptima para lograr concentraciones del fármaco dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco hacia sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación del fármaco. Se espera que la dosis diaria para un sujeto esté entre 0,01 y 1,000 mg por sujeto por día.

Los compuestos de la invención pueden proveerse en un kit. Dicho kit típicamente contiene un compuesto activo en formas de dosificación para administración. Una forma de dosificación contiene una cantidad suficiente de compuesto activo tal que puede obtenerse un efecto deseado cuando se administra a un sujeto durante intervalos regulares, tales como 1 a 6 veces por día, durante el curso de 1 o más días. Preferiblemente, un kit contiene instrucciones que indican el uso de la forma de administración para lograr un efecto deseable y la cantidad de la forma de administración que se debe tomar durante un periodo de tiempo especificado.

La invención se ha descrito en un modo ilustrativo, y se ha de entender que la terminología que se ha utilizado tiene como fin describir la invención, en lugar de limitarla. Obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones de la presente invención en vista de las descripciones anteriormente expuestas. Por lo tanto, se ha de entender que dentro del alcance de las reivindicaciones anejas, la invención puede practicarse en un modo distinto al que se describe específicamente.

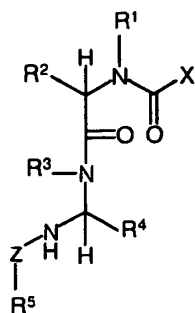
La patente y la bibliografía científica a las que se hace referencia en la presente memoria representan los conocimientos disponibles para los expertos en la técnica. Todas las patentes, publicaciones de patentes y otras publicaciones citadas aquí se incorporan a la presente memoria por referencia en su totalidad.

Otras realizaciones

- 5 Se ha de entender que si bien la invención se ha descrito junto con su descripción detallada, la descripción anteriormente expuesta tiene como fin ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define con el alcance de las reivindicaciones anejas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

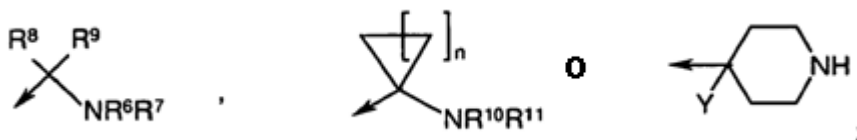
1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I),

en la que

5 X es

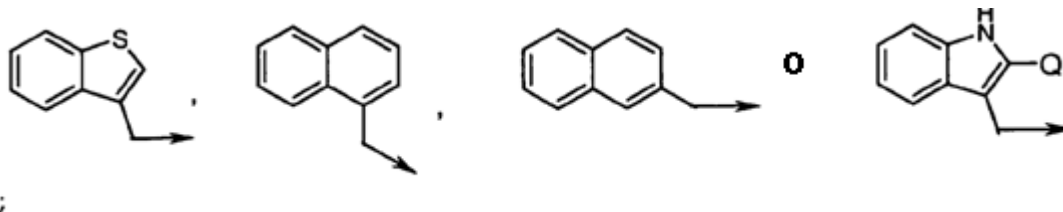


Y es H o $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

Z es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{SO}_2-$

n es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

10 R^1 y R^3 son cada uno, independientemente, H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); R^2 y R^4 son cada uno, independientemente,



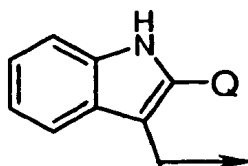
R^5 es H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido, alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$) sustituido, alquino ($\text{C}_2\text{-C}_6$) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilalquilo o arilalquilarilo;

R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido;

15 R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido; y

Q es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

siempre que tanto R^2 como R^4 no sean



en dicho compuesto;

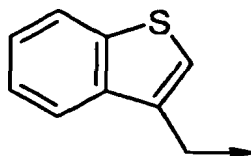
o su sal farmacéuticamente aceptable;

en donde

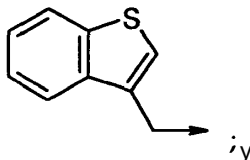
5 "alquilo sustituido" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado se reemplazan con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo C₁₋₂ que por sí mismo puede opcionalmente sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH;

10 "alqueno sustituido" se refiere a un alqueno en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo -C₁₋₂ que por sí mismo puede opcionalmente sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH; y "alquino sustituido" se refiere a un alquino en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH y alquilo -C₁₋₂ que por sí mismo puede opcionalmente sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₀₋₄-COOH.

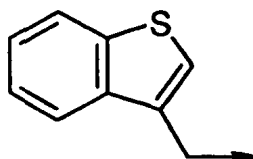
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que por lo menos uno de R² y R⁴ es



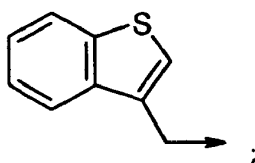
20 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es



R⁴ es

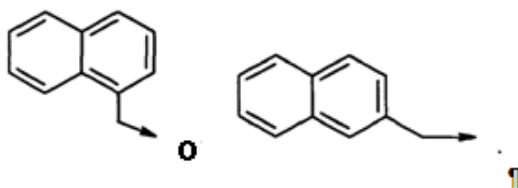


25 4. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es



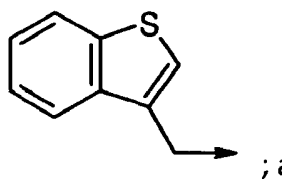
y

R⁴ es



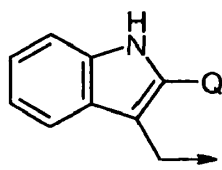
5. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que

R² es



5 y

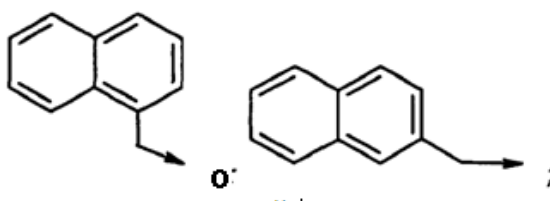
R⁴ es



6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que Q es H.

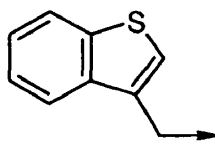
7. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que

10 R² es



y

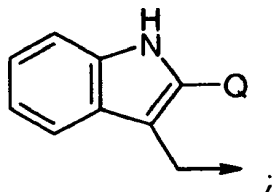
R⁴ es



15

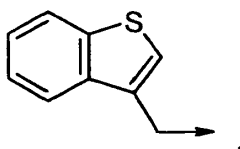
8. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que

R² es

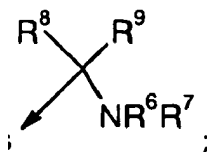


y

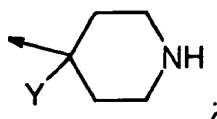
R⁴ es



- 5 9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que Q es H.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 6, 7 o 9, en el que Z es -C(O)-.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 6, 7 o 9, en el que Z es -SO₂-.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en el que X es



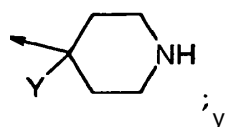
- 10 R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, H; y
- R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, CH₃.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en el que
- X es



15 y

Y es H.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en el que
- X es



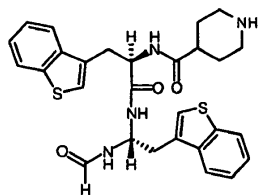
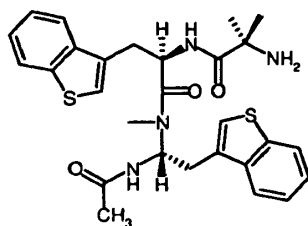
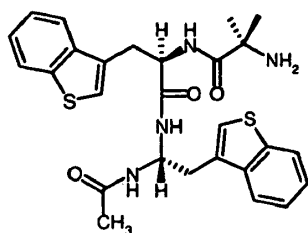
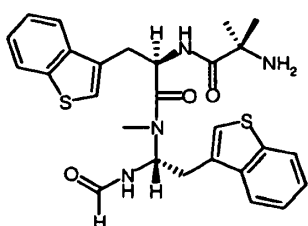
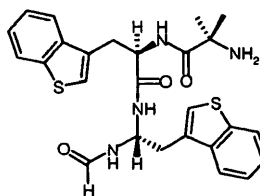
- 20 Y es NR¹²R¹³;
- donde tanto R¹² como R¹³ son cada uno H;

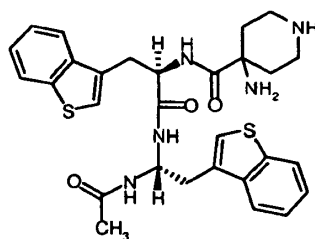
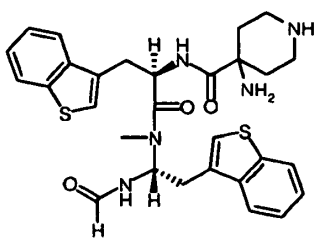
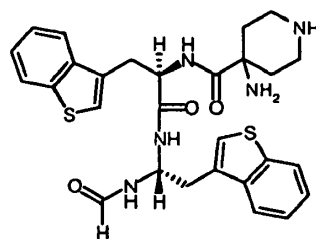
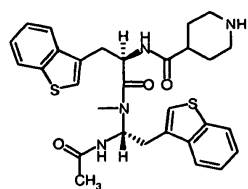
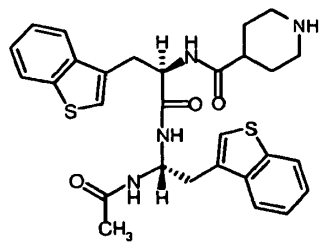
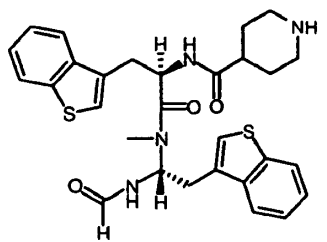
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12, 13 o 14 en el que

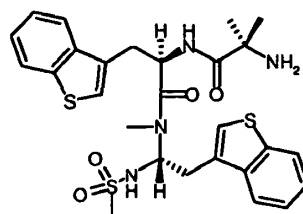
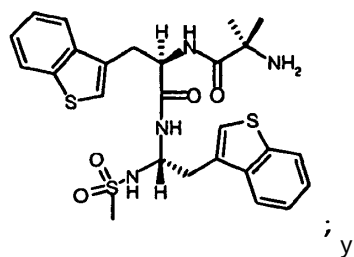
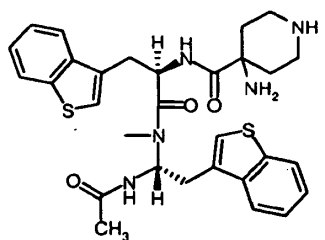
R^1 es H;

R^3 es H o metilo; y R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

16. Un compuesto según la reivindicación 3 seleccionado del grupo que consiste en:

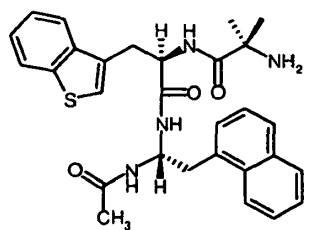
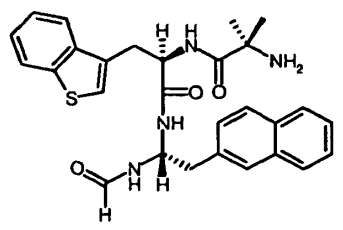
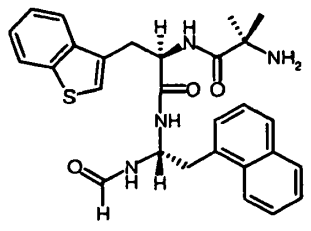


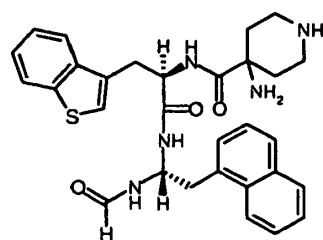
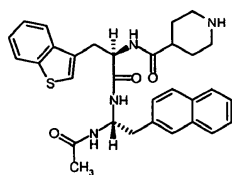
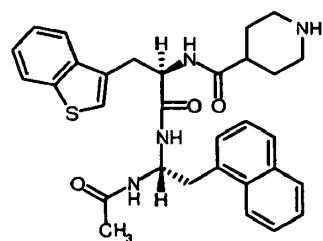
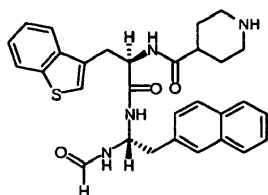
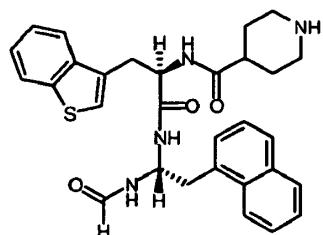
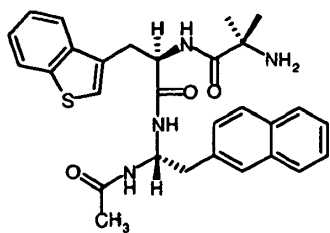


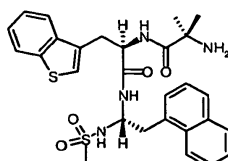
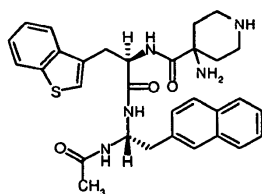
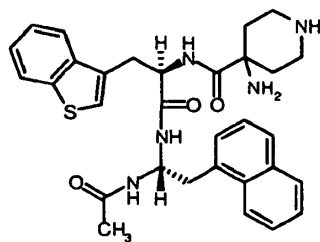
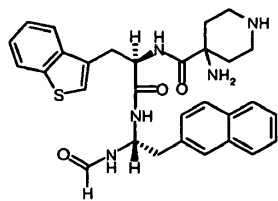


o su sal farmacéuticamente aceptable.

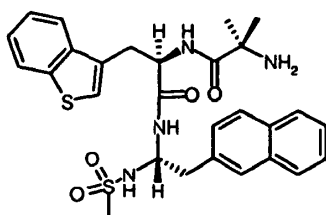
- 5 17. Un compuesto según la reivindicación 4 seleccionado del grupo que consiste en:





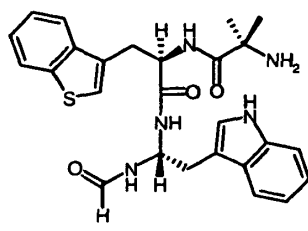


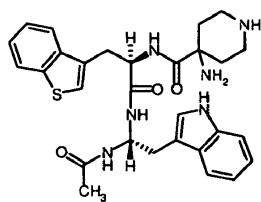
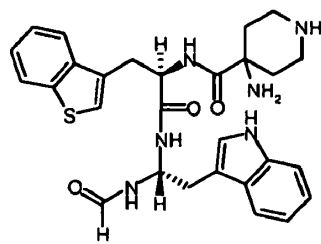
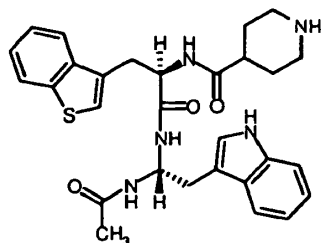
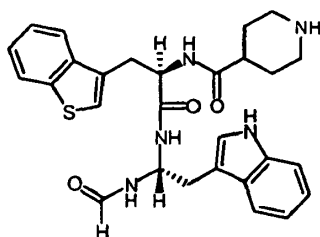
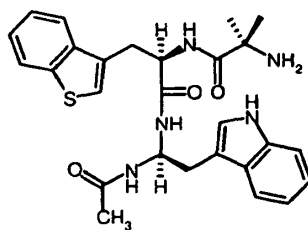
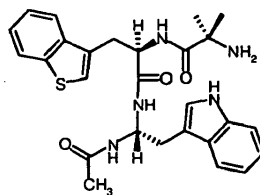
y

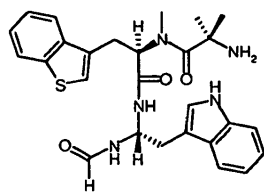
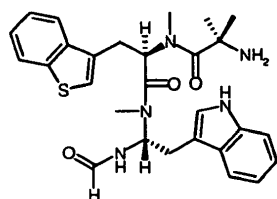
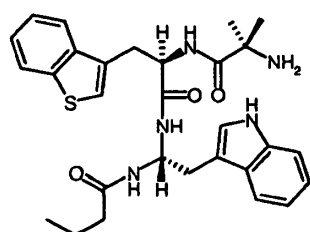
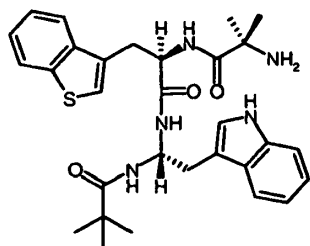
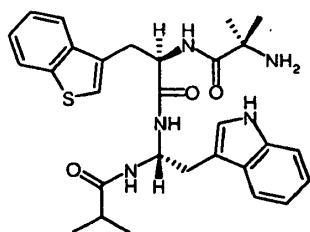
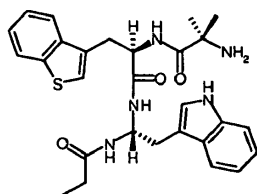


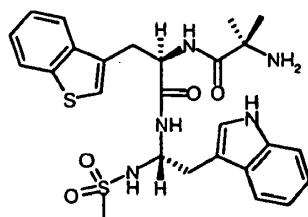
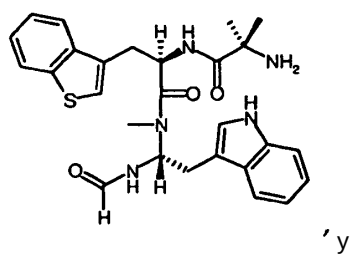
5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto según la reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste en:



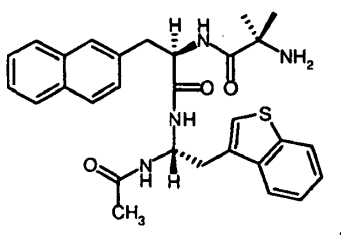
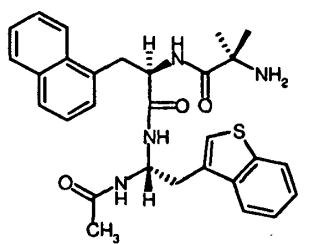
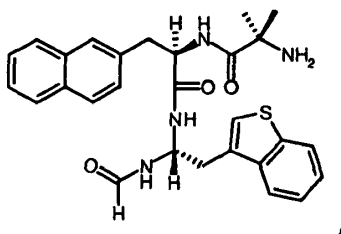
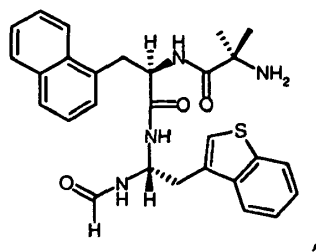


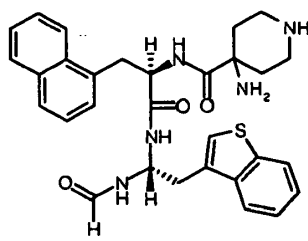
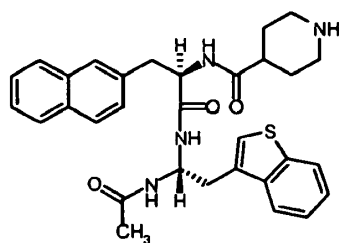
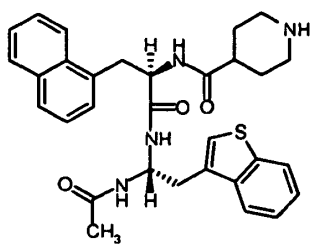
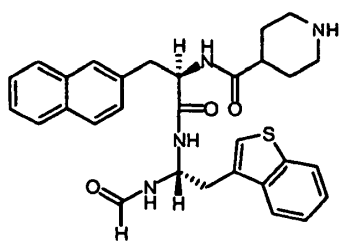
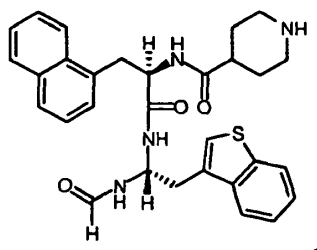


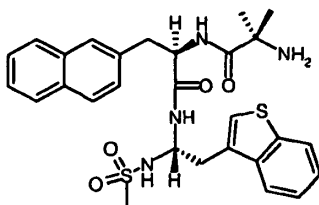
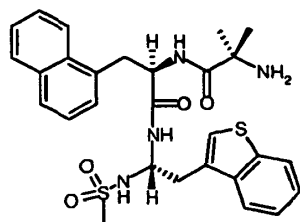
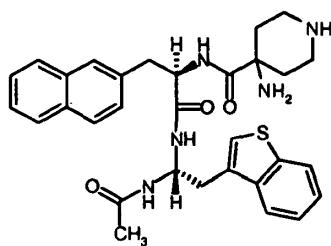
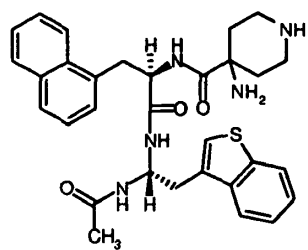
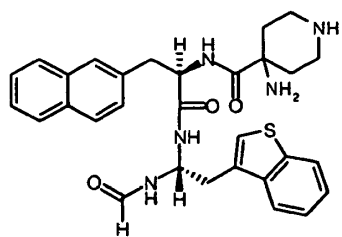


o su sal farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto según la reivindicación 7 seleccionado del grupo que consiste en:

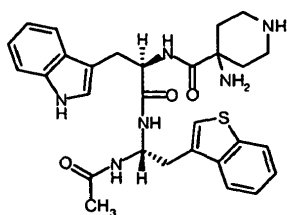
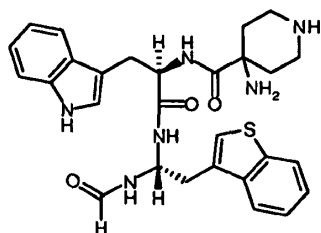
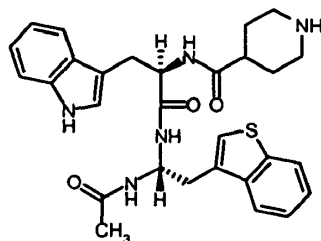
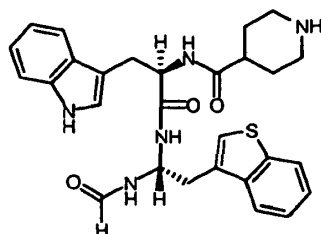
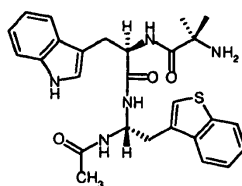
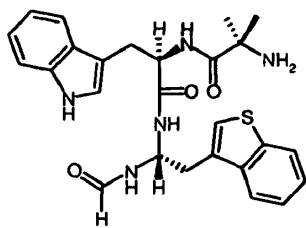




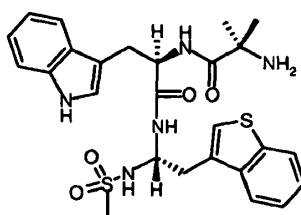


o su sal farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto según la reivindicación 9 seleccionado del grupo que consiste en:



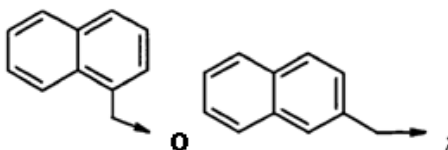
y



o su sal farmacéuticamente aceptable.

21. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

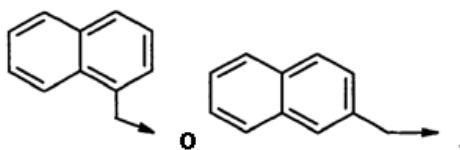
R² es



5

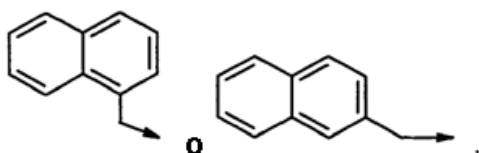
y

R⁴ es



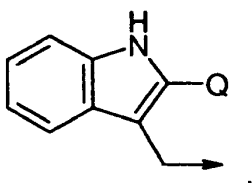
22. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R² es



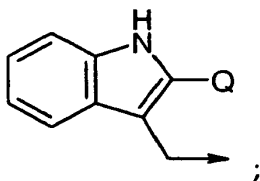
y

R⁴ es



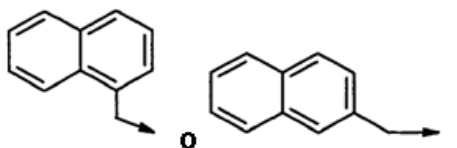
23. Un compuesto según la reivindicación 22, en el que Q es H.

24. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es



y

R^4 es



5

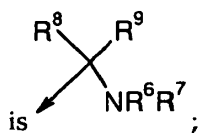
25. Un compuesto según la reivindicación 24, en el que Q es H.

26. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21, 23 o 25, en el que Z es $-C(O)-$.

27. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21, 23, o 25, en el que Z es $-SO_2-$.

10 28. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 26 o 27, en el que

X es

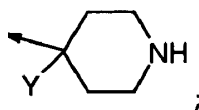


R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H; y

R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, CH_3 .

15 29. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 26 o 27, en el que

X es

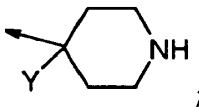


y

Y es H.

20 30. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 26 o 27, en el que

X es



y

Y es $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

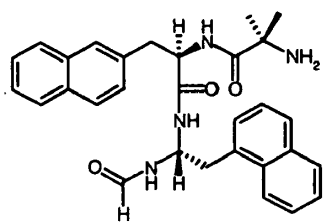
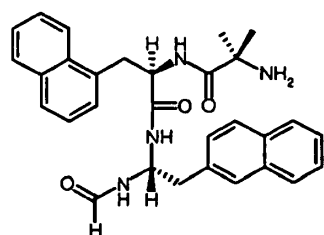
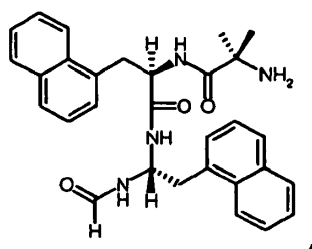
donde tanto R^{12} como R^{13} son cada uno H.

31. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 28, 29 o 30 en el que

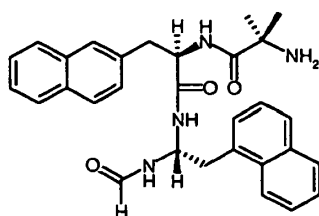
5 R^1 es H;

R^3 es H o metilo; y R^5 es H, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

32. Un compuesto según la reivindicación 21 seleccionado del grupo que consiste en:

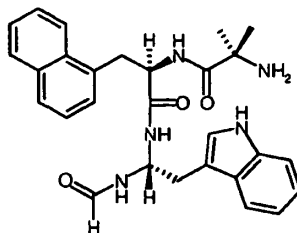


y

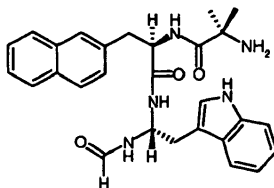


o su sal farmacéuticamente aceptable

33. Un compuesto según la reivindicación 23 seleccionado del grupo que consiste en:

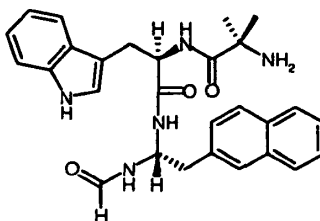


y



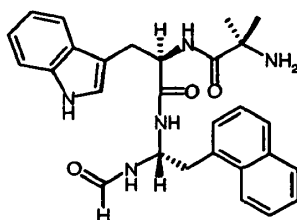
5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

34. Un compuesto según la reivindicación 25 seleccionado del grupo que consiste



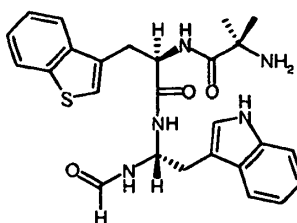
n:

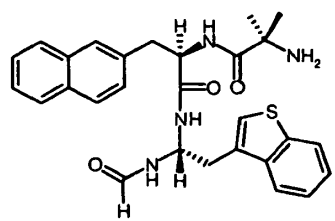
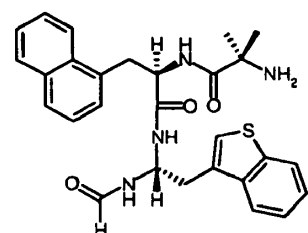
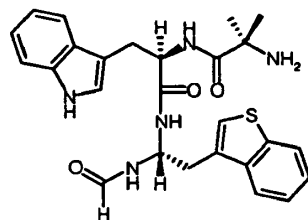
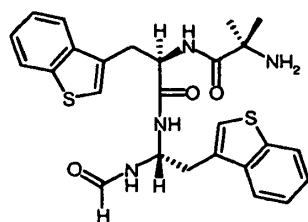
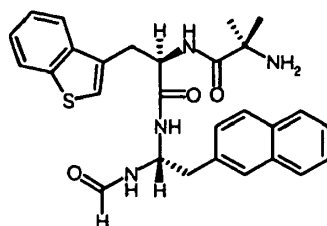
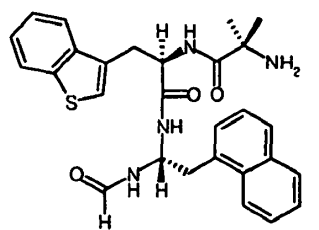
y

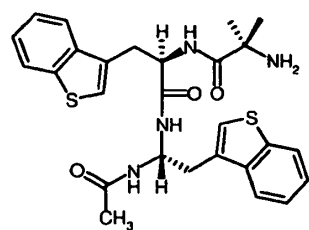
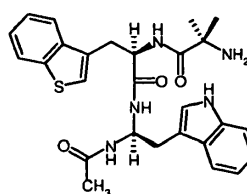
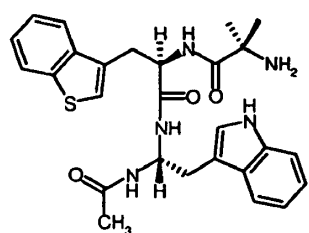
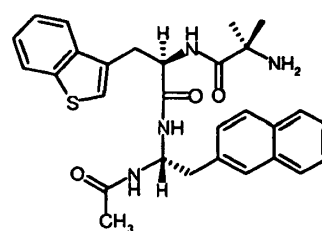
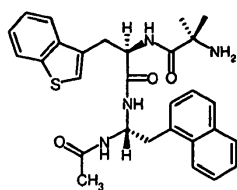
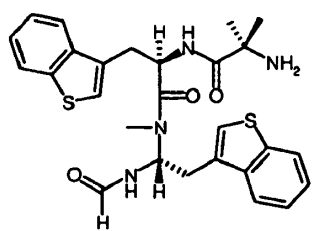


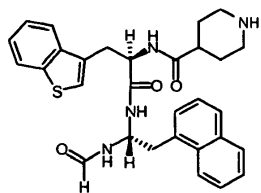
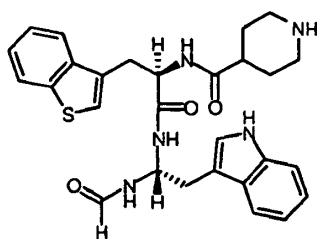
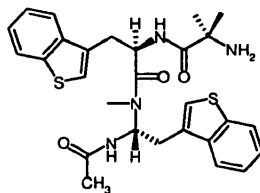
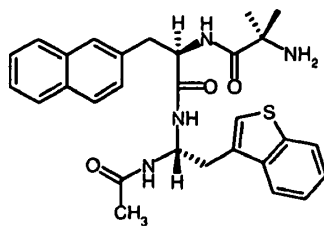
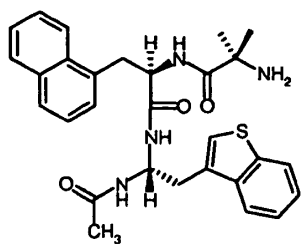
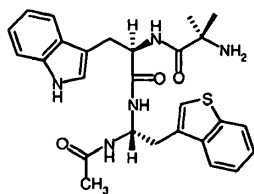
10 o su sal farmacéuticamente aceptable.

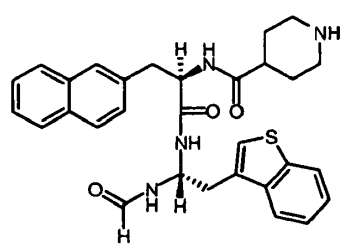
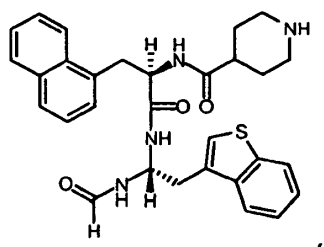
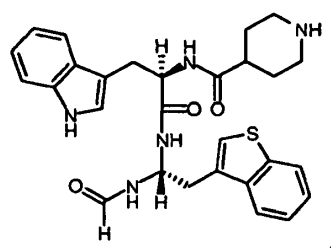
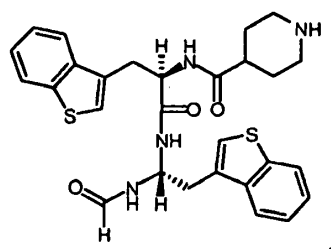
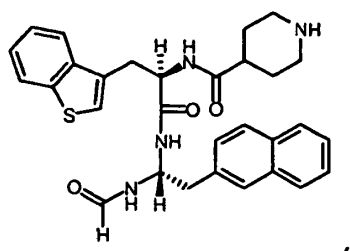
35. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de acuerdo con la fórmula:

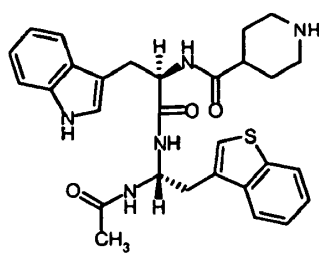
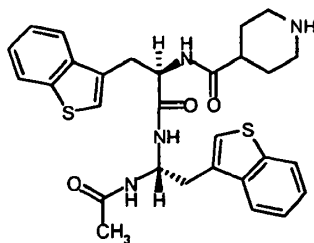
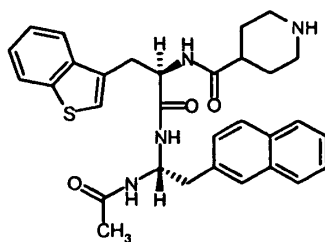
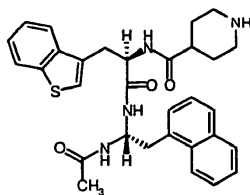
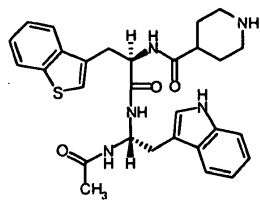
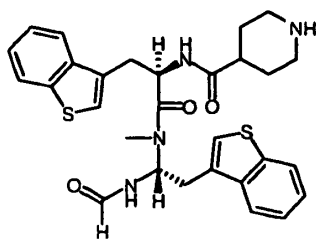


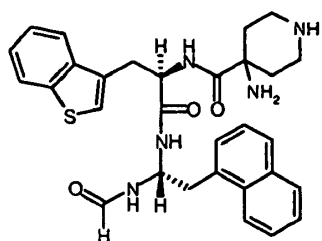
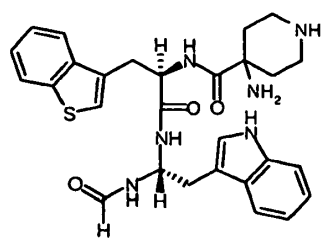
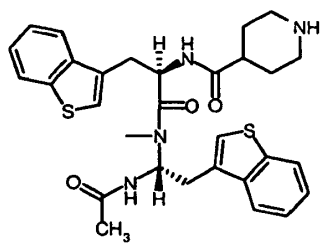
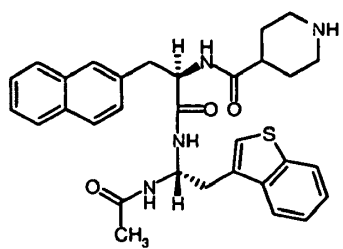
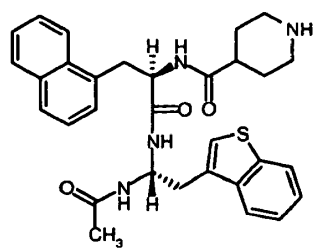


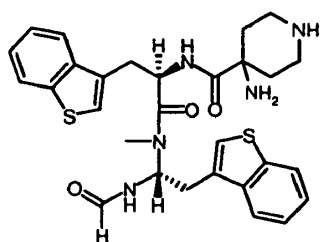
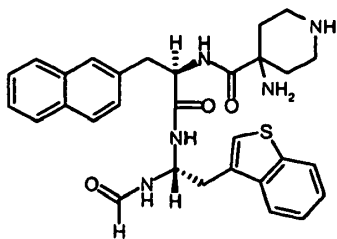
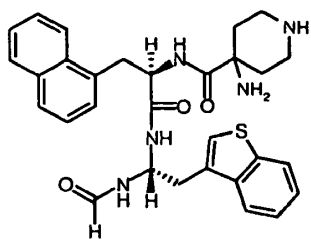
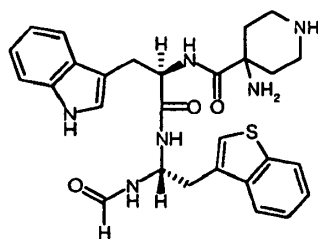
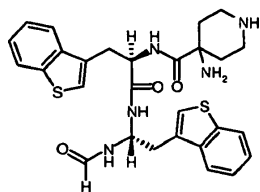
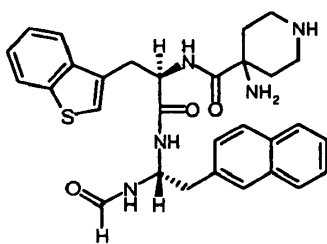


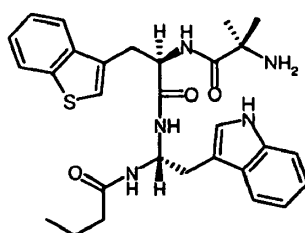
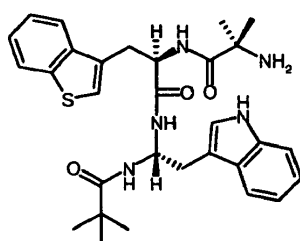
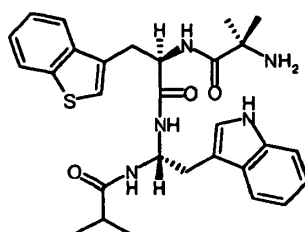
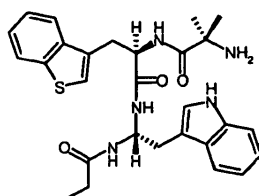
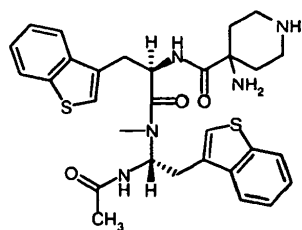
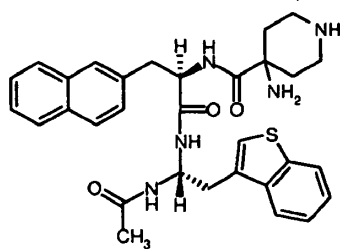


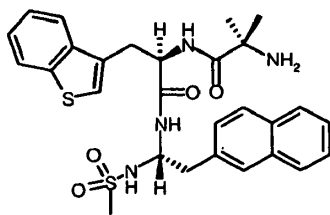
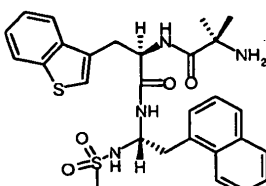
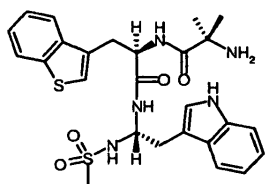
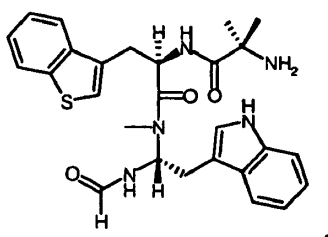
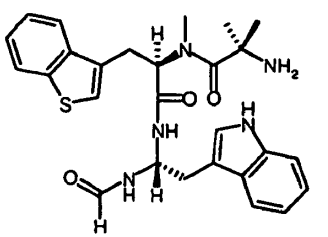
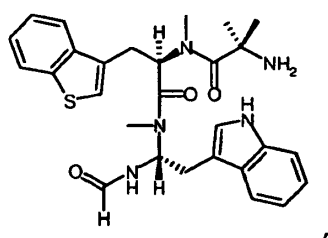


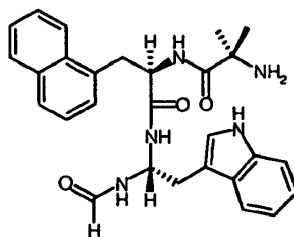
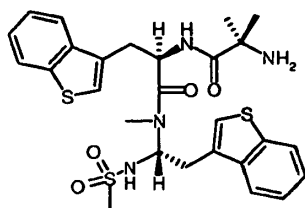
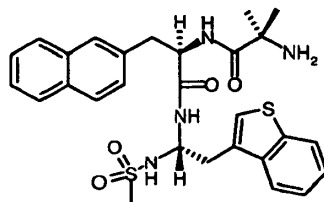
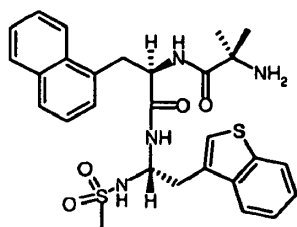
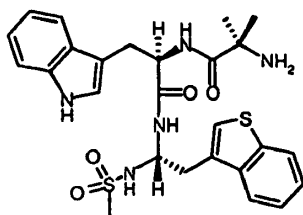
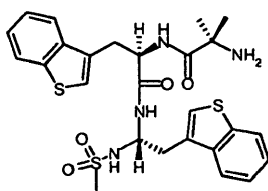


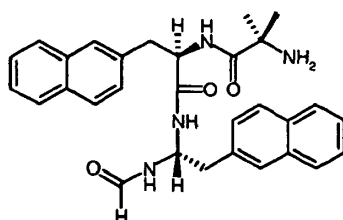
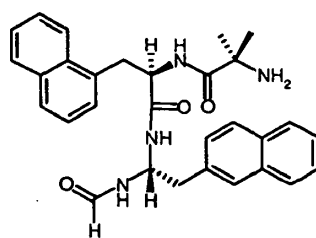
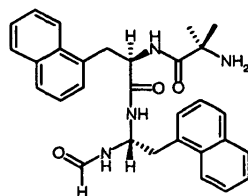
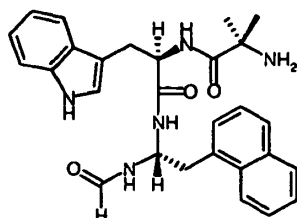
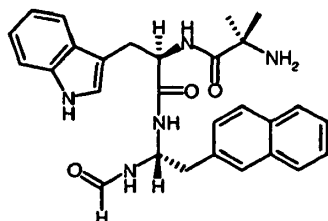
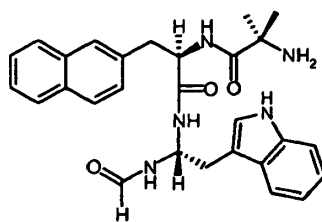






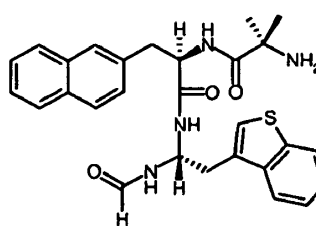
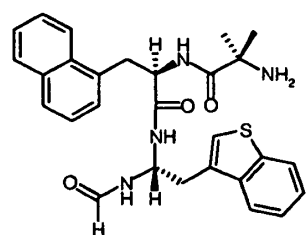
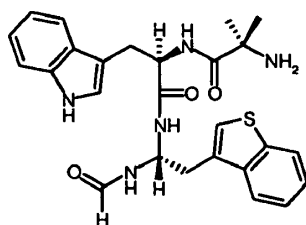
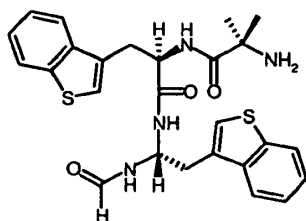
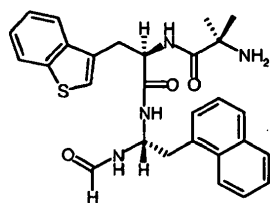
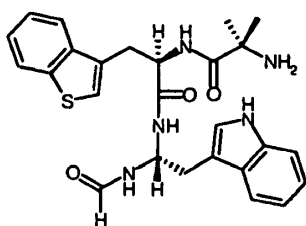


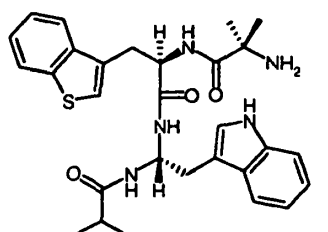
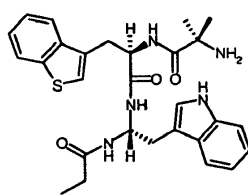
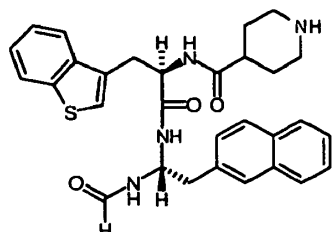
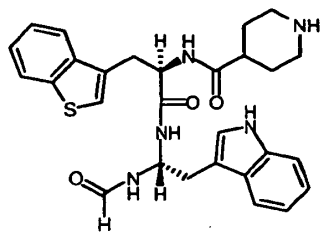
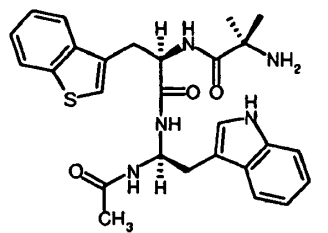
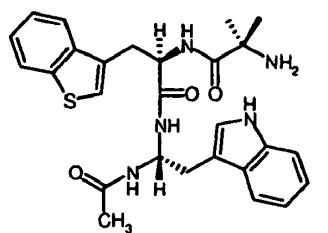


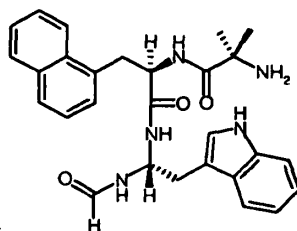
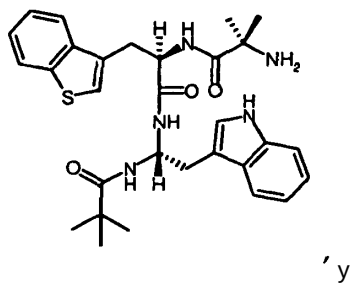


o su sal farmacéuticamente aceptable.

36. Un compuesto según la reivindicación 35, en el que dicho compuesto es de acuerdo con la fórmula:

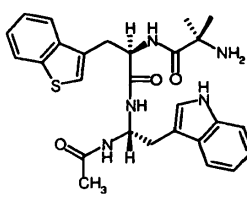
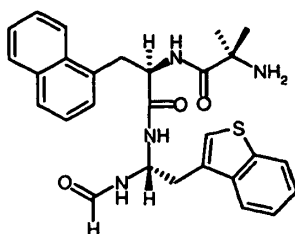
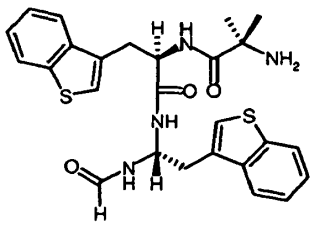
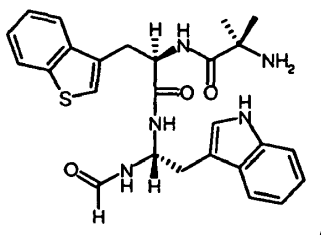


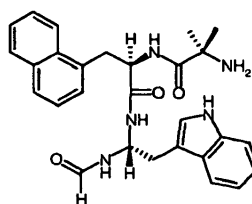
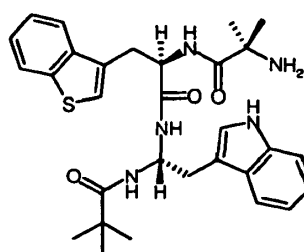
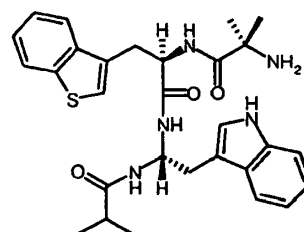
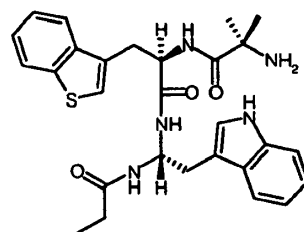
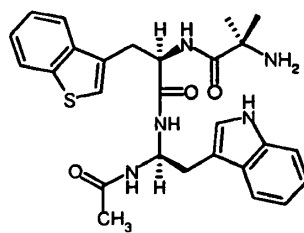




o su sal farmacéuticamente aceptable.

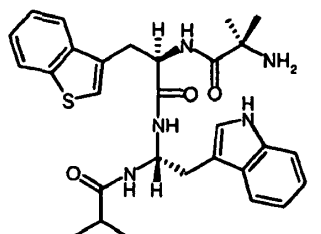
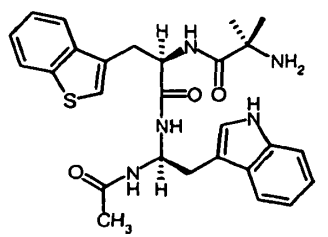
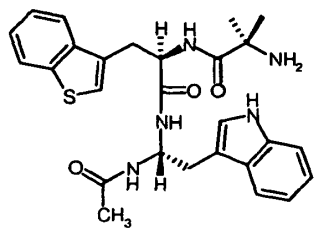
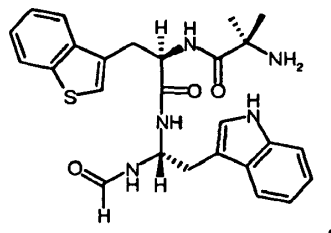
37. Un compuesto según la reivindicación 36, en el que dicho compuesto es de acuerdo con la fórmula:



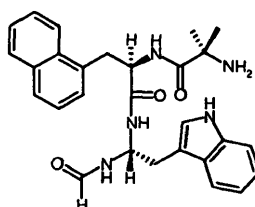


o su sal farmacéuticamente aceptable.

38. Un compuesto según la reivindicación 37, en el que dicho compuesto es de acuerdo con la fórmula:

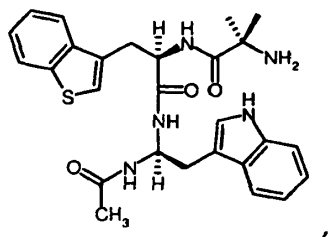
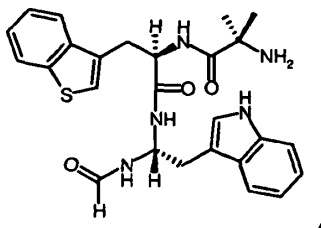


y

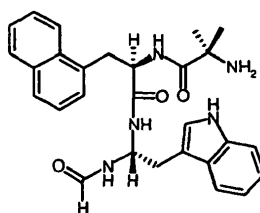


o su sal farmacéuticamente aceptable.

39. Un compuesto según la reivindicación 38, en el que dicho compuestos es de acuerdo con la fórmula:

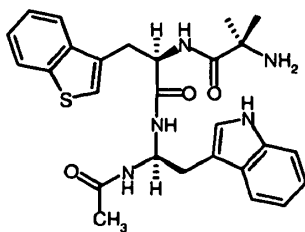


y



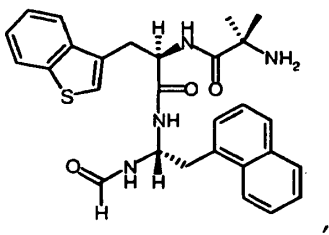
5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

40. Un compuesto según la reivindicación 39, en el que dicho compuesto es de acuerdo con la fórmula:

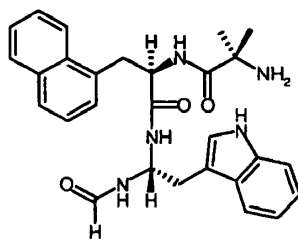


o su sal farmacéuticamente aceptable.

41. Un compuesto según la reivindicación 35, en el que dicho compuesto es de acuerdo con la fórmula:

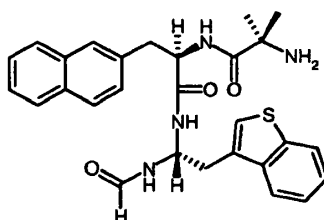
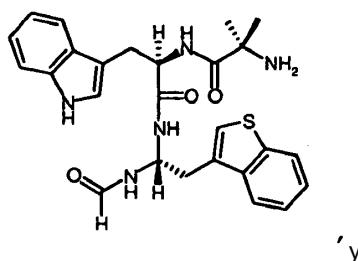
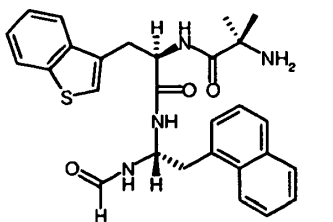


y



o su sal farmacéuticamente aceptable.

42. Un compuesto según la reivindicación 35, en el que dicho compuesto es de acuerdo con la fórmula:



5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

43. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42.

44. La composición según la reivindicación 43, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 45. Un método para determinar la capacidad de un compuesto de unirse al receptor de GHS, donde dicho método comprende la etapa de medir la capacidad de un compuesto de efectuar la unión de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) a dicho receptor, a un fragmento de dicho receptor, a un polipéptido que comprende dicho fragmento de dicho receptor o a un derivado de dicho polipéptido.

15 46. Un método de selección de un agonista de ghrelina, donde dicho método comprende la etapa de usar un compuesto según la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, en un experimento de competición con los compuestos de ensayo.

47. Un método de selección de un antagonista de ghrelina, donde dicho método comprende la etapa de usar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, para producir la actividad del receptor de CHS y luego medir la capacidad del compuesto de ensayo de alterar la actividad del receptor de GHS.

48. Un compuesto según la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para lograr un efecto beneficioso en un sujeto, en donde dicho compuesto es eficaz para producir un efecto beneficioso en ayudar a tratar o ayudar a prevenir una enfermedad o trastorno.
- 5 49. La invención da a conocer también un agonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para estimular la segregación de la hormona del crecimiento en un sujeto que necesita dicha estimulación, en donde dicho agonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para producir un incremento detectable en la segregación de la hormona del crecimiento y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente.
- 10 50. Un agonista de ghrelina según la reivindicación 49 en donde dicha estimulación de la segregación de la hormona del crecimiento se indica para el tratamiento de un estado deficiente de la hormona del crecimiento, para aumentar la masa muscular, para aumentar la densidad ósea, para disfunción sexual en hombres y mujeres, para facilitar un aumento de peso, para facilitar el mantenimiento del peso, para facilitar el funcionamiento físico, para facilitar la recuperación del funcionamiento físico y/o para facilitar el aumento del apetito.
- 15 51. Un agonista de ghrelina según la reivindicación 50, en donde facilitar el aumento de peso, facilitar el mantenimiento del peso y/o facilitar el aumento del apetito se indican en un paciente que tiene una enfermedad o trastorno, o se encuentra bajo tratamiento, acompañado de pérdida de peso.
- 20 52. Un agonista de ghrelina según la reivindicación 51, en el que dichas enfermedades o trastornos acompañados de pérdida de peso incluyen anorexia, bulimia, cáncer caquexia, sida, síndrome consuntivo por sida, caquexia, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, artritis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, insuficiencia renal crónica y síndrome consuntivo en personas mayores y/o frágiles, o donde dichos tratamientos acompañados de pérdida de peso incluyen quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente y diálisis.
- 25 53. Un antagonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para suprimir la segregación de la hormona del crecimiento en un sujeto que necesita dicha supresión, en donde dicho antagonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para producir una reducción detectable en la segregación de la hormona del crecimiento y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente.
- 30 54. Un antagonista de ghrelina según la reivindicación 53, en el que dicha supresión de la segregación de la hormona del crecimiento se indica para el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por segregación excesiva de la hormona del crecimiento, para facilitación de pérdida de peso, para facilitación de disminución del apetito, para facilitación del mantenimiento del peso, para tratar la obesidad, para tratar la diabetes, para tratar complicaciones de la diabetes incluidas retinopatía, y/o para tratar trastornos cardiovasculares.
- 35 55. Un antagonista de ghrelina según la reivindicación 54 en el que dicha facilitación de la pérdida de peso es para peso excesivo que es un factor contribuyente a una enfermedad o afección incluidas obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos biliares, artrosis, síndrome de Prader-Willi y cáncer.
- 40 56. Un antagonista de ghrelina según la reivindicación 55, en el que dicha facilitación de la pérdida de peso reduce la probabilidad de dichas enfermedades o afecciones, o donde dicha facilitación de la pérdida de peso comprende por lo menos parte de un tratamiento para dichas enfermedades o afecciones.
- 45 57. Un agonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para producir un efecto agonista de ghrelina, en donde dicho agonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para producir una reducción detectable en la segregación de la hormona del crecimiento y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente.
- 50 58. Un antagonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para producir un efecto antagonista de ghrelina, en donde dicho antagonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para producir una reducción detectable en la segregación de la hormona del crecimiento y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente.
59. Un antagonista de ghrelina de acuerdo con la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para promover la movilidad gastrointestinal en un sujeto que lo necesita, en donde dicho antagonista de ghrelina es por lo menos una cantidad suficiente para facilitar la movilidad gastrointestinal y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en un paciente.
60. Un antagonista de ghrelina según la reivindicación 59 en el que dicha reducción de la movilidad gastrointestinal se halla en un sujeto que padece íleo post-operatorio o gastroparesis.
61. Un antagonista de ghrelina según la reivindicación 60, en el que dicha gastroparesis es incidental al inicio de diabetes o es generada por un estado diabético crónico.