

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 623**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09721415 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2265593**

54 Título: **Nuevos derivados de 1,2,4-triazol y procedimientos para su fabricación**

30 Prioridad:

17.03.2008 EP 08102647

17.03.2008 US 37018 P

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

03.01.2014

73 Titular/es:

AETERNA ZENTARIS GMBH (25.0%)

Weismüllerstrasse 50

60314 Frankfurt am Main, DE;

CNRS CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE (25.0%);

UNIVERSITY OF MONTPELLIER I (25.0%) y

UNIVERSITY OF MONTPELLIER II (25.0%)

72 Inventor/es:

FEHRENTZ, JEAN-ALAIN;

BIBIAN, MATHIEU;

MOULIN, ALINE y

MARTINEZ, JEAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 623 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

Nuevos derivados de 1,2,4-triazol y procedimientos para su fabricación

Campo técnico

5 La invención se refiere a un procedimiento de fabricación de derivados de 1,2,4-triazol que comprende las etapas (a) a (e).

Técnica anterior

En 1997, Avalos y colaboradores estudiaron el carácter tiófilo de metales (Avalos M et al., *Tetrahedron* 1997, 53 (42): 14463-14480). Se describe la preparación selectiva de nitrilos, imidas o amidas y se discute el bis(tioacetanilida) de mercurio(II) como producto intermedio de reacción clave.

10 Hitotsuyanagi y colaboradores describen un sustituto de enlace amida cis que incorpora 1,2,4-triazol que se sintetizó por reacción de tionotripéptido, hidrazida fórmica y acetato de mercurio(II) (Hitotsuyanagi Y et al., *J. Org. Chem.* 2002, 67: 3266-3271).

Boeglin y colaboradores describen la síntesis en disolución y en soporte sólido de peptidomiméticos basados en 1,2,4-triazol usando acetato de mercurio(II) (Boeglin D et al., *Org. Lett.* 2003, 5(23): 4465-4468).

15 El documento WO 00/54729 describe compuestos aromáticos heterocíclicos como secretagogos de GH, que se dice que estimulan la producción endógena y/o liberación de GH y también pueden contener restos de triazol. Además, se describe un método para aumentar los niveles de GH endógena o aumentar la producción endógena o liberación de GH administrando dichos GHS. Además, se proporciona un método para prevenir o tratar la osteoporosis (mejora de la densidad ósea y/o resistencia), o tratar la obesidad, o aumentar la masa muscular y/o la fuerza y función muscular en personas ancianas, o invertir o prevenir la fragilidad en personas ancianas administrando dichos GHS.

20 El documento WO 01/36395 describe compuestos de triazol para el tratamiento de la proliferación de células tumorales.

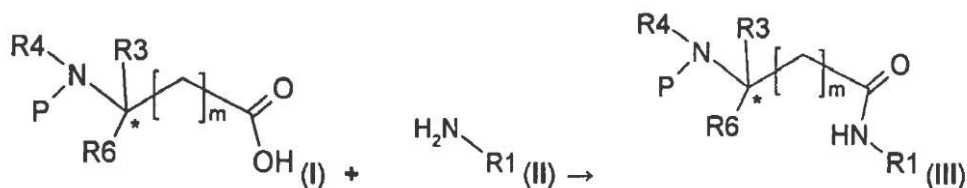
25 El documento WO 2007/020013 describe derivados de triazol como ligandos de receptores de secretagogos de la hormona del crecimiento análogos de grelina, que son útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas en mamíferos que son mediadas por receptores de GHS. La solicitud proporciona además antagonistas y agonistas del receptor de GHS que se pueden usar para modular estos receptores y son útiles para tratar las afecciones anteriores, en particular retraso del crecimiento, caquexia, regulación del equilibrio energético a corto, medio y/o largo plazo; regulación (estimulación y/o inhibición) de la ingesta alimentaria a corto, medio y/o largo plazo; adipogénesis, adiposidad y/u obesidad; aumento y/o reducción de peso corporal; diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, proliferación de células tumorales; inflamación, efectos inflamatorios, íleo postoperatorio gástrico, íleo postoperatorio y/o gastrectomía (terapia sustitutiva de grelina).

Descripción de la invención

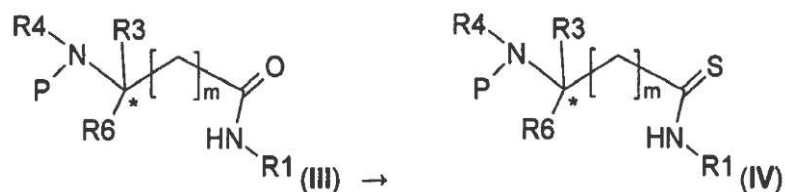
35 La presente invención tiene el objeto de proporcionar un procedimiento nuevo de fabricación de derivados de 1,2,4-triazol que supera las desventajas de la técnica anterior, en particular el uso de materiales tóxicos y tiempos de reacción lentos a lo largo de varios días.

El objeto de la invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando un procedimiento de fabricación de derivados de 1,2,4-triazol de fórmula general VIII que comprende las siguientes etapas:

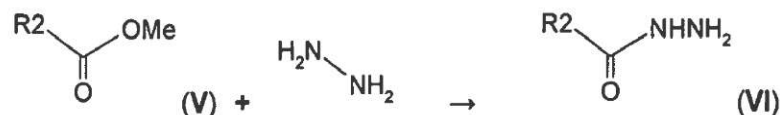
40 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II) en un disolvente en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base a una temperatura T_a para dar un compuesto de fórmula (III) ("acoplamiento o acilación peptídica")



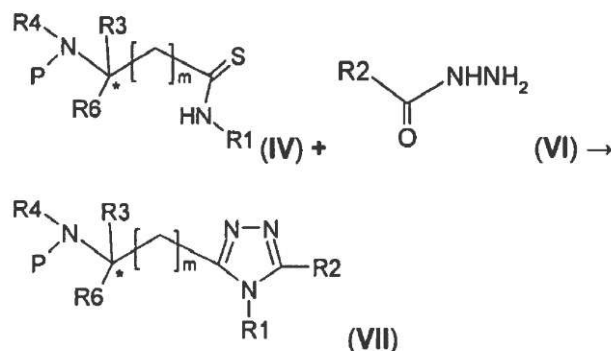
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) en un disolvente con un reactivo de tionación a una temperatura T_b para dar un compuesto de fórmula (IV) ("tionación")



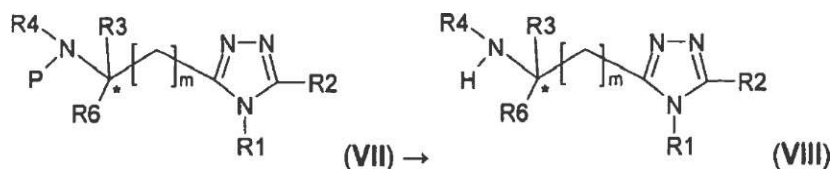
(c) opcionalmente, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con hidrazina en un disolvente a una temperatura T_c para dar un compuesto de fórmula (VI) ("hidrazinólisis")



5 (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente en presencia de un compuesto de plata y un ácido a una temperatura T_d para dar un compuesto de fórmula (VII) ("ciclación")



10 (e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente en presencia de un ácido a una temperatura T_e para dar un compuesto de fórmula (VIII) ("desprotección")



en donde:

15 R1, R2 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo" que están opcionalmente sustituidos en el grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y/o heterociclilalquilo con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo"; y preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en "alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo" que están opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo";

25 uno de los radicales R3, R4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro radical se selecciona del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -alquil-O-arilo, -alquil-O-arilalquilo, -alquil-O-heteroarilo, -alquil-O-heteroarilalquilo, -alquil-O-heterociclilo, -alquil-O-heterociclilalquilo, -alquil-CO-arilo, -alquil-CO-arilalquilo, -alquil-CO-heteroarilo, -alquil-CO-heteroarilalquilo, -alquil-CO-heterociclilo, -alquil-CO-heterociclilalquilo, -alquil-C(O)O-arilo, -alquil-C(O)O-arilalquilo, -alquil-C(O)O-heteroarilo, -alquil-C(O)O-heteroarilalquilo, -alquil-C(O)O-heterociclilo,

-alquil-C(O)O-heterociclilalquilo, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH₂, -alquil-NH-C(NH)-NH₂, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquil-S-alquilo, alquil-S-H" que están opcionalmente sustituidos en el grupo arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y/o heterociclilalquilo con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo"; y preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en "arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, -alquil-O-arilo, -alquil-O-arilalquilo, -alquil-O-heteroarilo, -alquil-O-heteroarilalquilo, -alquil-O-heterociclilo, alquil-O-heterociclilalquilo, -alquil-CO-arilo, -alquil-CO-arilalquilo, -alquil-CO-heteroarilo, -alquil-CO-heteroarilalquilo, -alquil-CO-heterociclilo, alquil-CO-heterociclilalquilo, -alquil-C(O)O-arilo, -alquil-C(O)O-arilalquilo, -alquil-C(O)O-heteroarilo, -alquil-C(O)O-heteroarilalquilo, -alquil-C(O)O-heterociclilo, -alquil-C(O)O-heterociclilalquilo, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH₂, -alquil-NH-C(NH)-NH₂," que están opcionalmente sustituidos en el grupo arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y/o heterociclilalquilo con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo";

R6 se selecciona del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo" y preferiblemente es un átomo de hidrógeno;

R7, R8 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo" y preferiblemente son un átomo de hidrógeno;

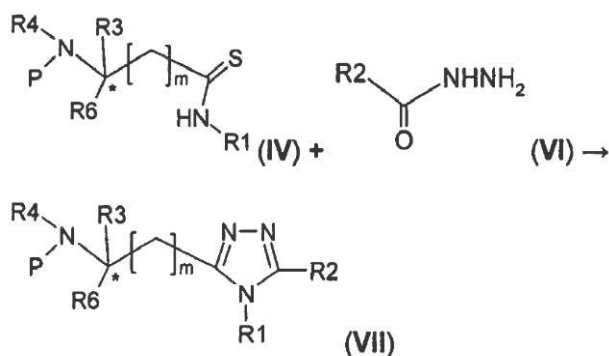
P es un grupo protector y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en: "Boc, Fmoc, Z, CBZ, Alloc, tritilo, acetilo, bencilo"

m es 0, 1 ó 2 y preferiblemente es 0; y

*significa un átomo de carbono de configuración R o S cuando es quiral.

El objeto de la invención se ha resuelto sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un procedimiento de fabricación de derivados de 1,2,4-triazol de fórmula general VIII, que comprende la siguiente etapa:

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente en presencia de un compuesto de plata y un ácido a una temperatura T_d para dar un compuesto de fórmula (VII) ("ciclación")

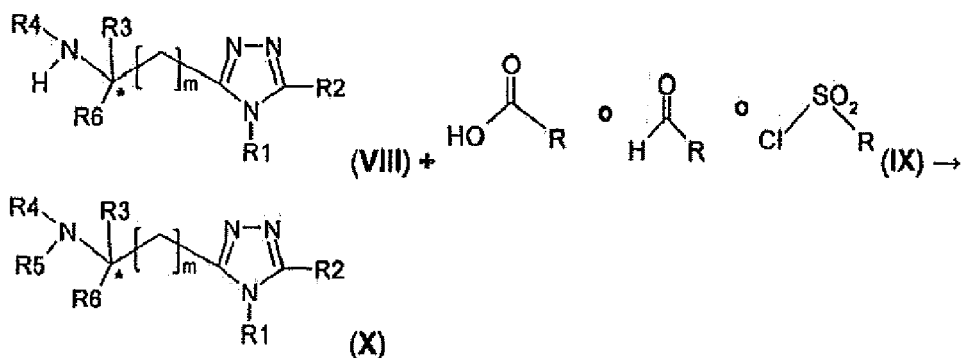


en donde:

R1, R2, R3, R4, R6, R7, R8, P, m tienen los significados ilustrados antes.

El objeto de la invención se ha resuelto sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un procedimiento como se ha ilustrado antes, en donde después de la etapa (e)

(f) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base o un reactivo de reducción o sin reactivo, con un compuesto de fórmula (IX) a una temperatura T_f para dar un compuesto de fórmula (X) ("introducción de R5")



(g) opcionalmente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (X) en un disolvente en presencia de un ácido a una temperatura T_g para dar un compuesto desprotegido de fórmula (X) ("desprotección de R5")

en donde:

- 5 R5 se selecciona del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, -CO-alquilo, -CO-cicloalquilo, -CO-cicloalquilalquilo, -CO-arilo, -CO-arilalquilo, -CO-heteroarilo, -CO-heteroarilalquilo, -CO-heterociclilo, -CO-heterocicliilalquilo, -CO-C*(R9R10)-NH₂, -CO-CH₂-C*(R9R10)-NH₂, -CO-C*(R9R10)-CH₂-NH₂, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo" que están opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes
- 10 independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR7R8, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo"; y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, -CO-alquilo, -CO-cicloalquilo, -CO-arilo, -CO-heteroarilo, -CO-arilalquilo, -CO-heteroarilalquilo, -CO-heterociclilo, -CO-C*(R9R10)-NH₂, -CO-CH₂-C*(R9R10)-NH₂, -CO-C*(R9R10)-CH₂-NH₂, estando opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes independientemente
- 15 seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR7R8, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo";
- R9, R10 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, cadena lateral de alfa-aminoácido natural, cadena lateral de alfa-aminoácido no natural" y preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo";
- 20 m es 0, 1 ó 2 y preferiblemente es 0; y
- *significa un átomo de carbono de configuración R o S cuando es quiral.

Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de las fórmulas anteriores, salvo que se indique lo contrario en la descripción o en las reivindicaciones, siempre tienen los siguientes significados:

- 25 El término "sustituido" significa que el correspondiente radical o grupo tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene una pluralidad de sustituyentes, y se especifica una selección de diferentes sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente uno de otro y no es necesario que sean iguales. El término "no sustituido" significa que el correspondiente grupo no tiene sustituyente. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el correspondiente grupo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. La expresión "sustituido con hasta 3 sustituyentes" significa que el correspondiente radical o grupo está sustituido con 1 o con 2 ó
- 30 3 sustituyentes.

- El término "alquilo" incluye para los propósitos de esta invención hidrocarburos saturados acíclicos que tiene C1-C12 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo" preferiblemente significa cadenas de alquilo de 1 a 8, particularmente preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, terc-pentilo, 2- ó 3-metil-pentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.
- 35 El término "cicloalquilo" significa un grupo/radical hidrocarbonado cíclico, saturado o parcialmente insaturado, no aromático, que contiene de 1 a 3 anillos, que incluyen alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, y que contiene un total de 3 a 20 átomos de carbono formando los anillos, preferiblemente de 3 a 10, lo más preferiblemente cicloalquilo (C3-C8). Los ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclooctadienilo.
- 40 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical en el que el grupo cicloalquilo está unido a un grupo alquilo, donde los grupos alquilo y cicloalquilo tienen los significados definidos en la presente memoria, preferiblemente un

radical cicloalquil(C3-C8)-alquilo(C1-C4). Los ejemplos de los mismos son ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexeniletilo.

5 El término "alqueno" incluye para los propósitos de esta invención, hidrocarburos acíclicos insaturados o parcialmente insaturados que tienen C2-C12 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y contener uno o más dobles enlaces. El término "alqueno" preferiblemente significa cadenas de alqueno de 2 a 8, en particular preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son vinilo, propeno, buteno, penteno, hexeno y octadieno y similares.

10 El término "alquino" se refiere a hidrocarburos acíclicos insaturados o parcialmente insaturados que tienen C2-C12 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y contener uno o más triples enlaces. El término "alquino" preferiblemente significa cadenas de alquino de 2 a 8, en particular preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son propino, butino, pentino, hexino.

15 El término "arilo" se refiere a sistemas hidrocarbonados aromáticos que tienen de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14 átomos de carbono, que también pueden estar condensados con otros sistemas cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Los ejemplos de "arilo" son, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo y antraceno, pero también indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

20 El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que comprende al menos 1, cuando sea adecuado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son iguales o diferentes. El número de átomos de nitrógeno preferiblemente es entre 0 y 3, y el de átomos de oxígeno y azufre es entre 0 y 1. El término "heteroarilo" también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico, tal como cuando el ciclo aromático está condensado con un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico como se definen en la presente memoria, por cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. Los ejemplos de "heteroarilo" incluyen pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

25 Los términos "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" se refieren a radicales en los que el radical arilo o heteroarilo está unido por un grupo alquilo, donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo tienen los significados definidos en la presente memoria. Los grupos "arilalquilo" preferidos son radicales fenil-alquilo(C₁-C₄), preferiblemente radicales bencilo o feniletilo. Los grupos "heteroarilalquilo" preferidos son radicales indolil-alquilo(C₁-C₄), preferiblemente 1*H*-indol-3-ilmetilo o 2(1*H*-indol-3-il)-etilo.

30 El término "heterocíclico" se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 14, preferiblemente 5 ó 6 a 14 átomos en el anillo, que pueden ser exclusivamente átomos de carbono. Sin embargo, el sistema cíclico también puede comprender 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El sistema cíclico puede ser saturado, mono o poliinsaturado, pero no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico que consiste en al menos dos anillos, los anillos pueden estar condensados o ser espiránicos o estar conectados de otra forma. El radical "heterocíclico" puede estar unido a cualquier carbono o heteroátomo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos incluyen pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo y oxadiazolilo.

El término "heterocíclicilalquilo" se refiere a radicales en los que el grupo heterocíclico está unido por un grupo alquilo, donde los grupos alquilo y heterocíclico tienen los significados definidos en la presente memoria.

40 Los términos "alquilsulfonilo", "arilsulfonilo" y "arilalquilsulfonilo" se refieren a radicales en los que el grupo alquilo, arilo o arilalquilo está unido por un grupo -SO₂-, donde los grupos alquilo, arilo y arilalquilo tienen los significados definidos en la presente memoria. Los ejemplos son metilsulfonilo y fenilsulfonilo.

45 Los términos "halógeno", "átomo de halógeno" o "sustituyente halógeno" (Hal-) se refieren a un, cuando sea adecuado, una pluralidad de átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro), o yodo (I, yodo). Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren respectivamente a 2, 3 y 4 sustituyentes, donde cada sustituyente se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. "Halógeno" preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo.

50 La expresión "cadena lateral de alfa-aminoácido natural" para el propósito de la presente invención, se refiere a todas las cadenas laterales de los 20 alfa-aminoácidos proteinogénicos conocidos, así como a las cadenas laterales de alfa-aminoácidos naturales (es decir de cualquier sistema biológico), tales como por ejemplo selenocisteína, pirrolisina, citrulina, ornitina, homocisteína, N-metilarginina, N-acetil-lisina, gamma-carboxiglutamato, 5-hidroxisina, 3-metilhistidina y/o *N,N,N*-trimetil-lisina. En relación con esto, "cadena lateral" se refiere al resto que está unido al átomo de carbono alfa, p. ej., metilo en el caso de una cadena lateral de Ala o bencilo en el caso de una cadena lateral de Phe.

La expresión "cadena lateral de alfa-aminoácido no natural" para el propósito de la presente invención, se refiere a todas las cadenas laterales de alfa-aminoácidos conocidos que no son proteinogénicos ni se sabe que sean naturales (es decir, de cualquier sistema biológico). Los ejemplos son norleucina, ciclohexilglicina, 2-naftilalanina, alfa-aminoácidos sustituidos (p. ej. Tyr o Phe sustituidas con halógeno) así como cadenas laterales de alfa-aminoácidos protegidos, donde un grupo protector tal como Fmoc, Boc, Z, CBZ, Alloc, tritilo, acetilo y/o bencilo está directamente unido/ha reaccionado con un grupo funcional (p. ej. resto amino, hidroxilo y/o carboxilo). En relación con esto, "cadena lateral" es igual que para "cadenas laterales de alfa-aminoácidos naturales".

Las realizaciones anteriores de los radicales R1 y R10 que tienen grupos funcionales (p. ej., restos amino, hidroxilo y/o carboxilo), tales como alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH₂, -alquil-NH-C(NH)-NH₂, -CO-C*(R9R10)-NH₂, -CO-CH₂-C*(R9R10)-NH₂, -CO-C*(R9R10)-CH₂-NH₂ y/o 2-amino-2-carbonil-propano (ácido 2-amino-isobutírico/Aib), se pueden proteger con grupos protectores como se ha mencionado antes. Dichas realizaciones que llevan grupo protector se considera que pertenecen a/están dentro del alcance y el espíritu de la invención.

En una realización preferida, se proporciona el procedimiento de acuerdo con los aspectos y realizaciones anteriores, en donde el compuesto de plata en la etapa (d) se selecciona del grupo que consiste en: "sales de plata, acetato de plata, benzoato de plata, óxido de plata" y preferiblemente es benzoato de plata.

En una realización preferida adicional, se proporciona el procedimiento de acuerdo con los aspectos y realizaciones anteriores, en donde

el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) y la etapa (f) se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en: "hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametiluronio (HB-TU)";

la base en la etapa (a) y la etapa (f) es una base orgánica y se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en: "N-metil-morfolina, diisopropiletilamina";

el reactivo de tianación en la etapa (b) se selecciona del grupo que consiste en "reactivo de Lawesson";

el ácido en la etapa (d), etapa (e) y etapa (g) se selecciona independientemente entre sí de un ácido orgánico y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en: "ácido carboxílico, ácido trifluoroacético (TFA), TFA en presencia de anisól y tianisól, ácido clorhídrico, ácido acético";

el agente de reducción en la etapa (f) se selecciona del grupo que consiste en: "NaBH₃CN, NaBH₄";

el disolvente en las etapas (a) a (g) es un disolvente orgánico y se selecciona preferible e independientemente entre sí del grupo que consiste en: "diclorometano (DCM), acetonitrilo (ACN), etanol, tetrahidrofurano (THF), éter dimetílico (DME), dimetilformamida (DMF)".

En una realización preferida adicional, se proporciona el procedimiento según los aspectos y realizaciones anteriores, en donde

la temperatura T_a independientemente es temperatura ambiente (22° ± 4°C),

la temperatura T_b independientemente es entre 75°C y 90°C, preferiblemente 80°C u 85°C,

la temperatura T_c independientemente es entre 75°C y 90°C, preferiblemente 80°C u 85°C,

la temperatura T_d independientemente es temperatura ambiente (22° ± 4°C),

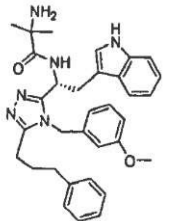
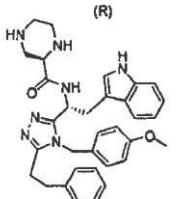
la temperatura T_e independientemente es temperatura ambiente (22° ± 4°C),

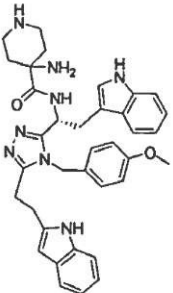
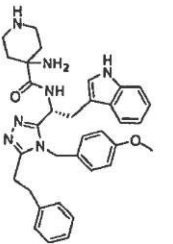
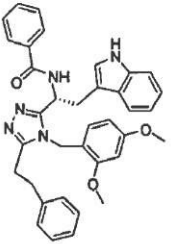
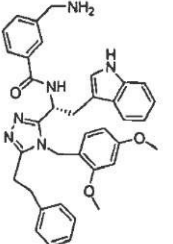
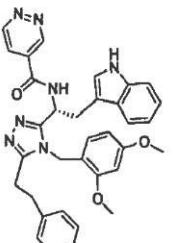
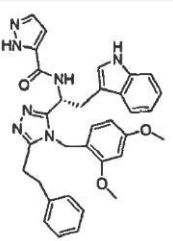
la temperatura T_f independientemente es temperatura ambiente (22° ± 4°C),

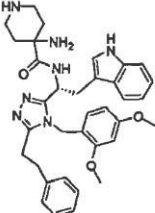
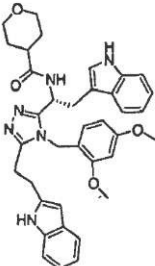
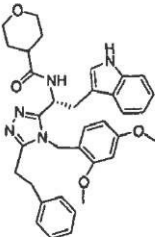
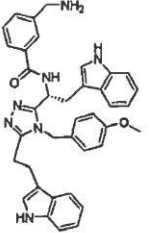
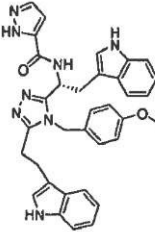
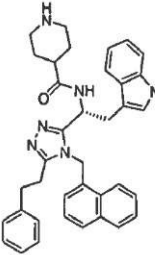
la temperatura T_g independientemente es temperatura ambiente (22° ± 4°C).

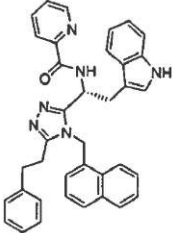
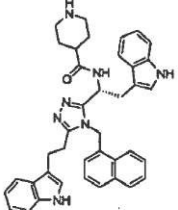
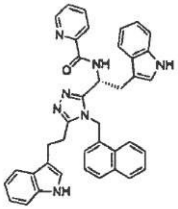
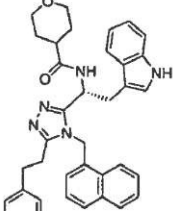
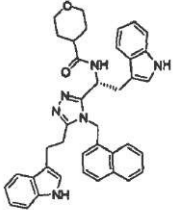
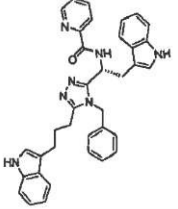
El procedimiento ilustrado antes en los aspectos y realizaciones anteriores se caracteriza ventajosamente porque no se usan materiales tóxicos, tales como metales tóxicos, en particular no se usa Hg. El procedimiento se caracteriza además ventajosamente porque mediante el uso de compuestos de plata, en particular de benzoato de plata, el tiempo de reacción se reduce significativamente, en particular el de la etapa (d) ("ciclación") de 3 días de acuerdo con los procedimientos de fabricación conocidos de la técnica anterior a 6 h.

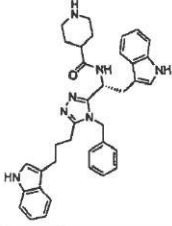
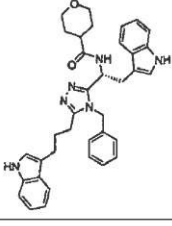
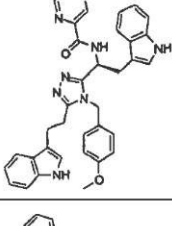
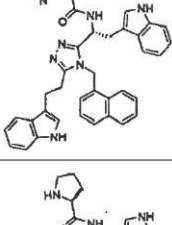
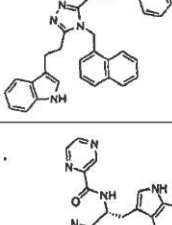
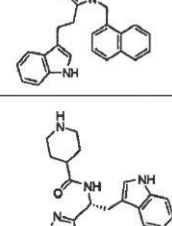
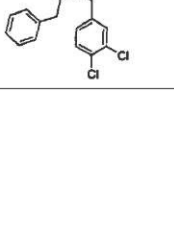
Con el procedimiento de la invención, se pueden preparar los siguientes compuestos de triazol.

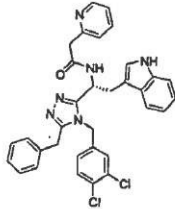
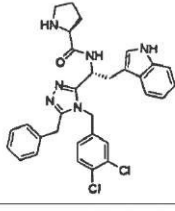
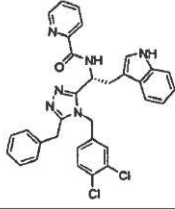
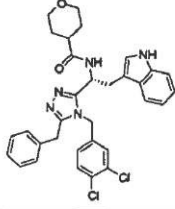
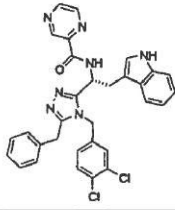
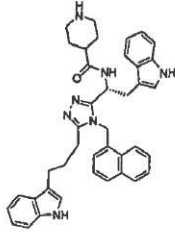
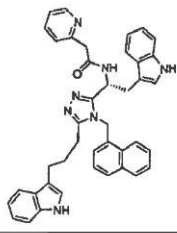
Compuesto n°	Estructura
1	 <p>Chemical structure of compound 1, featuring a central 1,2,4-triazole ring. The triazole is substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 4-phenylbutyl group, and a 2-amino-2-methylpropanamide group. A chiral center is indicated by a dashed bond to a 1H-indol-3-ylmethyl group.</p>
2	 <p>Chemical structure of compound 2, which is the (R) enantiomer of compound 1. It features the same core structure as compound 1, but with a piperazine ring attached to the chiral center via a dashed bond, indicating its stereochemistry.</p>

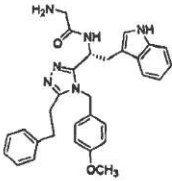
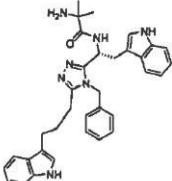
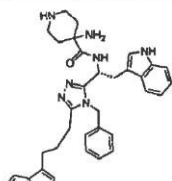
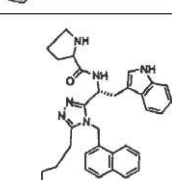
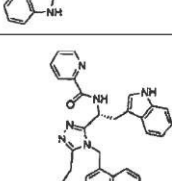
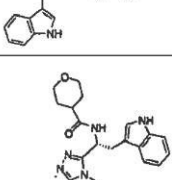
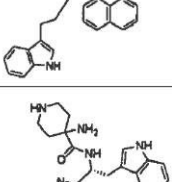
Compuesto n°	Estructura
3	 <p>Chemical structure of compound 3: A complex molecule featuring a central 1,2,4-triazole ring. This triazole is substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 2-phenylethyl group, and a 1-(2-aminopiperidin-1-yl)ethyl group. The triazole is also linked via a chiral center to an indole ring system.</p>
4	 <p>Chemical structure of compound 4: Similar to compound 3, but the 2-phenylethyl group is replaced by a phenyl group.</p>
5	 <p>Chemical structure of compound 5: Similar to compound 3, but the 1-(2-aminopiperidin-1-yl)ethyl group is replaced by a phenyl group.</p>
6	 <p>Chemical structure of compound 6: Similar to compound 3, but the 1-(2-aminopiperidin-1-yl)ethyl group is replaced by a 2-aminophenyl group.</p>
7	 <p>Chemical structure of compound 7: Similar to compound 3, but the 1-(2-aminopiperidin-1-yl)ethyl group is replaced by a 2-pyridyl group.</p>
8	 <p>Chemical structure of compound 8: Similar to compound 3, but the 1-(2-aminopiperidin-1-yl)ethyl group is replaced by a 1H-imidazol-2-yl group.</p>

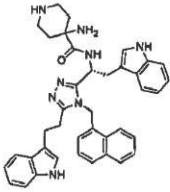
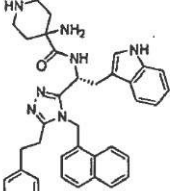
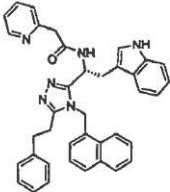
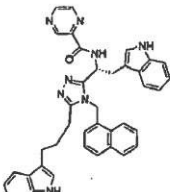
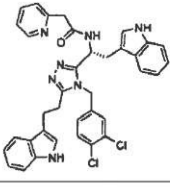
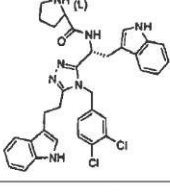
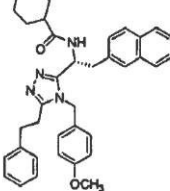
Compuesto n°	Estructura
10	 <p>Chemical structure of compound 10: A complex molecule featuring a central 1,2,4-triazole ring. One nitrogen of the triazole is substituted with a piperidine ring. The other nitrogen is substituted with a 2-aminophenyl group. The triazole ring is also substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group and a 2-phenylacetyl group.</p>
11	 <p>Chemical structure of compound 11: A complex molecule featuring a central 1,2,4-triazole ring. One nitrogen of the triazole is substituted with a morpholine ring. The other nitrogen is substituted with a 2-aminophenyl group. The triazole ring is also substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group and a 2-(1H-indol-3-yl)acetyl group.</p>
12	 <p>Chemical structure of compound 12: A complex molecule featuring a central 1,2,4-triazole ring. One nitrogen of the triazole is substituted with a morpholine ring. The other nitrogen is substituted with a 2-aminophenyl group. The triazole ring is also substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group and a 2-(1H-indol-3-yl)acetyl group.</p>
13	 <p>Chemical structure of compound 13: A complex molecule featuring a central 1,2,4-triazole ring. One nitrogen of the triazole is substituted with a 4-aminophenyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-aminophenyl group. The triazole ring is also substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group and a 2-(1H-indol-3-yl)acetyl group.</p>
14	 <p>Chemical structure of compound 14: A complex molecule featuring a central 1,2,4-triazole ring. One nitrogen of the triazole is substituted with a 2-aminophenyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-aminophenyl group. The triazole ring is also substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group and a 2-(1H-indol-3-yl)acetyl group.</p>
15	 <p>Chemical structure of compound 15: A complex molecule featuring a central 1,2,4-triazole ring. One nitrogen of the triazole is substituted with a piperidine ring. The other nitrogen is substituted with a 2-aminophenyl group. The triazole ring is also substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group and a 2-(1H-indol-3-yl)acetyl group.</p>

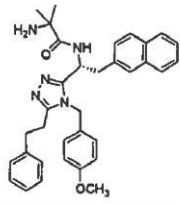
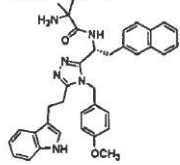
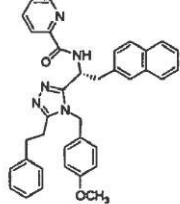
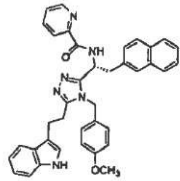
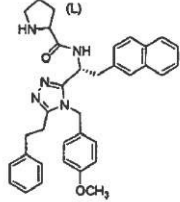
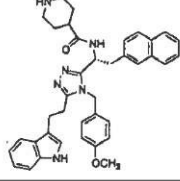
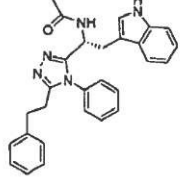
Compuesto n°	Estructura
16	
17	
18	
19	
20	
21	

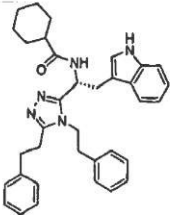
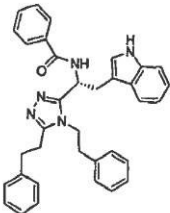
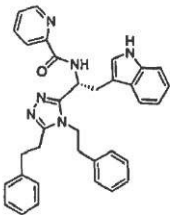
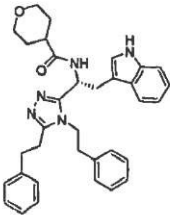
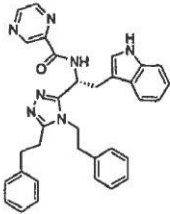
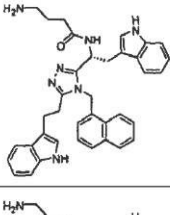
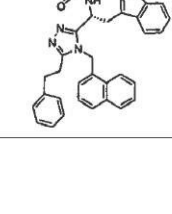
Compuesto n°	Estructura
22	
23	
29	
30	
31	
32	
33	

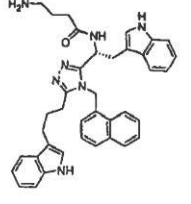
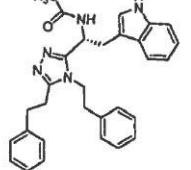
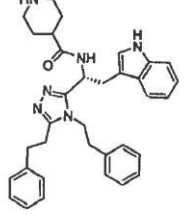
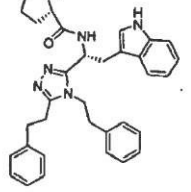
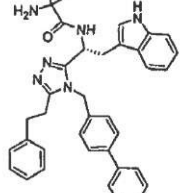
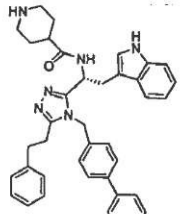
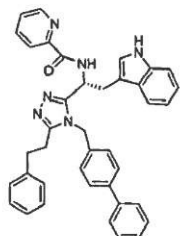
Compuesto n°	Estructura
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

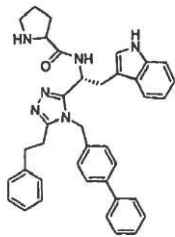
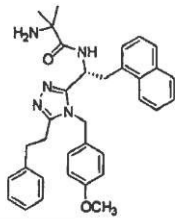
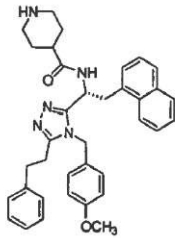
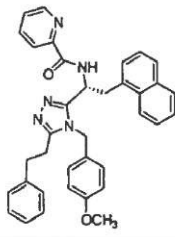
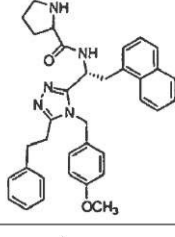
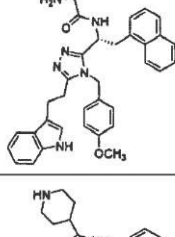
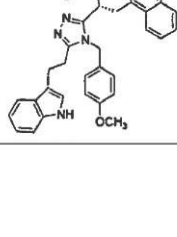
Compuesto n°	Estructura
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

Compuesto n°	Estructura
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

Compuesto n°	Estructura
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

Compuesto n°	Estructura
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

Compuesto n°	Estructura
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

Compuesto n°	Estructura
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

Compuesto nº	Estructura
83	
84	
85	
86	
87	
88	

Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos ilustrados antes no se corresponden por error, se considera que la estructura química define sin ambigüedad el compuesto.

5 En una realización preferida, estos compuestos se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas en mamíferos, que son mediadas por receptores de GHS.

10 En una realización preferida adicional, todos los compuestos de triazol como se ilustran en la presente memoria, se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas en mamíferos, que son mediadas por receptores de GHS y donde el tratamiento se logra por modulación de receptores de GHS.

En otra realización preferida más, todos los compuestos son antagonistas de receptores de GHS.

En otra realización preferida más, todos los compuestos son agonistas de receptores de GHS.

15 Están contemplados todos los estereoisómeros de los compuestos, sea en una mezcla o en una forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo uno cualquiera de los radicales R. Por consiguiente, los compuestos pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereoisómeros. Las mezclas pueden tener cualquier relación de mezcla deseada de los estereoisómeros.

20 Así, por ejemplo, los compuestos que tienen uno o más centros quirales y que se encuentran como racematos o como mezclas de diastereoisómeros, se pueden fraccionar por métodos conocidos en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereoisómeros. La separación de los compuestos de la invención puede tener lugar por separación en columna en fases quirales o no quirales, o por recristalización en un disolvente opcionalmente ópticamente activo o con el uso de un ácido o base ópticamente activo, o por derivatización con un reactivo

ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y posterior eliminación del radical.

Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de los tautómeros.

Los compuestos también pueden estar en forma de cualquier profármaco deseado tal como, por ejemplo, ésteres, carbonatos o fosfatos, en cuyo casos la forma biológicamente activa real se libera solo por el metabolismo.

5 Cualquier compuesto que se puede convertir in vivo para proporcionar el agente bioactivo es un profármaco.

Diferentes formas de profármacos son bien conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo en:

(i) The Practice of Medicinal Chemistry (Wermuth CG et al., Chapter 31, Academic Press 1996);

(ii) Design of Prodrugs (editor: Bundgaard H, Elsevier 1985); y

10 (iii) A Textbook of Drug Design and Development (Krogsgaard-Larson P and Bundgaard H, eds., Chapter 5: 113 - 191, Hardwood Academic Publishers 1991).

Se sabe además que las sustancias químicas se convierten en el cuerpo en metabolitos que, cuando sea adecuado, pueden producir igualmente el efecto biológico deseado, en algunas circunstancias incluso en forma más pronunciada.

15 Cualquier compuesto biológicamente activo que se convierte in vivo por el metabolismo a partir de cualquier compuesto, es un metabolito.

Los compuestos, si tienen un grupo suficientemente básico, tal como por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, se pueden convertir en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, hidroclozuros, cloruros, hidrobromuros, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas con los compuestos de la invención puede ser además un múltiplo de uno, entero o no entero.

Los compuestos, si contienen un grupo suficientemente ácido, tal como, por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o fenólico, se pueden convertir con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Los ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amoniac, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilenodiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletilendiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas con los compuestos de la invención puede ser además un múltiplo de uno, entero o no entero.

35 Igualmente, los compuestos pueden estar en forma de sus solvatos y, en particular, hidratos que se pueden obtener, por ejemplo, por cristalización en un disolvente o disolución acuosa. Además, se pueden combinar una, dos, tres o cualquier número de moléculas de solvato o agua con los compuestos de la invención para dar solvatos e hidratos.

Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que existen en diferentes estados de orden que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diferentes modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir mucho en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas polimórficas y además algunas modificaciones pueden ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se debe considerar que pertenecen a la invención.

Los derivados de triazol (compuestos) como se ilustran en la presente memoria son ligandos análogos de grelina de receptores de GHS. Por lo tanto, los compuestos mencionados antes son adecuados para el tratamiento o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas mediadas por receptores de GHS, y/o afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas en las que puede influir la modulación de estos receptores, y por lo tanto se pueden prevenir, tratar y/o aliviar.

Para el propósito de la presente invención, el término "tratamiento" se pretende que incluya también el tratamiento profiláctico o alivio.

50 La expresión "ligando análogo de grelina" o "ligando" se pretende que se refiera, para el propósito de la presente invención, a todos los compuestos que se unen de alguna forma a un receptor (siendo los receptores en la presente invención receptores de GHS) e inducen activación, inhibición y/u otro efecto concebible en este receptor. La

expresión "ligando análogo de grelina" o "ligando" incluyen, por lo tanto, agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas parciales, agonistas inversos y/u otros ligandos que producen un efecto en el receptor que es similar al efecto de agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas parciales o agonistas inversos.

5 Para el propósito de la presente invención, las expresiones "antagonista del receptor de GHS" o "antagonista de receptores de GHS" se refiere a compuestos que se unen a los receptores de GHS pero no producen una activación adecuada de los receptores evaluada por el registro de un aumento de calcio intracelular que es característico de la activación de los receptores acoplados a proteína G (GPCR).

10 La capacidad para activar de forma adecuada los receptores para cualquier compuesto se evalúa comparando el grado de activación (aumento del calcio intracelular) de GHS-R 1a por el compuesto que se va a ensayar (con concentración 10^{-6} M) con el grado de activación (aumento del calcio intracelular) de GHS-R 1a por la grelina 10^{-6} M (100%) y con el nivel basal (0%). Dicha evaluación la puede realizar fácilmente el experto en la técnica por su conocimiento experto. El resultado es un valor en porcentaje para cada compuesto que se ensaya.

15 Cualquier compuesto que no muestra un grado de activación (aumento del calcio intracelular) de GHS-R 1a de al menos 20% cuando se evalúa de acuerdo con la especificación anterior, se considera que no produce una activación adecuada y por lo tanto, antagonista del receptor de GHS. Preferiblemente, dichos compuestos muestran un efecto antagonizante (oposición/disminución) en la grelina y/u otro aumento de calcio intracelular estimulado por GHS, previenen dicha estimulación o incluso actúan como agonistas inversos (un agonista inverso es un ligando que se une al mismo sitio de unión del receptor que un agonista o antagonista, pero produce una inhibición de la actividad basal/constitutiva del receptor, en principio un agonista con una actividad intrínseca negativa). Dichos
20 compuestos, además pueden presentar una actividad inhibitoria en la secreción de GH y/o en otras afecciones o efectos fisiológicos y fisiopatológicos, tales como la ingesta alimentaria o lipogénesis. Sus efectos pueden ser disociados. Por lo tanto, pueden no tener impacto en absoluto en la secreción de GH mientras que inhiben otros efectos fisiológicos. Incluso pueden estimular otros efectos fisiológicos.

25 Para el propósito de la presente invención, las expresiones "agonista del receptor de GHS" o "agonista de los receptores de GHS" se refieren a compuestos que se unen a los receptores de GHS y producen una activación adecuada del receptor evaluada por el registro de un aumento del calcio intracelular, que es característico de la activación de los receptores acoplados a proteína G.

30 Cualquier compuesto que muestra un grado de activación (aumento del calcio intracelular) de GHS-R 1a de al menos 20% cuando se evalúa de acuerdo con la especificación anterior, se considera que produce una activación adecuada y por lo tanto, agonista del receptor de GHS. Dichos compuestos pueden imitar los efectos de la grelina y/o GHS en la secreción de GH y por ejemplo la ingesta alimentaria o lipogénesis. Al igual que para los antagonistas, los efectos de los compuestos agonistas pueden estar disociados del efecto secretor de GH. Dichos compuestos pueden incluso antagonizar (oponerse/disminuir) la grelina y/u otro aumento de calcio intracelular estimulado por GHS.

35 Las expresiones "receptor de GHS" o "GHS-R" se pretende que comprendan, para los propósitos de la presente invención, receptores que unen al menos a un peptidil y/o no peptidil GHS conocido y/o grelina. Las expresiones "receptor de GHS" o "GHS-R" también se pretende que comprendan diferentes sitios de unión de GHS en los diferentes tejidos y/u órganos como se ilustra en la presente memoria, que unen al menos un peptidil y/o no peptidil GHS conocido y/o grelina, y que probablemente todavía no se han caracterizado como subtipos de GHS-R.

40 La unión de un peptidil y/o no peptidil GHS conocido y/o grelina, la puede verificar fácilmente el experto en la técnica, basándose en su conocimiento experto, p. ej., mediante ensayos de unión adecuados que solo representan experimentación rutinaria.

45 Dichos receptores de GHS pueden ser estimulados/activados por la grelina (sensibles a grelina) o pueden no ser estimulados/activados por la grelina (no sensibles a grelina), con respecto tanto a la grelina acilada como no acilada, respectivamente. La estimulación/activación de dichos receptores puede producir, pero no tienen que producir obligatoriamente, la producción de GH y/o secreción de GH y/o aumento de niveles plasmáticos de GH.

Preferiblemente, dichos receptores de GHS se seleccionan del grupo que consiste en receptor de GHS de tipo 1, GHS-R 1a, GHS-R 1b, receptor de motilina, receptor de motilina 1a, receptor de neurotensina, receptor de TRH, GPR38 (FM1), GPR39 (FM2), FM3, sitio de unión de GHS, subtipo GHS-R, GHS-R cardiaco, GHS-R mamario".

50 Más preferiblemente, dichos receptores de GHS se seleccionan del grupo que consiste en "receptor de GHS de tipo 1, GHS-R 1a, GHS-R 1b" y lo más preferiblemente son GHS-R 1a.

Como se discute en la presente memoria, los receptores de GHS (incluyendo los sitios de unión de GHS y subtipos de GHS-R) se sabe que están concentrados en la zona hipotálamo-hipofisaria, pero parece que también están distribuidos en otros tejidos centrales y periféricos. Además, también son expresados en diferentes tejidos

tumorales, incluso en tejidos tumorales de órganos que no expresan estos receptores en condiciones fisiológicas.

Para los propósitos de la presente invención, todos estos órganos y/o tejidos que expresan el receptor de GHS (incluyendo los sitios de unión de GHS y subtipos de GHS-R) se pretende que estén comprendidos por el alcance de la presente invención. La expresión de los receptores de GHS (incluyendo los sitios de unión de GHS y subtipos de GHS-R) en un órgano y/o tejido dado, la puede verificar fácilmente el experto en la técnica basándose en su conocimiento experto, p. ej., por ensayos biológicos moleculares adecuados, tales como ensayos de inmunofluorescencia o inmunoprecipitación, que representan solo experimentación rutinaria.

Preferiblemente, dichos receptores de GHS están localizados en tejidos y/u órganos seleccionados del grupo que consiste en "tejido endocrino, tejido exocrino, tejido periférico, tejido adiposo/graso, cerebro, hipotálamo, tálamo, hipocampo, cuerpo estriado, corteza cerebral, hipófisis, sistema nervioso central, médula espinal, glándula suprarrenal, glándula tiroidea, glándula salival, glándula mamaria, neurona, colon, intestino, estómago, corazón, hígado, páncreas, riñón, bilis, vesícula biliar, vejiga, próstata, bazo, músculo, músculo esquelético, aorta, arteria, vena, célula inmunitaria, leucocito, linfocito, linfocito T, linfocito B, granulocito, monocito, macrófago, célula dendrítica, mastocito, célula NK, neutrófilo, eosinófilo, basófilo, ganglios linfáticos, hueso, médula ósea, amígdala, timo, placenta, testículos, ovario, útero, pulmón, adipocitos, célula tumoral/cancerosa, célula de carcinoma, célula de cáncer de próstata, célula de cáncer de tiroides, célula de cáncer de pulmón, célula de cáncer de mama".

Como se ha ilustrado antes, los compuestos son ligandos de receptores de GHS análogos de grelina. Se pueden administrar a diferentes especies de mamíferos incluyendo seres humanos, para el tratamiento o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas en dichos mamíferos.

Para el propósito de la presente invención, se considera que están comprendidas todas las especies de mamíferos. Preferiblemente dichos mamíferos se seleccionan del grupo que consiste en "seres humanos, animales domésticos, ganado bovino, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, potro, burro, mula, mulo, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata, ratón". Más preferiblemente, dichos mamíferos son seres humanos.

Los compuestos que son ligandos de receptores de GHS análogos de grelina no peptídicos se caracterizan sorprendentemente por una fuerte afinidad de unión a dichos receptores. Dichos compuestos, por ejemplo, preferiblemente pueden presentar un valor de Cl_{50} de menos de 1000 nM para la unión al GHS-R 1a. Más preferiblemente, dichos compuestos presentan un valor de Cl_{50} de menos de 500 nM, incluso más preferiblemente de menos de 300 nM y lo más preferiblemente de menos de 100 nM para la unión al GHS-R 1a.

Debido a su unión al receptor sorprendentemente fuerte, los compuestos se pueden administrar ventajosamente con dosis menores comparados con otros compuestos de unión menos potentes, mientras que todavía consiguen efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, dicha reducción de la dosis puede conducir ventajosamente a menos o incluso a que no haya efectos adversos del medicamento. Además, al alta especificidad de la unión de los compuestos se puede traducir en una disminución de efectos secundarios indeseados por sí solos, independientemente de la dosis aplicada.

Además, los compuestos, siendo de naturaleza no peptídica, son resistentes a la degradación por enzimas del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, ofrecen la ventaja de que se dan por vía oral. Presentan sorprendentemente una estabilidad metabólica mejorada y/o biodisponibilidad mejorada. Por lo tanto, de nuevo se puede lograr una ventajosa reducción de la dosis que puede producir menos o incluso no producir efectos secundarios.

Los compuestos pueden ser antagonistas o agonistas de receptores de GHS como se ilustra y define en la presente memoria.

Los antagonistas de receptores de GHS de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, para la inhibición de los receptores de GHS estimulados por grelina y/u otros GHS, disminuyendo y/o bloqueando así la producción y/o secreción de GH y/o los niveles plasmáticos de GH. Además, dichos antagonistas de receptores de GHS se pueden usar también para inhibir o prevenir efectos fisiológicos o fisiopatológicos de la grelina que no están relacionados con la producción de GH y/o secreción de GH.

Por lo tanto, los antagonistas de receptores de GHS de la presente invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de diferentes afecciones fisiológicas y fisiopatológicas como se describen en la presente memoria, en particular la regulación del equilibrio energético a corto, medio y/o largo plazo, regulación (estimulación y/o inhibición) de la ingesta alimentaria a corto, medio y/o largo plazo, el tratamiento de la adipogénesis, adiposidad y/u obesidad; aumento y/o reducción de peso corporal y el tratamiento de la proliferación de células tumorales.

En cambio, los agonistas de receptores de GHS de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, para la activación de receptores de GHS y estimulación/aumento de producción de GH y/o secreción de GH y así tendrían efectos o usos similares a la propia hormona del crecimiento, grelina y/o GHS conocidos.

Por lo tanto, los agonistas de receptores de GHS de la presente invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de diferentes afecciones fisiológicas y fisiopatológicas como se describen en la presente memoria, en particular para el retardo del crecimiento, caquexia, inflamación, efectos inflamatorios, íleo postoperatorio gástrico, íleo postoperatorio y/o gastrectomía (terapia sustitutiva de grelina).

- 5 Para los propósitos de la presente invención, se pretende que estén comprendidas todas las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas que se sabe que son mediadas por receptores de GHS.

Preferiblemente, estas afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas se seleccionan del grupo que consiste en "síndrome de fatiga aguda y pérdida de masa muscular después de intervención quirúrgica programada, adipogénesis, adiposidad, deterioro de la función del timo relacionado con la edad, deterioro funcional relacionado con la edad ("ARFD") en ancianos, trastorno de envejecimiento en animales de compañía, enfermedad de Alzheimer, anorexia (p. ej., asociada con caquexia o envejecimiento); ansiedad, presión sanguínea (disminución), aumento/reducción del peso corporal, reparación de fracturas óseas (aceleración), estimulación de la remodelación ósea, caquexia y reducción de pérdida de proteínas debido a enfermedades crónicas tales como cáncer o SIDA, disfunciones cardíacas (p. ej., asociadas con enfermedad valvular, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva), cardiomiopatía, estimulación de crecimiento de cartílago, trastornos catabólicos en relación con disfunción pulmonar y dependencia de respirador, efectos secundarios catabólicos de glucocorticoides, estado catabólico de envejecimiento, trastornos del sistema nervioso central (en combinación con antidepresivos), diálisis crónica, síndrome de fatiga crónica (SFC), mejora de la función cognitiva (p. ej., en la demencia, enfermedad de Alzheimer), fracturas complicadas (p. ej., distracción osteogénica), complicaciones asociadas con trasplante, insuficiencia cardíaca congestiva (sola/en combinación con antagonistas del factor de liberación de corticotropina), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, síndrome de Cushing, demencia, depresiones, regulación del balance energético a corto, medio y/o largo plazo, regulación de la ingesta alimentaria (estimulación y/o inhibición) a corto, medio y/o largo plazo, fragilidad (p. ej., en personas ancianas), gastrectomía (terapia sustitutiva de grelina), íleo postoperatorio gástrico, mejora del control glucémico, estimulación de liberación de la hormona del crecimiento en ancianos, sustitución de la hormona del crecimiento en pacientes estresados, promoción del crecimiento en el ganado, retraso del crecimiento asociado con el síndrome de Prader-Willi y síndrome de Turner, retraso de crecimiento en relación con la enfermedad de Crohn, retraso de crecimiento, mantenimiento del crecimiento de pelo/uñas, fracturas de cadera, hambre, hipercortisolismo, hiperinsulinemia incluyendo nesidioblastosis, hipotermia, deficiencia inmunitaria en individuos con una relación de células T4/T8 deprimida, mejora de la respuesta inmunitaria a la vacunación, estimulación del sistema inmunitario en animales de compañía, estimulación del sistema inmunitario, inmunosupresión en pacientes inmunodeprimidos, inflamación o efectos inflamatorios, enfermedad inflamatoria del intestino, resistencia a la insulina cardíaca, resistencia a la insulina en pacientes diabéticos de tipo 2, resistencia a la insulina incluyendo DMNDI, diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, retraso de crecimiento intrauterino, síndrome del intestino irritable, lipodistrofia (p. ej., inducida por VIH), mantenimiento de homeostasia metabólica, aumento de producción de leche en ganado, aumento de masa/fuerza muscular, mejora de la movilidad muscular, mejora de la fuerza muscular, mantenimiento de la fuerza/función muscular en personas ancianas, atrofia muscular, deterioro musculoesquelético (p. ej. en ancianos), síndrome de Noonan, obesidad y retraso de crecimiento asociado con la obesidad, estimulación de osteoblastos, osteocondrodisplasia, osteoporosis, inducción de ovulación (tratamiento adyuvante), estatura baja fisiológica incluyendo deficiencia de hormona del crecimiento en niños, íleo postoperatorio, atenuación de la respuesta catabólica de proteína después de cirugía/traumatismo mayor, potenciación de la actividad de la proteína quinasa B, privación psicosocial, disfunción pulmonar y dependencia de respirador, mejora de la función pulmonar, inducción de liberación de la hormona del crecimiento pulsátil, recuperación de pacientes quemados y reducción de hospitalización de pacientes quemados (aceleración), insuficiencia renal o insuficiencia que resulta del retraso de crecimiento, mantenimiento de la homeostasia renal en ancianos débiles, sarcopenia, esquizofrenia, mantenimiento de la función sensorial (p. ej. oído, vista, olfato y gusto), síndrome del intestino corto, estatura baja asociada con enfermedad crónica, displasia esquelética, mantenimiento del espesor de la piel, trastornos de sueño, mejora de la calidad del sueño, trombocitopenia, estimulación del desarrollo del timo, reparación o crecimiento de dientes, proliferación de células tumorales, disfunción ventricular o sucesos de reperfusión, deterioro progresivo en relación con el SIDA, deterioro progresivo en relación con la enfermedad hepática crónica, deterioro progresivo en relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), deterioro progresivo en relación con la esclerosis múltiple u otros trastornos neurodegenerativos, deterioro progresivo secundario de fracturas, estimulación del crecimiento de lana en ovejas, cicatrización (aceleración), retraso de cicatrización". Más preferiblemente, estas afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas se seleccionan del grupo que consiste en "retraso del crecimiento, caquexia, regulación del equilibrio energético a corto, medio y/o largo plazo; regulación (estimulación y/o inhibición) de la ingesta alimentaria a corto, medio y/o largo plazo; adipogénesis, adiposidad y/u obesidad; aumento y/o reducción de peso corporal; diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, proliferación de células tumorales; inflamación, efectos inflamatorios, íleo postoperatorio gástrico, íleo postoperatorio y/o gastrectomía (terapia sustitutiva de grelina)".

60 En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos se pueden usar en combinación con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

Dicha sustancia farmacológicamente activa adicional pueden ser otros compuestos de la presente invención y/u otros "agentes terapéuticos adecuados" útiles en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas mencionadas antes. La sustancia farmacológicamente activa adicional puede ser un antagonista de receptores de GHS y/o un agonista de receptores de GHS dependiendo del propósito del uso combinado. La selección y combinación de la o las sustancias farmacológicamente activas adicionales la puede llevar a cabo fácilmente un experto en la materia basándose en su conocimiento experto y dependiendo del propósito del uso combinado y las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas a las que van dirigidas.

En una realización preferida, los compuestos se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas mencionadas antes en forma de un medicamento, donde dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En otra realización preferida, los compuestos se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas mencionadas antes en forma de un medicamento, donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después de tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

Los "agentes terapéuticos adecuados" mencionados antes incluyen: "GHS, agentes antidiabéticos; agentes antiosteoporosis; agentes antiobesidad; agentes antiinflamatorios; agentes ansiolíticos; antidepresivos; agentes antihipertensivos; agentes antiplaquetas; agentes anti-trombóticos y trombolíticos; glucósidos cardiacos; agentes reductores de colesterol/lípidos; antagonistas del receptor de mineralocorticoides; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de proteína tirosina quinasa; miméticos de tiroides (incluyendo antagonistas de receptores de tiroides); agentes anabólicos; terapias para VIH o SIDA; terapias útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos; terapias útiles en el tratamiento de trastornos del sueño; agentes antiproliferativos; agentes antitumorales; agentes para la enfermedad de reflujo gastroesofágico y antiúlceras; agonistas del receptor de progestina ("PRA"); estrógeno; testosterona; un modulador de receptores de estrógenos selectivo; un modulador de receptores de andrógenos selectivo, hormona paratiroidea; y/o bisfosfonato", y preferiblemente, un "agente terapéutico adecuado" se selecciona del grupo que consiste en estos agentes.

Los ejemplos de GHS adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen GHRP-6, GHRP-1 como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.411.890; y publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111, y B-HT920 o factor de liberación de la hormona del crecimiento y sus análogos u hormona del crecimiento y sus análogos o somatomedinas incluyendo IGF-1 y IGF-2 así como GHS descritos en el documento WO 01/96300.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen biguanidas (p. ej. metformina), inhibidores de glucosidasa (p. ej. acarbose), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina y sensibilizadores de insulina), meglitinidas (p. ej. repaglinida), sulfonilureas (p. ej., glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (p. ej., glucovance), tiazolidinadionas (p. ej. troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de de la proteína de unión de ácidos grasos (aP2) tal como los descritos en la patente de EE.UU. 6.548.529, péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), e inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DP4).

Los ejemplos de agentes antiosteoporosis adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato, risedronato, raloxifeno, calcitonina, agonistas de receptores de progestina no esteroideos, agonistas del ligando de RANK, antagonistas del receptor sensible al calcio, inhibidores de TRAP, moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERM), estrógenos e inhibidores de AP-1.

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas del receptor de endocanabinoide, p. ej., antagonistas del receptor CB1 tales como as rimonabant (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-1H-pirazol-3-carboxamida, monohidrocloreuro; número de registro CAS: 158681-13-1; SR-141716A; patente de EE.UU. 5.624.941), inhibidores de aP2 tales como los descritos en la patente de EE.UU. 6.548.529, antagonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR delta y orlistat.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen prednisona, dexametasona, Enbrel, inhibidores de ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2 tales como AINE, aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, Naproxeno, Celebrex, Vioxx), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig, antagonistas del ligando CD40, antagonistas de integrina, antagonistas de integrina alfa4 beta7, inhibidores de la adhesión celular, antagonistas de interferón gamma, ICAM-1, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., infliximab, OR1384), inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (p. ej., priliximab), inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38, inhibidores de proteína tirosina quinasa (PTK), inhibidores de IKK, y terapias para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (p. ej., zelmec y agentes de apertura de Maxi-K tales como los descritos en la patente de EE.UU. n° 6.184.231).

Los ejemplos de agentes ansiolíticos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diazepam, lorazepam, buspirone, oxazepam y pamoato de hidroxizina.

Los ejemplos de antidepresivos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen citalopram, fluoxetina, nefazodona, sertralina y paroxetina.

- 5 Los ejemplos de agentes hipertensivos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio (tipo L y tipo T; p. ej. diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (p. ej., clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemina, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona),
 10 inhibidores de renina, inhibidores de ACE (p. ej., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (p. ej., losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor ET (p. ej., sitaxsentán, atrsentán y compuestos descritos en las patentes de EE.UU. 5.612.359 y 6.043.265, antagonista doble de ET/All (p. ej., compuestos descritos en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (p. ej.,
 15 omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

Los ejemplos de agentes antiplaquetas adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores de GPIIb/IIIa (p. ej., abciximab, eptifibatida, tirofiban), antagonistas de P2Y12 (p. ej., clopidogrel, ticlopidina, CS-747), antagonistas del receptor de tromboxano (p. ej., ifetrobán), aspirina, inhibidores de PDE-III (p. ej., dipiridamol) con o sin aspirina.

- 20 Los ejemplos de glucósidos cardiacos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabaína.

Los agentes reductores de colesterol/lípidos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la HMGCoA reductasa [p. ej., pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina o nisvastatina o nisbastatina)] y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina o atavastatina o visastatina), inhibidores de la síntesis de escualeno, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, inhibidores de lipooxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol e inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (p. ej., CP-529414).

- 30 Los ejemplos de antagonistas del receptor mineralocorticoide adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espironolactona y eplerinona.

Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de PDE III tales como cilostazol, e inhibidores de PDE IV tales como sildenafil.

- 35 Los ejemplos de miméticos de tiroides adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen tirotropina, poliotiroide, KB-130015 y dronedarona.

Los ejemplos de agentes anabólicos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen testosterona y SARM.

- 40 Los ejemplos de terapias adecuadas para el VIH o SIDA para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen sulfato de indinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir, combinaciones de ritonavir/lopinavir, lamivudina, zidovudina, combinaciones de lamivudina/zidovudina, zalcitabina, didanosina, stavudina y acetato de megestrol.

- 45 Los ejemplos de terapias adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y trastornos cognitivos para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen donepezilo, tacrina, revastigmina, 5HT6, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la beta-secretasa, bloqueadores de canales SK, bloqueadores de Maxi-K y bloqueadores de KCNQ.

Los ejemplos de terapias adecuadas para el tratamiento de trastornos del sueño para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen análogos de melatonina, antagonistas del receptor de melatonina, agonistas de ML1B y antagonistas del receptor de GABA/NMDA.

- 50 Los ejemplos de agentes antiproliferativos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ciclosporina A, taxol, FK 506 y adriamicina.

Los ejemplos de agentes antitumorales adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen taxol, adriamicina, epotilonas, cisplatino y carboplatino.

Los ejemplos de un modulador del receptor de estrógenos selectivo adecuado para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen tamoxifeno y raloxifeno.

5 Los ejemplos de un modulador del receptor de andrógenos selectivo adecuado para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en Edwards, J. P. et al., *Bio. Med. Chem. Let.*, 9, 1003-1008 (1999) y Hamann, L. G. et al., *J. Med. Chem.*, 12, 210-212 (1999).

Los ejemplos de un bisfosfonato adecuado para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen MK-217 (alendronato).

10 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o determinado de otra forma por un experto en la técnica.

15 En una realización preferida, los compuestos se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas mencionadas antes, en forma de un medicamento, donde dicho medicamento comprende como sustancia farmacológicamente activa adicional un antagonista de receptores endocannabinoides, preferiblemente un antagonista del receptor CB1, lo más preferiblemente rimonabant (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-1H-pirazol-3-carboxamida, monohidrocloruro; número de registro CAS: 158681-13-1; SR-141716A; patente de EE.UU. 5.624.941) y el compuesto es un antagonista de GHS-R.

20 En otra realización preferida, los compuestos se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas mencionadas antes, en forma de un medicamento, donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional, donde dicha sustancia farmacológicamente activa adicional es un antagonista de receptores endocannabinoides, preferiblemente un antagonista del receptor CB1, lo más preferiblemente rimonabant (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-1H-pirazol-3-carboxamida, monohidrocloruro; número de registro CAS: 158681-13-1; SR-141716A; patente de EE.UU. 5.624.941) y el compuesto es un antagonista de GHS-R.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de una forma conocida. La vía de administración puede ser, por lo tanto, cualquier ruta que transporte eficazmente el compuesto activo al sitio de acción deseado o adecuado, por ejemplo por vía oral o no oral, en particular por vía típica, transdérmica, pulmonar, rectal, intravaginal, nasal o parenteral o por implante. Se prefiere la administración oral.

30 Los compuestos se convierten en una forma que se puede administrar, y se mezclan, cuando es adecuado, con vehículos o diluyentes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes y vehículos adecuados se describen por ejemplo en *Ullman's Encyclopedia of Technical Chemistry*, Vol. 4, (1953), 1 -39; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 52 (1963), 918 et seq.; H. v. Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe fur Pharmazie and angrenzende Gebiete"; *Pharm. Ind.* 2, 1961, 72 et seq.; Dr. H. P. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete", Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971.

35 La administración oral puede tener lugar, por ejemplo, en forma sólida como comprimido, cápsula de gel, comprimido recubierto, granulación o polvo, pero también en forma de una disolución para beber. Los compuestos para administración oral se pueden combinar con excipientes y vehículos fisiológicamente tolerados, conocidos y usados habitualmente, tales como, por ejemplo, goma arábiga, talco, almidón, azúcares tales como, por ejemplo, manitol, metilcelulosa, lactosa, gelatina, agentes tensioactivos, estearato magnésico, ciclodextrinas, vehículos, acuosos y no acuosos, diluyentes, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, conservantes y agentes de sabor (p. ej., aceites esenciales). Los compuestos también se pueden dispersar en una composición de micropartículas, p. ej., nanopartículas.

45 La administración no oral puede tener lugar, por ejemplo por inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular de disoluciones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o aceitosas, mediante implantes o con pomadas, cremas o supositorios. Cuando sea adecuado también es posible la administración como forma de liberación sostenida. Los implantes pueden comprender materiales inertes, p. ej., polímeros biodegradables o siliconas sintéticas tales como, por ejemplo, caucho de silicona. La administración intravaginal es posible, por ejemplo, mediante anillos vaginales. La administración intrauterina es posible, por ejemplo, mediante diafragmas u otros dispositivos intrauterinos adecuados. Se proporciona adicionalmente la administración transdérmica, en particular mediante una formulación adecuada para este propósito y/o medios adecuados tales como, por ejemplo, parches.

50 La dosificación puede variar dentro de un intervalo amplio dependiendo del tipo y/o gravedad de la afección fisiológica y/o fisiopatológica, el modo de administración, la edad, el género, peso corporal y sensibilidad del sujeto que se va a tratar. Está dentro de la capacidad de un experto en la materia determinar una "cantidad farmacológicamente eficaz" de un compuesto y/o sustancia farmacológicamente activa adicional. La administración puede tener lugar en una sola dosis o una pluralidad de dosificaciones separadas.

Una dosis unitaria adecuada es, por ejemplo, de 0,001 mg a 100 mg del principio activo, es decir, al menos un compuesto y, cuando se adecuado, al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional, por kg de peso corporal del paciente.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de triazol seleccionado del grupo que consiste en: compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 y/o compuesto 88.

10 En un aspecto adicional, dicha composición farmacéutica puede comprender adicionalmente al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable y/o puede comprender al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En una realización preferida, dicha sustancia farmacológicamente activa adicional es un antagonista de receptores endocannabinoides, preferiblemente un antagonista del receptor CB1, lo más preferiblemente rimonabant (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-1H-pirazol-3-carboxamida, monohidrocloruro).

15 En relación con las composiciones farmacéuticas de la invención, al menos uno de los compuestos de triazol listados antes está presente en una cantidad farmacológicamente eficaz, preferiblemente en una dosis unitaria, p. ej., la dosis unitaria mencionada antes, específica y preferiblemente en una forma de administración que hace posible la administración oral. Además, se puede hacer referencia a lo dicho ya en relación con los posibles usos y administraciones de los compuestos.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto como se ha ilustrado antes, o al menos una composición farmacéutica de la invención como se ha ilustrado antes.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto como se ha ilustrado antes o al menos una composición farmacéutica de la invención como se ha ilustrado antes, para usar en la profilaxis o el tratamiento de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas, seleccionado del grupo que
 25 consiste en "síndrome de fatiga aguda y pérdida de masa muscular después de intervención quirúrgica programada, adipogénesis, adiposidad, deterioro de la función del timo relacionado con la edad, deterioro funcional relacionado con la edad ("ARFD") en las personas mayores, trastorno de envejecimiento en animales de compañía, enfermedad de Alzheimer, anorexia (p. ej., asociada con caquexia o envejecimiento); ansiedad, presión sanguínea (disminución), aumento/reducción del peso corporal, reparación de fracturas óseas (aceleración), estimulación de la remodelación ósea, caquexia y reducción de pérdida de proteínas debido a enfermedades crónicas tales como cáncer o SIDA, disfunciones cardíacas (p. ej., asociadas con enfermedad valvular, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva), cardiomiopatía, estimulación de crecimiento de cartílago, trastornos catabólicos en relación con disfunción pulmonar y dependencia de respirador, efectos secundarios catabólicos de glucocorticoides, estado catabólico de envejecimiento, trastornos del sistema nervioso central (en combinación con antidepresivos), diálisis crónica, síndrome de fatiga crónica (SFC), mejora de la función cognitiva (p. ej., en la demencia, enfermedad de Alzheimer), fracturas complicadas (p. ej., distracción osteogénica), complicaciones asociadas con trasplante, insuficiencia cardíaca congestiva (sola/en combinación con antagonistas del factor de liberación de corticotropina), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, síndrome de Cushing, demencia, depresiones, regulación del balance energético a corto, medio y/o largo plazo, regulación de la ingesta alimentaria (estimulación y/o inhibición) a corto, medio y/o largo plazo, fragilidad (p. ej., en personas ancianas), gastrectomía (terapia sustitutiva de grelina), íleo postoperatorio gástrico, mejora del control glucémico, estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento en ancianos, sustitución de la hormona del crecimiento en pacientes estresados, promoción del crecimiento en el ganado, retraso del crecimiento asociado con el síndrome de Prader-Willi y síndrome de Turner, retraso de crecimiento en relación con la enfermedad de Crohn, retraso de crecimiento, mantenimiento del crecimiento de pelo/uñas, fracturas de cadera, hambre, hipercortisolismo, hiperinsulinemia incluyendo nesidioblastosis, hipotermia, deficiencia inmunitaria en individuos con una relación de células T4/T8 deprimida, mejora de la respuesta inmunitaria a la vacunación, estimulación del sistema inmunitario en animales de compañía, estimulación del sistema inmunitario, inmunosupresión en pacientes inmunodeprimidos, inflamación o efectos inflamatorios, enfermedad inflamatoria del intestino, resistencia a la insulina cardíaca, resistencia a la insulina en pacientes diabéticos de tipo 2, resistencia a la insulina incluyendo DMNDI, diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, retraso de crecimiento intrauterino, síndrome del intestino irritable, lipodistrofia (p. ej., inducida por VIH), mantenimiento de hemostasia metabólica, aumento de producción de leche en ganado, aumento de masa/fuerza muscular, mejora de la movilidad muscular, mejora de la fuerza muscular, mantenimiento de la fuerza/función muscular en personas ancianas, atrofia muscular, deterioro musculoesquelético (p. ej. en ancianos), síndrome de Noonan, obesidad y retraso de crecimiento asociado con la obesidad, estimulación de osteoblastos, osteocondrodisplasia, osteoporosis, inducción de ovulación (tratamiento adyuvante), estatura baja fisiológica incluyendo deficiencia de hormona del crecimiento en niños, íleo postoperatorio, atenuación de la respuesta catabólica de proteína después de cirugía/traumatismo mayor, potenciación de la actividad de la proteína quinasa B,
 55

5 privación psicosocial, disfunción pulmonar y dependencia de respirador, mejora de la función pulmonar, inducción de liberación de la hormona del crecimiento pulsátil, recuperación de pacientes quemados y reducción de hospitalización de pacientes quemados (aceleración), insuficiencia renal o insuficiencia que resulta del retraso de crecimiento, mantenimiento de la homeostasia renal en ancianos débiles, sarcopenia, esquizofrenia, mantenimiento de la función sensorial (p. ej. oído, vista, olfato y gusto), síndrome del intestino corto, estatura baja asociada con enfermedad crónica, displasia esquelética, mantenimiento del espesor de la piel, trastornos de sueño, mejora de la calidad del sueño, trombocitopenia, estimulación del desarrollo del timo, reparación o crecimiento de dientes, proliferación de células tumorales, disfunción ventricular o sucesos de reperfusión, deterioro progresivo en relación con el SIDA, deterioro progresivo en relación con la enfermedad hepática crónica, deterioro progresivo en relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), deterioro progresivo en relación con la esclerosis múltiple u otros trastornos neurodegenerativos, deterioro progresivo secundario de fracturas, estimulación del crecimiento de lana en ovejas, cicatrización (aceleración) y/o retraso de cicatrización".

15 En una realización preferida, las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas se seleccionan del grupo que consiste en "retraso del crecimiento, caquexia, regulación del equilibrio energético a corto, medio y/o largo plazo; regulación (estimulación y/o inhibición) de la ingesta alimentaria a corto, medio y/o largo plazo; adipogénesis, adiposidad y/u obesidad; aumento y/o reducción de peso corporal; diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, proliferación de células tumorales; inflamación, efectos inflamatorios, íleo postoperatorio gástrico, íleo postoperatorio y/o gastrectomía (terapia sustitutiva de grelina)".

20 Los compuestos se han nombrado a partir de la fórmula representada usando el software de Chem Draw Ultra 8 (CambridgeSoft Corporation, Cambridge, EE.UU.).

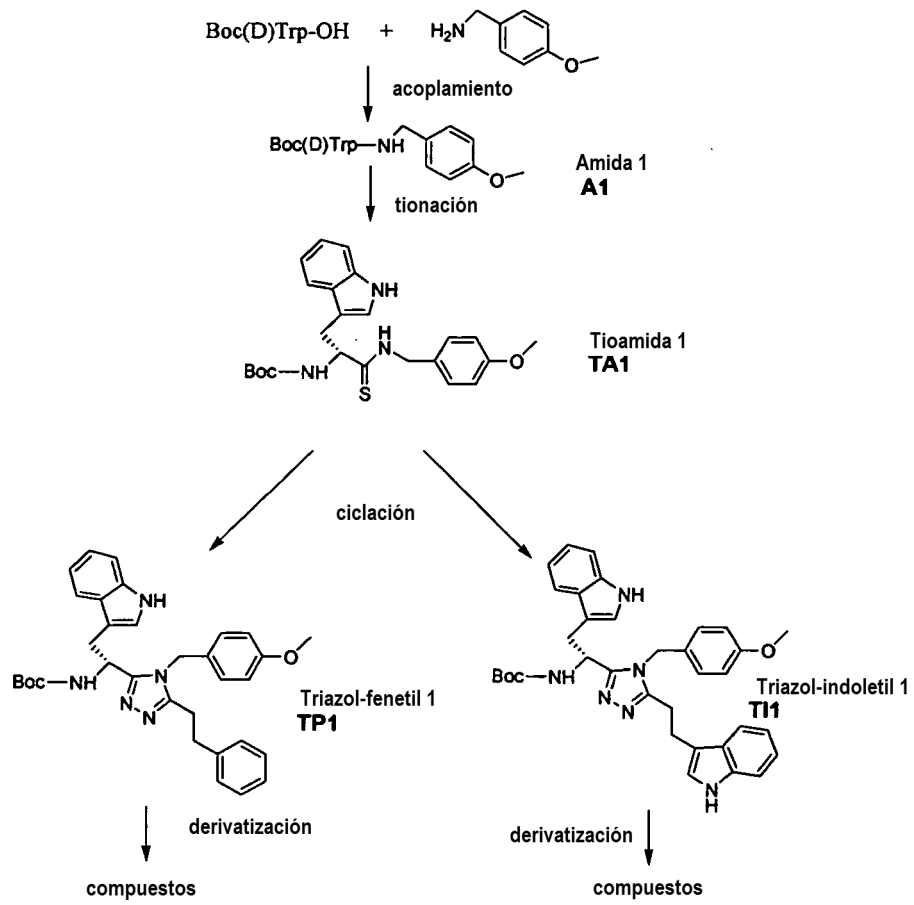
El contenido de todas las referencias citadas se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad. La invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos, sin estar, no obstante, restringida a los mismos.

Ejemplos

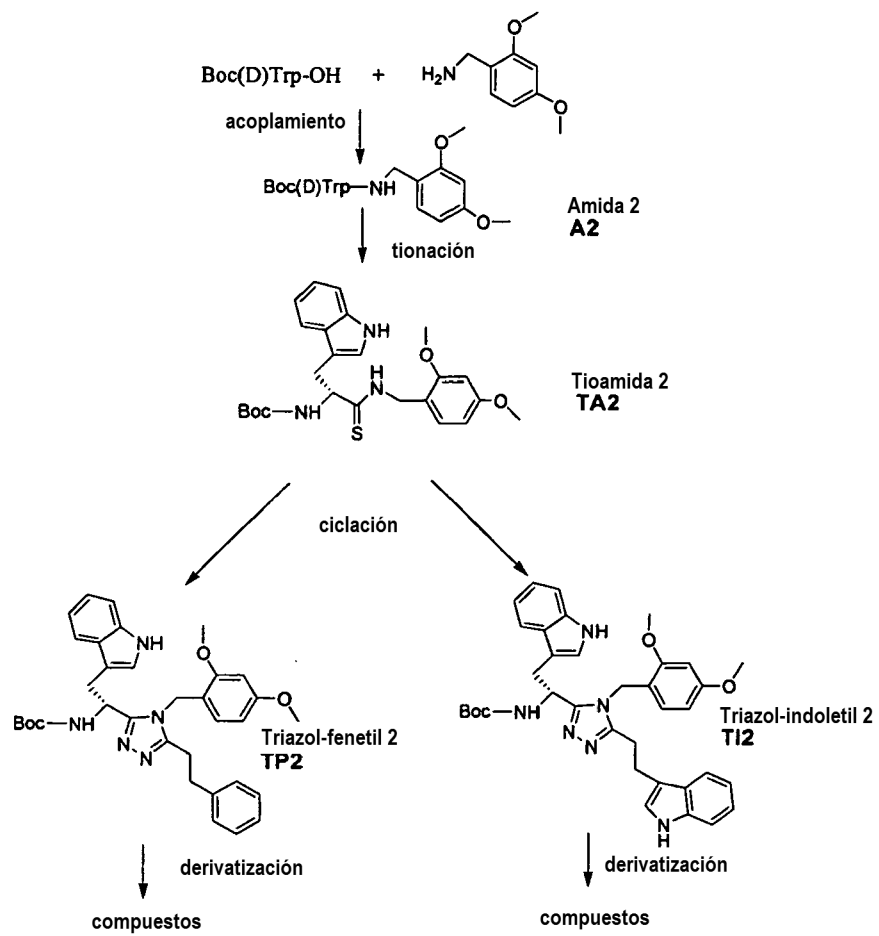
25 1) Síntesis y caracterización fisicoquímica de compuestos seleccionados

Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis:

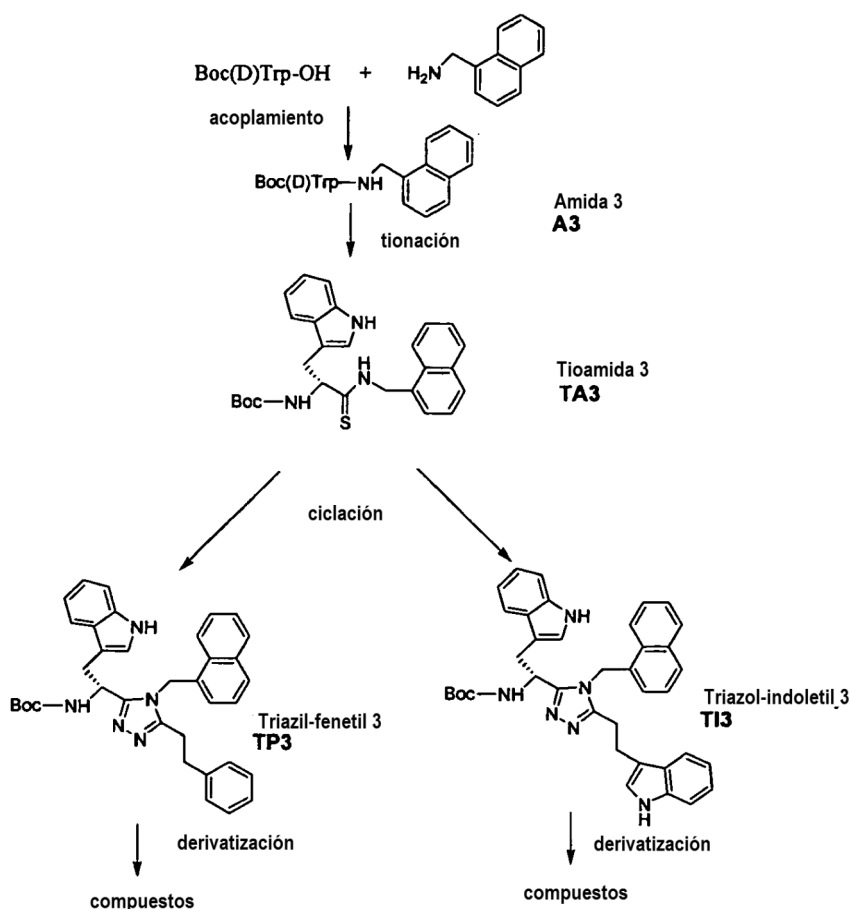
Síntesis de 1,2,4-triazoles sustituidos con monometoxibencilo en la posición 4.



Síntesis de 1,2,4-triazoles sustituidos con 2,4-dimetoxibencilo en la posición 4.



Síntesis de 1,2,4-triazoles sustituidos con 1-naftilmetilo en la posición 4.



Procedimiento general para la preparación de hidrazida. Cuando las hidrazidas no estaban disponibles en el comercio, se sintetizaron en dos etapas a través de los correspondientes ésteres como se describe a continuación.



- 5 Preparación del éster. Se disolvió 1,0 equivalente de ácido carboxílico en acetonitrilo (0,5 mol/l). Después se añadieron gota a gota 1,2 equivalentes de DBU y 5,0 equivalentes de yoduro de metilo consecutivamente con agitación. Después de 8 h calentando a reflujo, el disolvente se separó a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con disolución acuosa de hidrogenosulfato potásico (1 M), disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se separó a vacío para dar el correspondiente éster, en forma de un aceite incoloro.

3-Fenilpropanoato de metilo, 3,7 g (84%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,58 (t, 2H, J = 7 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-fenilo}$), 2,84 (t, 2H, J = 7 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-fenilo}$), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 7,21 (m, 5H, CH fenilo).

- 15 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 30,7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-fenil}$), 35,3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-fenil}$), 51,5 (OCH₃), 126,4 (C₄ fenilo), 128,5 (C₂ y C₆ fenilo), 128,7 (C₃ y C₅ fenilo), 140,9 (C₁ fenilo), 173,0 (CO éster).

MS (ES), *m/z*: 165,0 [M + H]⁺.

3-(1H-Indol-3-il)propanoato de metilo, 4,0 g (94%).

- 20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,64 (t, 2H, J = 8 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 2,94 (t, 2H, J = 8 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 6,95 (t, 1H, J = 7 Hz, H₅ indol), 7,04 (t, 1H, J = 7 Hz, H₆ indol), 7,08 (s, 1H, H₂ indol), 7,32 (d, 1H, J = 8 Hz, H₄ indol), 7,48 (d, 1H, J = 8 Hz, H₇ indol), 10,78 (s ancho, 1H, NH indol).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 20,7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 34,7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 51,2 (OCH₃), 111,8 (C₇ indol), 113,5 (C₃ indol), 118,5 (C₄ y C₅ indol), 121,3 (C₆ indol), 122,7 (C₂ indol), 127,3 (C₉ indol), 136,6 (C₈ indol), 173,5 (CO éster),

MS (ES), *m/z*: 204,1 [M + H]⁺.

4-(1*H*-Indol-3-il)butanoato de metilo. 0,69 g (52%).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,87 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,32 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,67 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 6,94 (t, 1H, J = 7 Hz, H₅ indol), 7,03 (t, 1H, J = 7 Hz, H₆ indol), 7,07 (d, 1H, J = 2 Hz, H₂ indol), 7,31 (d, 1H, J = 8 Hz, H₄ indol), 7,47 (d, 1H, J = 8 Hz, H₇ indol), 10,74 (s, 1H, NH indol).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 24,4 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 25,7 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 33,4 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 51,5 (OCH₃), 111,7 (C₇ indol), 114,1 (C₃ indol), 118,5 (C₄ indol), 118,6 (C₅ indol), 121,2 (C₆ indol), 122,7 (C₂ indol), 127,5 (C₉ indol), 136,5 (C₈ indol), 173,8 (CO éster).

10 MS (ES), *m/z*: 218,1 [M + H]⁺.

Preparación de hidrazida. Se disolvieron 1,0 equivalente del éster correspondiente y 10,0 equivalentes de hidrazina monohidrato en etanol (0,3 mol/l). La mezcla se agitó durante la noche calentando a reflujo. Después se separó el disolvente a vacío, el residuo se lavó con éter dietílico frío y se secó a vacío para dar la correspondiente hidrazida en forma de un polvo blanco.

15 3-Fenilpropanohidrazida. 3,3 g (91%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,28 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₂-fenilo), 2,77 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₂-fenilo), 3,69 (s ancho, 2H, NH₂), 7,11-7,26 (m, 5H, CH aromático), 8,94 (s ancho, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 31,4 (CH₂-CH₂-fenilo), 35,5 (CH₂-CH₂-fenilo), 126,3 (C₄ fenilo), 128,6 (C₂ y C₆ fenilo), 128,7 (C₃ y C₅ fenilo), 140,1 (C₁, fenilo), 173,1 (CO).

20 MS (ES), *m/z*: 165,1 [M + H]⁺.

3-(1*H*-Indol-3-il)propanohidrazida. 3,1 g (76%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41 (m, 2H, CH₂-CH₂-indol), 2,90 (m, 2H, CH₂-CH₂-indol), 5,72 (s ancho, 2H, NH₂), 6,93 (t, 1H, J = 7 Hz, H₅ indol), 7,02 (t, 1H, J = 8 Hz, H₆ indol), 7,07 (s, 1H, H₂ indol), 7,31 (d, 1H, J = 8 Hz, H₄ indol), 7,48 (d, 1H, J = 8 Hz, H₇ indol), 9,03 (s ancho, 1H, NH hidrazida), 10,79 (s ancho, 1H, NH indol).

25 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 21,4 (CH₂-CH₂-indol), 34,7 (CH₂-CH₂-indol), 111,7 (C₇ indol), 114,1 (C₃ indol), 118,5 (C₄ indol), 118,7 (indol), 121,3 (C₆ indol), 122,5 (C₂ indol), 127,4 (C₉ indol), 136,6 (C₈ indol), 171,9 (CO). MS (ES), *m/z*: 204,1 [M + H]⁺.

4-(1*H*-Indol-3-il)butanohidrazida. 1,0 g (90%).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,83 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,06 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,62 (t, 2H, J = 8 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 4,35 (s ancho, 2H, NH₂), 6,92 (t, 1H, J = 7 Hz, H₅ indol), 7,02 (t, 1H, J = 7 Hz, H₆ indol), 7,06 (s, 1H, H₂ indol), 7,29 (d, 1H, J = 8 Hz, H₄ indol), 7,46 (d, 1H, J = 8 Hz, H₇ indol), 8,93 (s ancho, 1H, NH hidrazida), 10,72 (s, 1H, NH indol).

35 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 24,8 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 26,5 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 33,7 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 111,7 (C₇ indol), 114,5 (C₃ indol), 118,5 (C₄ indol), 118,7 (indol), 121,2 (C₆ indol), 122,6 (C₂ indol), 127,6 (C₉ indol), 136,7 (C₈ indol), 172,0 (CO). MS (ES), *m/z*: 218,1 [M + H]⁺.

40 Procedimiento general para la preparación de tioamida TA. En una disolución de DCM, se añadieron sucesivamente amina (1,0 eq), Boc-D-Trp (1,0 eq), NMM (2,2 eq) y BOP (1,0 eq). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío y se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con disoluciones acuosas de KHSO₄ 1 M, saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar la amida A que se usó sin purificación. A 1,0 eq de la amida A en DMF o THF (10 mmol/ml) se añadió reactivo de Lawesson (5,0 eq). La reacción se calentó a 85°C durante 2 h y después se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con una mezcla de AcOEt/hexano 3/7 como eluyente. La tioamida TA se obtuvo en forma de un polvo blanco (rendimientos entre 35 y 70% para las dos etapas).

45 (R)-1-(4-Metoxibenciltiocarbooil)-2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (TA1). Obtenido a partir de Boc-D-Trp y 4-metoxibencilamina. 4,4 g (83%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, 300 K): δ 1,27 (s, 9H, CH₃ Boc), 2,94 (dd, 1H, J = 9 Hz y 14 Hz, CH₂ βTrp), 3,13 (dd, 1H, J = 5 Hz y 14 Hz, CH₂ βTrp), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 4,62 (m, 3H, CH₂ *p*-metoxibencilo y CH αTrp), 6,76 (s, 4H, CH

ar. *p*-metoxibencilo), 6,94 (m, 2H, H₄ y H₅ Trp), 7,03 (t, 1H, H₆ Trp), 7,16 (s, 1H, H₂ Trp), 7,30 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H₇ Trp), 7,59 (d, 1H, J= 8 Hz, NH Boc), 10,21 (t, 1H, J= 5 Hz, NH tioamida), 10,78 (s, 1H, NH indol Trp).

5 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₆, 300 K): δ 28,5 (CH₃ Boc), 31,3 (C βTrp), 48,2 (CH₂ *p*-metoxibencilo), 55,3 (OCH₃), 62,0 (C αTrp), 78,6 (Cq Boc), 110,4 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 114,0 (C₃ y C₅ *p*-metoxibencilo), 118,6 (C₄ Trp), 118,9 (C₅ Trp), 121,2 (C₆ Trp), 124,3 (C₂ Trp), 127,7 (C₉ Trp), 129,0 (C₁ *p*-metoxibencilo), 129,2 (C₂ y C₆ *p*-metoxibencilo), 136,5 (C₈ Trp), 155,2 (CO Boc), 158,8 (C₄ *p*-metoxibencilo), 204,8 (CS tioamida).

MS (ES), *m/z*: 439,9 [M+H]⁺, 383,9 [M+H-*t*Bu]⁺, 339,9 [M+H-Boc]⁺.

(R)-1-(2,4-Dimetoxibenciltiocarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (TA2). Obtenido a partir de Boc-D-Trp y 2,4-dimetoxibencilamina. 7,42 g, 96%.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, 300 K): δ (ppm) 1,27 (s, 9H, CH₃ Boc), 2,97 (dd, 1H, ³J = 8 Hz y 14 Hz, CH₂ βTrp), 3,30 (dd, 1H, ³J = 4 Hz y 14 Hz, CH₂ βTrp), 3,71 (s, 3H, CH₃O), 3,75 (s, 3H, CH₃O), 4,58 (m, 3H, CH₂-*o,p*-dimetoxibencilo y CH αTrp), 6,37 (dd, 1H, J_o=8 Hz y J_m=2 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxibencilo), 6,53 (d, 1H, J_m=2 Hz, H₃ *o,p*-dimetoxibencilo), 6,86 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H₄ Trp), 6,87 (d, 1H, J_o=8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxibencilo), 6,95 (t, 1H, J_o= 7 Hz, H₅ Trp), 7,03 (t, 1H, J_o=7 Hz, H₆ Trp), 7,11 (s, 1H, H₂ Trp), 7,30 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H₇ Trp), 7,60 (m, 1H, NH Trp), 9,97
15 (t, 1H, J = 6 Hz, NH-tioamida), 10,78 (s, 1H, NH indol Trp).

20 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, 300 K): δ (ppm) 28,5 (CH₃ Boc), 31,3 (CH₂ βTrp), 44,2 (CH₂-*o,p*-dimetoxibencilo), 55,6 (OCH₃), 55,9 (OCH₃), 61,9 (CH αTrp), 78,6 (Cq Boc), 98,7 (C₃ *o,p*-dimetoxibencilo), 104,8 (C₅ *o,p*-dimetoxibencilo), 110,4 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 116,7 (C₁ *o,p*-dimetoxibencilo), 118,6 (C₄ Trp), 118,9 (C₅ Trp), 121,2 (C₆ Trp), 124,4 (C₂ Trp), 127,8 (C₉ Trp), 130,1 (C₆ *o,p*-dimetoxibencilo), 136,5 (C₈ Trp), 155,5 (CO Boc), 158,6 (C₂ *o,p*-dimetoxibencilo), 161,1 (C₄ *o,p*-dimetoxibencilo), 210,4 (CS tioamida).

MS (ES): *m/z* 470,0 [M+H]⁺.

(R)-1-(Naftalen-1-il)metiltiocarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (TA3). Obtenido a partir de Boc-D-Trp y (naftalen-1-il)metanamina. 10,1 g, 73%.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶, 300 K): δ (ppm) 1,29 (9H, s, CH₃ Boc); 3,06 (1H, dd, ³J=14 Hz y 9 Hz, CH₂ β Trp); 3,22 (1H, dd, ³J=14 Hz y 5 Hz, CH₂ β Trp); 4,74 (1H, CH αTrp); 5,20 (2H, m, CH₂ naftilo); 6,85 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₄ Trp); 6,97 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 7,06 (2H, m, H₄ y H₆ Trp); 7,20 (1H, d, J_m=2 Hz, H₂ Trp); 7,33 (1H, d, J_o=6 Hz, H₇ Trp); 7,37 (2H, m, H₂ y H₃ naftilo); 7,50-7,52 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,64 (1H, d, J= 7 Hz, NH amida); 7,84 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ naftilo); 7,91 (1H, d, J_o= 6 Hz, H₈ naftilo); 7,93 (1H, d, J_o= 6 Hz, H₅ naftilo); 10,40 (1H, s ancho, NH-CH₂-naftilo), 10,83 (1H, s, NH indol Trp).

30 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶, 300 K): δ (ppm) 28,5 (CH₃ Boc); 31,4 (CH₂ β Trp); 47,3 (CH₂-naftilo); 62,0 (CH α Trp); 78,6 (C cuaternario Boc); 110,4 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ Trp); 118,6 (C₄ Trp); 119,0 (C₅ Trp); 121,3 (C₆ Trp); 123,8 (C₂ naftilo); 124,4 (C₂Trp); 125,7 (C₈ naftilo); 126,2 (C₃ naftilo); 126,3 (C₆ naftilo); 126,8 (C₇ naftilo); 131,4 (C₉ Trp); 132,5 (C₄ naftilo); 133,7 (C₅ naftilo); 128,9 (C₉ naftilo); 132,5 (C₁ naftilo); 134,7 (C₁₀ naftilo); 136,5 (C₈ Trp); 155,3 (CO Boc); 205,3 (CS tioamida).

35 Procedimiento general para la preparación de triazol. A una disolución de 1,0 eq de tioamida TA en 5 ml de diclorometano (10 mmol/ml) se añadieron 2,0 eq de hidrazida y después 2 eq de benzoato de plata y 3 eq de ácido acético a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se concentró a vacío para dar un aceite negro que se diluyó con una cantidad mínima de diclorometano. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con una mezcla de AcOEt/ MeOH (de 100/0 a 90/10) como eluyente. Los compuestos deseados se
40 obtuvieron en forma de un polvo blanco (rendimientos en el intervalo entre 40-80%).

(R)-1-(4-(4-Metoxibencil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (TP1). Se diluyeron 3,06 g de TA1 (6,95 mmol) y 2,29 g de hidrazida fenilacética (13,9 mmol) en la cantidad mínima de diclorometano. Después se añadieron inmediatamente 3,18 g de benzoato de plata (13,9 mmol) seguido de 1,19 ml de ácido acético (20,55 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La destilación del
45 disolvente a presión reducida dio un aceite negro, que se diluyó en la cantidad mínima de diclorometano. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/MeOH (de 100/0 a 90/10) para dar 2,8 g de triazol en forma de un sólido blanco.

LC/MS = 552,1; Rendimiento: 73%.

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, 300 K): δ 1,21 (s, 9H, CH₃ Boc), 2,79 (m, 2H, CH₂-CH₂-fenilo), 2,88 (m, 2H, CH₂-CH₂-fenilo), 3,33 (m, 2H, CH₂ β Trp), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 5,03 (m, 1H, CH α Trp), 5,17 (s, 2H, CH₂-*p*-metoxifenilo), 6,72 (d, 2H, J_o= 8 Hz, H₃ y H₅ *p*-metoxifenilo), 6,81 (d, 2H, J_o= 8 Hz, H₂ y H₆ *p*-metoxifenilo), 6,88 (t, 1H, J_o= 8 Hz, H₅ Trp), 7,02 (t, 1H, J_o=8 Hz, H₆ Trp), 7,04 (m, 2H, H₂ y H₆ fenilo), 7,06 (s, 1H, H₂ Trp), 7,16 (d, 1H, J_o= 7 Hz, H₄ Trp), 7,19-

7,32 (m, 4H, H₇ Trp, H₃, H₄ y H₅ fenilo), 7,73 (d, 1H, J= 8 Hz, NH Boc), 10,84 (s, 1H, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₆, 300 K): δ 26,2 (CH₂-CH₂-fenilo), 28,4 (CH₃ Boc), 28,7 (C β Trp), 32,0 (CH₂-CH₂-fenilo), 46,3 (CH₂-*p*-metoxifenilo), 46,8 (C α Trp), 55,5 (OCH₃), 79,0 (Cq Boc), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 114,5 (C₃ y C₅ *p*-metoxifenilo), 118,4 (C₄ Trp), 118,8 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,5 (C₂ Trp), 126,7 (C₄ fenilo, C₉ Trp), 127,4 (C₁ *p*-metoxifenilo), 128,2 (C₂ y C₆ *p*-metoxifenilo), 128,8 (C₂, C₃, C₅ y C₆ fenilo), 136,4 (C₈ Trp), 140,1 (C₁ fenilo), 154,9 (CO Boc), 155,6 (Cq triazol), 156,0 (Cq triazol), 159,3 (C₄ *p*-metoxifenilo).

MS (ES), *m/z*: 552,1 [M+H]⁺.

(R)-1-(5-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (TI1). Obtenido a partir de TA1 y 3-(1*H*-indol-3-il)propanohidrazida. 1,4 g (62%).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, 300 K): δ 1,20 (s, 9H, CH₃ Boc), 2,93 (m, 4H, CH₂-CH₂-indol), 3,32 (m, 2H, CH₂ β Trp), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 5,02 (m, 1H, CH α Trp), 5,18 (m, 2H, CH₂-*p*-metoxifenilo), 6,71 (d, 2H, J_o= 8 Hz, H₃ y H₅ *p*-metoxifenilo), 6,81 (d, 2H, J_o= 8 Hz, H₂ y H₆ *p*-metoxifenilo), 6,90 (t, 3H, J_o= 7 Hz, H₅ y H₆ Trp, H₅ indol), 7,00-7,07 (m, 4H, H₂ y H₆ indol, H₂ y H₄ Trp), 7,26-7,32 (m, 3H, H₄ y H₇ indol, H₇ Trp), 7,72 (d, 1H, J= 8 Hz, NH Boc), 10,80 (s, 1H, NH indol), 10,83 (s, 1H, NH indol Trp).

15 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₆, 300 K): δ 22,1 (CH₂-CH₂-indol), 25,7 (CH₂-CH₂-indol), 27,5 (CH₃ Boc), 27,7 (C β Trp), 46,5 (CH₂-*p*-metoxifenilo), 46,9 (C α Trp), 55,5 (OCH₃), 79,0 (Cq Boc), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp y C₇ indol), 112,6 (C₃ indol), 114,3 (C₃ y C₅ *p*-metoxifenilo), 118,1 (C₄ Trp y C₄ indol), 119,1 (C₅ Trp y C₅ indol), 121,5 (C₆ Trp y C₆ indol), 123,1 (C₂ indol), 124,5 (C₂ Trp), 126,6 (C₉ indol), 127,0 (C₉ Trp), 127,4 (C₁ *p*-metoxifenilo), 128,1 (C₂ y C₆ *p*-metoxifenilo), 136,4 (C₈ Trp), 136,6 (C₈ indol), 155,4 (CO Boc), 155,5 (Cq triazol), 156,0 (Cq triazol), 162,2 (C₄ *p*-metoxifenilo).

20 MS (ES), *m/z*: 561,1 [M+H]⁺.

(R)-1-(4-(2,4-Dimetoxibencil)-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (TP2). Obtenido a partir de TA2 e hidrazida fenilacética. 2,2 g (65%).

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, 300 K): δ 1,23 (s, 9H, CH₃ Boc), 2,81 (m, 2H, CH₂-CH₂-fenilo), 2,94 (m, 2H, CH₂-CH₂-fenilo), 3,28 (m, 2H, CH₂ β Trp), 3,58 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 5,05 (m, 3H, CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo y CH α Trp), 6,30 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxifenilo), 6,51 (s, 1H, H₃ *o,p*-dimetoxifenilo), 6,62 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxifenilo), 6,89 (t, 1H, J_o= 7 Hz, H₅ Trp), 7,02 (t, 1H, J_o= 8 Hz, H₆ Trp), 7,06 (d, 2H, J_o= 8 Hz, H₂ y H₆ fenilo), 7,08 (s, 1H, H₂ Trp), 7,17 (d, 1H, J_o= 7 Hz, H₄ Trp), 7,21-7,31 (m, 4H, H₇ Trp, H₃, H₄ y H₅ fenilo), 7,65 (d, 1H, J= 8 Hz, NH Boc), 10,85 (s, 1H, NH indol Trp).

30 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₆, 300 K): δ 26,1 (CH₂-CH₂-fenilo), 28,4 (CH₃ Boc), 28,7 (C β Trp), 32,0 (CH₂-CH₂-fenilo), 43,1 (CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo), 46,8 (C α Trp), 55,7 (OCH₃), 55,8 (OCH₃), 79,0 (Cq Boc), 99,0 (C₃ *o,p*-dimetoxifenilo), 105,2 (C₅ *o,p*-dimetoxifenilo), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 114,2 (C₁ *o,p*-dimetoxifenilo), 118,4 (C₄ Trp), 118,8 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,4 (C₂ Trp), 126,8 (C₆ *o,p*-dimetoxifenilo), 127,4 (C₉ Trp), 128,6-129,1 (C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ fenilo), 136,4 (C₈ Trp), 140,0 (C₁ fenilo), 155,1 (Cq triazol), 155,5 (Cq triazol), 156,2 (CO Boc), 158,0 (C₂ *o,p*-dimetoxifenilo), 161,2 (C₄ *o,p*-dimetoxifenilo).

35 MS (ES), *m/z*: 583,0 [M+H]⁺.

(R)-1-(5-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (TI2). Obtenido a partir de TA2 y 3-(1*H*-indol-3-il)propanohidrazida. 1,2 g (60%).

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, 300 K): δ 1,21 (s, 9H, CH₃ Boc), 2,90 (m, 4H, CH₂-CH₂-indol), 3,28 (m, 2H, CH₂ β Trp), 3,59 (s, 3H, OCH₃), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 5,01 (m, 3H, CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo y CH α Trp), 6,26 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxifenilo), 6,49 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxifenilo), 6,51 (s, 1H, H₃ *o,p*-dimetoxifenilo), 6,89 (m, 2H, H₅ Trp y H₅ indol), 7,02 (m, 2H, H₆ indol y H₆ Trp), 7,03 (s, 1H, H₂ indol), 7,05 (s, 1H, H₂ Trp), 7,26 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H₄ Trp), 7,29 (m, 3H, H₄ y H₇ indol, H₇ Trp), 7,57 (d, 1H, J= 9 Hz, NH Boc), 10,79 (s, 1H, NH indol), 10,81 (1H, s, NH indol Trp).

45 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₆, 300K): δ 22,4 (CH₂-CH₂-indol), 25,7 (CH₂-CH₂-indol), 28,4 (CH₃ Boc), 28,9 (C β Trp), 42,6 (CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo), 46,8 (C α Trp), 55,6 (OCH₃), 55,8 (OCH₃), 78,8 (Cq Boc), 98,9 (C₃ *o,p*-dimetoxifenilo), 105,1 (C₅ *o,p*-dimetoxifenilo), 110,0 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 111,8 (C₇ indol), 112,9 (C₃ indol), 114,8 (C₁ *o,p*-dimetoxifenilo), 118,4 (C₄ indol y C₄ Trp), 118,7 (C₅ indol y C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 121,4 (C₆ indol), 123,0 (C₂ indol), 125,1 (C₂ Trp), 127,1 (C₉ indol), 127,5 (C₉ Trp), 128,5 (C₆ *o,p*-dimetoxifenilo), 136,4 (C₈ Trp), 136,6 (C₈ indol), 155,5 (Cq triazol y CO Boc), 156,1 (Cq triazol), 157,8 (C₂ *o,p*-dimetoxifenilo), 161,0 (C₄ *o,p*-dimetoxifenilo).

50 MS (ES), *m/z*: 621,0 [M+H]⁺.

(R)-2-(1*H*-Indol-3-il)-1-(4-((naftalen-1-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (TP3). Se diluyeron 2,5 g de TA3 (5,45 mmol) y 1,79 g de hidrazida fenilacética (10,9 mmol) en la cantidad mínima de diclorometano. Después, se añadieron inmediatamente 2,49 g de benzoato de plata (10,9 mmol) seguido de 0,93 ml de ácido acético (16,35 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La destilación del disolvente a presión reducida dio un aceite negro, que se diluyó en la cantidad mínima de diclorometano. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo/MeOH (de 8/2/0 a 0/95/5) para dar 2,70 g de triazol en forma de un sólido blanco. MS (ES), *m/z*: 572,2 [M+H]⁺

(R)-1-(5-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (TI3). Obtenido a partir de TA3 y 3-(1*H*-indol-3-il)propanohidrazida. Rendimiento 40%.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶, 300 K): δ (ppm) 0,98 (9H, s, CH₃ Boc); 2,77 (2H, m, CH₂-CH₂-indol); 2,94 (2H, m, CH₂-CH₂-indol); 3,29 (2H, m, CH₂ β Trp); 4,79 (1H, m, CH α Trp); 5,55 (2H, s, CH₂-naftilo); 6,24 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,69 (2H, m, H₅ indol y H₅ Trp); 6,92-7,17 (6H, m, H₂, H₄ y H₆ Trp, H₂, H₄ y H₆ indol); 7,24 (3H, m, H₇ Trp, H₇ indol, H₃ naftilo); 7,39 (1H, d, J= 8 Hz, NH Boc); 7,53 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,77 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ naftilo); 7,93 (2H, m, H₅ y H₈ naftilo); 10,67 (1H, s, NH indol); 10,71 (1H, s, NH indol Trp).

15 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶, 300 K): δ (ppm) 23,2 (CH₂-CH₂-indol); 25,9 (CH₂-CH₂-indol); 28,2 (CH₃ Boc); 29,2 (CH₂ β Trp); 43,7 (CH₂-naftilo); 46,8 (CH α Trp); 78,2 (C cuaternario Boc); 110,7 (C₃ Trp); 111,6 (C₇ indol); 111,7 (C₇ Trp); 113,5 (C₃ indol); 118,3 (C₄ indol, C₄ Trp); 118,5 (C₅ indol, C₅ Trp); 121,1 (C₆ Trp); 121,2 (C₆ indol, C₂ naftilo); 123,0 (C₂ indol, C₈ naftilo); 124,4 (C₂ Trp); 125,7 (C₃ naftilo); 126,5 (C₆ naftilo); 126,8 (C₇ naftilo); 127,0 (C₉ Trp); 127,6 (C₉ indol); 127,9 (C₄ naftilo); 128,9 (C₅ naftilo); 130,0 (C₉ naftilo); 132,1 (C₁ naftilo); 133,5 (C₁₀ naftilo); 136,4 (C₈ Trp); 136,5 (C₈ indol); 155,2 (CO Boc); 155,4 (C cuaternario triazol); (C cuaternario triazol).

(M+H)⁺: 611,2

25 Procedimiento general para la preparación del compuesto final. El grupo protector Boc del compuesto previo se eliminó a temperatura ambiente durante 1 h con una disolución de AcOEt/HCl 4 M. Después, la mezcla se concentró a vacío, se diluyó con MeOH y se concentró varias veces a vacío. Después, el residuo se acopló con el ácido correspondiente (1,1 eq), en presencia de BOP (1,1 eq) y NMM (2,2 eq) durante 2 h en DCM. La mezcla después se concentró a vacío y el residuo se disolvió en AcOEt. La capa orgánica se lavó sucesivamente con disoluciones acuosas de KHSO₄ 1 M, saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado que después se trató con AcOEt/HCl 4 M como ya se ha descrito, si es necesario. El compuesto final se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de agua/acetonitrilo/TFA al 0,1% (rendimiento aproximadamente 50% para las 4 etapas).

Los siguientes compuestos se han sintetizado de acuerdo con los esquemas de síntesis anteriores y se han caracterizado fisicoquímicamente.

Compuesto 2:

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,79 (4H, m, CH₂-CH₂-fenilo); 3,02 (1H, m, H₃ *o*-piperazinilo); 3,15 y 3,23 (2H, m, H₅ *o*-piperazinilo); 3,32 (1H, m, CH₂ β Trp); 3,44 (1H, m, CH₂ β Trp); 3,46 (2H, m, H₆ *o*-piperazinilo); 3,68 (OCH₃); 4,22 (H₂ *o*-piperazinilo); 4,87 (2H, s, CH₂-*p*-metoxifenilo); 5,23 (1H, m, CH α Trp); 6,68 (4H, s, CH aromáticos *p*-metoxifenilo); 6,91 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 7,04 (1H, s, H₂ Trp); 7,09 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₆ Trp); 7,10 (2H, m, H₂ y H₆ fenilo); 7,17-7,24 (3H, m, H₃, H₄ y H₅ fenilo); 7,32 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 7,36 (1H, d, J_o=8 Hz, H₇ Trp); 9,64 (1H, d, J= 7 Hz, NH amida); 10,90 (1H, s, NH indol Trp)

40 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 26,0 (CH₂-CH₂-fenilo); 29,2 (CH₂ β Trp); 32,2 (CH₂-CH₂-fenilo); 39,4 (C₅ y C₆ *o*-piperazinilo); 41,9 (C₃ *o*-piperazinilo); 44,9 (CH₂-*p*-metoxifenilo); 45,7 (CH α Trp); 53,0 (C₂ *o*-piperazinilo); 55,0 (OCH₃); 109,0 (C₃ Trp); 111,4 (C₇ Trp); 114,0 (C₃ y C₅ *p*-metoxifenilo); 117,8 (C₄ Trp); 118,5 (C₅ Trp); 121,0 (C₆ Trp); 124,2 (C₂ Trp); 126,1 (C₄ fenilo); 126,9 (C₉ Trp y C₁ *p*-metoxifenilo); 127,4 (C₂ y C₆ *p*-metoxifenilo); 128,3 (C₂ C₃ C₅ y C₆ fenilo); 136,0 (C₈ Trp); 140,3 (C₁ fenilo); 153,9 (C cuaternario triazol); 154,0 (C cuaternario triazol); 158,7 (C₄ *p*-metoxifenilo); 164,3 (CO amida).

Compuesto 3:

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,80 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,35 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,91 (6H, m, CH₂-CH₂-indol, H₂ y H₆ piperidina); 3,09 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,35 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,66 (3H, s, OCH₃); 4,92 (2H, s, CH₂-*p*-metoxifenilo); 5,23 (1H, m, CH α Trp); 6,68 (4H, s, CH aromáticos *p*-metoxifenilo); 6,86 (2H, m, H₅ indol y H₅ Trp); 7,03 (5H, m, H₂ y H₆ indol, H₂ H₄ y H₆ Trp); 7,20 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ indol); 7,30 (2H, m, H₇ indol y H₇ Trp); 8,50 (1H, m, NH piperidina, sal de TFA); 9,02 (3H, m, NH amida y NH piperidina, sal de TFA); 10,75 (1H, s, NH indol); 10,80 (1H, s, NH indol Trp)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 20,7 (C₃ y C₅ piperidina); 22,8 (CH₂-CH₂-indol); 25,9 (CH₂-CH₂-indol);

28,4 (CH₂ β Trp); 40,8 (C₂ y C₆ piperidina); 45,5 (CH₂-*p*-metoxifenilo); 46,3 (CH α Trp); 55,5 (OCH₃); 56,0 (C₄ piperidina); 109,6 (C₃Trp); 111,8 (C₇ indol y C₇Trp); 113,4 (C₃ indol); 114,5 (C₃ y C₅ *p*-metoxifenilo); 118,3 (C₄ indol); 118,5 (C₄ Trp); 118,6 (C₅ indol y C₅Trp); 121,4 (C₆ indol y C₆ Trp); 123,1 (C₂ indol); 124,5 (C₂ Trp); 127,2 (C₉ indol); 127,3 (C₉ Trp); 127,6 (C₁ *p*-metoxifenilo); 127,8 (C₂ y C₆ *p*-metoxifenilo); 136,5 (C₈ Trp); 136,6 (C₈ indol); 154,5 (C cuaternario triazol); 154,9 (C cuaternario triazol); 159,1 (C₄ *p*-metoxifenilo); 168,9 (CO amida).

Compuesto 4:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,82 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,37 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,78 (4H, m, CH₂-CH₂-fenilo); 2,96-3,16 (4H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,36 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,66 (3H, s, OCH₃); 4,94 (2H, s, CH₂-*p*-metoxifenilo); 5,23 (1H, m, CH α Trp); 6,69 (4H, s, CH aromáticos *p*-metoxifenilo); 6,85 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 7,02 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,03 (1H, s, H₂ Trp); 7,09 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₂ y H₆ fenilo); 7,16 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₄ Trp); 7,22 (3H, m, H₃ H₄ y H₅ fenilo); 7,31 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 8,52 (1H, m, NH piperidina sal de TFA); 9,05 (2H, m, NH amida y NH piperidina sal de TFA); 10,80 (1H, s, NH indol Trp)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 26,5 (CH₂-CH₂-fenilo); 28,4 (CH₂ β Trp); 29,5 (C₃ y C₅ piperidina); 32,7 (CH₂-CH₂-fenilo); 40,8 (C₂ y C₆ piperidina); 45,4 (CH₂-*p*-metoxifenilo); 46,3 (CH α Trp); 55,5 (OCH₃); 56,0 (C₄ piperidina); 109,6 (C₃ Trp); 111,9 (C₇ Trp); 114,5 (C₃ y C₅ *p*-metoxifenilo); 118,3 (C₄ Trp); 118,9 (C₅ Trp); 121,4 (C₆ Trp); 122,9 (C₂ Trp); 126,6 (C₄ fenilo); 127,3 (C₉ Trp); 127,6 (C₁ *p*-metoxifenilo); 127,9 (C₂ y C₆ *p*-metoxifenilo); 128,7 (C₂ C₃ C₅ y C₆ fenilo); 136,5 (C₈ Trp); 140,8 (C₁ fenilo); 154,4 (C cuaternario triazol); 154,5 (C cuaternario triazol); 159,1 (C₄ *p*-metoxifenilo); 168,9 (CO amida).

Compuesto 6:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,82 (4H, m, CH₂-CH₂-fenilo); 3,44 (2H, d, J= 7 Hz, CH₂ βTrp); 3,60 (3H, s, OCH₃); 3,64 (3H, s, OCH₃); 4,01 (2H, m, CH₂-NH₂); 4,91 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibencilamina); 5,13 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibencilamina); 5,49 (1H, m, CH α Trp); 6,19 (1H, dd, J_o= 8 Hz y J_m= 2 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxibencilamina); 6,41 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxibencilamina); 6,47 (1H, d, J_m= 2 Hz, H₃ *o,p*-dimetoxibencilamina); 6,87 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 7,00 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,07 (1H, s, H₂ Trp); 7,08 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₂ y H₆ fenilo); 7,14 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₄ Trp); 7,19 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₇ Trp); 7,29 (3H, t, J= 8 Hz, H₃ H₄ y H₅ fenilo); 7,43 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ *m*-aminofenilo); 7,55 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ *m*-aminofenilo); 7,77 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₆ *m*-aminofenilo); 7,85 (1H, s, H₂ *m*-aminofenilo); 8,17 (3H, s grande, NH₂ sal de TFA); 9,08 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,76 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 26,4 (CH₂-CH₂-fenilo); 29,0 (CH₂ βTrp); 32,5 (CH₂-CH₂-fenilo); 42,1 (CH₂-NH₂); 42,5 (CH₂-*o,p*-dimetoxibencilamina); 45,6 (CH α Trp); 55,6 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 98,9 (C₃ *o,p*-dimetoxibencilamina); 105,1 (C₅ *o,p*-dimetoxibencilamina); 110,3 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ Trp); 115,4 (C₁ *o,p*-dimetoxibencilamina); 118,4 (C₄ Trp); 118,8 (C₅ Trp); 121,3 (C₆ Trp); 124,4 (C₂ Trp); 126,8 (C₆ *o,p*-dimetoxibencilamina); 127,5 (C₉ Trp); 127,6 (C₄ fenilo); 128,2-128,8 (C₂ C₅ y C₆ *m*-aminofenilo, C₂ C₃ C₅ y C₆ fenilo); 132,2 (C₄ *m*-aminofenilo); 134,1 (C₁ *m*-aminofenilo); 136,4 (C₈ Trp); 140,7 (C₃ *m*-aminofenilo y C₁ fenilo); 154,7 (C cuaternario triazol); 155,7 (C cuaternario triazol); 157,8 (C₂ *o,p*-dimetoxibencilamina); 160,8 (C₄ *o,p*-dimetoxibencilamina); 166,0 (CO amida).

Compuesto 7:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,89 (4H, m, CH₂-CH₂-fenilo); 3,49 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,56 (3H, s, OCH₃); 3,60 (3H, s, OCH₃); 4,95 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo); 5,07 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo); 5,53 (1H, m, CH αTrp); 6,13 (1H, dd, J_o= 8 Hz y J_m= 2 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxifenilo); 5,70 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxifenilo); 6,36 (1H, d, J_m= 2 Hz, H₃ *o,p*-dimetoxifenilo); 6,88 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 7,00 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,08 (1H, s, H₂ Trp); 7,10 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₂ y H₆ fenilo); 7,14 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 7,16-7,28 (3H, m, H₃ H₄ y H₅ fenilo); 7,41 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₇ Trp); 7,71 (1H, d, J= 6 Hz, NH amida); 9,24 (1H, d, J_m= 2 Hz, H₂ piridazina); 9,29 (1H, d, J_o= 5 Hz, H₆ piridazina); 9,49 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₅ piridazina); 10,77 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 26,1 (CH₂-CH₂-fenilo); 28,3 (CH₂ βTrp); 32,2 (CH₂-CH₂-fenilo); 42,7 (CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo); 45,7 (CH α Trp); 55,5 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 98,8 (C₃ *o,p*-dimetoxifenilo); 105,0 (C₅ *o,p*-dimetoxifenilo); 109,9 (C₃ Trp); 111,8 (C₇ Trp); 114,7 (C₁ *o,p*-dimetoxifenilo); 118,4 (C₄ Trp); 118,8 (C₅ Trp); 121,4 (C₆ Trp); 124,3 (C₆ piridazina); 124,4 (C₂ Trp); 126,7 (C₆ *o,p*-dimetoxifenilo); 127,5 (C₄ fenilo); 127,8 (C₉ Trp); 128,7 (C₂ C₃ C₅ y C₆ fenilo); 130,5 (C₁ piridazina); 136,4 (C₈ Trp); 140,3 (C₁ fenilo); 150,2 (C₂ y C₅ piridazina); 155,1 (C cuaternario triazol); 155,3 (C cuaternario triazol); 157,6 (C₂ *o,p*-dimetoxifenilo); 160,7 (C₄ *o,p*-dimetoxifenilo); 163,1 (CO amida).

Compuesto 12:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,30 (4H, m, H₃ y H₅ tetrahidropirano); 2,15 (1H, m, H₄

tetrahidropirano); 2,85 (4H, m, CH₂-CH₂-fenilo); 2,99 (2H, m, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 3,29 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,59 (3H, s, OCH₃); 3,68 (3H, s, OCH₃); 3,73 (2H, m, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 4,95 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo); 5,02 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo); 5,29 (1H, m, CH α Trp); 6,27 (1H, dd, J_o= 8 Hz y J_m= 2 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxifenilo); 6,49 (1H, s, H₃ *o,p*-dimetoxifenilo); 6,51 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxifenilo); 6,88 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 7,01 (1H, s, H₂ Trp); 7,02 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,07 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₂ y H₆ fenilo); 7,15-7,31 (5H, m, H₄ y H₇ Trp, H₃ H₄ y H₅ fenilo); 8,47 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,77 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 26,2 (CH₂-CH₂-fenilo); 28,8 (C₃ y C₅ tetrahidropirano); 29,1 (CH₂ β Trp); 32,2 (CH₂-CH₂-fenilo); 40,7 (C₄ tetrahidropirano); 42,7 (CH₂-*o,p*-dimetoxifenilo); 44,8 (CH α Trp); 55,7 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 66,6 y 66,7 (C₂ y C₆ tetrahidropirano); 99,0 (C₃ *o,p*-dimetoxifenilo); 105,2 (C₅ *o,p*-dimetoxifenilo); 109,8 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ Trp); 114,7 (C₁ *o,p*-dimetoxifenilo); 118,4 (C₄ Trp); 118,7 (C₅ Trp); 121,3 (C₆ Trp); 124,4 (C₂ Trp); 126,7 (C₄ fenilo y C₆ *o,p*-dimetoxifenilo); 127,5 (C₉ Trp); 128,7 (C₂ C₃ C₅ y C₆ fenilo); 136,4 (C_g Trp); 140,2 (C-, fenilo); 154,9 (C cuaternario triazol); 156,0 (C cuaternario triazol); 158,8 (C₂ *o,p*-dimetoxifenilo); 161,1 (C₄ *o,p*-dimetoxifenilo); 174,2 (CO amida).

Compuesto 13:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,88 (4H, m, CH₂-CH₂-indol); 3,47 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,62 (3H, s, OCH₃); 4,00 (2H, m, CH₂-NH₂); 5,05 (1H, d, J= 16 Hz, CH₂-*p*-metoxifenilo); 5,15 (1H, d, J= 16 Hz, CH₂-*p*-metoxifenilo); 5,48 (1H, m, CH α Trp); 6,63 (2H, d, J_o= 9 Hz, H₃ y H₅ *p*-metoxifenilo); 6,72 (2H, d, J_o= 9 Hz, H₂ y H₆ *p*-metoxifenilo); 6,87 (2H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp y H₅ indol); 6,97-7,07 (4H, m, H₂ y H₆ Trp, H₂ y H₆ indol); 7,27 (3H, m, H₄ Trp, H₄ y H₇ indol); 7,31 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,43 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ *m*-aminometilfenilo); 7,53 (1H, m, H₄ *m*-aminometilfenilo); 7,77 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₆ *m*-aminometilfenilo); 7,84 (1H, s, H₂ *m*-aminometilfenilo); 8,13 (3H, s grande, NH₂ sal de TFA); 9,13 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,75 (2H, s, NH indol y NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 22,7 (CH₂-CH₂-indol); 25,9 (CH₂-CH₂-indol); 29,1 (CH₂ β Trp); 42,5 (CH₂-*p*-metoxifenilo y CH₂-NH₂); 45,7 (CH α Trp); 55,4 (OCH₃); 110,3 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ indol y C₇ Trp); 113,3 (C₃ indol); 114,4 (C₃ y C₅ *p*-metoxifenilo); 118,4 (C₄ indol y C₄ Trp); 118,6 (C₅ indol); 118,8 (C₅ Trp); 121,3 (C₆ indol y C₆ Trp); 122,9 (C₂ indol); 124,5 (C₂ Trp); 127,2 (C₉ indol); 127,5 (C₉ Trp); 127,6 (C₂ y C₆ *m*-aminometilfenilo); 127,7 (C₂ y C₆ *p*-metoxifenilo); 128,8 (C₅ *m*-aminometilfenilo); 132,2 (C₄ *m*-aminometilfenilo); 134,1 (C₁ *m*-aminometilfenilo); 136,4 (C₈ indol); 136,6 (C₈ Trp); 155,0 (C cuaternario triazol); 155,4 (C cuaternario triazol); 159,0 (C₄ *p*-metoxifenilo); 166,0 (CO amida).

Compuesto 15:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,00 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 1,21 (1H, m, H₅ piperidina); 1,38 (1H, m, H₃ piperidina); 1,93 (1H, m, H₄ piperidina); 2,57 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 2,79 (2H, m, CH₂-CH₂-fenilo); 2,90 (4H, m, CH₂-CH₂-fenilo, H₂ y H₆ piperidina); 3,28 (1H, dd, J= 14 Hz y 7 Hz, CH₂ β Trp); 3,36 (1H, dd, J= 14 Hz y 6 Hz, CH₂ β Trp); 5,12 (1H, m, CH α Trp); 5,51 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,64 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,15 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,68 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,94 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,00-7,20 (8H, m, H₂ y H₄ Trp, H₃ naftilo y CH aromáticos fenilo); 7,24 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,55 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,78 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ naftilo); 8,05 y 8,35 (2H, 2 m, NH piperidina, sal de TFA); 7,90 (2H, m, H₅ y H₈ naftilo); 8,54 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,72 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 24,4 (C₃ piperidina); 25,3 (C₅ piperidina); 26,3 (CH₂-CH₂-fenilo); 29,1 (CH₂ β Trp); 32,6 (CH₂-CH₂-fenilo); 38,4 (C₄ piperidina); 42,4 y 42,5 (C₂ y C₆ piperidina); 43,8 (CH₂-naftilo); 44,6 (CH α Trp); 110,3 (C₃ Trp); 111,6 (C₇ Trp); 118,4 (C₄ Trp); 118,5 (C₅ Trp); 121,2 (C₆ Trp); 121,8 (C₂ naftilo); 123,0 (C₈ naftilo); 124,9 (C₂ Trp); 125,7 (C₃ naftilo); 126,5 (C₆ naftilo y C₄ fenilo); 126,7 (C₄ naftilo); 127,0 (C₇ naftilo); 127,5 (C₉ Trp); 128,1 (C₅ naftilo); 128,7 (C₂ C₃ C₅ y C₆ fenilo); 129,9 (C₉ naftilo); 131,8 (C₁ naftilo); 133,5 (C₁₀ naftilo); 136,4 (C₈ Trp); 140,8 (C₁ fenilo); 154,8 (C cuaternario triazol); 155,8 (C cuaternario triazol); 172,8 (CO amida).

Compuesto 16:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,91 (4H, s, CH₂-CH₂-fenilo); 3,51 (2H, m, CH₂ β Trp); 5,40 (1H, m, CH α Trp); 5,69 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-naftilo); 5,77 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-naftilo); 6,17 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,71 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 6,96 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₆ Trp); 6,98-7,16 (8H, m, H₃ naftilo, CH aromáticos fenilo, H₂ y H₄ Trp); 7,25 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,48-7,58 (5H, m, H₄ H₅ H₆ H₇ y H₈ naftilo); 7,73 (1H, t, J= 7 Hz, NH amida); 7,84 (2H, m, H₄ y H₅ *o*-piridilo); 8,39 (1H, d, J_{αβ}= 4 Hz, H₆ *o*-piridilo); 9,06 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₃ *o*-piridilo); 10,74 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 26,0 (CH₂-CH₂-fenilo); 28,7 (CH₂ β Trp); 32,2 (CH₂-CH₂-fenilo); 44,6 (CH₂-naftilo); 45,4 (CH α Trp); 109,7 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ Trp); 118,3 (C₄ Trp); 118,7 (C₅ Trp); 121,3 (C₆ Trp); 121,8 (C₃ *o*-piridilo); 122,0 (C₂ naftilo); 123,2 (C₈ naftilo); 124,5 (C₂ Trp); 125,4 (C₃ naftilo); 126,6 (C₆ naftilo y C₄ fenilo); 126,8 (C₄ naftilo); 126,9 (C₅ naftilo); 127,4 (C₉ Trp); 128,0 (C₇ naftilo y C₅ *o*-piridilo); 128,7 (C₂ C₃ C₅ y C₆ fenilo);

129,7 (C₉ naftilo); 130,7 (C₁ naftilo); 133,3 (C₁₀ naftilo); 136,4 (C₈ Trp); 137,8 (C₄ o-piridilo); 140,4 (C₁ fenilo); 148,4 (C₆ o-piridilo); 149,0 (C₂ o-piridilo); 155,3 (C cuaternario triazol); 155,8 (C cuaternario triazol); 163,9 (CO amida).

Compuesto 17:

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 0,99 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 1,22 (1H, m, H₃ piperidina); 1,40 (1H, m, H₅ piperidina); 1,93 (1H, m, H₄ piperidina); 2,57 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 2,81-3,00 (6H, m, H₂ y H₆ piperidina, CH₂-CH₂-indol); 3,34 (2H, m, CH₂ β Trp); 5,17 (1H, m, CH α Trp); 5,49 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,60 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,22 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,70 (2H, t, J_o= 8 Hz, H₅ indol y H₅ Trp); 6,95-7,03 (4H, m, H₂ y H₆ Trp, H₂ y H₆ indol); 7,12 (3H, m, H₃ naftilo, H₄ indol y H₄ Trp); 7,25 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₇ indol y H₇ Trp); 7,55 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,78 (2H, m, H₅ y H₈ naftilo); 7,94 (1H, m, H₄ naftilo); 8,05 y 8,41 (2H, 2 m, NH piperidina, sal de TFA); 8,55 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,72 (1H, s, NH indol); 10,73 (1H, s, NH indol Trp).

10 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 23,0 (CH₂-CH₂-indol); 24,3 (C₃ piperidina); 25,3 (C₅ piperidina); 25,8 (CH₂-CH₂-indol); 29,0 (CH₂ β Trp); 38,4 (C₄ piperidina); 42,4 (C₂ piperidina); 42,5 (C₆ piperidina); 44,0 (CH₂-naftilo); 44,6 (CH α Trp); 110,3 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ indol y C₇ Trp); 113,2 (C₃ indol); 118,3 (C₄ indol); 118,4 (C₄ Trp); 118,5 (C₅ indol y C₅ Trp); 121,2 (C₆ Trp); 121,3 (C₆ indol); 121,9 (C₂ naftilo); 123,0 (C₂ indol y C₈ naftilo); 124,4 (C₂ Trp); 125,7 (C₃ naftilo); 126,7 (C₆ naftilo); 127,0 (C₇ naftilo); 127,5 (C₉ Trp); 128,1 (C₉ indol); 128,9 (C₄ naftilo); 129,9 (C₅ naftilo); 131,7 (C₉ naftilo); 133,5 (C₁ y C₁₀ naftilo); 136,4 (C₈ Trp); 136,5 (C₈ indol); 155,4 (C cuaternario triazol); 155,7 (C cuaternario triazol); 172,8 (CO amida).

Compuesto 18:

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,97 (4H, m, CH₂-CH₂-indol); 3,52 (2H, m, CH₂ β Trp); 5,40 (1H, m, CH α Trp); 5,68 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,74 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,22 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,70 (2H, m, H₅ indol y H₅ Trp); 6,97 (5H, m, H₂ H₄ y H₆ Trp, H₂ y H₆ indol); 7,10 (2H, m, H₃ naftilo y H₄ indol); 7,25 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₇ indol y H₇ Trp); 7,52 (5H, m, H₄ H₅ H₆ H₇ y H₈ naftilo); 7,56 (1H, t, J= 8 Hz, NH amida); 7,81 (2H, m, H₄ y H₅ o-piridilo); 8,39 (1H, d, J_{oβ}= 5 Hz, H₆ o-piridilo); 9,08 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₃ o-piridilo); 10,74 (2H, s, NH indol y NH indol Trp).

25 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 22,6 (CH₂-CH₂-indol); 25,5 (CH₂-CH₂-indol); 28,6 (CH₂ β Trp); 44,7 (CH₂-naftilo); 45,5 (CH α Trp); 109,7 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ indol y C₇ Trp); 112,8 (C₃ indol); 118,3 (C₄ indol y C₄ Trp); 118,6 (C₅ indol); 118,7 (C₅ Trp); 121,3 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,8 (C₂ naftilo); 122,0 (C₃ o-piridilo); 123,1 (C₂ indol y C₈ naftilo); 124,4 (C₂ Trp); 125,4 (C₃ naftilo); 126,5 (C₆ naftilo); 126,8 (C₇ naftilo); 126,9 (C₅ o-piridilo); 127,0 (C₉ Trp); 127,4 (C₉ indol); 128,0 (C₄ naftilo); 128,8 (C₅ naftilo); 129,7 (C₉ naftilo); 130,7 (C₁ naftilo); 133,3 (C₁₀ naftilo); 136,4 (C₈ Trp); 136,5 (C₈ indol); 137,8 (C₄ o-piridilo); 149,0 (C₂ y C₆ o-piridilo); 155,7 (cuaternario triazol); 155,8 (C cuaternario triazol); 163,9 (CO amida).

Compuesto 19:

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 0,75 (1H, m, H₅ tetrahidropirano); 0,90-1,13 (3H, m, H₃ y H₅ tetrahidropirano); 1,81 (H₄ tetrahidropirano); 2,84-3,02 (6H, m, CH₂-CH₂-fenilo, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 3,31 (1H, dd, J= 14 Hz y 9 Hz, CH₂ β Trp); 3,38 (1H, dd, J= 14 Hz y 6 Hz, CH₂ β Trp); 3,54 (2H, m, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 5,16 (1H, m, CH α Trp); 5,63 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-naftilo); 5,71 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-naftilo); 6,20 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,70 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,94 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,01-7,09 (8H, m, H₂ y H₄ Trp, CH aromáticos fenilo, H₃ naftilo); 7,24 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,56 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,80 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ naftilo); 7,92 (2H, m, H₅ y H₈ naftilo); 8,37 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,78 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol Trp).

40 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 26,1 (CH₂-CH₂-fenilo); 28,2 (C₃ y C₅ tetrahidropirano); 29,0 (CH₂ β Trp); 32,2 (CH₂-CH₂-fenilo); 40,8 (C₄ tetrahidropirano); 44,3 (CH₂-naftilo); 44,6 (CH α Trp); 66,4 y 66,6 (C₂ y C₆ tetrahidropirano); 110,0 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ Trp); 118,3 (C₄ Trp); 118,6 (C₅ Trp); 121,2 (C₆ Trp); 121,9 (C₂ naftilo); 123,1 (C₈ naftilo); 124,5 (C₂ Trp); 125,7 (C₃ naftilo); 126,6 (C₄ fenilo); 126,7 (C₆ naftilo); 127,0 (C₄ naftilo); 127,4 (C₇ naftilo y C₉ Trp); 128,2 (C₅ naftilo); 128,8 (C₂ C₃ C₅ y C₆ fenilo); 129,9 (C₉ naftilo); 131,2 (C₁ naftilo); 133,5 (C₁₀ naftilo); 136,4 (C₉ Trp); 140,5 (C₁ fenilo); 155,1 (C cuaternario triazol); 156,1 (C cuaternario triazol); 173,9 (CO amida).

Compuesto 20:

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 0,65 (1H, d, J= 14 Hz, H₅ tetrahidropirano); 0,90-1,12 (3H, m, H₃ y H₅ tetrahidropirano); 1,80 (1H, m, H₄ tetrahidropirano); 2,90-3,04 (6H, m, CH₂-CH₂-fenilo, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 3,28 (1H, dd, J= 14 Hz y 9 Hz, CH₂ β Trp); 3,40 (1H, dd, J= 14 Hz y 6 Hz, CH₂ β Trp); 3,53 (2H, m, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 5,16 (1H, m, CH α Trp); 5,58 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,69 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,25 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,72 (2H, t, J_o= 7 Hz, H₅ indol y H₅ Trp); 6,93-7,18 (7H, m, H₂ H₄ y H₆ indol, H₂ H₄ y H₆ Trp, H₃ naftilo); 7,25 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₇ indol y H₇ Trp); 7,55 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,80 (2H, m, H₄ y H₅ naftilo);

7,92 (1H, m, H₅ naftilo); 8,36 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,72 (2H, s, NH indol y NH indol Trp).

5 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 22,7 (CH₂-CH₂-indol); 25,6 (CH₂-CH₂-indol); 28,2 (C₃ y C₅ tetrahidropirano); 29,0 (CH₂ β Trp); 40,5 (C₄ tetrahidropirano); 44,4 (CH₂-naftilo); 44,7 (CH α Trp); 66,4 y 66,6 (C₂ y C₆ tetrahidropirano); 110,0 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ indol y C₇ Trp); 112,9 (C₃ indol); 118,3 (C₄ indol y C₄ Trp); 118,6 (C₅ indol y C₅ Trp); 121,2 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,3 (C₂ naftilo); 121,9 (C₈ naftilo); 123,0 (C₂ indol); 124,4 (C₂ Trp); 125,7 (C₃ naftilo); 126,7 (C₆ naftilo); 127,0 (C₇ naftilo); 127,5 (C₉ indol); 128,2 (C₉ Trp); 128,9 (C₄ naftilo); 129,9 (C₅ naftilo); 131,2 (C₁ y C₉ naftilo); 133,5 (C₁₀ naftilo); 136,4 (C₈ Trp); 136,5 (C₈ indol); 155,6 (cuaternario triazol); 156,1 (cuaternario triazol); 173,9 (CO amida).

Compuesto 21:

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,86 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,64 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 3,51 (2H, m, CH₂ β Trp); 5,22 (2H, m, CH₂-fenilo); 5,48 (1H, m, CH α Trp); 6,78 (2H, m, H₂ y H₆ fenilo); 6,84 (2H, t, J_o= 8 Hz, H₅ indol y H₅ Trp); 6,90 (2H, t, J_o= 8 Hz, H₆ indol y H₆ Trp); 6,97-7,07 (5H, m, H₂ indol, H₂ Trp, H₃ H₄ y H₅ fenilo); 7,27 (3H, d, J_o= 8 Hz, H₄ y H₇ Trp, H₇ indol); 7,38 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ indol); 7,53 (1H, t, J_o= 8 Hz, NH amida); 7,85 (2H, m, H₄ y H₅ o-piridilo); 8,55 (1H, d, J_{αβ}= 5 Hz, H₆ o-piridilo); 9,22 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₃ o-piridilo); 10,70 (1H, s, NH indol); 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

20 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 24,0 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 24,4 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,1 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 28,6 (CH₂ β Trp); 45,6 (CH α Trp); 46,9 (CH₂-fenilo); 109,5 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ indol y C₇ Trp); 113,7 (C₃ indol); 118,4 (C₄ indol); 118,5 (C₄ Trp); 118,7 (C₅ indol); 118,8 (C₅ Trp); 121,3 (C₆ Trp); 121,4 (C₆ indol); 122,4 (C₂ indol y C₃ o-piridilo); 122,8 (C₂ Trp); 126,4 (C₂ y C₆ fenilo); 127,2 (C₅ o-piridilo); 127,3 (C₉ indol y C₉ Trp); 128,0 (C₄ fenilo); 129,0 (C₃ y C₅ fenilo); 134,7 (C₁ fenilo); 136,4 (C₈ Trp); 136,7 (C₈ indol); 138,1 (C₄ o-piridilo); 149,2 (C₂ y C₆ o-piridilo); 155,4 (cuaternario triazol); 155,8 (C cuaternario triazol); 164,1 (CO amida).

Compuesto 22:

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,36 (3H, m, H₃ y H₅ piperidina); 1,49 (1H, m, H₅ piperidina); 1,84 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,15 (1H, m, H₄ piperidina); 2,54 (2H, t, J= 8 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,62 (2H, t, J= 8 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,69 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,07 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,33 (2H, m, CH₂ β Trp); 5,04 (2H, s, CH₂-fenilo); 5,21 (1H, m, CH α Trp); 6,73 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₂ y H₆ fenilo); 6,85 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 6,91 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₆ Trp); 6,95 (1H, d, J= 2 Hz, H₂ Trp); 7,00 (3H, m, H₂ H₅ y H₆ indol); 7,16 (3H, m, H₃ H₄ y H₅ fenilo); 7,28 (3H, m, H₄ Trp, H₄ y H₇ indol); 7,38 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 8,15 y 8,46 (2H, 2 m, NH piperidina, sal de TFA); 8,63 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,69 (1H, s, NH indol); 10,75 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol Trp).

30 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 24,2 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 24,5 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 24,8 (C₃ piperidina); 25,4 (C₅ piperidina); 27,5 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 29,1 (CH₂ β Trp); 38,6 (C₄ piperidina); 42,6 (C₂ y C₆ piperidina); 44,8 (CH α Trp); 45,9 (CH₂-fenilo); 110,2 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ indol y C₇ Trp); 118,5 (C₄ indol y C₄ Trp); 118,7 (C₅ indol y C₅ Trp); 121,2 (C₆ indol y C₆ Trp); 122,7 (C₂ indol); 124,3 (C₂ y C₆ fenilo); 127,4 (C₉ Trp); 127,5 (C₉ indol); 127,9 (C₄ fenilo); 129,0 (C₃ y C₅ fenilo); 135,9 (C₈ indol); 136,4 (C₈ Trp); 136,7 (C₁ fenilo); 155,1 (C cuaternario triazol); 155,4 (cuaternario triazol); 173,1 (CO amida).

Compuesto 23:

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,12 (1H, m, H₅ tetrahidropirano); 1,24 (3H, m, H₃ y H₅ tetrahidropirano); 1,85 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,10 (1H, m, H₄ tetrahidropirano); 2,60 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 3,11 (2H, m, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 3,33 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,66 (2H, m, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 5,11 (2H, s, CH₂-fenilo); 5,24 (1H, m, CH α Trp); 6,76 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₂ y H₆ fenilo); 6,85 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,91 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ indol); 6,96 (2H, m, H₆ indol y H₆ Trp); 7,02 (2H, s, H₂ Trp y H₂ indol); 7,17 (3H, m, H₄ y H₇ Trp, H₇ indol); 7,28 (3H, m, H₃ H₄ y H₅ fenilo); 7,38 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ indol); 8,48 (1H, d, J_o= 8 Hz, NH amida); 10,69 (1H, s, NH indol); 10,75 (1H, s, NH indol Trp).

45 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 24,1 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 24,4 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,3 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 28,6 (C₃ y C₅ tetrahidropirano); 29,1 (CH₂ β Trp); 40,8 (C₄ tetrahidropirano); 44,8 (CH α Trp); 46,3 (CH₂-fenilo); 66,6 y 66,7 (C₂ y C₆ tetrahidropirano); 109,9 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ indol y C₇ Trp); 113,8 (C₃ indol); 118,4 (C₄ Trp y C₅ indol); 118,5 (C₄ indol); 118,7 (C₅ Trp); 121,3 (C₆ indol y C₆ Trp); 122,3 (C₂ indol y C₂ Trp); 126,4 (C₂ y C₆ fenilo); 127,4 (C₉ Trp); 127,5 (C₉ indol); 128,0 (C₄ fenilo); 129,0 (C₃ y C₅ fenilo); 135,5 (C fenilo); 136,4 (C₈ Trp); 136,7 (C₈ indol); 155,4 (C cuaternario triazol); 155,7 (C cuaternario triazol); 174,2 (CO amida).

50 Compuesto 29

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 3,03 (4H, m, CH₂-CH₂-indol); 3,56 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,59 (3H, s, OCH₃); 5,18 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-p-metoxifenilo); 5,23 (1H, d, J= 17 Hz, CH₂-p-metoxifenilo); 5,54 (1H, m, CH α

Trp); 6,56 (2H, d, $J_0 = 8$ Hz, H_3 y H_5 p-metoxifenilo); 6,72 (2H, d, $J_0 = 8$ Hz, H_2 y H_6 p-metoxifenilo); 6,90 (3H, t, $J_0 = 7$ Hz, H_5 y H_6 Trp, H_5 indol); 7,03 (1H, m, H_6 indol); 7,09 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_2 Trp); 7,12 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_2 indol); 7,32 (3H, m, H_4 y H_7 indol, H_4 Trp); 7,41 (1H, d, $J_0 = 8$ Hz, H_7 Trp); 8,64 (1H, dd, $J = 2$ Hz y 1 Hz, H_5 o-pirazina); 8,81 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_6 o-pirazina); 8,94 (1H, d, $J = 1$ Hz, H_3 o-pirazina); 9,37 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida); 10,81 (2H, s grande, NH indol y NH indol Trp).

5
 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d^6 300 K): δ (ppm) 21,8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 25,1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 27,7 ($\text{CH}_2 \beta$ Trp); 45,1 (CH α Trp); 45,9 ($\text{CH}_2\text{-p-metoxifenilo}$); 54,9 (OCH₃); 109,2 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ indol y C₇ Trp); 112,2 (C₃ indol); 113,7 (C₃ y C₅ p-metoxifenilo); 118,0 (C₄ indol); 118,1 (C₄ Trp); 118,2 (C₅ indol); 118,3 (C₅ Trp); 120,9 (C₆ indol y C₆ Trp); 122,7 (C₂ indol); 124,9 (C₂ Trp); 126,0 (C₉ indol y C₉ Trp); 126,6 (C₁ p-metoxifenilo); 127,0 (C₂ y C₆ p-metoxifenilo); 136,0 (C₈ Trp); 136,1 (C₈ indol); 143,8 (C₂ C₃ C₅ y C₆ o-pirazina); 154,7 (cuaternario triazol); 155,2 (C cuaternario triazol); 158,4 (CO amida); 162,7 (C₄ p-metoxifenilo).

Compuesto 30:

15
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO d^6 300 K): δ (ppm) 2,92 (2H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 2,99 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 3,37 (4H, m, $\text{CH}_2 \beta$ Trp y $\text{CH}_2\text{-o-piridilo}$); 5,13 (1H, m, CH α Trp); 5,57 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{CH}_2\text{-naftilo}$); 5,69 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{CH}_2\text{-naftilo}$); 6,22 (1H, d, $J_0 = 7$ Hz, H_2 naftilo); 6,67 (1H, t, $J_0 = 8$ Hz, H_5 Trp); 6,77 (1H, t, $J_0 = 7$ Hz, H_5 indol); 6,97-7,07 (6H, m, H_2 H_4 y H_6 Trp, H_2 H_4 y H_6 indol); 7,10 (1H, d, $J_0 = 8$ Hz, H_7 Trp); 7,16 (1H, t, $J_0 = 8$ Hz, H_3 naftilo); 7,29 (2H, m, H_7 indol y H_3 o-piridilo); 7,52 (1H, t, $J_0 = 8$ Hz, H_5 o-piridilo); 7,57 (2H, m, H_6 y H_7 naftilo); 7,83 (3H, m, H_4 y H_8 naftilo, H_4 o-piridilo); 7,97 (1H, d, $J_0 = 7$ Hz, H_5 naftilo); 8,54 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 5$ Hz, H_6 o-piridilo); 9,07 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida); 10,75 (1H, s, NH indol); 10,79 (1H, s, NH indol Trp).

20
 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d^6 300 K): δ (ppm) 22,9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 25,7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 29,3 ($\text{CH}_2 \beta$ Trp); 42,0 ($\text{CH}_2\text{-o-piridilo}$); 44,0 ($\text{CH}_2\text{-naftilo}$); 45,2 (CH α Trp); 109,9 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ indol y C₇ Trp); 118,3 (C₄ indol y C₄ Trp); 118,6 (C₅ indol y C₅ Trp); 121,2 (C₆ Trp); 121,3 (C₆ indol); 121,8 (C₂ naftilo); 123,0 (C₂ indol y C₈ naftilo); 123,6 (C₂ Trp); 125,7 (C₃ naftilo, C₃ y C₅ o-piridilo); 126,7 (C₆ naftilo); 127,0 (C₇ naftilo); 127,1 (C₉ indol); 127,3 (C₉ Trp); 128,2 (C₄ naftilo); 129,0 (C₅ naftilo); 129,8 (C₉ naftilo); 131,4 (C₁ naftilo); 133,4 (C₁₀ naftilo); 136,4 (C₈ Trp); 136,5 (C₈ indol); 141,4 (C₄ y C₆ o-piridilo); 153,4 (C₂ o-piridilo); 155,4 (C cuaternario triazol); 155,7 (C cuaternario triazol); 167,9 (CO amida).

Compuesto 31:

30
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO d^6 300 K): δ (ppm) 1,39 (1H, m, H_3 prolina); 1,53 (1H, m, H_4 prolina); 1,73 (1H, m, H_4 prolina); 2,11 (1H, m, H_3 prolina); 2,91-3,06 (6H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$ y H_5 prolina); 3,33 (2H, m, $\text{CH}_2 \beta$ Trp); 4,00 (1H, m, CH α prolina); 5,01 (1H, m, CH α Trp); 5,62 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{CH}_2\text{-naftilo}$); 5,73 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{CH}_2\text{-naftilo}$); 6,27 (1H, d, $J_0 = 7$ Hz, H_2 naftilo); 6,56 (1H, t, $J_0 = 7$ Hz, H_5 indol); 6,78 (1H, t, $J_0 = 8$ Hz, H_5 Trp); 6,79 (1H, d, $J_0 = 8$ Hz, H_4 Trp); 6,93 (1H, t, $J_0 = 8$ Hz, H_6 Trp); 7,00 (2H, m, H_6 indol y H_2 Trp); 7,05 (1H, s, H_2 indol); 7,14 (1H, d, $J_0 = 8$ Hz, H_4 indol); 7,21-7,31 (3H, m, H_3 naftilo, H_7 indol y H_7 Trp); 7,61 (2H, m, H_6 y H_7 naftilo); 7,87 (1H, m, H_4 y H_5 naftilo); 8,01 (1H, d, $J_0 = 8$ Hz, H_8 naftilo); 8,35 (1H, m, NH prolina, sal de TFA); 9,11 (1H, m, NH prolina, sal de TFA); 9,32 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida); 10,75 (1H, s, NH indol); 10,80 (1H, d, $J = 2$ Hz, NH indol Trp).

35
 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d^6 300 K): δ (ppm) 22,7 (C₄ prolina); 23,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 25,3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 29,3 (C₃ prolina y $\text{CH}_2 \beta$ Trp); 43,3 ($\text{CH}_2\text{-naftilo}$); 44,8 (CH α Trp); 45,5 (C₅ prolina); 58,8 (CH α prolina); 109,2 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ indol y C₇ Trp); 112,9 (C₃ indol); 117,6 (C₄ indol); 117,8 (C₅ indol); 118,1 (C₄ y C₅ Trp); 120,8 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,4 (C₈ naftilo); 122,4 (C₂ indol); 124,2 (C₂ Trp); 125,4 (C₃ naftilo); 126,3 (C₆ naftilo); 126,7 (C₇ naftilo); 127,9 (C₉ indol y C₉ Trp); 128,6 (C₄ naftilo); 129,4 (C₅ naftilo); 131,4 (C₉ naftilo); 133,1 (C₁ naftilo); 135,9 (C₁₀ naftilo); 136,1 (C₈ indol y C₈ Trp); 154,7 (C cuaternario triazol); 154,8 (C cuaternario triazol); 167,7 (CO amida).

Compuesto 32

45
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO d^6 300 K): δ (ppm) 3,02 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 3,08 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 3,60 (2H, m, $\text{CH}_2 \beta$ Trp); 5,52 (1H, m, CH α Trp); 5,73 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-naftilo}$); 6,23 (1H, d, $J_0 = 7$ Hz, H_2 naftilo); 6,77 (2H, m, H_5 indol y H_5 Trp); 6,98 (4H, m, H_6 Trp, H_4 y H_6 indol); 7,07 (1H, s, H_2 indol); 7,11 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_2 Trp); 7,16 (1H, d, $J_0 = 8$ Hz, H_4 Trp); 7,28 (3H, m, H_7 indol, H_7 Trp y H_3 naftilo); 7,52 (3H, m, H_4 , H_6 y H_7 naftilo); 7,84 (2H, m, H_5 y H_8 naftilo); 8,39 (2H, m, H_5 y H_6 o-pirazina); 8,66 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_3 o-pirazina); 9,22 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida); 10,76 (1H, s, NH indol); 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

50
 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d^6 300 K): δ (ppm) 22,1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 25,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$); 27,6 ($\text{CH}_2 \beta$ Trp); 44,4 ($\text{CH}_2\text{-naftilo}$); 45,0 (CH α Trp); 109,4 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ indol y C₇ Trp); 112,4 (C₃ indol); 117,8 (C₄ indol); 118,0 (C₅ indol); 118,2 (C₄ y C₅ Trp); 120,9 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,2 (C₂ naftilo); 122,7 (C₂ indol y C₈ naftilo); 124,8 (C₂ Trp y C₃ naftilo); 126,1 (C₆ naftilo); 126,3 (C₇ naftilo); 126,6 (C₉ Trp); 127,0 (C₉ indol); 127,3 (C₄ naftilo); 128,3 (C₅ naftilo); 129,1 (C₉ naftilo); 130,1 (C₁ naftilo); 132,7 (C₁₀ naftilo); 136,0 (C₈ indol y C₈ Trp); 143,3 (C₂ C₃ C₅ y C₆ o-pirazina); 155,0 (C cuaternario triazol); 155,6 (C cuaternario triazol); 162,4 (CO amida).

Compuesto 33

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,37 (3H, m, H₃ y H₅ piperidina); 1,54 (1H, m, H₅ piperidina); 2,17 (1H, m, H₄ piperidina); 2,74 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,09 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,34 (2H, m, CH₂ β Trp); 4,02 (2H, s, CH₂-fenilo); 5,10 (3H, m, CH α Trp y CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 6,50 (1H, dd, J_o= 8 Hz y J_m= 2 Hz, H₆ *m,p*-diclorofenilo); 6,83 (1H, d, J= 2 Hz, H₂ Trp); 6,87 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 7,03 (4H, m, H₆ Trp, H₂ y H₆ fenilo, H₅ *m,p*-diclorofenilo); 7,15 (3H, m, H₃, H₄ y H₅ fenilo); 7,27 (3H, m, H₄ y H₇ Trp, H₂ *m,p*-diclorofenilo); 8,19 (1H, m, NH piperidina sal de TFA); 8,50 (1H, m, NH piperidina sal de TFA); 8,67 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,77 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 24,3 (C₃ piperidina); 25,0 (C₅ piperidina); 28,7 (CH₂ β Trp); 30,0 (CH₂-fenilo); 42,1 (C₂ y C₆ piperidina); 44,2 (CH α Trp); 44,6 (CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 109,7 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ Trp); 117,9 (C₄ Trp); 118,2 (C₅ Trp); 120,8 (C₆ Trp); 124,6 (C₂ Trp); 125,8 (C₆ *m,p*-diclorofenilo); 126,4 (C₄ fenilo); 127,0 (C₉ Trp); 127,8 (C₂ *m,p*-diclorofenilo); 128,2 (C₂ y C₆ fenilo); 128,3 (C₃ y C₅ fenilo); 129,9 (C₄ *m,p*-diclorofenilo); 130,2 (C₅ *m,p*-diclorofenilo); 131,1 (C₃ *m,p*-diclorofenilo); 135,5 (C₁ fenilo); 135,9 (C₈ Trp); 136,4 (C₁ *m,p*-diclorofenilo); 153,4 (C cuaternario triazol); 155,4 (C cuaternario triazol); 172,5 (CO amida).

15 Compuesto 34:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 3,36 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,68 (2H, m, CH₂-*o*-piridilo); 4,05 (2H, s, CH₂-fenilo); 5,11 (3H, m, CH α Trp y CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 6,35 (1H, dd, J_o= 8 Hz y J_m 2 Hz, H₆ *m,p*-diclorofenilo); 6,84 (2H, m, H₂ y H₅ Trp); 7,02 (4H, m, H₆ Trp, H₂ y H₆ fenilo, H₅ *m,p*-diclorofenilo); 7,12-7,19 (5H, m, H₃, H₄ y H₅ fenilo, H₄ Trp y H₂ *m,p*-diclorofenilo); 7,31 (2H, m, H₃ *o*-piridilo y H₇ Trp); 7,61 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ *o*-piridilo); 8,06 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₄ *o*-piridilo); 8,63 (1H, d, J_{αβ}= 5 Hz, H₆ *o*-piridilo); 9,15 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 28,9 (CH₂ β Trp); 29,9 (CH₂-fenilo); 41,1 (CH₂-*o*-piridilo); 44,7 (CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 44,8 (CH α Trp); 109,3 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ Trp); 117,7 (C₄ Trp); 118,2 (C₅ Trp); 120,8 (C₆ Trp); 123,6 (C₂ Trp); 125,7 (C₆ *m,p*-diclorofenilo); 125,8 (C₄ fenilo); 126,5 (C₃ y C₅ *o*-piridilo); 126,8 (C₉ Trp); 127,8 (C₂ *m,p*-diclorofenilo); 128,3 (C₂ y C₆ fenilo); 128,4 (C₃ and C₅ fenilo); 130,0 (C₄ *m,p*-diclorofenilo); 130,2 (C₅ *m,p*-diclorofenilo); 131,1 (C₃ *m,p*-diclorofenilo); 135,4 (C₁ fenilo); 135,9 (C₈ Trp); 136,1 (C₁ *m,p*-diclorofenilo); 141,7 (C₄ y C₆ *o*-piridilo); 152,5 (C₂ *o*-piridilo); 153,4 (C cuaternario triazol); 155,2 (C cuaternario triazol); 167,2 (CO amida).

Compuesto 35:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,44 (1H, m, H₃ prolina); 1,56 (1H, m, H₄ prolina); 1,74 (1H, m, H₄ prolina); 2,11 (1H, m, H₃ prolina); 3,08 (2H, m, H₅ prolina); 3,31 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,99 (1H, m, CH α prolina); 4,09 (2H, m, CH₂-fenilo); 5,07 (1H, m, CH α Trp); 5,15 (2H, m, CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 6,43 (1H, dd, J_o= 8 Hz y J_m= 2 Hz, H₆ *m,p*-diclorofenilo); 6,83 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,92 (1H, d, J= 2 Hz, H₂ Trp); 7,02 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,08-7,19 (7H, m, H₂ y H₅ *m,p*-diclorofenilo, CH aromáticos fenilo); 7,24 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 7,29 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 8,40 (1H, m, NH prolina, sal de TFA); 9,11 (1H, m, NH prolina, sal de TFA); 9,28 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,81 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 23,0 (C₄ prolina); 29,0 (CH₂ β Trp); 29,3 (C₃ prolina); 29,9 (CH₂-fenilo); 44,6 (CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 44,7 (CH α Trp); 45,5 (C₅ prolina); 58,8 (CH α prolina); 109,1 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ Trp); 117,7 (C₄ Trp); 118,2 (C₅ Trp); 120,9 (C₆ Trp); 124,2 (C₂ Trp); 125,8 (C₆ *m,p*-diclorofenilo); 126,5 (C₄ fenilo); 126,7 (C₉ Trp); 128,0 (C₂ *m,p*-diclorofenilo); 128,3 (C₂ y C₆ fenilo); 128,4 (C₃ y C₅ fenilo); 130,2 (C₄ *m,p*-diclorofenilo); 130,5 (C₅ *m,p*-diclorofenilo); 131,3 (C₃ *m,p*-diclorofenilo); 125,7 (C₁ fenilo); 136,0 (C₈ Trp); 136,3 (C₁ *m,p*-diclorofenilo); 153,5 (C cuaternario triazol); 154,7 (C cuaternario triazol); 167,8 (CO amida).

Compuesto 36:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 3,56 (2H, m, CH₂ β Trp); 4,15 (2H, s, CH₂-fenilo); 5,22 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 5,36 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 5,47 (1H, m, CH α Trp); 6,54 (1H, dd, J_o= 8 Hz y J_m= 2 Hz, H₆ *m,p*-diclorofenilo); 6,78 (1H, d, J= 2 Hz, H₂ Trp); 6,89 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 7,03 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,05 (1H, s, H₂ *m,p*-diclorofenilo); 7,08-7,19 (6H, m, CH aromáticos fenilo); 7,29 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 7,37 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,73 (1H, m, NH amida); 7,80-7,87 (2H, m, H₄ y H₅ *o*-piridilo); 8,50 (1H, d, J_{αβ}= 5 Hz, H₆ *o*-piridilo); 9,12 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₃ *o*-piridilo); 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 28,3 (CH₂ β Trp); 30,1 (CH₂-fenilo); 45,4 (CH α Trp); 45,8 (CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 109,7 (C₃ Trp); 111,8 (C₇ Trp); 118,4 (C₄ Trp); 118,7 (C₅ Trp); 121,3 (C₆ Trp); 122,1 (C₃ *o*-piridilo); 124,4 (C₂ Trp); 126,0 (C₆ *m,p*-diclorofenilo); 127,0 (C₄ fenilo); 127,2 (C₅ *o*-piridilo); 127,4 (C₉ Trp); 128,0 (C₂ *m,p*-diclorofenilo); 128,8 (C₂ y C₆ fenilo); 129,0 (C₃ y C₅ fenilo); 130,2 (C₄ *m,p*-diclorofenilo); 130,4 (C₅ *m,p*-diclorofenilo); 131,4 (C₃ *m,p*-diclorofenilo); 135,0 (C₁ fenilo); 135,8 (C₈ Trp); 136,4 (C₁ *m,p*-diclorofenilo); 137,9 (C₄ *o*-piridilo); 148,5

(C₆ o-piridilo); 148,9 (C₂ o-piridilo); 154,6 (C cuaternario triazol); 155,8 (C cuaternario triazol); 163,8 (CO amida).

Compuesto 37:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,07 (1H, m, H₅ tetrahidropirano); 1,25 (3H, m, H₃ y H₅ tetrahidropirano); 2,07 (1H, m, H₄ tetrahidropirano); 3,13 (2H, m, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 3,35 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,69 (2H, m, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 4,07 (2H, s, CH₂-fenilo); 5,19 (3H, m, CH α Trp y CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 6,56 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₆ *m,p*-diclorofenilo); 6,86 (1H, s, H₂ Trp); 6,88 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 7,03 (4H, m, H₆ Trp, H₂ y H₆ fenilo, H₅ *m,p*-diclorofenilo); 7,16 (4H, m, H₃ H₄ y H₅ fenilo, H₂ *m,p*-diclorofenilo); 7,28 (2H, m, H₄ y H₇ Trp); 8,49 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,77 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 28,6 (C₃ y C₅ tetrahidropirano); 29,2 (CH₂ β Trp); 30,3 (CH₂ fenilo); 40,8 (C₄ tetrahidropirano); 44,7 (CH α Trp); 45,4 (CH₂ *m,p*-diclorofenilo); 66,5 y 66,7 (C₂ y C₆ tetrahidropirano); 109,9 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ Trp); 118,3 (C₄ Trp); 118,6 (C₅ Trp); 121,2 (C₆ Trp); 124,9 (C₂ Trp); 126,4 (C₆ *m,p*-diclorofenilo); 127,1 (C₄ fenilo); 127,4 (C₉ Trp); 128,3 (C₂ *m,p*-diclorofenilo); 128,7 (C₂ y C₆ fenilo); 128,9 (C₃ y C₅ fenilo); 130,5 (C₄ *m,p*-diclorofenilo); 130,7 (C₅ *m,p*-diclorofenilo); 131,6 (C₃ *m,p*-diclorofenilo); 135,4 (C₁ fenilo); 136,4 (C₈ Trp); 136,5 (C₁ *m,p*-diclorofenilo); 154,2 (C cuaternario triazol); 156,1 (C cuaternario triazol); 174,0 (CO amida).

Compuesto 38:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 3,58 (2H, d, J= 7 Hz, CH₂ β Trp); 4,13 (2H, s, CH₂-fenilo); 5,19 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 5,34 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 5,48 (1H, m, CH α Trp); 6,55 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₆ *m,p*-diclorofenilo); 6,71 (1H, s, H₂ Trp); 6,88 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 7,02 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,03 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₅ *m,p*-diclorofenilo); 7,08-7,20 (6H, m, CH aromáticos fenilo y H₂ *m,p*-diclorofenilo); 7,28 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,40 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 8,56 (1H, s grande, H₆ o-pirazina); 8,77 (1H, d, J= 2 Hz, H₅ o-pirazina); 8,82 (1H, s, H₃ o-pirazina); 9,25 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,75 (1H, s, NH indol Trp).

Compuesto 39:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,01-1,26 (3H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,84 (1H, m, H₅ piperidina); 1,97 (3H, m, H₄ piperidina, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,65 (6H, m, H₂ y H₆ piperidina, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,96 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,35 (2H, m, CH₂ β Trp); 5,15 (1H, m, CH α Trp); 5,56 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,68 (1H, d, 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,26 (1H, d, J_o=7 Hz, H₂ naftilo); 6,71 (1H, t, J_o=7 Hz, H₅ Trp); 6,88 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 6,95-7,05 (4H, m, H₂ Trp, H₂ H₅ y H₆ indol); 7,11 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 7,23-7,36 (4H, m, H₇ Trp, H₃ naftilo, H₄ y H₇ indol); 7,60 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,83 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ naftilo); 7,88 (1H, m, H₅ naftilo); 7,97 (1H, m, H₈ naftilo); 8,20 (1H, s grande, NH piperidina, sal de TFA); 8,40 (1H, s grande, NH piperidina, sal de TFA); 8,58 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,70 (1H, s, NH indol); 10,76 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 23,6 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 24,0 (C₃ y C₅ piperidina); 24,9 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,1 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 28,6 (CH₂ β Trp); 37,9 (C₄ piperidina); 41,9 y 42,1 (C₂ y C₆ piperidina); 43,6 (CH₂-naftilo); 44,2 (CH α Trp); 109,8 (C₃ Trp); 111,2 (C₇ indol y C₇ Trp); 113,5 (C₃ indol); 117,9 (C₄ Trp); 118,0 (C₄ indol); 118,1 (C₅ Trp y C₅ indol); 120,8 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,4 (C₂ naftilo); 122,2 (C₂ indol); 122,6 (C₈ naftilo); 123,4 (C₂ Trp); 125,3 (C₃ naftilo); 126,2 (C₆ naftilo); 126,5 (C₇ naftilo); 127,0 (C₉ indol y C₉ Trp); 127,6 (C₄ naftilo); 128,5 (C₅ naftilo); 129,4 (C₉ naftilo); 131,3 (C₁ naftilo); 133,0 (C₁₀ naftilo); 135,9 (C₈ Trp); 136,2 (C₈ indol); 155,0 (C cuaternario triazol); 155,3 (C cuaternario triazol); 172,4 (CO amida).

Compuesto 40:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,95 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,67 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 3,38 (3H, m, CH₂ β Trp y CH₂ o-piridilo); 3,59 (1H, d, J= 15 Hz, CH₂-o-piridilo); 5,10 (1H, m, CH α Trp); 5,58 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,74 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,24 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,64 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,88 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₆ Trp); 6,97 (3H, m, H₂ Trp, H₂ y H₅ indol); 7,06 (2H, m, H₄ Trp, H₆ indol); 7,18 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ o-piridilo); 7,32 (4H, m, H₇ Trp, H₃ naftilo, H₄ y H₇ indol); 7,50 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₃ o-piridilo); 7,58 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,80-7,97 (4H, m, H₄ o-piridilo, H₄, H₅ y H₈ naftilo); 8,55 (1H, d, J_{αβ}= 5 Hz, H₆ o-piridilo); 9,08 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,69 (1H, s, NH indol); 10,79 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 23,5 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 24,0 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,0 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 28,8 (CH₂ β Trp); 41,4 (CH₂-o-piridilo); 43,8 (CH₂-naftilo); 44,8 (CH α Trp); 109,4 (C₃ Trp); 111,2 (C₇ indol y C₇ Trp); 113,5 (C₃ indol); 117,7 (C₄ Trp); 118,0 (C₄ indol y C₅ Trp); 118,2 (C₅ indol); 120,8 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,4 (C₃ o-piridilo); 122,2 (C₂ naftilo); 122,5 (C₈ naftilo); 123,3 (C₂ Trp); 125,3 (C₅ o-piridilo); 125,4 (C₃ naftilo); 126,2 (C₆ naftilo); 126,5 (C₇ naftilo); 126,8 (C₉ indol); 126,9 (C₉ Trp); 127,8 (C₄ naftilo); 128,6 (C₅ naftilo); 129,4 (C₉ naftilo); 130,9 (C₁ naftilo); 133,0 (C₁₀ naftilo); 135,9 (C₈ Trp); 136,2 (C₈ indol); 140,8 (C₄ y C₆ o-piridilo); 152,8 (C₂ o-piridilo); 155,1 (C cuaternario triazol); 155,3 (C cuaternario triazol); 167,4 (CO amida).

Compuesto 43:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,82 (4H, m, H₃ y H₅ piperidina, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,36 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,63 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 3,09 (4H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,39 (2H, d, J= 7 Hz, CH₂ β Trp); 4,99 (2H, s, CH₂-fenilo); 5,24 (1H, m, CH α Trp); 6,76 (2H, d, J_o= 7 Hz, H₂ y H₆ fenilo); 6,87 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 6,95 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₆ Trp); 7,02 (4H, m, H₂ Trp, H₂, H₅ y H₆ indol); 7,16-7,25 (4H, m, H₄ Trp, H₃, H₄ y H₅ fenilo); 7,33 (2H, m, H₄ indol y H₇ Trp); 7,42 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ indol); 8,60 (1H, s grande, NH piperidina, sal de TFA); 9,00 (1H, s grande, NH piperidina, sal de TFA); 9,04 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,74 (1H, s, NH indol); 10,84 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 23,8 (C₃ y C₅ piperidina); 24,1 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,2 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,9 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 29,0 (CH₂ β Trp); 40,3 (C₂ y C₆ piperidina); 45,6 (CH₂-fenilo); 45,9 (CH α Trp); 55,5 (C₄ piperidina); 109,0 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ Trp); 111,4 (C₇ indol); 113,5 (C₃ indol); 117,8 (C₄ indol); 118,1 (C₄ Trp y C₅ indol); 118,4 (C₅ Trp); 120,8 (C₆ indol); 121,0 (C₆ Trp); 122,3 (C₂ indol); 123,5 (C₂ Trp); 126,0 (C₂ y C₆ fenilo); 126,8 (C₉ Trp); 127,0 (C₉ indol); 127,7 (C₄ fenilo); 128,7 (C₃ y C₅ fenilo); 135,2 (C₁ fenilo); 136,0 (C₈ indol); 136,3 (C₈ Trp); 154,1 (C cuaternario triazol); 154,7 (C cuaternario triazol); 168,4 (CO amida).

15 Compuesto 44:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,37 (1H, m, H₃ prolina); 1,52 (1H, m, H₄ prolina); 1,72 (1H, m, H₄ prolina); 1,96 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,10 (1H, m, H₃ prolina); 2,71 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 3,05 (2H, m, H₅ prolina); 3,34 (2H, m, CH₂ β Trp); 4,00 (1H, m, CH α prolina); 4,98 (1H, m, CH α Trp); 5,65 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,78 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,30 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,53 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 6,73 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 6,91 (3H, m, H₆ Trp, H₅ y H₆ indol); 6,99 (2H, s, H₂ Trp y H₂ indol); 7,04 (1H, m, H₄ indol); 7,24-7,36 (3H, m, H₇ Trp, H₇ indol, H₃ naftilo); 7,62 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,87 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ naftilo); 7,92 (1H, m, H₅ naftilo); 8,03 (1H, m, H₈ naftilo); 8,33 (1H, m, NH prolina, sal de TFA); 9,20 (1H, m, NH prolina, sal de TFA); 9,32 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,70 (1H, s, NH indol); 10,80 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 23,0 (C₄ prolina); 23,7 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 24,1 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,3 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 29,3 (CH₂ β Trp y C₃ prolina); 43,4 (CH₂-naftilo); 44,7 (CH α Trp); 45,4 (C₅ prolina); 58,8 (CH α prolina); 109,2 (C₃ Trp); 111,2 (C₇ indol y C₇ Trp); 113,6 (C₃ indol); 117,6 (C₄ Trp); 118,0 (C₄ indol y C₅ Trp); 118,2 (C₅ indol); 120,7 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,4 (C₂ naftilo y C₂ indol); 122,5 (C₈naftilo y C₂ Trp); 125,4 (C₃ naftilo); 126,3 (C₆ naftilo); 126,6 (C₉ indol); 126,9 (C₉ Trp); 127,9 (C₇ naftilo); 128,7 (C₄ y C₅ naftilo); 129,4 (C₉ naftilo); 131,4 (C₁ naftilo); 133,1 (C₁₀ naftilo); 135,9 (C₈Trp); 136,2 (C₈ indol); 154,8 (C cuaternario triazol); 154,9 (C cuaternario triazol); 167,7 (CO amida).

Compuesto 45:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,00 (2H, t, J= 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,68 (2H, t, J= 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,79 (2H, t, 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 3,57 (2H, m, CH₂ β Trp); 5,47 (1H, m, CH α Trp); 5,77 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,86 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,33 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,73 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,89 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 6,98 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ indol); 7,01-7,11 (4H, m, H₂Trp, H₂, H₄ y H₆ indol); 7,29 (2H, m, H₄ Trp y H₇ indol); 7,37 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,48 (1H, m, H₃naftilo); 7,59 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,86 (2H, m, H₄ naftilo y H₄ o-piridilo); 8,00 (3H, m, H₅ y H₈naftilo, H₅ o-piridilo); 8,39 (1H, d, J_o= 5 Hz, H₆ o-piridilo); 9,17 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₃ o-piridilo); 10,72 (1H, s, NH indol); 10,80 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 23,3 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 23,9 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 26,6 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,9 (CH₂ β Trp); 44,7 (CH₂-naftilo); 45,0 (CH α Trp); 109,1 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ indol y C₇Trp); 113,2 (C₃ indol); 117,9 (C₄ Trp); 118,1 (C₄ indol y C₅ Trp); 118,2 (C₅ indol); 121,4 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,6 (C₂ naftilo); 122,3 (C₂ indol y C₃ o-piridilo); 122,7 (C₈ naftilo y C₂ Trp); 125,3 (C₅ o-piridilo); 126,1 (C₇ naftilo); 126,4 (C₃ naftilo); 126,9 (C₉ indol y C₉ Trp); 127,7 (C₅ naftilo); 128,4 (C₄ naftilo); 129,2 (C₉ naftilo); 129,8 (C₁ naftilo); 132,9 (C₁₀ naftilo); 136,1 (C₈ Trp); 136,2 (C₈ indol); 137,3 (C₄ o-piridilo); 148,4 (C₂ y C₆ o-piridilo); 155,4 (C cuaternario triazol); 155,8 (C cuaternario triazol); 163,5 (CO amida).

Compuesto 46:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 7,5 (1H, m, H₅ tetrahidropirano); 1,07 (3H, m, H₃ y H₅ tetrahidropirano); 1,83 (1H, m, H₄ tetrahidropirano); 1,99 (2H, t, J= 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 2,70 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol); 3,01 (2H, m, H₂ y H₆ tetrahidropirano); 3,37 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,58 (2H, m, H₂ y H₆tetrahidropirano); 5,20 (1H, m, CH α Trp); 5,68 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,80 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,35 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,73 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,89 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 6,98-7,07 (4H, m, H₂ Trp, H₂, H₅ y H₆ indol); 7,12 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 7,29 (3H, m, H₃ naftilo, H₄ y H₇ indol); 7,35 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,61 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,85 (2H, m, H₄ y H₅ naftilo); 7,97 (1H, m, H₈ naftilo); 8,42 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,71 (1H, s, NH indol); 10,78 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 23,4 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 23,9 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 26,7 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,8 (CH₂ β Trp); 28,6 (C₃ y C₅ tetrahidropirano); 40,1 (C₄ tetrahidropirano); 44,3 (CH α Trp); 44,3 (CH₂-naftilo); 66,0 y 66,1 (C₂ y C₆ tetrahidropirano); 109,3 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ indol y C₇ Trp); 113,3 (C₃ indol); 117,8 (C₄ Trp); 118,0 (C₄ indol y C₅ Trp); 118,1 (C₅ indol); 120,8 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,4 (C₂ naftilo); 122,2 (C₂ indol); 122,6 (C₂ Trp y C₈ naftilo); 125,2 (C₃ naftilo); 126,3 (C₆ naftilo); 126,6 (C₇ naftilo); 126,9 (C₉ indol y C₉ Trp); 127,8 (C₄ naftilo); 128,5 (C₅ naftilo); 129,4 (C₉ naftilo); 130,4 (C₁ naftilo); 133,1 (C₁₀ naftilo); 135,9 (C₈ Trp); 136,2 (C₈ indol); 155,5 (C cuaternario triazol); 155,7 (C cuaternario triazol); 173,5 (CO amida).

Compuesto 47:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,84 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,39 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 4,45 (6H, m, CH₂-CH₂-indol, H₂ y H₆ piperidina); 3,13 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,40 (2H, d, J= 7 Hz, CH₂ β Trp); 3,69 (3H, s, OCH₃); 4,96 (2H, s, CH₂-*p*-metoxifenilo); 5,27 (1H, m, CH α Trp); 6,72 (4H, s, CH aromáticos *p*-metoxifenilo); 7,05 (4H, m, H₂, H₅ y H₆ indol, H₂ Trp); 7,24 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 7,34 (3H, m, H₄ y H₇ indol, H₇ Trp); 8,62 (1H, s grande, NH piperidina sal de TFA); 9,04 (2H, m, NH piperidina, sal de TFA); 10,79 (1H, s, NH indol); 10,85 (1H, s, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 22,3 (C₃ y C₅ piperidina); 25,4 (CH₂-CH₂-indol); 27,9 (CH₂-CH₂-indol); 29,1 (CH₂ β Trp); 40,1 (C₂ y C₆ piperidina); 45,0 (CH₂-*p*-metoxifenilo); 45,9 (CH α Trp); 55,5 (OCH₃); 55,5 (C₄ piperidina); 109,2 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ indol y C₇ Trp); 113,0 (C₃ indol); 114,0 (C₃ y C₅ *p*-metoxifenilo); 117,9 (C₄ Trp); 118,0 (C₅ Trp); 118,2 (C₄ indol); 118,4 (C₅ indol); 120,9 (C₆ indol); 121,0 (C₆ Trp); 126,7 (C₉ indol); 126,8 (C₉ Trp); 127,2 (C₁ *p*-metoxifenilo); 127,3 (C₂ y C₆ *p*-metoxifenilo); 136,0 (C₈ Trp); 136,1 (C₈ indol); 154,0 (C cuaternario triazol); 154,5 (C cuaternario triazol); 158,7 (C₄ *p*-metoxifenilo); 168,4 (CO amida).

Compuesto 48:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,77 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,33 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,86-3,02 (6H, m, CH₂-CH₂-indol, H₂ y H₆ piperidina); 3,10 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 3,36 (2H, d, J= 7 Hz, CH₂ β Trp); 5,07 (1H, m, CH α Trp); 5,57 (2H, m, CH₂-naftilo); 6,25 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,56 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,77 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 6,83 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 6,99 (3H, m, H₂ Trp, H₅ y H₆ indol); 7,07 (1H, d, J= 2 Hz, H₂ indol); 7,11 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ indol); 7,19 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₃ naftilo); 7,29 (2H, m, H₇ indol y H₇ Trp); 7,61 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,84 (2H, m, H₄ y H₅ naftilo); 8,00 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₈ naftilo); 8,70 (1H, s grande, NH piperidina, sal de TFA); 9,06 (2H, m, NH amida y NH piperidina, sal de TFA); 10,75 (1H, s, NH indol); 10,82 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 22,6 (C₃ y C₅ piperidina); 25,3 (CH₂-CH₂-indol); 27,9 (CH₂-CH₂-indol); 29,2 (CH₂ β Trp); 40,1 (C₂ y C₆ piperidina); 45,9 (CH₂-naftilo); 45,9 (CH α Trp); 55,5 (C₄ piperidina); 109,2 (C₃ Trp); 111,3 (C₇ Trp); 111,4 (C₇ indol); 112,9 (C₃ indol); 117,5 (C₄ indol); 117,8 (C₄ Trp); 118,1 (C₅ indol); 118,2 (C₅ Trp); 120,8 (C₆ indol y C₆ Trp); 121,5 (C₂ Trp y C₂ naftilo); 122,4 (C₂ indol y C₈ naftilo); 125,3 (C₃ naftilo); 126,3 (C₆ naftilo); 126,6 (C₇ naftilo, C₉ indol y C₉ Trp); 127,9 (C₄ naftilo); 128,6 (C₅ naftilo); 129,4 (C₉ naftilo); 131,2 (C₁ naftilo); 133,1 (C₁₀ naftilo); 136,0 (C₈ Trp); 136,1 (C₈ indol); 154,5 (C cuaternario triazol); 154,8 (C cuaternario triazol); 168,5 (CO amida).

Compuesto 49:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,76 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,31 (2H, m, H₃ y H₅ piperidina); 2,86 (4H, m, CH₂-CH₂-fenilo, H₂ y H₆ piperidina); 3,11 (4H, m, H₂ y H₆ piperidina, CH₂-CH₂-fenilo); 3,35 (2H, d, J= 7 Hz, CH₂ β Trp); 5,06 (1H, m, CH α Trp); 5,60 (2H, m, CH₂-naftilo); 6,20 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,55 (1H, t, J_o= 7 Hz, H₅ Trp); 6,80 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 6,96 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 7,05-7,09 (4H, m, H₂ Trp, H₃, H₄ y H₅ fenilo); 7,14-7,21 (2H, m, H₂ y H₆ fenilo); 7,30 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,61 (2H, m, H₆ y H₇ naftilo); 7,84 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ naftilo); 8,00 (2H, m, H₅ y H₈ naftilo); 8,57 (1H, s grande, NH piperidina, sal de TFA); 9,04 (2H, m, NH amida y NH piperidina, sal de TFA); 10,82 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol Trp).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 25,6 (C₃ y C₅ piperidina); 27,9 (CH₂-CH₂-fenilo); 29,2 (CH₂ β Trp); 32,2 (CH₂-CH₂-fenilo); 40,1 (C₂ y C₆ piperidina); 43,2 (CH₂-naftilo); 45,8 (CH α Trp); 55,4 (C₄ piperidina); 109,2 (C₃ Trp); 111,4 (C₇ Trp); 118,2 (C₄ Trp); 120,8 (C₅ Trp); 121,5 (C₆ Trp); 122,5 (C₂ Trp); 124,3 (C₂ y C₈ naftilo); 125,4 (C₃ naftilo); 126,0 (C₄ fenilo); 126,3 (C₆ naftilo); 126,6 (C₉ Trp); 127,9 (C₄ y C₇ naftilo); 128,2 (C₂, C₃, C₅ y C₆ fenilo); 128,6 (C₅ naftilo); 129,5 (C₉ naftilo); 131,2 (C₁ naftilo); 133,1 (C₁₀ naftilo); 136,0 (C₈ Trp); 140,4 (C₁ fenilo); 154,3 (C cuaternario triazol); 154,6 (C cuaternario triazol); 168,5 (CO amida).

Compuesto 50:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,89 (4H, m, CH₂-CH₂-fenilo); 3,34-3,64 (4H, m, CH₂-*o*-piridilo y CH₂ β Trp); 5,12 (1H, m, CH α Trp); 5,58 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 5,72 (1H, d, J= 18 Hz, CH₂-naftilo); 6,16 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,65 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,97 (2H, m, H₄ fenilo y H₆ Trp); 6,98-7,08 (3H, m, H₃ naftilo, H₂

y H₄ Trp); 7,14-7,19 (4H, m, H₂, H₃, H₅ y H₆ fenilo); 7,29 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,56-7,59 (4H, m, H₃ y H₅ o-piridilo, H₆ y H₇ naftilo); 7,79-7,95 (4H, m, H₄ o-piridilo, H₄ H₅ y H₈ naftilo); 8,57 (1H, d, J_{oβ}= 5 Hz, H₆ o-piridilo); 9,10 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,79 (1H, s, NH indol Trp).

5 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 26,2 (CH₂-CH₂-fenilo); 29,3 (CH₂ β Trp); 32,5 (CH₂-CH₂-fenilo); 41,7 (CH₂-o-piridilo); 44,0 (CH₂-naftilo); 45,2 (CH α Trp); 109,9 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ Trp); 118,2 (C₄ Trp); 118,6 (C₅ Trp); 121,2 (C₆ Trp); 121,8 (C₂ naftilo); 123,0 (C₈ naftilo); 123,8 (C₂ Trp); 125,7 (C₃ y C₅ o-piridilo); 126,0 (C₃ naftilo); 126,5 (C₆ naftilo); 126,7 (C₄ fenilo); 127,1 (C₇ naftilo); 128,2 (C₉ Trp); 128,7 (C₄naftilo); 129,0 (C₂, C₃, C₅ y C₆ fenilo); 129,8 (C₅ naftilo); 131,4 (C₉ Trp); 131,4 (C₉ naftilo); 133,4 (C₁naftilo); 136,4 (C₁₀ naftilo y C₈ Trp); 140,7 (C₁ fenilo); 141,4 (C₄ y C₆ o-piridilo); 153,0 (C₂ o-piridilo); 154,8 (C cuaternario triazol); 155,7 (cuaternario triazol); 167,7 (CO amida).

10 Compuesto 51:

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,03 (2H, m, CH₂-CH₂-indol); 2,65-2,78 (4H, m, CH₂-CH₂-indol); 3,59 (2H, m, CH₂ β Trp); 5,50 (1H, m, CH α Trp); 5,75 (2H, m, CH₂-naftilo); 6,26 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₂ naftilo); 6,75 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 6,89 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₆ Trp); 6,98-7,05 (3H, m, H₂, H₅ y H₆ indol); 7,11 (1H, s, H₂ Trp); 7,22-7,31 (3H, m, H₄ Trp, H₄ y H₇ indol); 7,39 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₇ Trp); 7,49-7,60 (3H, m, H₄, H₆ y H₇ naftilo); 7,83 (2H, m, H₅ y H₈ naftilo); 8,40 (2H, m, H₅ y H₆ o-piridilo); 8,66 (1H, d, J= 2 Hz, H₃ o-piridilo); 9,20 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,70 (1H, s, NH indol); 10,76 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol Trp).

20 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 22,2 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 23,8 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 27,3 (CH₂-CH₂-CH₂-indol); 28,1 (CH₂ β Trp); 44,9 (CH₂-naftilo); 45,5 (CH α Trp); 109,9 (C₃ Trp); 111,7 (C₇ indol y C₇-Trp); 113,8 (C₃ indol); 118,4 (C₄ Trp); 118,5 (C₄ indol y C₅ Trp); 118,6 (C₅ indol); 121,3 (C₆ Trp); 121,7 (C₆ indol); 122,7 (C₂ naftilo); 123,2 (C₈ naftilo); 124,4 (C₂ Trp); 124,7 (C₂ indol); 125,3 (C₃ naftilo); 126,5 (C₆ naftilo); 126,8 (C₇ naftilo); 127,4 (C₉ indol); 127,8 (C₄ y C₅ naftilo); 128,8 (C₉ Trp); 129,6 (C₉ naftilo); 130,7 (C₁ naftilo); 133,2 (C₁₀ naftilo); 136,4 (C₈ Trp); 136,7 (C₈ indol); 143,7 (C₂, C₃, C₅ y C₆ o-piridilo); 155,4 (C cuaternario triazol); 156,2 (C cuaternario triazol); 162,8 (CO amida).

Compuesto 52:

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 2,87-2,98 (4H, m, CH₂-CH₂-indol); 3,39 (2H, m, CH₂ β Trp); 3,69 (2H, m, CH₂-o-piridilo); 5,17 (3H, m, CH₂-*m,p*-diclorofenilo y CH α Trp); 6,49 (1H, dd, J_o= 8 Hz y J_m= 2 Hz, H₆ *m,p*-diclorofenilo); 6,90 (2H, m, H₅ indol y H₅ Trp); 7,02-7,11 (5H, m, H₂ y H₆ indol, H₂ y H₆Trp, H₂ *m,p*-diclorofenilo); 7,17 (1H, m, H₄ Trp y H₃ o-piridilo); 7,22-7,33 (4H, m, H₄ y H₇ indol, H₇ Trp, H₅ *m,p*-diclorofenilo); 7,59 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ o-piridilo); 8,05 (1H, td, J_o= 8 Hz y J_m= 2 Hz, H₄ o-piridilo); 8,63 (1H, d, J_{oβ}= 5 Hz, H₆ o-piridilo); 9,18 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida) 10,79 (2H, m, NH indol y NH indol Trp).

30 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 22,2 (CH₂-CH₂-indol); 25,2 (CH₂-CH₂-indol); 28,8 (CH₂ β Trp); 41,3 (CH₂-o-piridilo); 44,6 (CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 44,8 (CH α Trp); 109,2 (C₃ Trp); 111,4 (C₇ indol y C₇ Trp); 112,6 (C₃ indol); 117,7 (C₄ Trp); 117,9 (C₅ indol); 118,2 (C₅ Trp); 118,3 (C₄ indol); 120,9 (C₆ indol y C₆ Trp); 123,6 (C₂ indol y C₂ Trp); 125,7 (C₃ y C₅ o-piridilo); 126,6 (C₉ indol); 126,8 (C₉ Trp); 128,0 (C₂ *m,p*-diclorofenilo); 128,3 (C₄ *m,p*-diclorofenilo); 130,3 (C₄ *m,p*-diclorofenilo); 130,6 (C₅ *m,p*-diclorofenilo); 131,4 (C₃ *m,p*-diclorofenilo); 135,9 (C₈ Trp); 136,1 (C₁ *m,p*-diclorofenilo); 136,3 (C₈ indol); 167,5 (CO amida).

Compuesto 53:

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,45 (1H, m, H₃ prolina); 1,56 (1H, m, H₄ prolina); 1,76 (1H, m, H₄prolina); 2,10 (1H, m, H₃ prolina); 2,93-3,05 (4H, m, CH₂-CH₂-indol); 3,10 (2H, m, H₅ prolina); 3,35 (2H, d, J= 8 Hz, CH₂ β Trp); 4,01 (1H, m, CH α prolina); 5,15 (3H, m, CH₂-*m,p*-diclorofenilo y CH α Trp); 6,54 (1H, dd, J_o= 8 Hz y J_m= 2 Hz, H₆ *m,p*-diclorofenilo); 6,87 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ indol); 6,93 (1H, t, J_o= 8 Hz, H₅ Trp); 7,03-7,11 (4H, m, H₂ y H₆ Trp, H₂ *m,p*-diclorofenilo y H₆ indol); 7,14 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ Trp); 7,25 (1H, d, J= 2 Hz, H₂ indol); 7,29-7,36 (4H, m, H₄ y H₇ indol, H₇ Trp, H₅ *m,p*-diclorofenilo); 8,43 (1H, m, NH prolina sal de TFA); 9,25 (1H, m, NH prolina, sal de TFA); 9,31 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida); 10,81 (1H, s, NH indol Trp); 10,84 (1H, d, J= 2 Hz, NH indol).

45 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 22,4 (CH₂-CH₂-indol); 23,1 (C₄ prolina); 25,3 (CH₂-CH₂-indol); 28,9 (CH₂ β Trp); 29,4 (C₃ prolina); 44,4 (CH₂-*m,p*-diclorofenilo); 44,7 (CH α Trp); 45,5 (C₅ prolina); 58,8 (CH α prolina); 109,1 (C₃ Trp); 111,4 (C₇ indol y C₇ Trp); 112,8 (C₃ indol); 117,7 (C₄ Trp); 117,9 (C₅ indol); 118,2 (C₅Trp y C₄ indol); 120,9 (C₆ indol y C₆ Trp); 122,6 (C₂ indol y C₂ Trp); 125,7 (C₂ *m,p*-diclorofenilo); 126,7 (C₉ indol y C₉ Trp); 128,1 (C₆ *m,p*-diclorofenilo); 130,4 (C₄ *m,p*-diclorofenilo); 130,9 (C₅ *m,p*-diclorofenilo); 131,5 (C₃ *m,p*-diclorofenilo); 136,0 (C₈ Trp); 136,1 (C₈ indol); 136,6 (C₁ *m,p*-diclorofenilo); 154,3 (cuaternario triazol); 154,6 (cuaternario triazol); 167,9 (CO amida).

Compuesto 54:

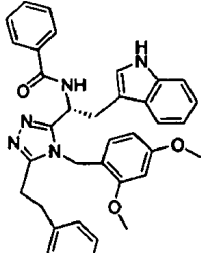
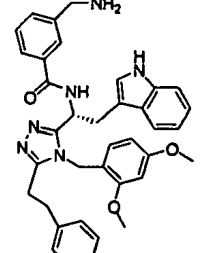
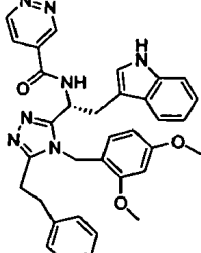
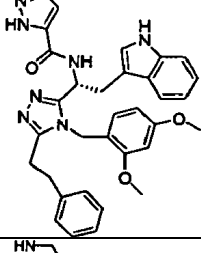
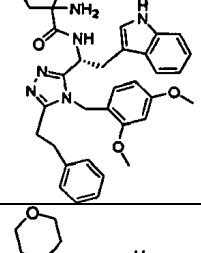
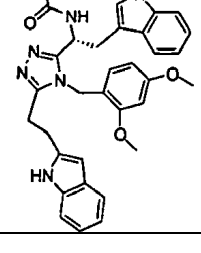
RMN ¹H (300 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 1,31 (3H, m, H₃ y H₅ piperidina); 1,54 (1H, m, H₃ piperidina); 2,20 (1H,

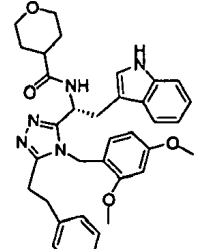
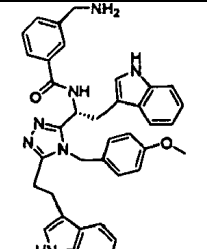
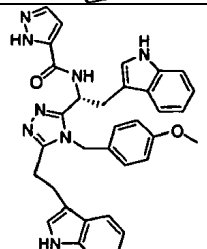
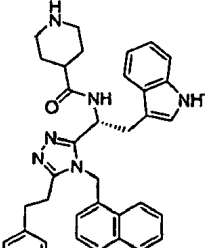
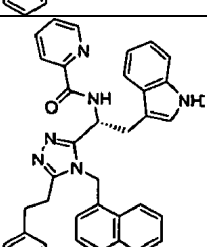
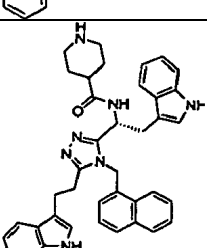
m, H₄ piperidina); 2,71 (2H, m, H₂ y H₆ piperidina); 2,82 (4H, m, CH₂-CH₂-fenilo); 2,98 (1H, d, J= 13 Hz, H₂ piperidina); 3,13 (1H, d, J= 13 Hz, H₆ piperidina); 3,34 (1H, dd, J= 13 Hz y 9 Hz, CH₂ β naftilalanina); 3,46 (1H, dd, J= 13 Hz y 6 Hz, CH₂ β naftilalanina); 3,67 (1H, s, OCH₃); 5,07 (2H, s, CH₂-*p*-metoxifenilo); 5,35 (1H, m, CH α naftilalanina); 6,69 (2H, d, J_o= 9 Hz, H₃ y H₅ *p*-metoxifenilo); 6,75 (2H, d, J_o= 9 Hz, H₂ y H₆ *p*-metoxifenilo); 7,11 (1H, d, J_o= 7 Hz, H₃ naftilo); 7,12-7,26 (4H, m, H₆ y H₇ naftilo, H₂ y H₆ fenilo); 7,34 (1H, d, J_o= 8 Hz, H₄ naftilo); 7,47 (2H, m, H₃ y H₅ fenilo); 7,64 (1H, s, H₁ naftilo); 7,77 (2H, d, J_o= 8 Hz, H₅ y H₈ naftilo); 7,86 (1H, m, H₄ fenilo); 8,13 (1H, m, NH piperidina sal de TFA); 8,50 (1H, m, NH piperidina sal de TFA); 8,76 (1H, d, J= 8 Hz, NH amida).

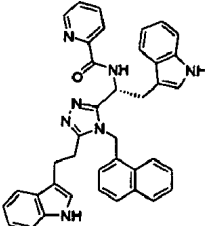
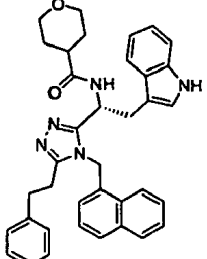
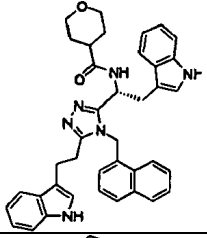
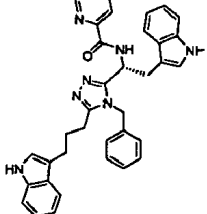
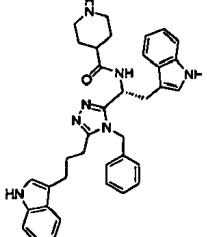
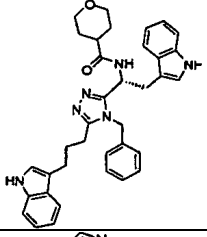
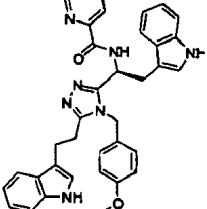
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d⁶ 300 K): δ (ppm) 24,2 (C₃ piperidina); 25,1 (C₅ piperidina); 26,1 (CH₂-CH₂-fenilo); 32,2 (CH₂-CH₂-fenilo); 38,1 (C₄ piperidina); 42,1 (C₂ y C₆ piperidina, CH₂ β naftilalanina); 44,7 (CH α naftilalanina); 44,9 (CH₂-*p*-metoxifenilo); 55,0 (OCH₃); 113,9 (C₃ y C₅ *p*-metoxifenilo); 125,4 (C₆ naftilo); 125,9 (C₇ naftilo); 126,0 (C₁ naftilo); 127,3 (C₄ fenilo, C₂ y C₆ *p*-metoxifenilo); 127,4 (C₁ *p*-metoxifenilo); 127,5 (C₄ naftilo); 127,8 (C₅ y C₈ naftilo); 127,9 (C₃ y C₅ fenilo); 128,2 (C₂ y C₆ fenilo); 131,7 (C₁₀ naftilo); 132,8 (C₉ naftilo); 135,3 (C₂ naftilo); 140,4 (C₁ fenilo); 154,1 (C cuaternario triazol); 154,5 (C cuaternario triazol); 158,6 (C₄ *p*-metoxifenilo); 172,4 (CO amida).

Tabla 1: Derivados de 1,2,4-triazol con estructura, nombres y datos de MS

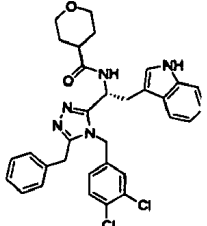
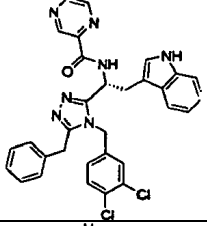
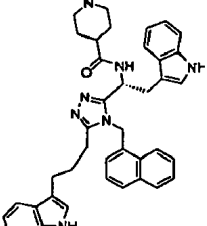
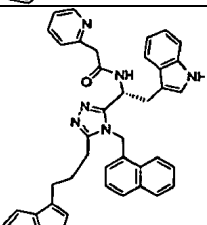
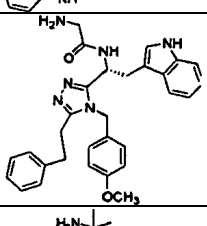
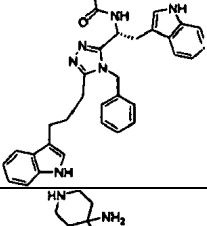
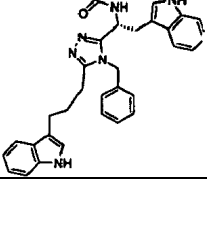
Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
1		N-((<i>R</i>)-1-(4-(3-metoxibencil)-5-(3-fenilpropil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	551,2
2		(2 <i>R</i>)-N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida	564,3
3		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-aminopiperidina-4-carboxamida	617,5
4		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-aminopiperidina-4-carboxamida	578,6

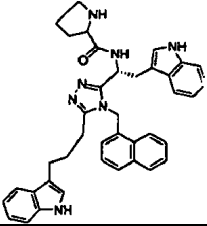
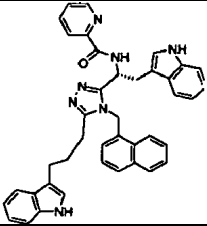
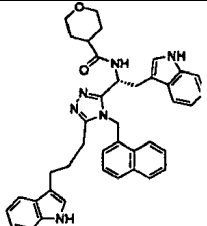
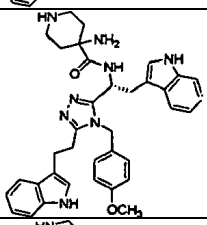
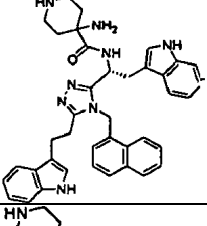
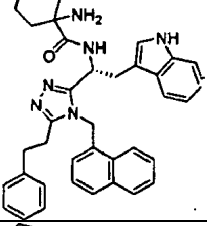
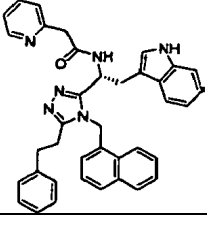
Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
5		N-((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)benzamida	586,5
6		N-((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-3-(aminometil)benzamida	615,4
7		N-((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piridazina-4-carboxamida	588,3
8		N-((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	576,3
10		N-((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-aminopiperidina-4-carboxamida	608,3
11		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida	633,3

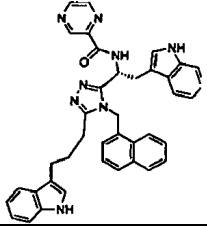
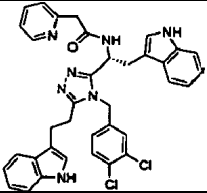
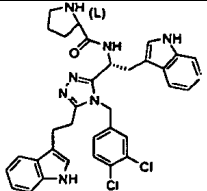
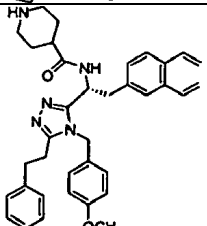
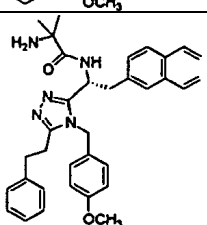
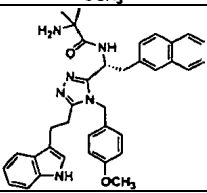
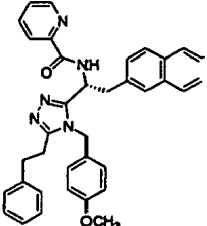
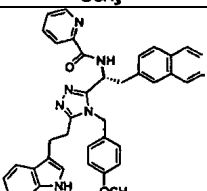
Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
12		N-((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida	594,2
13		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-3-(aminometil)benzamida	624,3
14		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	585,1
15		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-((naftalen-1-il)metil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	583,2
16		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-((naftalen-1-il)metil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida	577,0
17		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	622,0

Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
18		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-((naftalen-1-yl)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)picolinamida	616,0
19		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-(4-((naftalen-1-yl)metil)-5-fenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)etil)-tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida	584,1
20		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-((naftalen-1-yl)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida	623,1
21		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)propil)-4-bencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)picolinamida	580,1
22		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)propil)-4-bencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)piperidina-4-carboxamida	586,1
23		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)propil)-4-bencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida	587,0
29		N-((<i>S</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)pirazina-2-carboxamida	597,2

Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
30		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-((naftalen-1-yl)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-2-(piridin-2-yl)acetamida	630,0
31		(2 <i>S</i>)-N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-((naftalen-1-yl)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)pirrolidina-2-carboxamida	608,1
32		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-((naftalen-1-yl)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)pirazina-2-carboxamida	617,1
33		N-((<i>R</i>)-1-(4-(3,4-diclorobencil)-5-bencil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)piperidina-4-carboxamida	587,0
34		N-((<i>R</i>)-1-(4-(3,4-diclorobencil)-5-bencil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-2-(piridin-2-yl)acetamida	595,0
35		(2 <i>S</i>)-N-((<i>R</i>)-1-(4-(3,4-diclorobencil)-5-bencil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)pirrolidina-2-carboxamida	573,0
36		N-((<i>R</i>)-1-(4-(3,4-diclorobencil)-5-bencil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)picolinamida	581,0

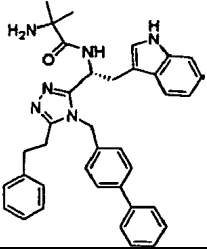
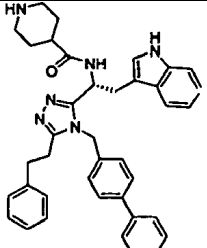
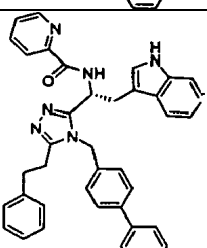
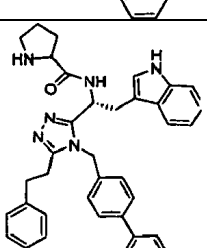
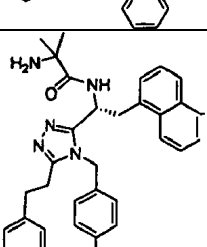
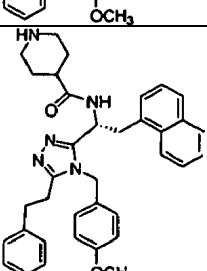
Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
37		N-((<i>R</i>)-1-(4-(3,4-diclorobencil)-5-bencil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida	588,2
38		N-((<i>R</i>)-1-(4-(3,4-diclorobencil)-5-bencil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	581,8
39		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	636,0
40		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	644,0
41		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida	509,2
42		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-bencil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	560,3
43		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-bencil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-aminopiperidina-4-carboxamida	601,2

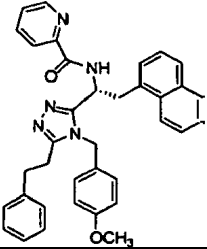
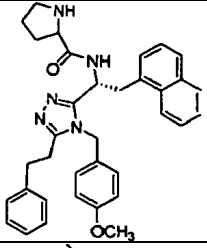
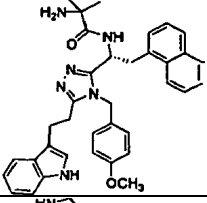
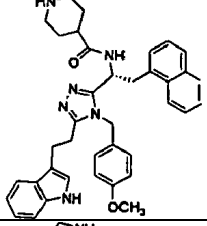
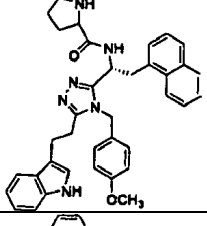
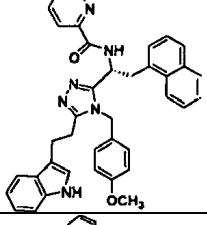
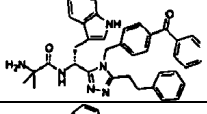
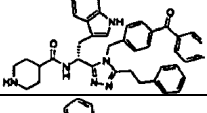
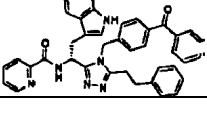
Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
44		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	622,1
45		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida	630,1
46		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida	637,1
47		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-aminopiperidina-4-carboxamida	617,2
48		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-aminopiperidina-4-carboxamida	637,3
49		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-((naftalen-1-il)metil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-aminopiperidina-4-carboxamida	598,3
50		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-((naftalen-1-il)metil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	591,0

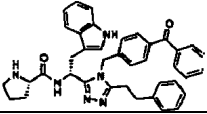
Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
51		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)propil)-4-((naftalen-1-yl)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)pirazina-2-carboxamida	631,0
52		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-(3,4-diclorobencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-2-(piridin-2-yl)acetamida	648,1
53		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-(3,4-diclorobencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)pirrolidina-2-carboxamida	626,2
54		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(naftalen-2-yl)etil)piperidina-4-carboxamida	574,1
55		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(naftalen-2-yl)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	548,2
56		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(naftalen-2-yl)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	587,1
57		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(naftalen-2-yl)etil)picolinamida	568,1
58		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-2-(naftalen-2-yl)etil)picolinamida	607,1

Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
59		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-2-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	560,3
60		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxamida	613,4
61		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(5-fenil-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)acetamida	450,0
62		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4,5-difenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)ciclohexanocarboxamida	546,2
63		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4,5-difenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)benzamida	540,1
64		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4,5-difenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida	541,1
65		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4,5-difenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida	548,3

Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
66		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4,5-difenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	542,3
67		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-aminobutanamida	596,1
68		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-((naftalen-1-il)metil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-aminobutanamida	557,2
69		N-((<i>R</i>)-1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-((naftalen-1-il)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-aminobutanamida	610,4
70		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4,5-difenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)acetamida	478,2
71		N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4,5-difenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	547,2
72		(2 <i>S</i>)-N-((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4,5-difenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	533,2

Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
73		2-amino-N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-fenilbencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-metilpropanamida	583,2
74		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-fenilbencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	609,0
75		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-fenilbencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida	603,0
76		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-fenilbencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	595,2
77		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-1-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	547,9
78		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-1-il)etil)piperidina-4-carboxamida	573,9

Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
79		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-1-il)etil)picolinamida	567,9
80		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-1-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	560,2
81		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-1-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	587,0
82		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-1-il)etil)piperidina-4-carboxamida	613,3
83		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-1-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	599,3
84		N-((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(naftalen-1-il)etil)picolinamida	607,3
85		2-amino-N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-benzoilbencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-metilpropanamida	611,3
86		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-benzoilbencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	637,4
87		N-((<i>R</i>)-1-(4-(4-benzoilbencil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida	631,3

Nº	Estructura	Nombre químico	ESI-MS encontrado (M+H) ⁺
88		(2S)-N-((R)-1-(4-(4-benzoylbencil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	623,3

II) Ensayo de unión ligando-receptor GHS-R 1a (preparaciones de membrana a partir de células LLC PK-1 transfectadas)

5 Se llevaron a cabo estudios de unión/afinidad al receptor GHS-R 1a según Guerlavais et al. (*J. Med. Chem.* 2003, 46: 1191-1203).

10 Se incubaron membranas plasmáticas aisladas de células LLC PK-1, una línea celular epitelial renal obtenida originalmente de riñones porcinos (ECACC nº 86121112) (10 µg de proteína), que se habían transfectado transitoriamente con ADNc de GHS-R 1a humano (Guerlavais et al., *J. Med. Chem.* 2003, 46: 1191-1203), en tampón de homogeneización HB [Tris 50 mM (pH 7,3), MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM, y bacitracina 30 µg/ml (Sigma)] durante 60 min a 25°C (condiciones de estado de equilibrio) con ¹²⁵I-His⁹-grelina 60 pM (Amersham) en presencia o ausencia de compuestos competitivos (compuestos).

La afinidad de unión para cada compuesto a ensayar para el GHS R 1a humano se midió por el desplazamiento de la grelina radiomarcada con concentraciones crecientes del compuesto de ensayo (de 10⁻¹¹ M a 10⁻² M) (realizándose cada experimento por triplicado).

15 La unión no específica se definió usando un exceso (10⁻⁶ M) de grelina. La reacción de unión se detuvo por adición de 4 ml de HB enfriado con hielo, seguido de la filtración rápida sobre filtros Whatman GP/C previamente sumergidos en polietilimina al 0,5% para prevenir la unión excesiva del radioligando a los filtros. Los filtros se lavaron 3 veces con 3 ml de tampón de lavado enfriado con hielo [Tris 50 mM (pH 7,3), MgCl₂ 10 mM, EDTA 2,5 mM, y X-100 Triton al 0,015% (p/v)], y la radiactividad unida a las membranas se midió en un contador gamma (Kontron Analytical Gamma Matic, sistema de recuento gamma automático).

20 La concentración de los compuestos de ensayo necesaria para inhibir la unión de grelina radiomarcada en 50% (CI₅₀) se determinó mediante el ajuste de curvas de unión competitivas usando regresión no lineal (PRISM 3.0, Graph Pad San Diego, EE.UU.).

25 En la siguiente tabla 2 se presentan los resultados obtenidos para compuestos seleccionados en comparación con un ejemplo de la técnica anterior. Los valores de CI₅₀ se dan como la media de al menos dos experimentos independientes realizador por triplicado.

Tabla 2: Resultados del ensayo de unión ligando-receptor GHS-R 1a (valores de CI₅₀ para una serie de compuestos de ejemplo seleccionados)

Nº	CI ₅₀ GHS-R 1a [nM]
1	380
2	143
3	16
4	6,6
5	11,8
6	204
8	350
10	1,3
11	12
12	15,8
13	11,1
14	89,8
15	17
16	125
17	4
18	5,3
19	390
20	180
21	80
22	40

Nº	Cl ₅₀ GHS-R 1a [nM]
23	370
30	125
31	505
32	122
33	5
34	110
36	70
37	200
38	430
39	21,1
40	20,9
42	500
43	35
44	600
45	29
46	143
47	150
48	12
49	44,5
50	107
51	107
52	48
53	158
54	0,3
55	13,7
57	0,7
58	1,0
59	27,8
62	707
63	535
64	198
66	825
67	0,27
68	182
69	126
71	92
73	150
74	95
77	12,3
78	2,2
79	1,45
80	18,8

III) Ensayo de liberación de calcio intracelular in vitro usando células CHO transfectadas con GHS-R 1a humano

El potencial de los compuestos para modular la actividad del receptor GHS se evaluó por un ensayo de liberación de calcio intracelular in vitro, usando células CHO que se habían transfectado con GHS-R 1a humano.

- 5 La liberación del calcio intracelular o inhibición de la misma se midió usando el ensayo de indicador de calcio fluorescente (FLIPR) y Fluo-4 AM.

Se transfectaron transitoriamente células CHO (línea celular de ovario de hámster chino CHO-K1, nº en ATCC CCL-61) con ADNc de GHS-R 1a humano por electroporación, y se cultivaron en placas de fondo negro de 96 pocillos (Coming 3603) (80.000 células/pocillo). Las transfecciones transitorias se realizaron usando el Easyject Optima Electroporator (Equibio), según las instrucciones del fabricante.

- 10

Las células transfectadas se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco sin rojo fenol, complementado con aminoácidos no esenciales al 10% (v/v), glutamina 2 nM y estreptomycin-penicilina (250 µg/ml-250 u/ml) (todos adquiridos en Cambrex) a 37°C, CO₂ al 5% en atmósfera humidificada durante 24 h.

- Después de incubación, las células transfectadas se lavaron con 150 μ l de tampón A [disolución salina equilibrada de Hanks (Sigma H-6648), BSA al 0,5% (v/v) (Sigma A-7906), CaCl_2 20 mM, probenecid 2,5 mM (pH 7,4, disuelto en NaOH 1 M) (Sigma P-8761)] y después se cargaron con indicador fluorescente de calcio Fluo-4 AM (10^{-6} M) (Interchim UP72972) preparado en tampón A, que contenía adicionalmente ácido plurónico al 0,06% (Molecular probes P-6867) (un detergente iónico suave que facilita la carga del éster de Fluo-4AM). (Carga: se añadieron a las células 100 μ l por pocillo de tampón A que contenía ácido plurónico 120 μ l/ml y Fluo-4AM 1 μ M).
- 5 Después de la carga con Fluo-4AM, las células transfectadas se incubaron durante 1 h en la oscuridad a 37°C.
- Los compuestos a ensayar se disolvieron en tampón A por triplicado en una concentración 10^{-6} M y se distribuyeron en otra placa de 96 pocillos (Fisher Labosi A1210500).
- 10 Después de incubación, se separó el exceso de Fluo-4AM, se añadieron 100 μ l de tampón A a cada pocillo a temperatura ambiente y se separaron inmediatamente por aspiración. Después se repitió esto antes de añadir 50 μ l de tampón A a cada pocillo.
- Las células transfectadas se incubaron más a temperatura ambiente durante 30 min para permitir la completa desesterificación de los ésteres de Fluo-4AM intracelulares.
- 15 Posteriormente, ambas placas, la placa de fondo negro que contenía las células transfectadas y la placa de microvaloración que contenía los compuestos a ensayar, se pusieron después en una máquina FlexStation de temperatura regulada (25°C) (fluorímetro de barrido de sobremesa Flex Station II, Molecular Devices, Sunnyvale, California, EE.UU.) para las mediciones de la producción de fluorescencia.
- 20 Puesto que Fluo-4AM presenta un gran aumento de la intensidad de la fluorescencia tras la unión del calcio, la producción de la fluorescencia se puede usar directamente como una medida proporcional de la liberación de calcio intracelular.
- La producción de fluorescencia basal de las células transfectadas se midió durante 15 s y después se distribuyeron automáticamente 50 μ l de los compuestos a ensayar en los pocillos que contenían las células transfectadas. Después la producción de fluorescencia se midió durante 45 s adicionales.
- 25 Las longitudes de onda de excitación y emisión eran 485 y 525 nm, respectivamente. La intensidad de la fluorescencia basal de las células transfectadas cargadas con Fluo-4AM sin compuestos a ensayar, variaba entre 800-2100 unidades arbitrarias, mientras que la producción de fluorescencia máxima de las células transfectadas cargadas con colorante tras incubación con los compuestos a ensayar, variaba entre 5000-7000 unidades arbitrarias y era equivalente a la lograda por estimulación de las células transfectadas cargadas con colorante con grelina 10^{-6} M.
- 30 Para cada compuesto a ensayar se comparó el cambio de producción de fluorescencia tras la adición del compuesto respectivo con la producción de fluorescencia basal media con un control negativo, es decir, adición de 50 μ l de tampón A a células transfectadas solo.
- 35 La capacidad y la extensión con la que cada compuesto a ensayar producía la liberación de calcio, se determinó con respecto al nivel basal (0%) y el nivel máximo (100%) logrado con grelina 1 μ M.
- Para los compuestos a ensayar que se identificaron como agonistas del receptor de GHS, se determinaron los valores de CE_{50} y KI usando una curva de dosis-respuesta.
- 40 Para los compuestos a ensayar que se identificaron como antagonistas del receptor de GHS, se determinaron los valores de CE_{50} y K_b (constante de disociación antagonista) usando curvas de inhibición de antagonista en presencia de grelina 10^{-7} M (concentración submáxima). Los valores de CI_{50} se calcularon como la concentración molar del antagonista del receptor de GHS que reducía la respuesta máxima de la grelina en 50%. Los valores de K_b se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Lazareno S and Birdsall NJ, *Trends Pharmacol Sci.* 1993, 14(6):237-239).
- 45 La tabla 3 muestra los valores de K_b individuales para compuestos antagonistas y % de activación y valores de CE_{50} para compuestos agonistas.

ES 2 436 623 T3

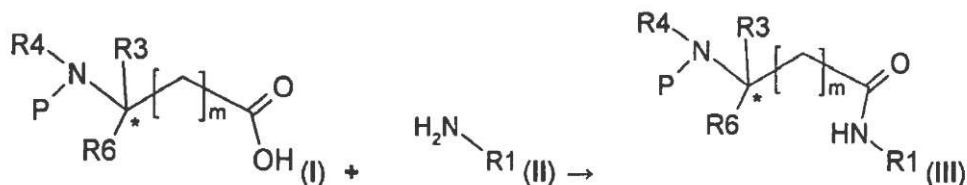
Tabla 3: Valores de Kb, % de activación y valores de CE₅₀ para una serie de compuestos de ejemplo seleccionados

Nº	Valor de Kb [nM]	% de activación / valores de CE ₅₀ [nM]
1		47%
2		40% / 17
3		106% / 4,4
4		90% / 4,1
5		31% / 16
6		4%
7	57	3%
8	64	0%
10		100% / 2,0
11	40	0%
12	68	3%
13		70% / 2,5
14	12,8	15%
15		120% / 2,0
16	79	
17		94% / 2,4
18		1%
19	275	0%
20		80% / 0,6
21	300	0%
22		150% / 1,6
23	50	15%
29	215	0%
30		0%
31		100% / 2,7
32		0%
33		120% / 1,5
34	340	0%
35		60% / 17
36	215	20%
37	215	0%
39		/ 1,0
42		100% / 34
43	JMV 3496	/ 6,4
44	JMV 3511	100% / 12
47		100% / 38
48		100% / 3,9
49		100% / 10,1

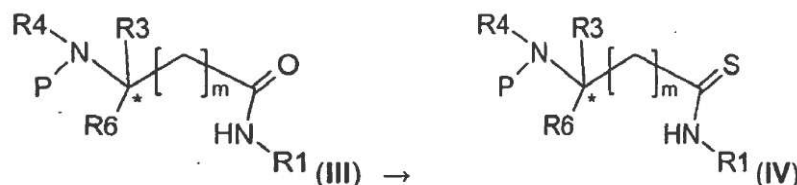
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de fabricación de derivados de 1,2,4-triazol de fórmula general (VIII) que comprende las siguientes etapas:

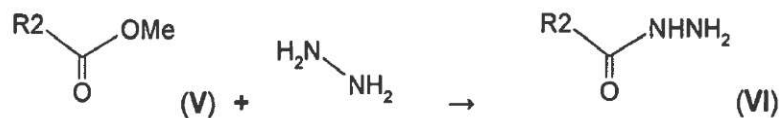
5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II) en un disolvente en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base a una temperatura T_a para dar un compuesto de fórmula (III) ("acoplamiento o acilación peptídica")



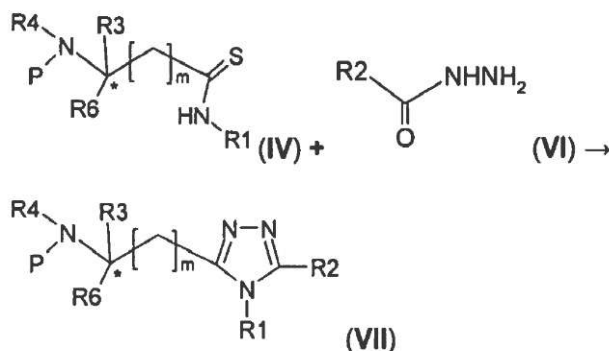
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) en un disolvente con un reactivo de tionación a una temperatura T_b para dar un compuesto de fórmula (IV) ("tionación")



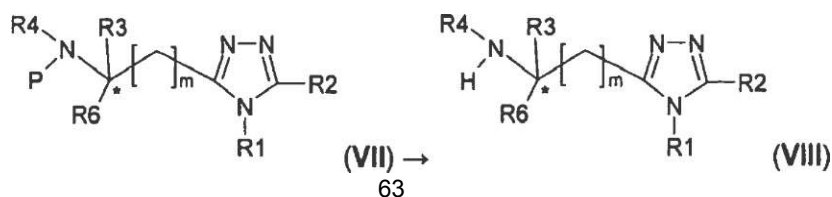
10 (c) opcionalmente, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con hidrazina en un disolvente a una temperatura T_c para dar un compuesto de fórmula (VI) ("hidrazinólisis")



15 (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente en presencia de un compuesto de plata y un ácido a una temperatura T_d para dar un compuesto de fórmula (VII) ("ciclación")



(e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente en presencia de un ácido a una temperatura T_e para dar un compuesto de fórmula (VIII) ("desprotección")



20

en donde:

R1, R2 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo" que están opcionalmente sustituidos en el grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y/o heterociclilalquilo con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo"; estando opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo";

uno de los radicales R3, R4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro radical se selecciona del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -alquil-O-arilo, -alquil-O-arilalquilo, -alquil-O-heteroarilo, -alquil-O-heteroarilalquilo, -alquil-O-heterociclilo, -alquil-O-heterociclilalquilo, -alquil-CO-arilo, -alquil-CO-arilalquilo, -alquil-CO-heteroarilo, -alquil-CO-heteroarilalquilo, -alquil-CO-heterociclilo, -alquil-CO-heterociclilalquilo, -alquil-C(O)O-arilo, -alquil-C(O)O-arilalquilo, -alquil-C(O)O-heteroarilo, -alquil-C(O)O-heteroarilalquilo, -alquil-C(O)O-heterociclilo, -alquil-C(O)O-heterociclilalquilo, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH₂, -alquil-NH-C(NH)-NH₂, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquil-S-alquilo, alquil-S-H" que están opcionalmente sustituidos en el grupo arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y/o heterociclilalquilo con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo"; estando opcionalmente sustituidos en el grupo arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y/o heterociclilalquilo con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo";

R6 se selecciona del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo";

R7, R8 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo";

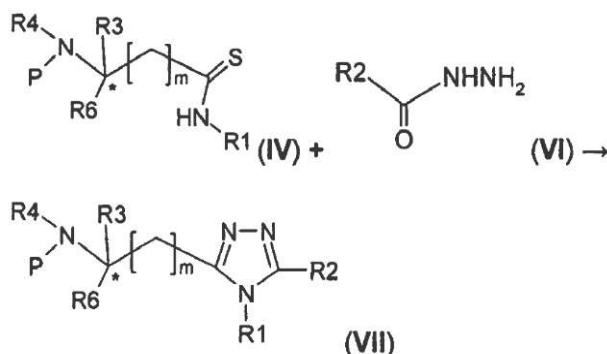
P es un grupo protector

m es 0, 1 ó 2; y

*significa un átomo de carbono de configuración R o S cuando es quiral.

2.- Procedimiento de fabricación de derivados de 1,2,4-triazol de fórmula general (VII) que comprende las siguientes etapas:

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente en presencia de un compuesto de plata y un ácido a una temperatura T_d para dar un compuesto de fórmula (VII) ("ciclación")

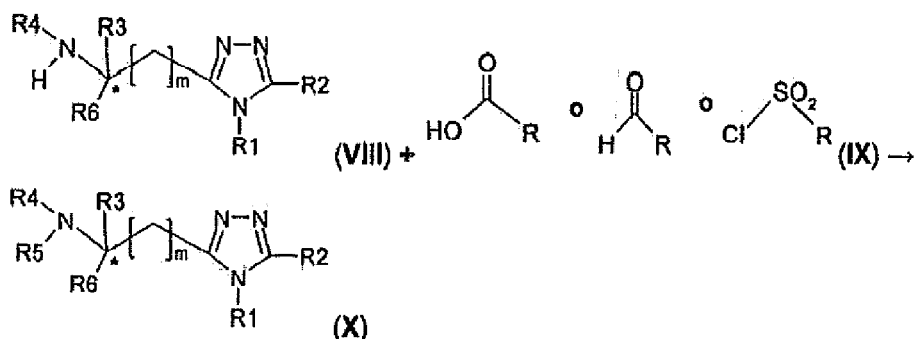


en donde:

R1, R2, R3, R4, R6, R7, R8, P, m tienen los significados según la reivindicación 1.

3.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde después de la etapa (e)

(a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base o un reactivo de reducción o sin reactivo, con un compuesto de fórmula (IX) a una temperatura T_f para dar un compuesto de fórmula (X) ("introducción de R5")



5 (b) opcionalmente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (X) en un disolvente en presencia de un ácido a una temperatura T_g para dar un compuesto desprotegido de fórmula (X) ("desprotección de R5")

en donde:

10 R5 se selecciona del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -CO-alquilo, -CO-cicloalquilo, -CO-cicloalquilalquilo, -CO-arilo, -CO-arilalquilo, -CO-heteroarilo, -CO-heteroarilalquilo, -CO-heterociclilo, -CO-heterociclilalquilo, -CO-C*(R9R10)-NH₂, -CO-CH₂-C*(R9R10)-NH₂, -CO-C*(R9R10)-CH₂-NH₂, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo" que están opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR7R8, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo"; estando opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en "halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR7R8, -OH, -NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo";

15 R9, R10 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en "átomo de hidrógeno, alquilo, cadena lateral de alfa-aminoácido natural, cadena lateral de alfa-aminoácido no natural";

m es 0, 1 ó 2 y preferiblemente es 0; y

20 *significa un átomo de carbono de configuración R o S cuando es quiral.

4.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de plata en la etapa (d) se selecciona del grupo que consiste en: "sales de plata, acetato de plata, benzoato de plata, óxido de plata".

5.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

25 el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) y la etapa (f) se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en: "hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HB TU)";

30 la base en la etapa (a) y la etapa (f) es una base orgánica y se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en: "N-metil-morfolina, diisopropiletilamina";

el reactivo de tianación en la etapa (b) se selecciona del grupo que consiste en "reactivo de Lawesson";

el ácido en la etapa (d), etapa (e) y etapa (g) es independientemente entre sí un ácido orgánico;

el agente de reducción en la etapa (f) se selecciona del grupo que consiste en: "NaBH₃CN, NaBH₄";

el disolvente en las etapas (a) a (g) es un disolvente orgánico.

35 6.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

la temperatura T_a independientemente es temperatura ambiente ($22^\circ \pm 4^\circ\text{C}$),

la temperatura T_b independientemente es entre 75°C y 90°C ,

ES 2 436 623 T3

la temperatura T_c independientemente es entre 75°C y 90°C,

la temperatura T_d independientemente es temperatura ambiente ($22^\circ \pm 4^\circ\text{C}$),

la temperatura T_e independientemente es temperatura ambiente ($22^\circ \pm 4^\circ\text{C}$),

la temperatura T_f independientemente es temperatura ambiente ($22^\circ \pm 4^\circ\text{C}$),

5 la temperatura T_g independientemente es temperatura ambiente ($22^\circ \pm 4^\circ\text{C}$).