

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 928**

51 Int. Cl.:

**A61P 1/16** (2006.01)

**A61P 9/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2013 E 13729826 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2847210**

54 Título: **Agonistas de receptores de V1a**

30 Prioridad:

**10.05.2012 US 201261645558 P**

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

**27.05.2016**

73 Titular/es:

**FERRING BV (100.0%)  
Polaris Avenue 144  
2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**WISNIEWSKI, KAZIMIERZ;  
HARRIS, GEOFFREY S. y  
GALYEAN, ROBERT FELIX**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 571 928 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

Agonistas de receptores de V1a.

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/645.558, presentada el 10 de mayo de 2012.

**Campo técnico**

Esta divulgación se refiere a compuestos peptídicos, y más particularmente a compuestos que tienen actividad de agonista de receptores de V1a parcial, a composiciones que contienen tales compuestos y a usos de tales compuestos.

**10 Antecedentes**

El sistema de vasopresina-receptor de vasopresina está implicado en dos funciones homeostáticas clave. Una función principal de la vasopresina es regular la osmolalidad de la sangre a través del receptor de V2 (V2R) que se encuentra en el riñón. Una segunda función de la vasopresina es como agente presor que está mediado por el receptor V1a (V1aR) que se encuentra en los vasos sanguíneos.

15 Se han realizado experimentos con varios agonistas y antagonistas de receptores de vasopresina para su uso en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Lenz, *et al.*, Gut, 1985, 26(12), 1385-1386; Lenz, *et al.*, Gut, 1989, 30(1), 90-96; Russell, *et al.*, N. Engl. J. Med., 2008, 358(9), 877-887; Fimiani, *et al.*, Eur. J. Intern. Med., 2011, 22(6), 587-590; Cardenas, *et al.*, J. Hepatol., 2012, 56(3), 571-578; Sanyal, *et al.*, Gastroenterol., 2008, 134(5), 1360-1368.

20 Resulta de particular interés clínico el uso de agonistas de vasopresina por su actividad presora en pacientes con hipovolemia o hipotensión con el fin de aumentar la tensión arterial. Un inconveniente significativo de los agonistas de vasopresina completos existentes para este uso es la posibilidad de inducir hipoperfusión tisular y vasoconstricción grave cuando se usan a dosis farmacológicas. Gulberg, *et al.*, Hepatol., 1999, 30(4), 870-875; Yefet, *et al.*, Isr. Med. Assoc. J., 2011, 13(3), 180-181; Sanyal, *et al.*, Gastroenterol., 2008, 134(5), 1360-1368. El estrecho índice terapéutico de estos compuestos ha limitado su uso a pacientes en los que el riesgo de hipoperfusión tisular es aceptable debido a la gravedad del estado subyacente que está tratándose.

25 El receptor de V2 (V2R) se encuentra principalmente en los riñones, en particular en las células principales de los tubos colectores, en las que es responsable de concentrar la orina reabsorbiendo agua a partir del ultrafiltrado glomerular. Esta retención de agua puede conducir a hiponatremia si no se limita proporcionalmente el aporte hídrico. El V2R también se encuentra en ubicaciones extrarrenales tales como en células endoteliales en las que parece ser responsable de una variedad de efectos, incluyendo liberación de factor de von Willebrand y óxido nítrico. El receptor de V1a (V1aR) se encuentra principalmente en células del músculo liso a lo largo de toda la vasculatura en las que actúa como regulador clave del tono vascular. El análogo de vasopresina, terlipresina, se ha aprobado en algunos países para el tratamiento de varias complicaciones cirróticas (varices esofágicas con hemorragia y síndrome hepatorenal tipo 1) y se ha usado para demostrar la utilidad de usar vasoconstricción para tratar otras complicaciones cirróticas (peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal tipo 2 y disfunción circulatoria postparacentesis).

30 La cirrosis del hígado es un estadio terminal común del consumo excesivo de alcohol o de la hepatitis. En aproximadamente un tercio de los pacientes con cirrosis, se acumula líquido en la cavidad peritoneal, y esto se controla mediante paracentesis. Las complicaciones de la paracentesis incluyen hipovolemia y una disminución indeseable de la tensión arterial. Tradicionalmente esto se ha controlado mediante infusión de albúmina humana y, más recientemente, terlipresina.

35 El desarrollo de hipertensión portal como consecuencia de la cirrosis es el factor clave en las complicaciones cardiovasculares asociadas con enfermedad hepática en estadio terminal. El hígado tiene un gradiente de presión venosa hepática (HVPG) normal de 1-5 mm de Hg. Un aumento del HVPG está provocado por aumentos activos y pasivos en la resistencia vascular intrahepática asociados con el desarrollo de cirrosis. Esto desencadena una vasodilatación arteriolar esplácnica que conduce a un aumento en el flujo de sangre portal y que contribuye adicionalmente al aumento del HVPG diagnosticado como hipertensión portal una vez que supera 12 mm de Hg. Este cambio en el volumen sanguíneo total hacia la circulación esplácnica conduce a una disminución en el volumen sanguíneo efectivo (es decir, volumen sanguíneo en la parte central del sistema cardiovascular), lo cual desencadena mecanismos reflejos dirigidos a aumentar el volumen sanguíneo, esencialmente mecanismos de retención de sodio y agua y mecanismos vasoconstrictores, que aumentan adicionalmente la intensidad del cambio del volumen sanguíneo hacia la circulación esplácnica lo cual aumenta el flujo de sangre portal. Eventualmente, el empeoramiento de la vasoconstricción en el riñón comienza a reducir el flujo de sangre renal conduciendo a insuficiencia renal o bien crónica (síndrome hepatorenal tipo II, HRS2) o bien aguda (síndrome hepatorenal tipo I; HRS1) dependiendo de la velocidad de deterioro. Ambos tipos de insuficiencia renal son muy difíciles de tratar clínicamente (es decir, invertir la vasoconstricción renal excesiva) sin empeorar la vasodilatación esplácnica y la

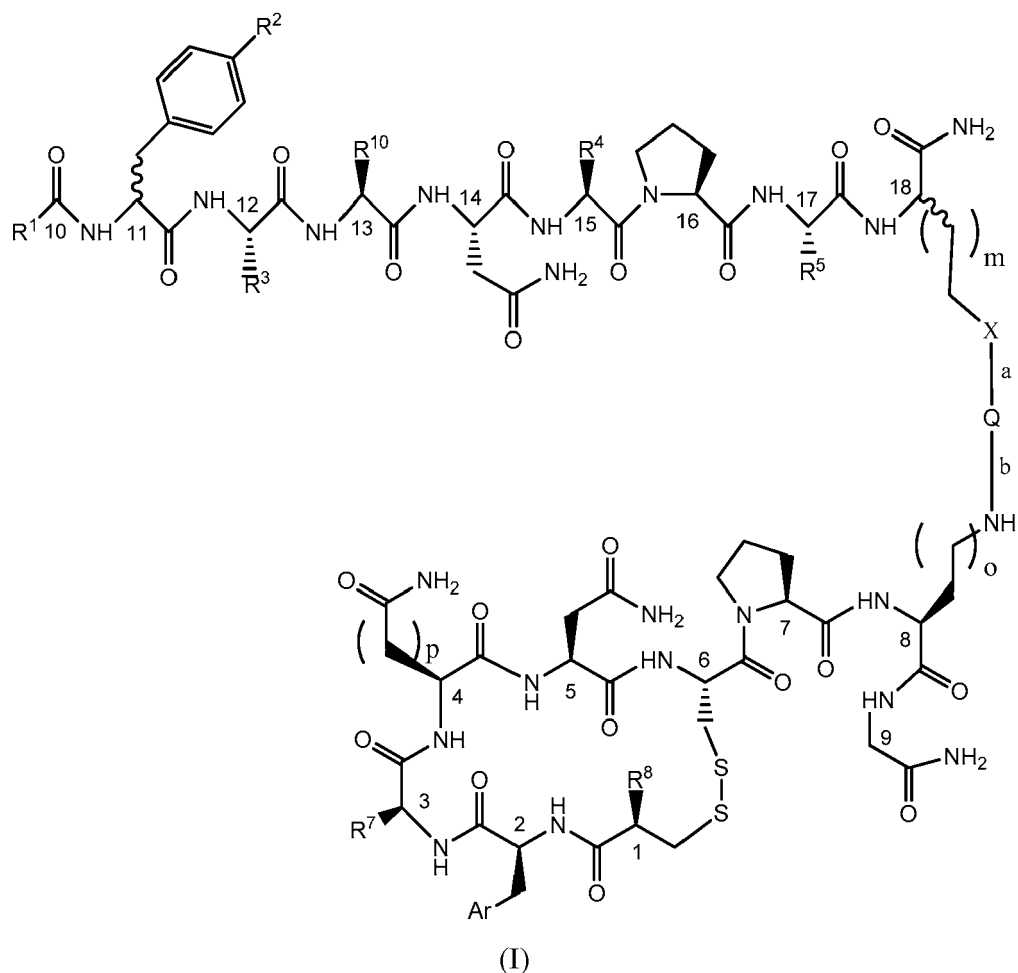
hipertensión portal.

El tratamiento médico actual de las complicaciones cardiovasculares más graves de la cirrosis se basa principalmente o bien en terapia vasoconstrictora o bien en administración de albúmina. La terapia vasoconstrictora dirigida a reducir específicamente la vasodilatación esplácnica sin deteriorar adicionalmente el flujo de sangre renal es la intervención terapéutica de elección. Sin embargo, no hay ninguna "norma asistencial de referencia" actual, ya que los agentes vasoconstrictores disponibles tienden a tener desventajas significativas, tales como un grado ineficaz de vasoconstricción esplácnica y/o un grado excesivo de vasoconstricción extraesplácnica, una duración de acción demasiado corta o un intervalo terapéutico demasiado estrecho. En países europeos, las normas asistenciales que están surgiendo para el tratamiento de HRS1 son la administración de terlipresina. Otras complicaciones más tempranas, menos graves, de la cirrosis se tratan con frecuencia con albúmina como expansor de volumen en ausencia de un vasoconstrictor seguro.

El documento EP1188443 da a conocer terlipresina, un compuesto estrechamente relacionado con los descritos en el presente documento. Se ha mostrado que la terlipresina es eficaz en el tratamiento de HRS1 en un ensayo clínico a gran escala, aleatorizado, controlado por placebo, ciego (Orphan Therapeutics), proporcionando prueba de concepto de que la vasoconstricción puede ser eficaz en el tratamiento de la insuficiencia renal en el contexto de la cirrosis (HRS1). Aunque el ensayo no logró su criterio de valoración principal (supervivencia con inversión de HRS), la terlipresina se convertirá probablemente en el producto terapéutico de elección para HRS1 en las regiones del mundo en las que se apruebe. Aunque se considera que la terlipresina es mejor que la terapia con líquidos/albúmina sola, únicamente puede invertir la insuficiencia renal en el 30-40% de los pacientes, dejando margen de mejora. La terlipresina ha demostrado eficacia clínica en varices esofágicas con hemorragia (BEV) y HRS1, pero tiene inconvenientes tales como una duración de acción relativamente corta cuando se usa a dosis inferiores, y por tanto más seguras, y demasiada vasoconstricción extraesplácnica a dosis superiores. No resulta práctico usar terlipresina fuera de un entorno hospitalario monitorizado debido a su necesidad de dosificación frecuente (cada 4-6 h o mediante infusión i.v.) y la posibilidad de acontecimientos adversos graves. Aunque estos acontecimientos adversos graves son poco frecuentes, tienen posibilidad de ser potencialmente mortales y deben tratarse en consecuencia.

### Sumario

La presente divulgación proporciona un compuesto según la fórmula (I):



o una sal del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NH, Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- y cicloalquilo no sustituido o sustituido;

Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- se selecciona de Ar<sup>1</sup>-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>-O-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>O-, Ar<sup>1</sup>-NH- y Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>NH-;

5 Ar<sup>1</sup> es arilo no sustituido o arilo sustituido;

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y halógeno;

R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo no sustituido o sustituido y Cy<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-;

Cy<sup>3</sup>- es arilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

10 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)OR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)R<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)R<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, Ar<sup>4</sup> y -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-Ar<sup>4</sup>;

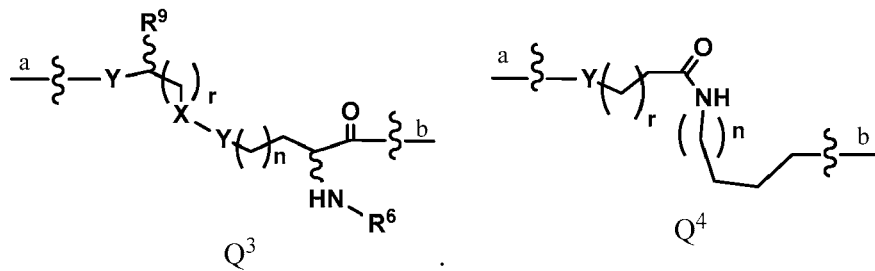
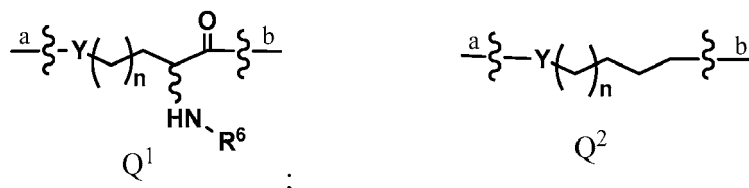
cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 Ar<sup>4</sup> se selecciona de arilo no sustituido o sustituido y heteroarilo no sustituido o sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona de -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>5a</sup><sub>2</sub> y -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>5a</sup>C(=NR<sup>5a</sup>)NR<sup>5a</sup><sub>2</sub>;

cada R<sup>5a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Q se selecciona de los grupos Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup>:



20 a y b representan los enlaces que unen Q al resto de la molécula;

R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -C(=NR<sup>6a</sup>)NR<sup>6a</sup><sub>2</sub>;

cada R<sup>6a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25 R<sup>7</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo no sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo no sustituido y cicloalquilo sustituido;

R<sup>8</sup> se selecciona de NH<sub>2</sub> e hidroxilo;

30 R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-SR<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)OR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=NR<sup>9a</sup>)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)R<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)OR<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=O)R<sup>9b</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=O)OR<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=O)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=NR<sup>9a</sup>)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, Ar<sup>9</sup> y -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-Ar<sup>9</sup>;

cada R<sup>9a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

Ar<sup>9</sup> se selecciona de arilo no sustituido, arilo sustituido, heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido;

R<sup>10</sup> se selecciona de -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>10a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>10a</sup><sub>2</sub> y Ar<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>-;

Ar<sup>10</sup> es heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido;

cada R<sup>10a</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 Ar se selecciona de arilo o arilo sustituido;

cada X es NH y cada Y es C=O; o

cada X es C=O y cada Y es NH;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

10 o es 1 ó 2;

p es 1, 2 ó 3; y

r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; con la condición de que R<sup>9</sup> sea hidrógeno si r es mayor de uno.

Se describen diversas realizaciones de los compuestos dados a conocer, incluyendo compuestos a modo de ejemplo.

15 También se describe una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 También se describen métodos de tratamiento que usan los compuestos de fórmula (I). Los métodos incluyen administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un individuo que necesita el tratamiento.

Los compuestos también son útiles para tratar complicaciones que surgen de la cirrosis, por ejemplo, cuando se desea terapéuticamente aumentar la tensión arterial. Las complicaciones de la cirrosis que pueden tratarse con los compuestos reivindicados incluyen peritonitis bacteriana, síndrome hepatorenal tipo II o ascitis que no responde al tratamiento. Los compuestos también son útiles, por ejemplo, para aumentar la tensión arterial. Los compuestos  
 25 también son útiles para tratar el choque hipovolémico; choque vasodilatador; varices esofágicas con hemorragia; síndrome hepatorenal; síndrome hepatorenal tipo I; síndrome hepatorenal tipo II; hipotensión inducida por anestesia; disfunción circulatoria inducida por paracentesis; pérdida de sangre intraoperatoria; hemorragia aguda; pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras; pérdida de sangre asociada con epistaxis; peritonitis bacteriana espontánea; ascitis que no responde al tratamiento; hemorragia por gastropatía hipertensiva; septicemia; septicemia grave; choque séptico; hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática e hipotensión  
 30 intradialítica; parada cardíaca; pérdida de sangre relacionada con traumatismo; choque vasodilatador inducido por derivación cardiopulmonar; choque vasodilatador inducido por milrinona en insuficiencia cardíaca congestiva; choque anafiláctico; inestabilidad cardiovascular inducida por muerte cerebral; síndrome de dificultad respiratoria aguda; lesión pulmonar aguda; choque inducido por intoxicación por metformina; choque inducido por enfermedad  
 35 mitocondrial; choque inducido por envenenamiento por cianuro; choque inducido por síndrome de fuga vascular inducido por interleucina 2, otra citocina, denileucina difitox u otra inmunotoxina, o por síndrome de hiperestimulación ovárica; hipotensión inducida por enfermedad renal en estadio terminal; enfermedad inflamatoria del intestino; lesión por reperfusión; síndrome de dificultad respiratoria del lactante; síndrome respiratorio agudo grave; ascitis; síncope vasodepresor; síncope vasovagal; síndrome de choque tóxico; y síndrome de fuga capilar  
 40 sistémica idiopática.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que se refiere esta divulgación. Aunque en la práctica o pruebas de la presente invención pueden usarse métodos y materiales  
 45 similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, primará la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no se pretende que sean limitativos.

Los detalles de una o más realizaciones se exponen en los dibujos adjuntos y la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas resultarán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y a partir de las reivindicaciones.

50 **Descripción detallada**

Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que puede usarse un agonista de vasopresina V1a con un límite superior en su potencial vasoconstrictor para el tratamiento usando un paradigma de dosificación en bolo que puede proporcionar una larga duración de acción con un nivel constante de vasoconstricción, mejorando así drásticamente la seguridad, conveniencia y eficacia clínica en la inversión de la insuficiencia renal asociada con complicaciones cirróticas. Se cree que tales compuestos pueden proporcionar seguridad mejorada permitiendo el uso de un vasoconstrictor de este tipo en entornos clínicos de baja intensidad o incluso como producto para pacientes ambulatorios, permitiendo así el tratamiento de estados tales como peritonitis bacteriana espontánea, HRS2 y ascitis que no responde al tratamiento.

La divulgación describe agonistas de V1a parciales, selectivos, que pueden suministrar sustancialmente los beneficios clínicos de la terlipresina, al tiempo que proporcionan una mejora de la seguridad y conveniencia mediante una duración de acción más larga que terlipresina. También se reducen de este modo las fluctuaciones no deseadas en el efecto vasoconstrictor. Tales compuestos pueden convertirse en los agentes terapéuticos de elección en el tratamiento de complicaciones cardiovasculares en las que la reducción de hipertensión portal es clínicamente eficaz. Estas ventajas pueden permitir el tratamiento práctico de complicaciones cirróticas de manera general, en las que un compuesto agonista completo no sería adecuado.

Los compuestos agonistas completos existentes tales como terlipresina tienen un estrecho índice terapéutico. A medida que aumenta la concentración de un fármaco agonista completo, es posible superar el nivel terapéutico de vasoconstricción y provocar una vasoconstricción excesiva. Esto puede dar como resultado hipoxia tisular grave e isquemia. Los compuestos de eficacia máxima reducida o "eficacia parcial" podrán usarse a concentraciones muy superiores a lo que sería posible con compuestos agonistas completos existentes sin provocar vasoconstricción adicional indeseada. El efecto vasoconstrictor máximo que puede alcanzarse con tales compuestos se reduce debido a la activación agonista inferior a la máxima del receptor de V1a.

En la presente divulgación, se aprecia que determinadas características descritas en el presente documento, que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características descritas en el presente documento que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

#### I. Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que se refiere esta divulgación.

Para los términos "por ejemplo" y "tal como", y equivalentes gramaticales de los mismos, se entiende que sigue la frase "y sin limitación" a menos que se mencione explícitamente lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa "alrededor de" (por ejemplo, más o menos aproximadamente el 10% del valor indicado).

Tal como se usa en el presente documento, una "agonista de V1a parcial" es un compuesto que proporciona agonismo (tal como se determina mediante el ensayo de FLIPR descrito en el presente documento) en el receptor de V1a humana de entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 70% de lo proporcionado por arginina-vasopresina (AVP), que se considera un agonista de V1a completo.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada. Un grupo alquilo corresponde formalmente a un alcano con un enlace C-H sustituido por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. El término "alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (en el que x e y son números enteros) en sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se mencione lo contrario, un grupo alquilo que contiene desde x hasta y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede tener desde uno hasta seis (incluidos) átomos de carbono en el mismo. Los ejemplos de grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, isopentilo, neopentilo e isohexilo. Los grupos alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>) incluyen alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

El término "alquileno (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (en el que x e y son números enteros) se refiere a un grupo alquileno que contiene desde x hasta y átomos de carbono. Un grupo alquileno corresponde formalmente a un alcano con dos enlaces C-H sustituidos por puntos de unión del grupo alquileno al resto del compuesto. Ejemplos son grupos hidrocarbonados lineales divalentes que consisten en grupos metileno, tales como, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Los grupos alquileno (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>) incluyen alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

Tal como se usa en el presente documento, "alcoxilo" se refiere al grupo R-O- en el que R es un grupo alquilo, tal

como se definió anteriormente. El término "alcoxilo ( $C_x-C_y$ )" (en el que x e y son números enteros) en sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se mencione lo contrario, un grupo alquilo que contiene desde x hasta y átomos de carbono. Los grupos alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo y *t*-butoxilo. Los grupos alcoxilo ( $C_x-C_y$ ) incluyen alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_3$ ).

5 Tal como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada que incluye un doble enlace C=C. Un grupo alquenilo corresponde formalmente a un alqueno con un enlace C-H sustituido por el punto de unión del grupo alquenilo al resto del compuesto. El término "alquenilo ( $C_x-C_y$ )" (en el que x e y son números enteros) indica un radical que contiene de x a y carbonos, en el que está presente al menos un doble enlace carbono-carbono (por tanto x debe ser al menos 2). Algunas realizaciones son de 2 a 4 carbonos,  
10 algunas realizaciones son de 2 a 3 carbonos y algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Los grupos alquenilo pueden incluir estereoisómeros tanto E como Z. Un grupo alquenilo puede incluir más de un doble enlace. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2,4-hexadienilo y similares.

15 Tal como se usa en el presente documento, "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada que incluye un triple enlace C≡C. Un grupo alquinilo corresponde formalmente a un alquino con un enlace C-H sustituido por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. El término "alquinilo ( $C_x-C_y$ )" (en el que x e y son números enteros) indica un radical que contiene de x a y carbonos, en el que está presente al menos un triple enlace carbono-carbono (por tanto x debe ser al menos 2). Algunas realizaciones son de 2 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 2 a 3 carbonos y algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Los ejemplos de un alquinilo  
20 incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. El término "alquinilo" incluye di- y tri-inos.

Tal como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a -F, -Cl, -Br y -I.

25 El término "haloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de halógeno. El término "haloalquilo ( $C_x-C_y$ )" (en el que x e y son números enteros) en sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se mencione lo contrario, un grupo alquilo que contiene desde x hasta y átomos de carbono. El alquilo puede estar sustituido con desde un halógeno hasta completamente sustituido, por ejemplo, tal como se representa por la fórmula  $C_nF_{2n+1}$ ; cuando están presentes más de un halógeno pueden ser iguales o diferentes y seleccionarse de F, Cl, Br o I. Algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos. Los grupos haloalquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los  
30 ejemplos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares. El término "perfluoroalquilo" indica el grupo de la fórmula  $-C_nF_{2n+1}$ ; dicho de otro modo, un perfluoroalquilo es un alquilo tal como se define en el presente documento en el que el alquilo está completamente sustituido con átomos de flúor y por tanto se considera un subconjunto de haloalquilo. Los ejemplos de perfluoroalquilos incluyen  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $CF_2CF_2CF_3$ ,  $CF(CF_3)_2$ ,  $CF_2CF_2CF_2CF_3$ ,  $CF_2CF(CF_3)_2$ ,  $CF(CF_3)CF_2CF_3$  y similares.

35 Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado no aromático, saturado, monocíclico, bicíclico o policíclico. El término "cicloalquilo ( $C_x-C_y$ )" (en el que x e y son números enteros) indica un grupo cicloalquilo que contiene desde x hasta y átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo incluyen cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ) y cicloalquilo ( $C_6$ ). Los ejemplos representativos de un cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ) incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo,  
40 decahidronaftalen-1-ilo, octahidro-1H-inden-2-ilo, decahidro-1H-benzo[7]anulen-2-ilo y dodecahidrosindacen-4-ilo. Los ejemplos representativos de un cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ) incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decahidronaftalen-1-ilo y octahidro-1H-inden-2-ilo. Los ejemplos representativos de un cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, cicloheptilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y octahidropentalen-2-ilo.

45 Un cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Un cicloalquilo sustituido puede estar sustituido con uno o más grupos, por ejemplo, 1, 2 ó 3 grupos, incluyendo: alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), halógeno, haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -C(=NR)NR<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, NRC(=O)R, -NRC(=O)O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -NRC(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=NR)NR<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, -OR, -O-haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -OC(=O)R, -OC(=O)O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -OC(=O)NR<sub>2</sub>, -SR, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -OSO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -alquilen ( $C_1-C_6$ )-CN, -alquilen ( $C_1-C_6$ )-  
50 C(=O)OR, -alquilen ( $C_1-C_6$ )-C(=O)NR<sub>2</sub>, -alquilen ( $C_1-C_6$ )-OR, -alquilen ( $C_1-C_6$ )-OC(=O)R, -alquilen ( $C_1-C_6$ )-NR<sub>2</sub>, -alquilen ( $C_1-C_6$ )-NRC(=O)R, -NR-alquilen ( $C_1-C_6$ )-C(=O)OR, -NR-alquilen ( $C_1-C_6$ )-C(=O)NR<sub>2</sub>, -NR-alquilen ( $C_2-C_6$ )-OR, -NR-alquilen ( $C_2-C_6$ )-OC(=O)R, -NR-alquilen ( $C_2-C_6$ )-NR<sub>2</sub>, -NR-alquilen ( $C_2-C_6$ )-NRC(=O)R, -O-alquilen ( $C_1-C_6$ )-C(=O)OR, -O-alquilen ( $C_1-C_6$ )-C(=O)NR<sub>2</sub>, -O-alquilen ( $C_2-C_6$ )-OR, -O-alquilen ( $C_2-C_6$ )-OC(=O)R, -O-alquilen ( $C_2-C_6$ )-NR<sub>2</sub> y -O-alquilen ( $C_2-C_6$ )-NRC(=O)R. Cada R puede ser, independientemente, hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ).  
55 Adicionalmente, cada uno de dos átomos de hidrógeno cualesquiera en el mismo átomo de carbono del anillo carbocíclico puede sustituirse por un átomo de oxígeno para formar un sustituyente oxo (=O).

El término "aromático" se refiere a un carbociclo o heterociclo que tiene uno o más anillos poliinsaturados que tienen carácter aromático (es decir, que tienen  $(4n + 2)$  electrones  $\pi$  (pi) deslocalizados en los que n es un número entero).

Tal como se usa en el presente documento, "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a

un grupo hidrocarbonado aromático. El grupo arilo puede estar compuesto, por ejemplo, por anillos monocíclicos o bicíclicos y puede contener, por ejemplo, desde 6 hasta 12 carbonos en el anillo, tal como fenilo, bifenilo y naftilo. El término "arilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (en el que x e y son números enteros) indica un grupo arilo que contiene desde x hasta y átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) incluyen, pero no se limitan a, fenilo, α-naftilo, β-naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo y acenanaftilo. Los ejemplos de un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> incluyen, pero no se limitan a, fenilo, α-naftilo, β-naftilo, bifenilo y tetrahidronaftilo.

Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Un grupo arilo sustituido puede estar sustituido con uno o más grupos, por ejemplo, 1, 2 ó 3 grupos, incluyendo: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -C(=NR)NR<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, NRC(=O)R, -NRC(=O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NRC(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=NR)NR<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, -OR, -O-haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(=O)R, -OC(=O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(=O)NR<sub>2</sub>, -SR, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -OSO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)OR, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NR<sub>2</sub>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(=O)R, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>2</sub>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NRC(=O)R, -NR-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)OR, -NR-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NR<sub>2</sub>, -NR-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR, -NR-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(=O)R, -NR-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>2</sub>, -NR-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-NRC(=O)R, -O-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)OR, -O-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NR<sub>2</sub>, -O-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-OR, -O-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(=O)R, -O-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>2</sub> y -O-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-NRC(=O)R. Cada R puede ser, independientemente, hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos aromático que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y desde 2 hasta 9 átomos de carbono en el sistema de anillos. El grupo heteroarilo tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y puede estar unido al resto de la molécula mediante un carbono o heteroátomo. Los heteroarilos a modo de ejemplo incluyen furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y similares. Los heteroátomos del sistema de anillos heteroarilo pueden incluir heteroátomos seleccionados de uno o más de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los ejemplos de heterociclos no aromáticos incluyen grupos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, pirazolidina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4-dihidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, homopiperazina, homopiperidina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina y óxido de hexametileno.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, particularmente 2- y 4-pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, particularmente 2-pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, particularmente 3- y 5-pirazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Los ejemplos de heterociclos policíclicos incluyen: indolilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo, indolinilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, particularmente 1- y 5-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, particularmente 2- y 5-quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarina, dihidrocumarina, benzofurilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotienilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, particularmente 2-benzotiazolilo y 5-benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, particularmente 2-bencimidazolilo y benzotriazolilo.

Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo sustituido puede estar sustituido con uno o más grupos, por ejemplo, 1, 2 ó 3 grupos, incluyendo: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -C(=NR)NR<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, -NRC(=O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NRC(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=NR)NR<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, -OR, -O-haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(=O)R, -OC(=O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(=O)NR<sub>2</sub>, -SR, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -OSO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)OR, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NR<sub>2</sub>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(=O)R, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>2</sub>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NRC(=O)R, -NR-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)OR, -NR-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NR<sub>2</sub>, -NR-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR, -NR-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(=O)R, -NR-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>2</sub>, -NR-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-NRC(=O)R, -O-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)OR, -O-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NR<sub>2</sub>, -O-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-OR, -O-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(=O)R, -O-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>2</sub> y -O-alquilen (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-NRC(=O)R. Cada R puede ser, independientemente, hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Se pretende que la lista anteriormente mencionada de restos heterocíclico y heteroarilo sea representativa y no limitativa.

El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos sustituye formalmente a hidrógeno como "sustituyente" unido a otro grupo. El término "sustituido", a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier nivel de sustitución, concretamente mono, di, tri, tetra o penta-sustitución, cuando se permite tal sustitución. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitución puede ser en cualquier posición químicamente accesible.

En la descripción en el presente documento y en las reivindicaciones, se usa la nomenclatura común en la técnica



de la química de péptidos, y más específicamente, de vasopresina. Los aminoácidos en las sustancias pueden ser o bien L- o bien D-aminoácidos. Cuando no se indica ninguna configuración, el aminoácido está en la forma L, o forma que se produce de manera natural. Los miembros  $\text{tio}$  de las unidades de ácido  $\beta$ -mercaptopropiónico (1) y cisteína (6) se añaden por motivos de claridad en determinadas fórmulas estructurales. Las sustancias descritas en el presente documento también incluyen péptidos con secuencias que tienen enlaces peptídicos invertidos. Estas secuencias son preferiblemente secuencias invertidas, más preferiblemente que comprenden D-aminoácidos.

El término “sal” incluye cualquier forma iónica de un compuesto y una o más especies contraiónicas (cationes y/o aniones). Las sales también incluyen compuestos zwitteriónicos (es decir, una molécula que contiene una o más especies catiónicas o aniónicas, por ejemplo, aminoácidos zwitteriónicos). Los contraiones presentes en una sal pueden incluir cualquier especie catiónica, aniónica o zwitteriónica. Los aniones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato ácido, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, peryodato, yodato, yodito, hipoyodito, carbonato, bicarbonato, isonicotinato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, *p*-trifluorometilbencenosulfonato, hidróxido, aluminatos y boratos. Los cationes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cationes de metales alcalinos monovalentes, tales como litio, sodio, potasio y cesio, y metales alcalinotérreos divalentes, tales como berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario. También se incluyen cationes de metales de transición, tales como oro, plata, cobre y zinc, así como cationes no metálicos, tales como sales de amonio.

Se considera que las referencias a los compuestos descritos y dados a conocer en el presente documento incluyen tanto la base libre como todas las sales de adición. Las sales de adición pueden ser o bien sales con cationes farmacéuticamente aceptables tales como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  o  $\text{Na}^+$  en un grupo ácido terminal, tal como cuando el aminoácido C-terminal es Gly o está presente OH, o bien con una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en un centro básico del péptido, tal como en una unidad de Arg. Las formas de sal de acetato son útiles, y las sales de clorhidrato, bromhidrato y sales con otros ácidos fuertes también son útiles. En los procedimientos de aislamiento explicados resumidamente en los ejemplos, el producto peptídico con frecuencia se aísla y purifica como una sal de acetato. Los compuestos también pueden formar sales internas o formas zwitteriónicas cuando está presente un grupo carboxilo terminal libre. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que presentan perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas. No obstante, las sales farmacéuticamente no aceptables pueden presentar propiedades tales como alta cristalinidad, que pueden hacer que sean útiles, por ejemplo, en procedimientos de síntesis, purificación o formulación de compuestos descritos en el presente documento. En general las propiedades útiles de los compuestos descritos en el presente documento no dependen de si el compuesto está o no en una forma de sal, de modo que a menos que se indique claramente lo contrario (tal como especificando que el compuesto debe estar en forma de “base libre” o de “ácido libre”), debe entenderse que la referencia en la memoria descriptiva a un compuesto incluye formas de sal del compuesto, tanto si se menciona explícitamente como si no. La preparación y selección de formas de sal adecuadas se describe en Stahl, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH 2002.

Cuando están en el estado sólido, los compuestos descritos en el presente documento y las sales de los mismos pueden producirse en diversas formas y pueden adoptar la forma, por ejemplo, de solvatos, incluyendo hidratos. En general, las propiedades útiles de los compuestos descritos en el presente documento no dependen de si el compuesto o la sal del mismo está en una forma de estado sólido particular, tal como un polimorfo o solvato, de modo que a menos que se indique claramente lo contrario debe entenderse que la referencia en la memoria descriptiva a compuestos y sales incluye cualquier forma de estado sólido del compuesto, tanto si se menciona explícitamente como si no.

Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los productos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una razón de riesgo/beneficio razonable.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, cuando se usa para describir una cantidad de compuesto administrada en un método, se refiere a la cantidad de un compuesto que logra el efecto farmacológico deseado u otro efecto, por ejemplo, una cantidad que inhibe el crecimiento anómalo o la proliferación, o induce apoptosis de células cancerosas, dando como resultado un efecto útil.

Los términos “tratar” y “tratamiento” significan provocar un efecto terapéuticamente beneficioso, tal como mejora de síntomas existentes, prevención o reducción de síntomas adicionales, mejora o prevención de las causas

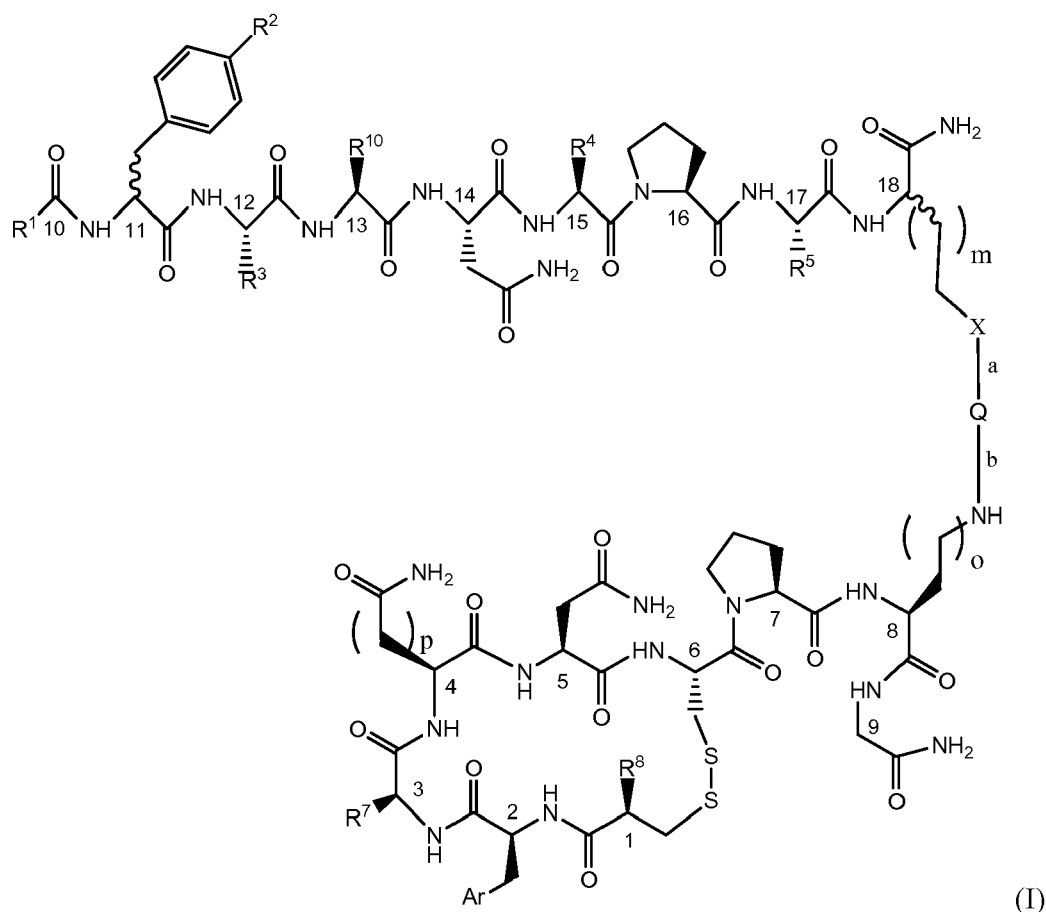
metabólicas subyacentes de los síntomas, retraso o prevención del desarrollo adicional de un trastorno y/o reducción de la gravedad de síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen.

También pueden encontrarse las siguientes abreviaturas en el presente documento: AcOH (ácido acético); Boc (*t*-butoxicarbonilo); DCM (diclorometano); DIAD (N,N'-azidodicarboxilato de diisopropilo); DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (N,N-dimetilformamida); Et (etilo); Fmoc (9-fluorenilmetilmetoxicarbonilo); h (hora(s)); ivDde (1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)3-metilbutilo); HIPF (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol); HOBt (N-hidroxibenzotriazol); HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución); LC (cromatografía de líquidos); MeOH (metanol); EM (espectrometría de masas); Mtt (4-metiltritilo); NMM (4-metilmorfolina); Pbf (2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo); *t*-Bu (*terc*-butilo); TEAP (fosfato de trietilamonio); TFA (ácido trifluoroacético); TFE (2,2,2-trifluoroetanol); TIS (trisisopilsilano); TPP (trifenilfosfina); y Trt (tritilo [trifenilmetilo, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>C-]).

Otras abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes: 3-Pal (3-piridilalanina); 5-Ava (ácido 5-amino-valérico); chex-carbonilo o chXCO (ciclohexilcarbonilo); Orn (ornitina); Tyr(Me) (análogo de metoxilo de tirosina); Cit (citrulina); Dab (ácido 2,4-diaminobutírico); Hmp (ácido 2-hidroxi-3-mercaptopropiónico); Hgn (homoglutamina); iBuCO (isovaleroílo), beta-Ala (beta-alanina; ácido 3-amino-propiónico); e isohArg (isohomoarginina).

## II. Compuestos

En el presente documento se proporcionan agonistas de receptores de V1a parciales peptídicos que tienen una fórmula estructural genérica particular representada por la fórmula (I) a continuación:



20 en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NH, Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- y cicloalquilo no sustituido o sustituido;

Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- se selecciona de Ar<sup>1</sup>-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>-O-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>O-, Ar<sup>1</sup>-NH y Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>NH-;

25 Ar<sup>1</sup> es arilo no sustituido o arilo sustituido;

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y halógeno;

R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo no sustituido o sustituido y Cy<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-;

Cy<sup>3</sup>- es arilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>4a</sup>,  
 5 -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)OR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-  
 C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)R<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)OR<sup>4a</sup>,  
 -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)R<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)OR<sup>4a</sup>, -(alquilen  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, Ar<sup>4</sup> y -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-Ar<sup>4</sup>;

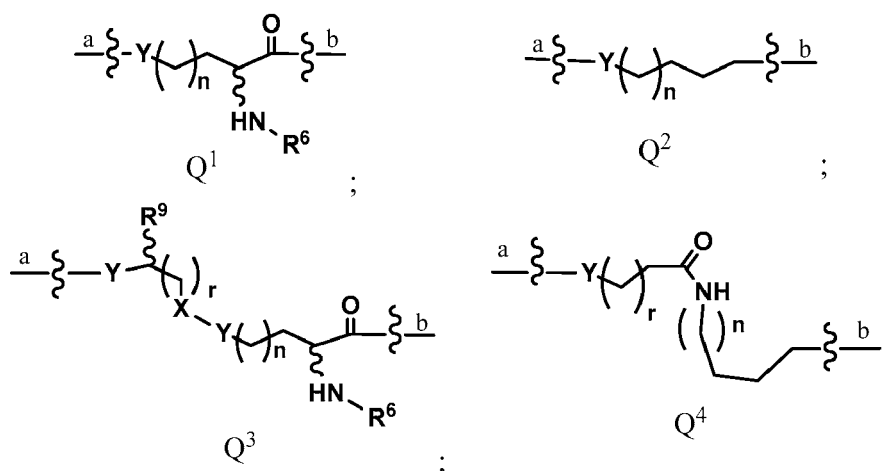
cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Ar<sup>4</sup> se selecciona de arilo no sustituido o sustituido y heteroarilo no sustituido o sustituido;

10 R<sup>5</sup> se selecciona de -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>5a</sup><sub>2</sub> y -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>5a</sup>C(=NR<sup>5a</sup>)NR<sup>5a</sup><sub>2</sub>;

cada R<sup>5a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Q se selecciona de los grupos Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup>:



15 a y b representan los enlaces que unen Q al resto de la molécula;

R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -C(=NR<sup>6a</sup>)NR<sup>6a</sup><sub>2</sub>;

cada R<sup>6a</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>7</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo no sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo no sustituido y cicloalquilo sustituido;

20 R<sup>8</sup> se selecciona de NH<sub>2</sub> e hidroxilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-SR<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)OR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-  
 25 C(=O)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=NR<sup>9a</sup>)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)R<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)OR<sup>9a</sup>,  
 -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=O)OR<sup>9a</sup>, -(alquilen  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=O)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=NR<sup>9a</sup>)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, Ar<sup>9</sup> y -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-Ar<sup>9</sup>;

cada R<sup>9a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

Ar<sup>9</sup> se selecciona de arilo no sustituido, arilo sustituido, heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido;

R<sup>10</sup> se selecciona de -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>10a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>10a</sup><sub>2</sub> y Ar<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>-;

30 Ar<sup>10</sup> es heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido;

cada R<sup>10a</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Ar se selecciona de arilo o arilo sustituido;

cada X es NH y cada Y es C=O; o

cada X es C=O y cada Y es NH;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o es 1 ó 2;

5 p es 1, 2 ó 3; y

r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; con la condición de que R<sup>9</sup> sea hidrógeno si r es mayor de uno.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> puede ser alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). R<sup>1</sup> puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo o *n*-heptilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> puede ser alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), por ejemplo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). R<sup>1</sup> puede ser, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, isobutoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, neopentoxilo, *n*-hexiloxilo o *n*-heptoxilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> puede ser alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), por ejemplo, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) o alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). R<sup>1</sup> puede ser, por ejemplo, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, isobutilamino, *sec*-butilamino, *terc*-butilamino, neopentilamino, *n*-hexilamino o *n*-heptilamino.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> puede ser cicloalquilo no sustituido o sustituido, por ejemplo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), por ejemplo, cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) o cicloalquilo (C<sub>6</sub>). R<sup>1</sup> puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo puede no estar sustituido. En algunas realizaciones, el cicloalquilo puede estar sustituido. Cuando R<sup>1</sup> es cicloalquilo sustituido, el cicloalquilo puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>1a</sup> y oxo, en los que cada R<sup>1a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> puede estar representado por la fórmula Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-, en la que Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- puede ser Ar<sup>1</sup>-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>-O-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>O-, Ar<sup>1</sup>-NH- o Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>NH-. En algunas realizaciones, Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- puede ser Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-. En algunas realizaciones, Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- puede ser Ar<sup>1</sup>- o Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Ar<sup>1</sup> es arilo no sustituido o arilo sustituido, por ejemplo, fenilo no sustituido o sustituido. Cuando Ar<sup>1</sup> está sustituido, el arilo, por ejemplo, fenilo, puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup><sub>2</sub> y -NR<sup>1a</sup>C(=O)R<sup>1a</sup>, en los que cada R<sup>1a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) o Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es isobutilo, *n*-hexilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es bencilo.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). R<sup>2</sup> puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser hidroxilo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). R<sup>2</sup> puede ser, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, isobutoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, neopentoxilo o *n*-hexoxilo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser metoxilo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser halógeno, por ejemplo, fluro, cloro o bromo.

En algunas realizaciones, el aminoácido que tiene el átomo de carbono con número 11 como su átomo de carbono α tiene configuración D, o, en otras realizaciones, configuración L. El aminoácido puede ser, por ejemplo, D-O-metil-tirosina, D-*p*-clorofenilalanina, L-O-metil-tirosina o L-*p*-clorofenilalanina.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> puede ser alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). R<sup>3</sup> puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> puede ser cicloalquilo no sustituido o sustituido o Cy<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-, en el que Cy<sup>3</sup> es cicloalquilo no sustituido o sustituido. El cicloalquilo puede ser, por ejemplo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), por ejemplo, cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) o cicloalquilo (C<sub>6</sub>), por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo, solo o como parte de Cy<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-, puede no estar sustituido. En algunas realizaciones, el cicloalquilo, solo o como parte de Cy<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-, puede estar sustituido. Cuando está sustituido, el cicloalquilo puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>3a</sup> y oxo, en el que cada R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> puede ser Cy<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-, en el que Cy<sup>3</sup> es arilo no sustituido o sustituido (Ar<sup>3</sup>). Ar<sup>3</sup> es arilo no sustituido o arilo sustituido, por ejemplo, fenilo no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, cuando Ar<sup>3</sup> está sustituido, el arilo, por ejemplo, fenilo, puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes

- seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3a</sup>, -NR<sup>3a</sup><sub>2</sub> y NR<sup>3a</sup>C(=O)R<sup>3a</sup>, en los que cada R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo. En algunas realizaciones, el arilo sustituido, por ejemplo, fenilo, está halosustituido, por ejemplo, mono-halo-sustituido.
- 5 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y Ar<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-, en el que Ar<sup>3</sup>- es arilo no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, Ar<sup>3</sup> es arilo no sustituido o arilo halo-sustituido. En algunas realizaciones, Ar<sup>3</sup> es fenilo. En algunas realizaciones, Ar<sup>3</sup> puede ser fenilo o fenilo sustituido con hidroxilo, alcoxilo o halógeno, por ejemplo, 4-clorofenilo. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y Ar<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-, en el que Ar<sup>3</sup> es fenilo o fenilo halo-sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es *s*-butilo, neopentilo, bencilo o 4-clorobencilo.
- 10 En algunas realizaciones, el aminoácido que tiene el átomo de carbono con número 12 como su átomo de carbono α (es decir, con R<sup>3</sup> como su cadena lateral) puede ser, por ejemplo, alanina, leucina, isoleucina, valina, fenilalanina, 4-clorofenilalanina o tirosina.
- 15 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> puede ser alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). R<sup>4</sup> puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo o *n*-heptilo.
- 20 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> puede ser -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)R<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)R<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub> o -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-Ar<sup>4</sup>, en los que R<sup>4a</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo. La cadena de alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede tener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y puede estar compuesta por grupos metileno. Por ejemplo, R<sup>4</sup> puede ser de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>4a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-Ar<sup>4</sup>, por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>4a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)-Ar<sup>4</sup>.
- 25 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub> o -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-Ar<sup>4</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>4a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-Ar<sup>4</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>4a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)-Ar<sup>4</sup>.
- 30 En R<sup>4</sup>, cada R<sup>4a</sup> puede ser, independientemente, hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo. En algunas realizaciones, cada R<sup>4a</sup> es independientemente hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, cada R<sup>4a</sup> es hidrógeno. En algunas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> tiene más de un grupo R<sup>4a</sup> todos los grupos R<sup>4a</sup> son hidrógeno, o sólo uno de los grupos R<sup>4a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo.
- 35 En R<sup>4</sup>, y realizaciones del mismo, Ar<sup>4</sup> puede ser arilo no sustituido o arilo sustituido, por ejemplo, fenilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido. Cuando Ar<sup>4</sup> está sustituido, el arilo, por ejemplo, fenilo, o heteroarilo puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4b</sup>, -NR<sup>4b</sup><sub>2</sub> y -NR<sup>4b</sup>C(=O)R<sup>4b</sup>, en los que cada R<sup>4b</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo. En algunas realizaciones, Ar<sup>4</sup> es heteroarilo, por ejemplo, heteroarilo no sustituido, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, indolilo, indolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y bencimidazolilo. En algunas realizaciones, Ar<sup>4</sup> es imidazolilo, por ejemplo, 1H-imidazol-4-ilo o indolilo, por ejemplo, indol-3-ilo.
- 40 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es metilo, isobutilo, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHC(=O)NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>(1H-imidazol-4-ilo).
- 45 En algunas realizaciones, el aminoácido que tiene el átomo de carbono con número 15 como su átomo de carbono α (es decir, con R<sup>4</sup> como su cadena lateral) puede ser, por ejemplo, alanina, arginina, asparagina, citrulina, ácido 2,4-diaminobutírico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, ornitina, fenilalanina, serina, triptófano o valina.
- 50 R<sup>5</sup> es -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>5a</sup><sub>2</sub> o -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>5a</sup>C(=NR<sup>5a</sup>)NR<sup>5a</sup><sub>2</sub>; en los que cada R<sup>5a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo. La cadena de alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede tener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y puede estar compuesta por grupos metileno. Por ejemplo, R<sup>5</sup> puede ser de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>5a</sup><sub>2</sub>, o de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>5a</sup>C(=NR<sup>5a</sup>)NR<sup>5a</sup><sub>2</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>5a</sup><sub>2</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>5a</sup>C(=NR<sup>5a</sup>)NR<sup>5a</sup><sub>2</sub>. En algunas realizaciones, cada R<sup>5a</sup> es independientemente hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, cada R<sup>5a</sup> es hidrógeno. En algunas realizaciones, cuando R<sup>5</sup> es -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>5a</sup>C(=NR<sup>5a</sup>)NR<sup>5a</sup><sub>2</sub>, todos los grupos R<sup>5a</sup> son hidrógeno, o sólo uno de los grupos R<sup>5a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo.
- 55

En algunas realizaciones,  $R^5$  es  $-(CH_2)_2-NH_2$ ,  $-(CH_2)_3-NH_2$ ,  $-(CH_2)_4-NH_2$  o  $-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$ . En algunas realizaciones,  $R^5$  es  $-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$ .

5 Por tanto, en algunas realizaciones, el aminoácido que tiene el átomo de carbono con número 17 como su átomo de carbono  $\alpha$  (es decir, con  $R^5$  como su cadena lateral) puede ser, por ejemplo, alanina, arginina, ácido 2,4-diaminobutírico, lisina u ornitina.

En algunas realizaciones,  $R^7$  puede ser alquilo ( $C_1-C_6$ ), por ejemplo, alquilo ( $C_1-C_4$ ).  $R^7$  puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo.

10 En algunas realizaciones,  $R^7$  puede ser cicloalquilo no sustituido o sustituido, por ejemplo, cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), por ejemplo, cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ) o cicloalquilo ( $C_6$ ).  $R^7$  puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo puede no estar sustituido. En algunas realizaciones, el cicloalquilo puede estar sustituido. Cuando  $R^7$  es cicloalquilo sustituido, el cicloalquilo puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), halógeno, haloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-OR^{7a}$  y oxo, en los que cada  $R^{7a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ ), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo.

15 En algunas realizaciones,  $R^7$  puede ser arilo no sustituido o sustituido ( $Ar^7$ ), por ejemplo, fenilo no sustituido o sustituido. Cuando el arilo está sustituido, el arilo, por ejemplo, fenilo, puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), halógeno, haloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{7a}$ ,  $-NR^{7a}_2$  y  $-NR^{7a}C(=O)R^{7a}$ , en los que cada  $R^{7a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ ), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo.

En algunas realizaciones,  $R^7$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_4-C_7$ ). En algunas realizaciones,  $R^7$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ). En algunas realizaciones,  $R^7$  es *s*-butilo.

25 Por tanto, en algunas realizaciones, el aminoácido que tiene el átomo de carbono con número 3 como su átomo de carbono  $\alpha$  (es decir, con  $R^7$  como su cadena lateral) puede ser, por ejemplo, alanina, leucina, isoleucina o valina.

$R^8$  puede ser  $-NH_2$  u  $OH$ . En algunas realizaciones,  $R^8$  es  $-NH_2$ . En algunas realizaciones,  $R^8$  es  $-OH$ . Por tanto, en algunas realizaciones, el ácido que tiene el átomo de carbono con número 1 como su átomo de carbono  $\alpha$  puede ser, por ejemplo, cisteína o ácido (*R*)-2-hidroxi-3-mercaptopropanoico.

30 En algunas realizaciones,  $R^{10}$  se selecciona de  $-(alquilen (C_1-C_6))-OR^{10a}$  y  $-(alquilen (C_1-C_6))-C(=O)NR^{10a}_2$ . Las cadenas de alquilenilo ( $C_1-C_6$ ) pueden tener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y pueden estar compuestas por grupos metileno. Por ejemplo,  $R^{10}$  puede ser de fórmula  $-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{10a}_2$ , por ejemplo,  $-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{10a}_2$ . Cada  $R^{10a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ ), por ejemplo, metilo. En algunas realizaciones, cada  $R^{10a}$  es hidrógeno.

35 En algunas realizaciones,  $R^{10}$  es  $Ar^{10}-CH_2-$ . En algunas realizaciones,  $Ar^{10}$  es heteroarilo no sustituido. En algunas realizaciones,  $Ar^{10}$  es heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones, cuando  $Ar^{10}$  está sustituido, el heteroarilo está sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), halógeno, haloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{10b}$ ,  $-NR^{10b}_2$  y  $-NR^{10b}C(=O)R^{10b}$ . Cada  $R^{10b}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ ), por ejemplo, metilo. En algunas realizaciones,  $Ar^{10}$  es heteroarilo, por ejemplo, heteroarilo no sustituido, y puede ser, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, indolilo, indolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo. En algunas realizaciones,  $Ar^{10}$  es piridilo, por ejemplo, 3-piridilo.

En algunas realizaciones,  $R^{10}$  es 1-hidroxietilo,  $-(CH_2)_2-C(=O)NH_2$  o 3-piridil- $CH_2-$ . En algunas realizaciones,  $R^{10}$  es  $-(CH_2)_2-C(=O)NH_2$ .

45 Por tanto, en algunas realizaciones, el aminoácido que tiene el átomo de carbono con número 13 como su átomo de carbono  $\alpha$  (es decir, con  $R^{10}$  como su cadena lateral) puede ser, por ejemplo, asparagina, glutamina, treonina o 3-piridilalanina.

50 Ar puede ser arilo no sustituido o sustituido, por ejemplo, fenilo no sustituido o sustituido. Cuando Ar está sustituido, el arilo, por ejemplo, fenilo, puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), halógeno, haloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{Ar}$ ,  $-NR^{Ar}_2$  y  $-NR^{Ar}C(=O)R^{Ar}$ , en los que cada  $R^{Ar}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ ), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo. En algunas realizaciones, Ar es fenilo o fenilo sustituido. En algunas realizaciones, Ar es fenilo.

55 Por tanto, en algunas realizaciones, el aminoácido que tiene el átomo de carbono con número 2 como su átomo de carbono  $\alpha$  (es decir, con  $-CH_2Ar$  como su cadena lateral) puede ser, por ejemplo, fenilalanina.

En algunas realizaciones, cada X es NH y cada Y es C=O.

En otras realizaciones, cada X es C=O y cada Y es NH.

m puede ser 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En algunas realizaciones, m es 0, 1, 2, 3 ó 4. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 3.

5 o puede ser 1 ó 2. En algunas realizaciones, o es 1. En algunas realizaciones, o es 2.

p es 1, 2 ó 3. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3.

Por tanto, en algunas realizaciones, el aminoácido que tiene el átomo de carbono con número 4 como su átomo de carbono  $\alpha$  (es decir, con  $(\text{CH}_2)_p(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$  como su cadena lateral) puede ser, por ejemplo, asparagina, glutamina u homoglutamina.

10 En algunas realizaciones, Q es  $Q^1$ . n puede ser cualquiera de 0, 1, 2, 3 ó 4. r puede ser cualquiera de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^1$ , n es 1. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^1$ , n es 2. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^1$ , n es 3. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^1$ ,  $R^6$  es hidrógeno o  $-\text{C}(=\text{NR}^{6a})\text{NR}^{6a}_2$ . Cada  $R^{6a}$  es independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), por ejemplo, metilo. En algunas realizaciones, cada  $R^{6a}$  es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, al menos dos de  $R^{6a}$  son hidrógeno. En algunas realizaciones, cada  $R^{6a}$  es hidrógeno. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^1$ ,  $R^6$  es hidrógeno o  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ .

20 En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^1$ ,  $Q^1$  es  $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-C}(=\text{O})\text{-}^b$ ,  $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2)\text{-C}(=\text{O})\text{-}^b$  o  $^a\text{-C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-C}(=\text{O})\text{-}^b$ . En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^1$ ,  $Q^1$  es  $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{-C}(=\text{O})\text{-}^b$ ,  $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2)\text{-C}(=\text{O})\text{-}^b$  o  $^a\text{-C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{-C}(=\text{O})\text{-}^b$  o  $^a\text{-C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}^{(R)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{-C}(=\text{O})\text{-}^b$ .

En algunas realizaciones, Q es  $Q^2$ . n puede ser cualquiera de 0, 1, 2, 3 ó 4. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^2$ , n es 0. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^2$ , n es 1. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^2$ , n es 2. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^2$ , n es 3.

25 En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^2$ ,  $Q^2$  es  $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_4\text{-}^b$ ,  $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_5\text{-}^b$ ,  $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_6\text{-}^b$ ,  $^a\text{-C}(=\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_3\text{-}^b$  o  $^a\text{-C}(=\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-}^b$ .

30 En algunas realizaciones, Q es  $Q^3$ . n puede ser cualquiera de 0, 1, 2, 3 ó 4. r puede ser cualquiera de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^3$ , n es 3. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^3$ , r es 0. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^3$ , r es 3. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^3$ ,  $R^6$  es hidrógeno o  $-\text{C}(=\text{NR}^{6a})\text{NR}^{6a}_2$ . Cada  $R^{6a}$  es independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), por ejemplo, metilo. En algunas realizaciones, cada  $R^{6a}$  es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, al menos dos de  $R^{6a}$  son hidrógeno. En algunas realizaciones, cada  $R^{6a}$  es hidrógeno. En algunas realizaciones, cuando Q es  $Q^3$ ,  $R^6$  es hidrógeno o  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ .

35 En  $Q^3$ , en algunas realizaciones,  $R^9$  puede ser alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), por ejemplo, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ).  $R^9$  puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo o *n*-heptilo.

40 En algunas realizaciones,  $R^9$  puede ser haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-OR}^{9a}$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-SR}^{9a}$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-C}(=\text{NR}^{9a})\text{NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-OC}(=\text{O})\text{R}^{9a}$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-OC}(=\text{O})\text{OR}^{9a}$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-OC}(=\text{O})\text{NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{9b}$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{9a}$ ,  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}_2$  o  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{NR}^{9a})\text{NR}^{9a}_2$ . Las cadenas de alquilen ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) pueden tener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y pueden estar compuestas por grupos metileno. Por ejemplo,  $R^9$  puede ser de fórmula  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OR}^{9a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-SR}^{9a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-C}(=\text{NR}^{9a})\text{NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OC}(=\text{O})\text{R}^{9a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OC}(=\text{O})\text{OR}^{9a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OC}(=\text{O})\text{NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{9b}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{9a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}_2$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{NR}^{9a})\text{NR}^{9a}_2$ . En algunas realizaciones,  $R^9$  puede ser  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}_2$  o  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{9b}$ , por ejemplo,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}_2$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{9b}$ . Cada  $R^{9a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), por ejemplo, metilo. En algunas realizaciones, cada  $R^{9a}$  es hidrógeno. Cada  $R^{9b}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), por ejemplo, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), por ejemplo, metilo o *n*-hexilo. En algunas realizaciones,  $R^9$  puede ser, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$  o  $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NHC}(=\text{O})\text{R}^{9b}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NHC}(=\text{O})\text{R}^{9b}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHC}(=\text{O})\text{R}^{9b}$  o  $-(\text{CH}_2)_4\text{-NHC}(=\text{O})\text{R}^{9b}$ ; o cada fórmula  $R^{9b}$  puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo o *n*-hexilo. En algunas realizaciones,  $R^9$  puede ser, por ejemplo,  $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{-NHAc}$  o  $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH-heptanoilo}$ .

55 En algunas realizaciones,  $R^9$  puede ser  $\text{Ar}^9$  o  $-(\text{alquilen } (\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-Ar}^9$ . Las cadenas de alquilen ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) pueden tener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y pueden estar compuestas por grupos metileno. Por ejemplo,  $R^9$  puede ser de fórmula  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-Ar}^9$ , por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{-Ar}^9$ .  $\text{Ar}^9$  puede ser arilo no sustituido o sustituido, por ejemplo fenilo, o heteroarilo no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, cuando  $\text{Ar}^9$  está sustituido, el arilo, por ejemplo,

fenilo, o heteroarilo puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9c</sup>, -NR<sup>9c</sup><sub>2</sub> y -NR<sup>9c</sup>C(=O)R<sup>9c</sup>, en los que cada R<sup>9c</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo o *n*-hexilo. En algunas realizaciones, cuando Ar<sup>9</sup> es heteroarilo, por ejemplo, heteroarilo no sustituido, Ar<sup>9</sup> puede ser, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, indolilo, indolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo.

5

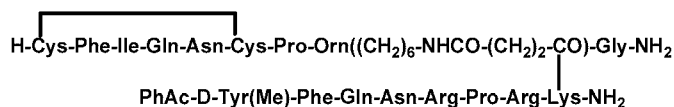
10 En algunas realizaciones, Q<sup>3</sup> es <sup>a</sup>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-C(=O)-<sup>b</sup>, <sup>a</sup>-NHCH((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>)-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-C(=O)-<sup>b</sup>, <sup>a</sup>-NHCH((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHAc)-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-C(=O)-<sup>b</sup> o <sup>a</sup>-NHCH((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH-heptanoil)-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-C(=O)-<sup>b</sup>. En algunas realizaciones, Q<sup>3</sup> es <sup>a</sup>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sup>(S)</sup>H(NH<sub>2</sub>)-C(=O)-<sup>b</sup>, <sup>a</sup>-NHC<sup>(S)</sup>H((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>)-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sup>(S)</sup>H(NH<sub>2</sub>)-C(=O)-<sup>b</sup>, <sup>a</sup>-NHC<sup>(S)</sup>H((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHAc)-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sup>(S)</sup>H(NH<sub>2</sub>)-C(=O)-<sup>b</sup>, <sup>a</sup>-NHC<sup>(S)</sup>H((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHAc)-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sup>(R)</sup>H(NH<sub>2</sub>)-C(=O)-<sup>b</sup> o <sup>a</sup>-NHC<sup>(S)</sup>H((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH-heptanoil)-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sup>(S)</sup>H(NH<sub>2</sub>)-C(=O)-<sup>b</sup>.

15 En algunas realizaciones, Q es Q<sup>4</sup>. n puede ser cualquiera de 0, 1, 2, 3 ó 4. r puede ser cualquiera de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. En algunas realizaciones, cuando Q es Q<sup>4</sup>, n es 1. En algunas realizaciones, cuando Q es Q<sup>4</sup>, n es 2. En algunas realizaciones, cuando Q es Q<sup>4</sup>, n es 3. En algunas realizaciones, cuando Q es Q<sup>4</sup>, r es 1. En algunas realizaciones, cuando Q es Q<sup>4</sup>, r es 2. En algunas realizaciones, cuando Q es Q<sup>4</sup>, r es 3.

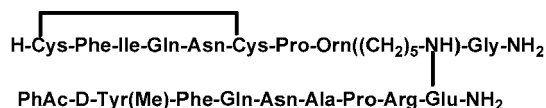
20 En algunas realizaciones, cuando Q es Q<sup>4</sup>, Q<sup>4</sup> puede ser <sup>a</sup>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-<sup>b</sup>, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-<sup>b</sup>, <sup>a</sup>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-<sup>b</sup> o <sup>a</sup>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-<sup>b</sup>.

25 Los siguientes compuestos agonistas de V1a parciales peptídicos pueden ilustrar la estructura genérica proporcionada en la fórmula (I). En las siguientes secuencias, con referencia a la fórmula estructural (1), la línea inferior indica aminoácidos del fragmento peptídico que contiene los átomos de carbono que se marcan como 10-18 en la fórmula (I) y la línea superior indica los aminoácidos del fragmento peptídico que contiene los átomos de carbono que se marcan como 1-9 en la fórmula (I), junto con el grupo Q. La unión entre Q y el fragmento peptídico que contiene los átomos de carbonos 1-9 (es decir, el enlace "b" en la fórmula (I)) se indica mediante una línea vertical.

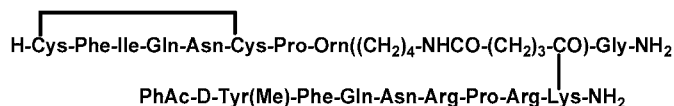
Compuesto n.º 1



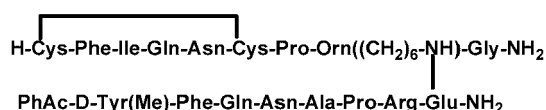
30 Compuesto n.º 2



Compuesto n.º 3

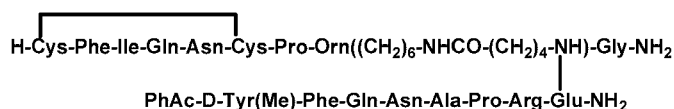


Compuesto n.º 4



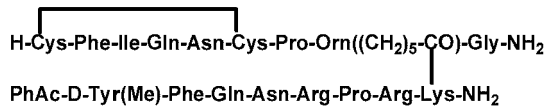
35

Compuesto n.º 5

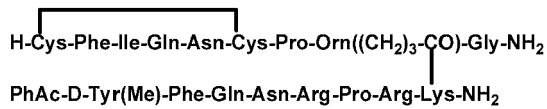




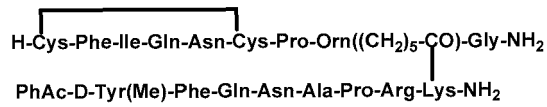
Compuesto n.º 6



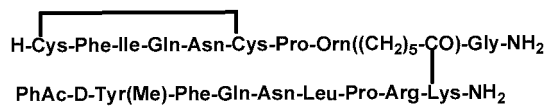
Compuesto n.º 7



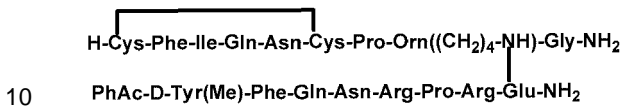
5 Compuesto n.º 8



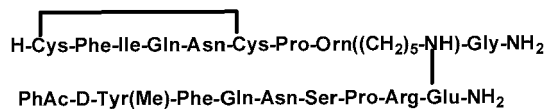
Compuesto n.º 9



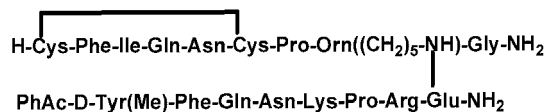
Compuesto n.º 10



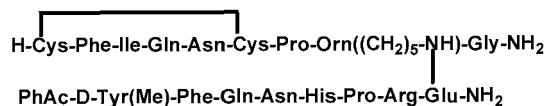
Compuesto n.º 11



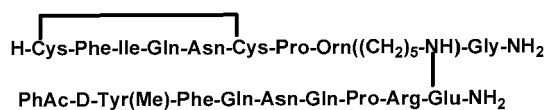
Compuesto n.º 12



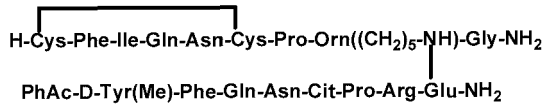
15 Compuesto n.º 13



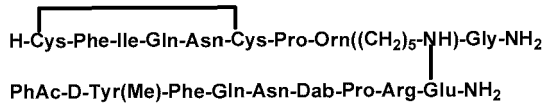
Compuesto n.º 14



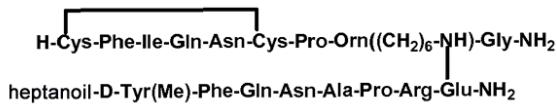
Compuesto n.º 15



Compuesto n.º 16

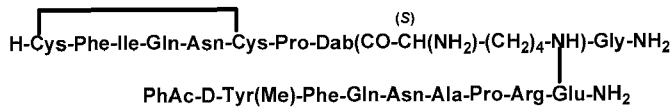


Compuesto n.º 17

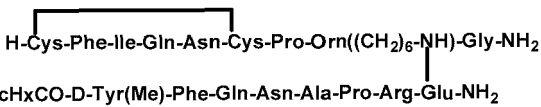


5

Compuesto n.º 18

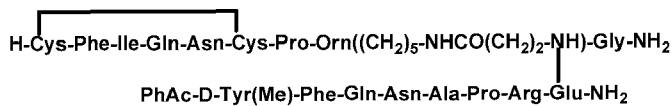


Compuesto n.º 19

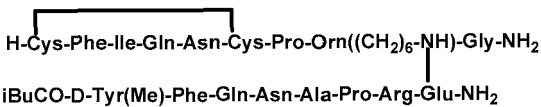


10

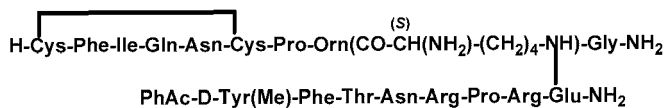
Compuesto n.º 20



Compuesto n.º 21

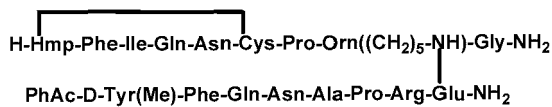


Compuesto n.º 22

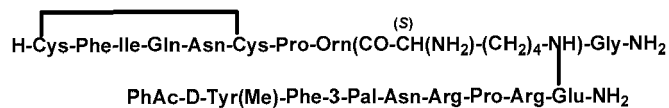


15

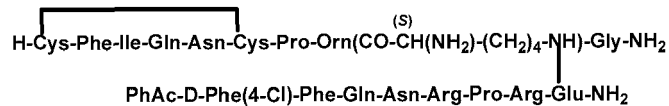
Compuesto n.º 23



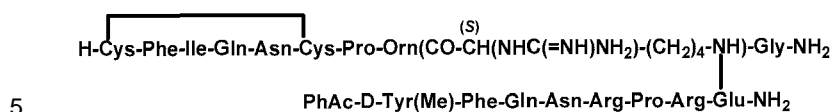
Compuesto n.º 24



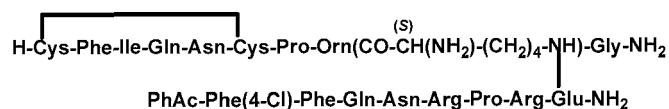
Compuesto n.º 25



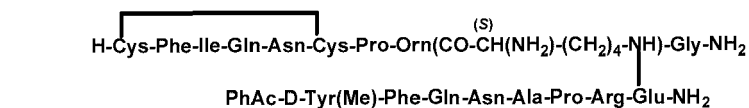
Compuesto n.º 26



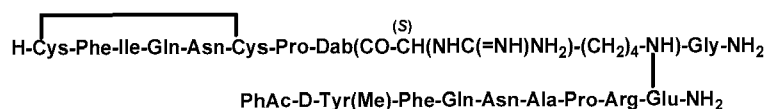
Compuesto n.º 27



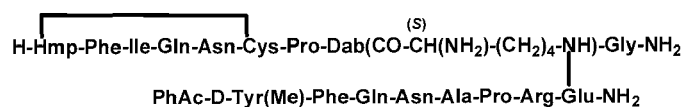
Compuesto n.º 28



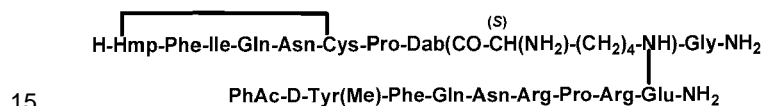
Compuesto n.º 29



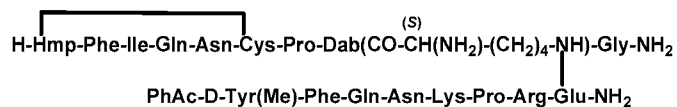
Compuesto n.º 30



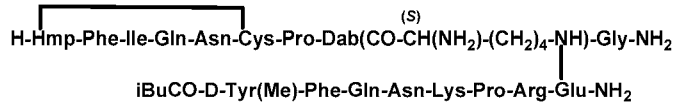
Compuesto n.º 31



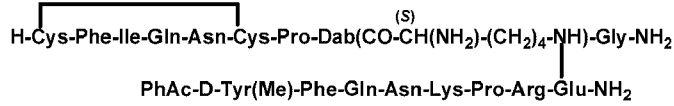
Compuesto n.º 32



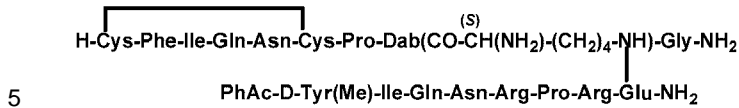
Compuesto n.º 33



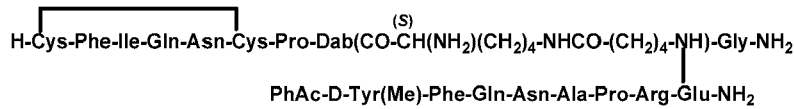
Compuesto n.º 35



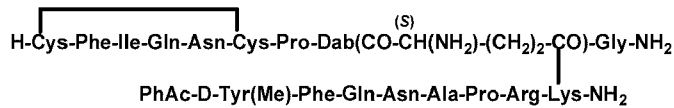
Compuesto n.º 36



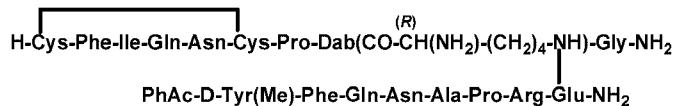
Compuesto n.º 37



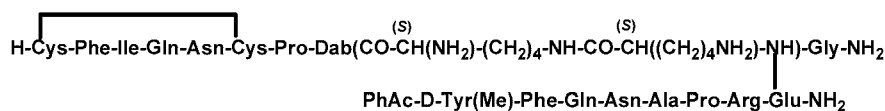
Compuesto n.º 38



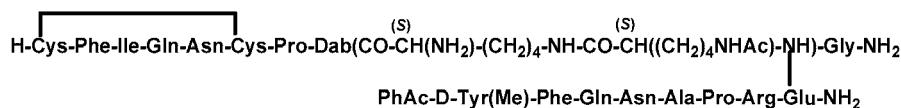
10 Compuesto n.º 39



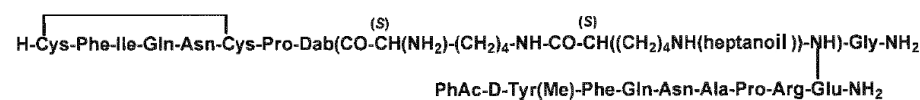
Compuesto n.º 41



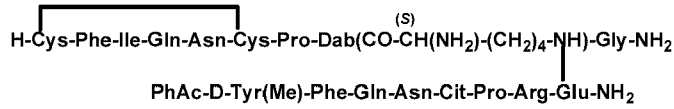
Compuesto n.º 42



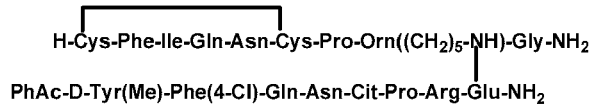
15 Compuesto n.º 43



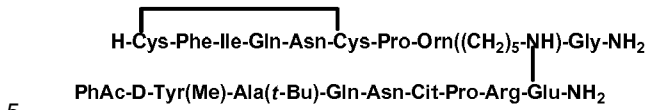
Compuesto n.º 44



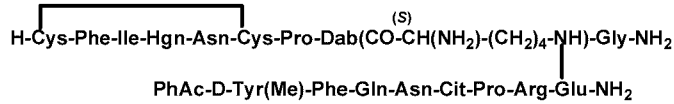
Compuesto n.º 45



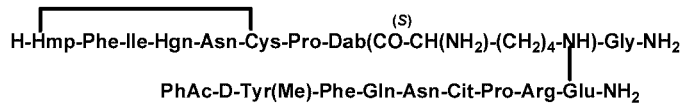
Compuesto n.º 46



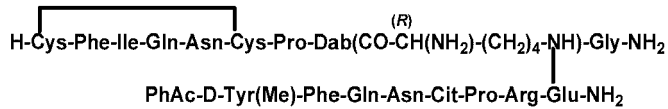
Compuesto n.º 47



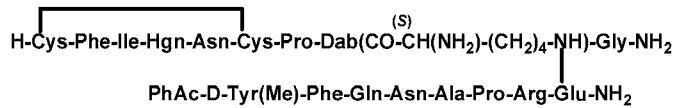
Compuesto n.º 48



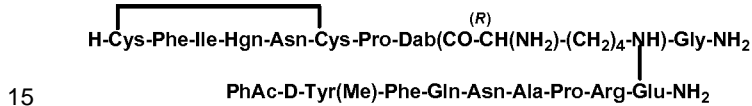
10 Compuesto n.º 49



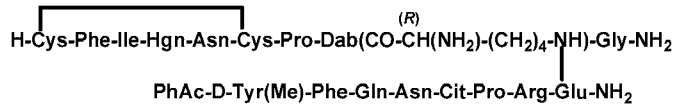
Compuesto n.º 50



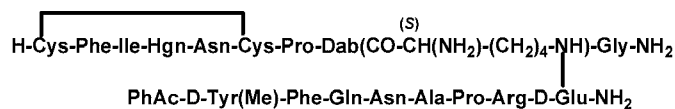
Compuesto n.º 51



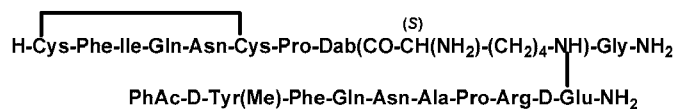
Compuesto n.º 52



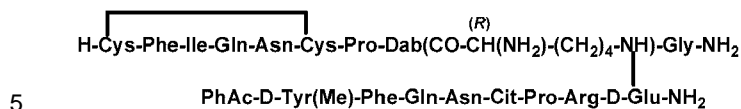
Compuesto n.º 53



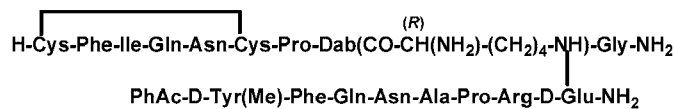
Compuesto n.º 54



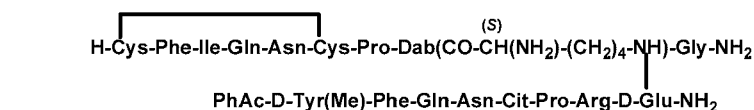
Compuesto n.º 55



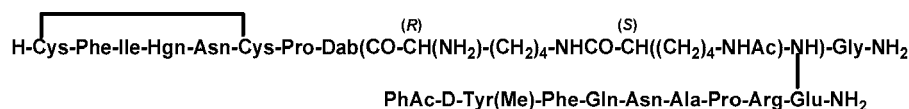
Compuesto n.º 56



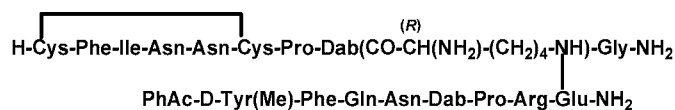
Compuesto n.º 57



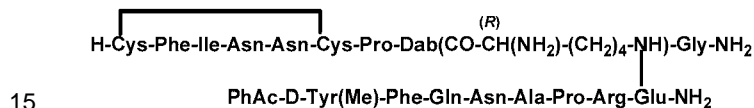
Compuesto n.º 58



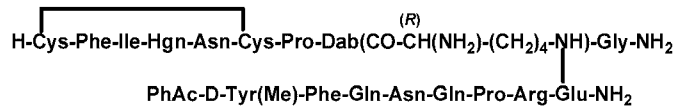
Compuesto n.º 59



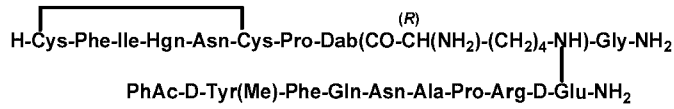
Compuesto n.º 60



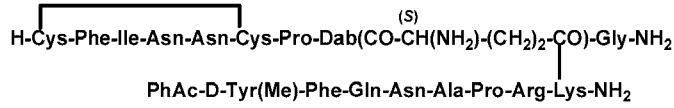
Compuesto n.º 61



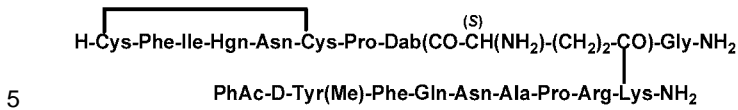
Compuesto n.º 62



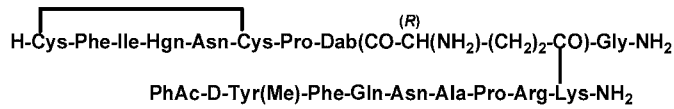
Compuesto n.º 63



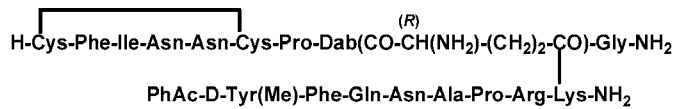
Compuesto n.º 64



Compuesto n.º 65

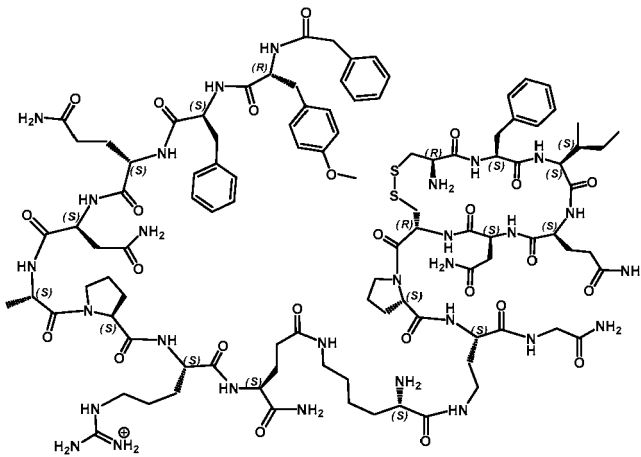


Compuesto n.º 66

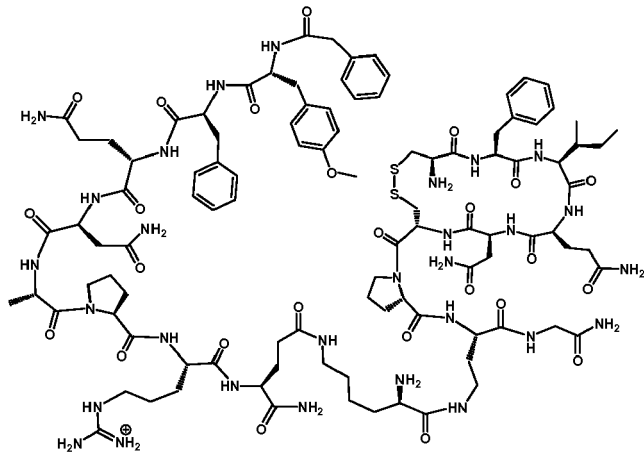


10 Las siguientes son estructuras moleculares de compuestos particulares mostrados a modo de ejemplo.

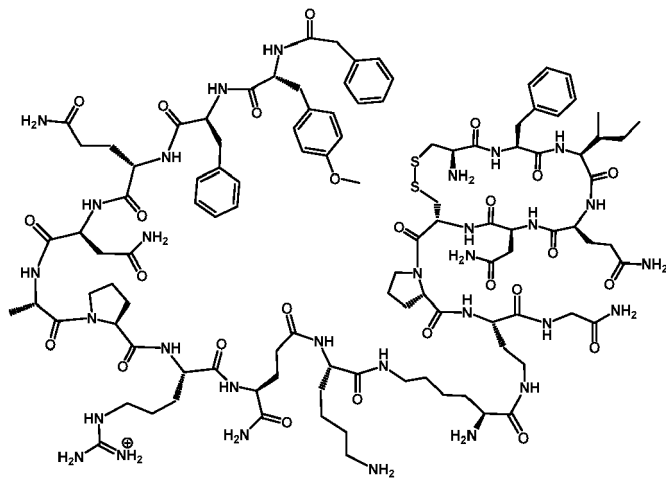
Compuesto n.º 18 (a continuación)



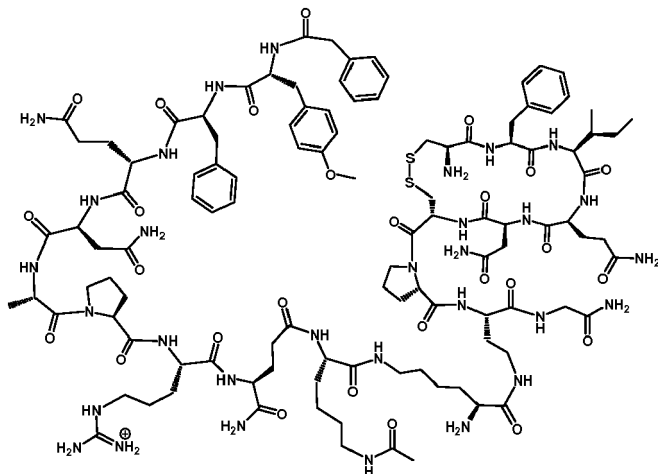
Compuesto n.º 39 (a continuación)



Compuesto n.º 41 (a continuación)

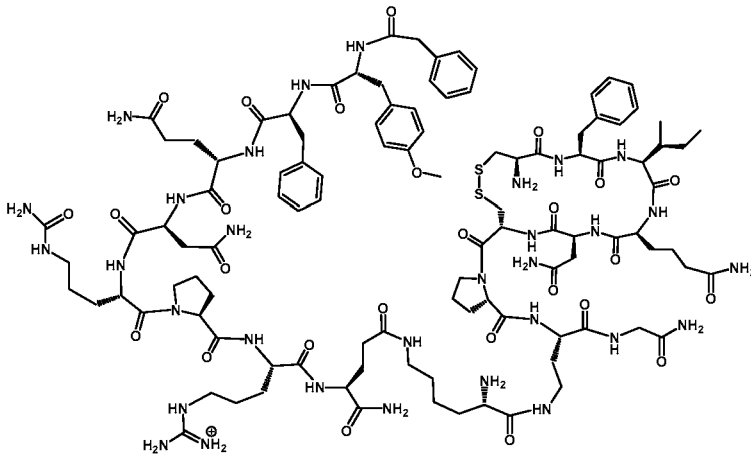


Compuesto n.º 42 (a continuación)

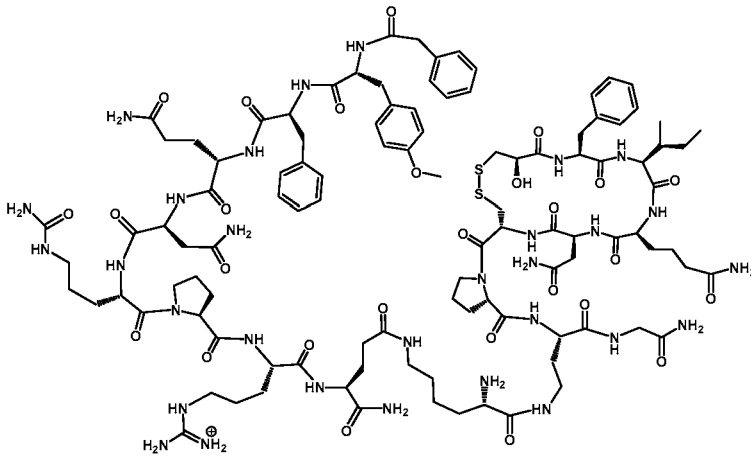


Compuesto n.º 47 (a continuación)

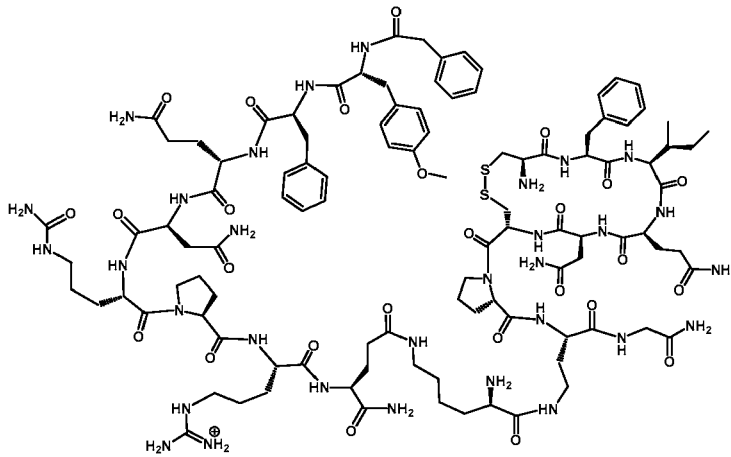




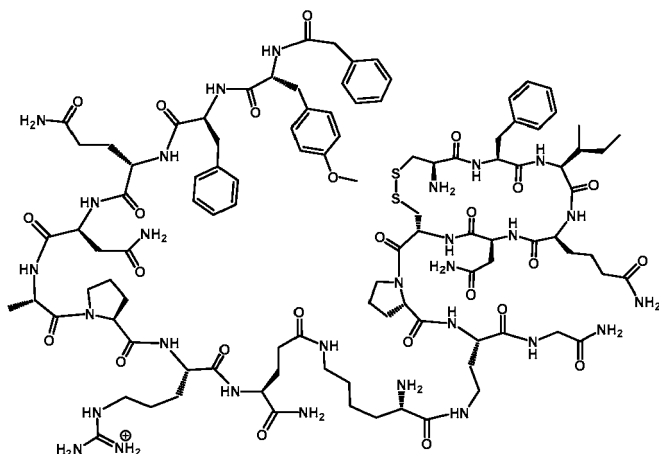
Compuesto n.º 48 (a continuación)



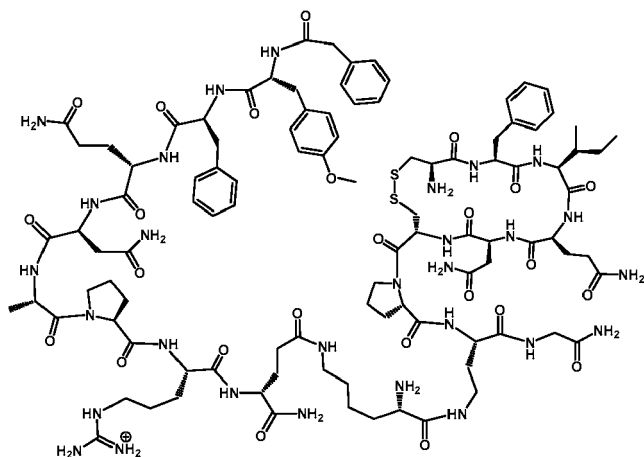
Compuesto n.º 49 (a continuación)



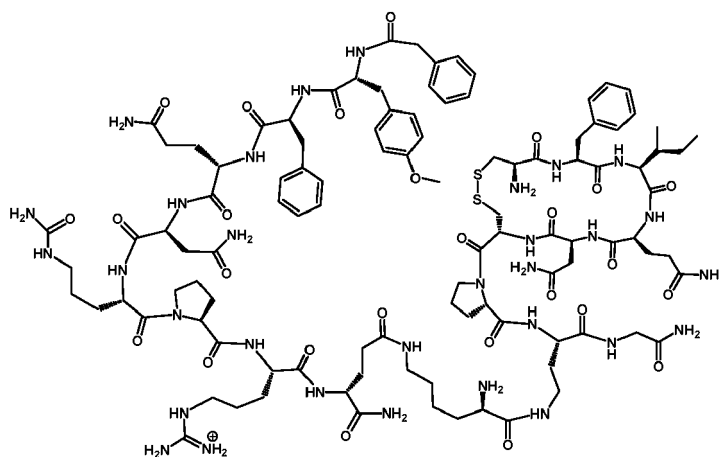
Compuesto n.º 50 (a continuación)



Compuesto n.º 54 (a continuación)



Compuesto n.º 55 (a continuación)



5

### III. Síntesis

En general, los métodos de síntesis de péptidos son aplicables a la síntesis de los compuestos de fórmula (I). Los métodos de síntesis de péptidos están bien desarrollados en la técnica y usan normalmente aminoácidos protegidos, normalmente protegidos por un grupo carbamato (por ejemplo, t-butiloxycarbonilo ("BOC") o fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc)). En un procedimiento típico, se acopla el aminoácido protegido a un grupo amino libre de una cadena peptídica en crecimiento para dar un péptido extendido con una unidad de aminoácido adicional. Entonces se desprotege el grupo amino del nuevo aminoácido terminal de la cadena peptídica en crecimiento, y está disponible para reacciones de acoplamiento adicionales. Debido a los métodos bien desarrollados disponibles para la síntesis de péptidos, métodos que son adecuados para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) resultarán evidentes

10

para un experto en la técnica a partir de la estructura de tales compuestos. En los ejemplos se describen síntesis de compuestos particulares, y los métodos descritos pueden adaptarse a compuestos adicionales dentro del alcance de la fórmula (I), por ejemplo, sustituyendo los derivados de aminoácido apropiados según sea necesario.

Debido a la importancia biológica de péptidos y análogos peptídicos, una amplia variedad de aminoácidos están comercialmente disponibles o se conocen en la técnica. Además, en la técnica se conocen numerosos métodos de preparación de tales compuestos. Por tanto, los aminoácidos (así como otros productos intermedios) requeridos para preparar compuestos de fórmula (I) están comercialmente disponibles, se conocen en la técnica o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

Se describen métodos de síntesis de aminoácidos y péptidos, por ejemplo, por: Benoiton, *Chemistry of Peptide Synthesis*, CRC Press, 2006; Hughes, *et al.*, *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Vol. 1, *Origins and Synthesis of Amino Acids*, Wiley-VCH 2009; Hughes, *et al.*, *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Vol. 2. *Modified Amino Acids, Organocatalysis and Enzymes*; Wiley-VCH 2010; Hughes, *et al.*, *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry* Vol. 3: *Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry*, Wiley-VCH 2011; Hughes, *et al.*, *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Vol. 4: *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Protection Reactions, Medicinal Chemistry, Combinatorial Synthesis*, Wiley-VCH 2011; *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry* Vol 5: *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Analysis and Function of Amino Acids and Peptides*, Wiley-VCH 2011; Howl, *et al.*, *Peptide Synthesis and Applications (Methods in Molecular Biology Vol. 298)*, Humana Press, 2010; Jones, *Amino Acids and Peptide Synthesis*, 2<sup>a</sup> ed., Oxford University Press, 2002; Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides (International Series of Monographs on Chemistry)*, Oxford University Press, 1994; Pennington, *et al.*, *Peptide Synthesis Protocol (Methods in Molecular Biology Vol. 35)*, Humana Press, 1994; Sewald, *et al.*, *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, 2009; Williams, *et al.*, *Chemical Approaches to the synthesis of Peptides and Proteins (New Directions in Organic & Biological Chemistry)*, CRC Press 1997.

#### IV. Formulación y administración

Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden comprender los agonistas de receptores de V1a parciales de fórmula (I) descritos en el presente documento, sus sales, o cualquiera de las realizaciones de los mismos. Los compuestos proporcionados en el presente documento son particularmente solubles a pH fisiológicos (por ejemplo, de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4) y pueden prepararse como disoluciones relativamente concentradas para administración, particularmente para inyección subcutánea. Estos compuestos se toleran bien en el organismo y no tienden a gelificar cuando se administran por vía subcutánea a concentraciones eficaces.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos y un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o similares. Las composiciones farmacéuticas contendrán habitualmente una cantidad eficaz del compuesto junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable convencional. Habitualmente, la dosificación será de desde aproximadamente 1 microgramo hasta aproximadamente 2,5 miligramos del péptido por kilogramo del peso corporal del huésped cuando se administra por vía intravenosa. La naturaleza de estos compuestos puede permitir una administración oral eficaz; sin embargo, las dosificaciones orales pueden ser superiores.

Para administración parenteral, el compuesto puede formularse, por ejemplo, como una disolución o suspensión estéril. Los compuestos pueden formularse, por ejemplo, como una preparación acuosa estéril que puede ser isotónica con la sangre del receptor. Una preparación acuosa puede formularse, por ejemplo, según métodos conocidos usando agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión adecuados. Agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio son ejemplos de diluyentes adecuados. Pueden emplearse aceites fijos estériles como sistema de suspensión o disolvente. Pueden usarse aceites fijos suaves, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, tales como ácido oleico.

La cantidad de compuesto o composición que va a administrarse la determinará el médico responsable, teniendo en cuenta todos los factores relevantes. En una realización preferida, la cantidad de compuesto o composición administrada en cada inyección será de entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 2,5 mg por Kg de peso corporal al día, siendo aproximadamente 0,2 mg/Kg/día habitualmente suficiente.

Los compuestos, y las composiciones que contienen los compuestos, pueden administrarse por vía intravenosa o por vía subcutánea, por ejemplo, una vez, o de manera crónica, para aumentar la resistencia vascular sistémica y/o reducir el flujo de sangre esplácnica para tratar cualquiera de las indicaciones. En algunas realizaciones, los compuestos se administran mediante inyección intravenosa. Un ciclo de tratamiento puede implicar una única inyección o inyecciones repetidas.

En general, la frecuencia de dosificación puede oscilar entre una frecuencia de tan sólo varias veces por semana hasta varias veces al día. En general, la duración de la terapia puede oscilar entre tan sólo aproximadamente unos pocos días o una semana, hasta de manera continua. Cuando el tratamiento del paciente incluye paracentesis, el

ciclo de tratamiento puede comprender una inyección inmediatamente antes del comienzo de la paracentesis y una o más (tal como dos o tres) inyecciones tras la paracentesis y al menos una, tal como dos, inyecciones después de eso. Las inyecciones pueden estar separadas por un periodo de unas pocas horas, tal como un periodo de entre 4 y 12 h, más preferiblemente entre 6 y 10 h. Un ciclo de tratamiento puede comprender una inyección antes del comienzo de la paracentesis e inyecciones de seguimiento 8 y 16 h después.

Los compuestos proporcionados en el presente documento se administran con frecuencia en forma de sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, tales como sales de adición de ácido, o de complejos de metales, por ejemplo, con zinc, bario, calcio, magnesio, aluminio o similares (que se consideran sales de adición para los fines de esta solicitud), o de combinaciones de los dos. Son ilustrativos de tales sales de adición de ácido el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, oxalato, fumarato, gluconato, tannato, pamoato, maleato, acetato, citrato, benzoato, succinato, alginato, malato, ascorbato, tartrato y similares.

#### V. Métodos de uso

También se proporcionan en el presente documento métodos de tratamiento y métodos de uso de los compuestos y las composiciones descritos y proporcionados en el presente documento, por ejemplo, para la preparación de especialidades farmacéuticas para el efecto terapéutico. Los compuestos, y las composiciones que contienen los compuestos, son útiles para tratamiento, por ejemplo, de complicaciones de la cirrosis, incluyendo peritonitis bacteriana, HRS2 y ascitis que no responde al tratamiento.

En el presente documento se proporcionan compuestos que tienen una eficacia máxima reducida en el receptor de V1a de tal manera que se reduce significativamente el riesgo de vasoconstricción excesiva. Los compuestos también son útiles, por ejemplo, para el tratamiento para aumentar la tensión arterial. Estos compuestos son especialmente útiles en el tratamiento de estados en los que es deseable un aumento moderado de la tensión arterial, tales como choque de origen hipovolémico (por ejemplo, hemorrágico) o vasodilatador (por ejemplo, séptico), varices esofágicas con hemorragia (BEV), síndrome hepatorenal (HRS), incluyendo síndrome hepatorenal tipo I y tipo II, reanimación cardiopulmonar e hipotensión inducida por anestesia. Estos compuestos también son especialmente útiles en el tratamiento de complicaciones que surgen de la cirrosis, incluyendo peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal tipo II (HRS2) y ascitis que no responde al tratamiento. Ascitis que no responde al tratamiento se refiere a una incapacidad de movilizar líquido ascítico y puede diagnosticarse mediante los siguientes criterios: falta de respuesta a dosis máxima de agente diurético durante al menos una semana; complicaciones inducidas por agente diurético en ausencia de otros factores desencadenantes; recidiva temprana de ascitis en el plazo de 4 semanas desde la movilización de líquido; ascitis persistente a pesar de restricción de sodio; pérdida de peso media de menos de 0,8 kg a lo largo de 4 días a pesar de dosis máximas de agentes diuréticos; y excreción de sodio en orina inferior a la captación de sodio (Siqueira, *et al.*, Gastroenterol. Hepatol., (N.Y.), 2009, 5(9), 647-656).

Los compuestos descritos en el presente documento también tendrán uso clínico en el tratamiento de hipotensión ortostática, disfunción circulatoria inducida por paracentesis, hemorragia aguda, pérdida de sangre intraoperatoria y pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y pérdida de sangre asociada con epistaxis.

Otros estados que pueden tratarse con los compuestos descritos en el presente documento incluyen: hemorragia por gastropatía hipertensiva; septicemia; septicemia grave; choque séptico; hipotensión, incluyendo hipotensión prolongada y grave, e hipotensión ortostática e hipotensión intradialítica; parada cardíaca; pérdida de sangre relacionada con traumatismo; choque vasodilatador inducido por derivación cardiopulmonar; choque vasodilatador inducido por milrinona en insuficiencia cardíaca congestiva; síndrome hepatorenal tipo I; síndrome hepatorenal tipo II; choque anafiláctico; inestabilidad cardiovascular inducida por muerte cerebral; síndrome de dificultad respiratoria aguda; lesión pulmonar aguda; choque inducido por intoxicación por metformina; choque inducido por enfermedad mitocondrial; choque inducido por envenenamiento por cianuro; choque inducido por síndrome de fuga vascular inducido por interleucina 2, otra citocina, denileucina diftiox u otra inmunotoxina, o por síndrome de hiperestimulación ovárica; hipotensión inducida por enfermedad renal en estadio terminal; enfermedad inflamatoria del intestino; lesión por reperfusión; síndrome de dificultad respiratoria del lactante; síndrome respiratorio agudo grave; ascitis; síncope vasodepresor; síncope vasovagal, por ejemplo, postural hipotensión con síncope, o síncope neurocardiogénico; síndrome de choque tóxico; y síndrome de fuga capilar sistémica idiopática (enfermedad de Clarkson).

Estos compuestos también presentan un índice terapéutico mejorado con respecto a la terapia que implica, por ejemplo, terlipresina.

#### Ejemplos

##### 1. Métodos generales

Se adquirieron derivados de aminoácidos de proveedores comerciales (Bachem, EMD Biosciences y Peptides International). Se adquirieron resinas de proveedores comerciales (PCAS BioMatrix Inc. y EMD Biosciences). Todos los reactivos, productos químicos y disolventes adicionales se adquirieron de Sigma-Aldrich y VWR.

La mayoría de los compuestos en el presente documento se sintetizaron mediante métodos convencionales en química de péptidos en fase sólida usando metodología de Fmoc. Los péptidos se ensamblaron de manera manual, automática usando un sintetizador de péptidos Tribute de Protein Technologies o mediante combinación de síntesis manual y automática. Si era más conveniente, los compuestos se ensamblaron manualmente usando combinación de estrategias de Boc y Fmoc (por ejemplo, compuestos 26, 29).

Se realizó HPLC preparativa con un sistema Prep LC de Waters usando un cartucho PrepPack Delta-Pack C18, 300 Å, 15 µm, 47 x 300 mm a una velocidad de flujo de 100 ml/min y/o con una columna Phenomenex Luna C18, 100 Å, 5 µm, 30 x 100 mm a una velocidad de flujo de 40 ml/min. Se realizó HPLC analítica de fase inversa con un cromatógrafo de líquidos de la serie 1200rr de Agilent Technologies usando una columna Agilent Zorbax C18, 1,8 µm, 4,6 x 110 mm a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. Se realizaron análisis de compuestos finales con un cromatógrafo de la serie 1200 de Agilent Technologies mediante HPLC de fase inversa con una columna Phenomenex Gemini 110 Å C18, 3 µm, 2 x 150 mm a una velocidad de flujo de 0,3 ml/min. Se registraron espectros de masas en un espectrómetro de masas por electropulverización MAT Finningan LCQ. A menos que se mencione lo contrario, todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente. La siguiente bibliografía de referencia convencional proporciona directrices adicionales sobre la configuración experimental general, así como sobre la disponibilidad del material de partida y los reactivos requeridos: Kates, *et al.*, *Solid Phase Synthesis: A Practical Guide*, Marcel Dekker, Nueva York, Basilea, 2000; Greene, *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley Sons Inc., 2ª edición, 1991; Stewart, *et al.*, *Solid Phase Synthesis*, Pierce Chemical Company, 1984; Bisello, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 22498-22505; Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2149-2154; y Chang, *et al.*, *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: a Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, 2000. Se usó resina H-Rink-ChemMatrix (PCAS BioMatrix Inc., St-Jean-sur-Richelieu, Canadá) como material de partida para la síntesis automática y se usó resina Fmoc-Rink-AM (EMD Biosciences, San Diego, California) para la síntesis manual.

Se usaron los siguientes grupos protectores para proteger los grupos funcionales de cadena lateral del aminoácido dado: Pbf (2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo) para Arg; tBu (t-butilo) para Glu, Asp, Ser, Thr y Tyr; Trt (trilito) para Cys, His, Gln y Asn; grupo Boc (t-butoxicarbonilo) para Dab, Orn y Lys. Se usaron los grupos protectores Mtt (4-metiltrilito) o ivDde (1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)3-metilbutilo) en la cadena lateral del residuo de diaminoácido de alfa-aminoácido 8 para proporcionar un nivel adicional de ortogonalidad para la ramificación.

Se prepararon péptidos sobre soporte sólido partiendo de los residuos 1-9 del péptido mostrado en la fórmula (I), seguido por la eliminación del grupo protector ortogonal de la cadena lateral de la posición 8 y la adición del fragmento peptídico que contenía los alfa-aminoácidos 10-18. La síntesis de péptidos en fase sólida se realizó de manera manual, automática con el sintetizador de péptidos Tribute (Protein Technologies Inc., Tucson, Arizona) o mediante una combinación de los métodos manual y automático.

Los acoplamientos de aminoácidos protegidos por Fmoc en el sintetizador Tribute estuvieron mediados por HBTU/NMM en DMF excepto por los derivados de cisteína que se acoplaron con DIC/HOBt en DMF. Se usaron ciclos individuales de 30-60 min con un exceso de 5 veces de aminoácidos protegidos por Fmoc activados durante la síntesis. Se monitorizó la eliminación del grupo protector Fmoc mediante UV. Se realizaron múltiples (hasta 10 veces, según se necesitara) lavados de dos minutos de la resina de péptidos con piperidina al 20% en DMF.

Se emplearon acoplamientos mediados por DIC/HOBt en DMF para todos los aminoácidos en modo manual. Se usaron ciclos individuales de al menos 2 h con un exceso de 3 veces de aminoácidos protegidos por Fmoc activados durante la síntesis. Se evaluó la completitud de los acoplamientos con la prueba de ninhidrina (Kaiser). Se logró la eliminación del grupo protector Fmoc con un único lavado de 30 min de la resina de péptidos con piperidina al 20% en DMF.

Tras ensamblarse el fragmento peptídico que contenía los carbonos alfa 1-9 se eliminó el grupo protector de la cadena lateral de la posición 8. Se trataron resinas de péptidos protegidas con el grupo Mtt con el cóctel de HIPF/TFE/TIS/DCM 4/2/1/13 (v/v/v/v) (3 veces durante 1 h). Para eliminar el grupo protector ivDde se trataron las resinas de péptidos con hidrazina al 2%/DMF (3 veces durante 10 min). Tras eliminarse el grupo protector ortogonal se ensambló la parte restante (residuos 10-18) del péptido añadiendo cada aminoácido secuencialmente.

Tras completarse la síntesis de péptidos, se lavaron las resinas de péptidos con DCM y se secaron a vacío. Se trataron las resinas con TFA/H<sub>2</sub>O/TIS 96:2:2 (v/v/v) durante 2 h para eliminar los grupos protectores de la cadena lateral con escisión concomitante del péptido de la resina. Se filtraron los péptidos, se precipitaron dietil éter y se decantaron. Se disolvió el precipitado en 10 ml de TFA puro y posteriormente se vertió la disolución en 200 ml de acetonitrilo al 10% en agua. Se oxidó el péptido lineal con I<sub>2</sub> 0,1 M/MeOH. Se añadió la disolución de oxidante gota a gota hasta que persistió un color amarillo. Se redujo el exceso de yodo con ácido ascórbico sólido. Después se ajustó el pH hasta aproximadamente 4 con amoniaco concentrado. Se cargó la disolución obtenida directamente sobre una columna prep. de HPLC y se eluyó con un gradiente de componente B (véase la tabla a continuación).

Se purificó cada péptido en bruto con sistema de tampón P. Se combinaron las fracciones con una pureza que superaba el 93%, determinada mediante HPLC analítica de fase inversa, y volvieron a cargarse sobre la columna y se eluyeron con tampón T para proporcionar sales de trifluoroacetato. Para obtener sales de acetato volvieron a cargarse las fracciones de las series con tampón P sobre la columna y se lavó la columna con 5 volúmenes de

acetato de amonio 0,1 M. Se eluyó el producto final con tampón A. Se combinaron las fracciones y se liofilizaron.

Tabla 1. Composiciones de tampón

Tampón	Componente A	Componente B
P	Fosfato de trietilamonio (TEAP) 0,25 M (pH 5,2)	Acetonitrilo al 60%, componente A al 40%
T	Ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA)	Acetonitrilo al 60%, TFA al 0,1%
A	Ácido acético al 2% (AcOH)	Acetonitrilo al 60%, AcOH al 2%

Para preparar los híbridos unidos con alquilo (alquilo como sustituyente "Q" en la fórmula (I)), se ensamblaron los residuos 1-9 con un grupo protector ortogonal (Mtt o ivDde) en la posición 8 tal como se describió anteriormente. Después se eliminó el grupo protector ortogonal y se introdujo el grupo 2-nitrobencenosulfonilo con cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo/2,4,6-colidina en DCM. Se alquiló la sulfonamida unida a resina resultante con un alcohol primario apropiado (por ejemplo 5-Fmoc-amino-1-pentanol) en las condiciones de reacción de Mitsunobu (10 equivalentes de alcohol/TPP/DIAD en DME seco, durante la noche). Posteriormente se añadieron los residuos 10-18 restantes uno a uno y se eliminó el 2-nitrobencenosulfonilo con tiofenolato de potasio al 5% en DMF (3 veces durante 30 min). Se realizaron la escisión, ciclización y purificaciones tal como se describió anteriormente.

Normalmente se encontró que los compuestos preparados eran puros en al menos aproximadamente el 90%, por ejemplo, puros en al menos aproximadamente el 95%, o puros en al menos aproximadamente el 97%, o puros en al menos aproximadamente 98,5%.

A continuación se proporcionan síntesis ilustrativas de algunos de los compuestos descritos en el presente documento.

## 2. Síntesis del compuesto n.º 2

Se ensambló manualmente el fragmento 1-9 a partir de 15 g (10 mmol) de resina de amida de Rink AM (EMD Biosciences, número de catálogo 855004, 0,68 mmol/g). Se emplearon acoplamientos mediados por DIC/HOBt en DCM/DMF (1:1 v/v, para Gly, Orn, Pro, Cys, Ile, Phe y Cys) o en DMF (Asn, Gln). Se usaron ciclos individuales de al menos 2 h con un exceso de 1,5-3 veces de aminoácidos protegidos por Fmoc activados durante la síntesis. Se evaluó la completitud de los acoplamientos con la prueba de ninhidrina. Se logró la eliminación del grupo protector Fmoc con un único lavado de 30 min de la resina de péptidos con piperidina al 20% en DMF. Se usaron los siguientes derivados de aminoácidos para ensamblar los residuos 1-9 del péptido unido a resina: Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Orn(Mtt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH y Boc-Cys(Trt)-OH. Tras haberse ensamblado el fragmento peptídico de residuos 1-9 se lavó la resina exhaustivamente con DCM y se trató con el cóctel de DCM/HFIP/TFE/TIS 13:4:2:1 (v/v/v/v) (2 x 2 h, 200 ml cada vez). Después se lavó la resina con DCM, MeOH, DMF y DCM. Se dividió en húmedo la resina at este punto y se continuó la síntesis a una escala de 1 mmol. (El resto de la parte dividida se usó para sintetizar otros compuestos, según la descripción en el presente documento).

Se introdujo el grupo 2-nitrobencenosulfonilo con cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (1,11 g, 5 mmol) y 2,4,6-colidina (1 ml, 7,5 mmol) en DCM. Tras 2 h la prueba de ninhidrina fue negativa. Se lavó la sulfonamida unida a resina resultante con DME seco y se suspendió en 5 ml de DME seco. Posteriormente se añadieron 2,63 g (10 mmol) de 5-Fmoc-amino-1-pentanol y 2,63 g (10 mmol) a la suspensión seguido por una disolución de 1,97 ml (10 mmol) de DIAD y se agitó la resina durante la noche. Se escindió una alícuota de la resina para someter a prueba la completitud de la alquilación. No se detectó ningún pico de sustrato mediante análisis por HPLC del péptido escindido. Volvió a dividirse la resina y se continuó la síntesis a una escala de 0,2 mmol. Después se colocó la resina en dos recipientes de síntesis automática que contenían cada uno aproximadamente 0,1 mmol de péptido intermedio unido a resina. Se continuó la síntesis de forma en paralelo en el sintetizador de péptidos Tribute. Se mediaron acoplamientos individuales (añadiendo cada aminoácido 10-18, de uno en uno) con HBTU/NMM en DMF usándose un exceso de 5 veces de aminoácidos protegidos por Fmoc. Se eliminó el grupo protector Fmoc con dos lavados de 10 min consecutivos con piperidina al 20% en DMF. Se usaron los siguientes derivados en la síntesis automática: Fmoc-Glu-NH<sub>2</sub>, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-D-Tyr(Me)-OH y PhAc-OH.

Tras haberse ensamblado todo el péptido, se combinaron las dos resinas y se eliminó el grupo 2-nitrobencenosulfonilo con tiofenolato de potasio al 5% en DMF (2 lavados de 30 min cada uno). Tras completarse la síntesis de péptidos, se lavó la resina de péptidos con DCM y se secó a vacío. Se escindió el péptido de la resina con 20 ml de TFA/H<sub>2</sub>O/TIS 96:2:2 (v/v/v) durante 2 h. Se separó la resina por filtración y se evaporó el TFA. Se precipitó el producto bruto con dietil éter y se decantó. Se disolvió el precipitado en 10 ml de TFA puro y posteriormente se vertió la disolución en 200 ml de acetonitrilo al 10% en agua. Se oxidó el péptido lineal con I<sub>2</sub> 0,1 M/MeOH. Se añadió la disolución de oxidante gota a gota hasta que persistió un color amarillo. Se redujo el yodo en exceso con ácido ascórbico sólido. Después se ajustó el pH hasta aproximadamente 4 con amoniaco concentrado. Se cargó la disolución obtenida directamente sobre una columna prep. de HPLC y se purificó con sistema de tampón P eluido con un gradiente de componente B (véase la tabla a continuación). Se combinaron las

fracciones con una pureza que superaba el 93%, determinada mediante HPLC analítica de fase inversa, y volvieron a cargarse sobre la columna y se eluyeron con tampón T para proporcionar sal de trifluoroacetato. Se combinaron las fracciones y se liofilizaron. Se obtuvieron 46,2 mg (0,018 mmol, el 9% suponiendo un contenido en péptidos del 85%) de polvo de péptidos blanco.

- 5 Se determinó mediante HPLC analítica que la pureza del producto era del 99,0% y la M+H observada fue de 2213,8 (la M+H calc. era de 2214,1).

### 3. Síntesis del compuesto n.º 42

10 Se ensambló manualmente el fragmento que comprendía los residuos 5-9 (haciendo referencia a la fórmula (I)) partiendo de 0,68 g (1 mmol) de resina de amida de Rink AM (EMD Biosciences, número de catálogo 855004, 0,68 mmol/g). Se emplearon acoplamientos mediados por DIC/HOBt en DMF. Se usaron ciclos individuales de al menos 2 h con un exceso de 3-4 veces de aminoácidos protegidos por Fmoc activados durante la síntesis. Se evaluó la completitud de los acoplamientos con la prueba de ninhidrina. Se logró la eliminación del grupo protector Fmoc con un único lavado de 30 min de la resina de péptidos con piperidina al 20% en DMF. Se usaron los siguientes derivados de aminoácidos para ensamblar el péptido unido a resina con los residuos número 5-9: Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Dab(ivDde)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH y Fmoc-Asn(Trt)-OH. Tras ensamblarse el fragmento que comprendía los residuos número 5-9, se dividió en húmedo la resina y se continuó la síntesis a una escala de 0,3 mmol con el sintetizador de péptidos Tribute con monitorización por UV. (El resto de este producto se usó en la síntesis de otros compuestos tal como se describe en el presente documento).

20 Se usaron acoplamientos individuales mediados por HBTU/NMM en DMF con un exceso de 5 veces de aminoácidos protegidos por Fmoc. Se eliminó el grupo protector Fmoc con varios lavados de 2 min consecutivos con piperidina al 20% en DMF. Se usaron los siguientes derivados de aminoácidos para ensamblar el fragmento que comprendía los residuos número 1-4 (véase la fórmula (I)) como péptido unido a resina: Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH y Boc-Cys(Trt)-OH. Tras ensamblar el fragmento de los residuos número 1-4 se eliminó el grupo ivDde con hidrazina al 2%/DMF (20 ml, 3 x 10 min) y se continuó la síntesis con el instrumento Tribute para introducir el grupo de unión (Q) y los residuos 10-18 de la secuencia peptídica. Los parámetros del sintetizador fueron idénticos a los usados en el ensamblaje del fragmento 1-4. Se usaron los siguientes derivados en esta parte de síntesis automática: Boc-Lys(Fmoc)-OH, Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Glu-NH<sub>2</sub>, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-D-Tyr(Me)-OH y PhAc-OH. Tras haberse ensamblado la secuencia peptídica completa, se lavó la resina exhaustivamente con DCM y se trató con el cóctel de DCM/HFIP/TFE/TIS 13:4:2:1 (v/v/v/v) (3 x 1 h, 20 ml cada vez). Después se lavó la resina con DCM y DMF y se acetiló con anhídrido acético (0,28 ml, 3 mmol) en DMF. Finalmente, se lavó la resina con DMF, MeOH y DCM y se secó a vacío. Se escindió el péptido de la resina con 20 ml de TFA/H<sub>2</sub>O/TIS 96:2:2 (v/v/v) durante 2 h. Las etapas posteriores fueron las mismas que en la síntesis del compuesto 2. Se combinaron las fracciones y se liofilizaron. Se obtuvieron 249,6 mg (0,088 mmol, el 29% suponiendo un contenido en péptidos del 85%) de polvo de péptidos blanco.

Se determinó mediante HPLC analítica que la pureza del producto era del 95,3% y la M+H observada fue de 2413,0 (M+H calc. = 2413,2).

### 4. Síntesis del compuesto n.º 47

40 Se ensambló manualmente el fragmento que comprendía los residuos número 5-9 (véase la fórmula (I)) partiendo de 0,6 g (1 mmol) de resina de amida de Rink ChemMatrix (PCAS BioMatrix Inc, número de catálogo 7-600-1310, 0,6 mmol/g). Se emplearon acoplamientos mediados por DIC/HOBt en DMF. Se usaron ciclos individuales de al menos 2 h con un exceso de 3-4 veces de aminoácidos protegidos por Fmoc activados durante la síntesis. Se evaluó la completitud de los acoplamientos con la prueba de ninhidrina. Se logró la eliminación del grupo protector Fmoc con un único lavado de 30 min de la resina de péptidos con piperidina al 20% en DMF. Se usaron los siguientes derivados de aminoácidos para ensamblar el péptido unido a resina 1-9: Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Dab(ivDde)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Hgn(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH y Boc-Cys(Trt)-OH. Tras ensamblarse el fragmento peptídico 1-9, se lavó la resina 3 veces con 20 ml de hidrazina al 2%/DMF y se dividió en húmedo en este punto y se continuó la síntesis a la escala de 0,3 mmol con el sintetizador de péptidos Tribute con monitorización por UV para introducir el grupo de unión (Q) y la secuencia peptídica de los residuos 10-18. (El resto del producto de resina de los residuos 1-9 se usó para sintetizar otros compuestos descritos en el presente documento).

55 Se usaron acoplamientos individuales mediados por HBTU/NMM en DMF con un exceso de 5 veces de aminoácidos protegidos por Fmoc en la síntesis automática. Se eliminó el grupo protector Fmoc con varios lavados de 2 min consecutivos con piperidina al 20% en DMF. Se usaron los siguientes derivados en la síntesis automática: Boc-Lys(Fmoc)-OH, Fmoc-Glu-NH<sub>2</sub>, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cit-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-D-Tyr(Me)-OH y PhAc-OH. Tras completarse la síntesis de péptidos, se lavó la resina de péptidos con DCM y se secó a vacío. Se escindió el péptido de la resina con 20 ml de TFA/H<sub>2</sub>O/TIS 96:2:2 (v/v/v) durante 2 h. Las etapas posteriores fueron las mismas que en la síntesis del compuesto 2. Se combinaron las fracciones y se liofilizaron. Se obtuvieron 174,3 mg (0,063 mmol, el 21% suponiendo un contenido en péptidos del

85%) de polvo de péptidos blanco.

Se determinó mediante HPLC analítica que la pureza del producto era del 96,9% y la M+H observada fue de 2343,2 (MH calc. = 2343,1).

#### 5. Síntesis del compuesto n.º 29 mediante estrategia de Boc/Fmoc.

- 5 Se ensambló manualmente el fragmento que comprendía residuos 8-9 (haciendo referencia a la fórmula (I)) partiendo de 5,00 g (3,5 mmol) de resina MBHA (EMD Biosciences, número de catálogo 855006, 0,70 mmol/g). Se emplearon acoplamientos mediados por DCC o DIC/HOBt en DCM. Se usaron ciclos individuales de al menos 2 h con un exceso de 2-4 veces de aminoácidos protegidos por Boc activados durante la síntesis. Se evaluó la completitud de los acoplamientos con la prueba de ninhidrina. Se logró la eliminación del grupo protector Boc con dos lavados consecutivos (5 y 25 min) de la resina de péptidos con TFA al 50%/DCM que contenía m-cresol al 1%. Se logró la neutralización de la resina de péptidos con dos lavados de 5 min con TEA al 5%/DCM. Se usaron los siguientes derivados de aminoácidos para ensamblar el péptido unido a resina de los residuos número 8-9: Boc-Gly-OH y Boc-Dab(Fmoc)-OH. Tras ensamblarse el fragmento que comprendía los residuos número 8-9, se dividió la resina y se continuó la síntesis manualmente a una escala de 0,5 mmol. (El resto de este producto se usó en la síntesis de otros compuestos tal como se describe en el presente documento).

- Posteriormente se ensambló el fragmento que comprendía los residuos número 2-7 (véase la fórmula (I)) usando métodos de síntesis descritos para el fragmento 8-9. Se usaron los siguientes derivados en esta parte: Boc-Pro-OH, Boc-Cys(Mob)-OH, Boc-Asn-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Ile-OH y Boc-Phe-OH. Volvió a dividirse la resina y se continuó la síntesis manualmente a una escala de 0,13 mmol. Se introdujo el aminoácido de la posición 1 como Z(2-Cl)-Cys(Mob)-OH y se eliminó el grupo Fmoc con dos lavados consecutivos con piperidina al 25% en DMF (5 y 20 min, respectivamente). Después se acopló Fmoc-Lys(Boc)-OH y posteriormente se ensambló el fragmento restante que comprendía los residuos número 10-18 (véase la fórmula (I)) mediante química de Boc. Se usaron los siguientes derivados de aminoácidos para sintetizar este fragmento: Boc-Glu-NH<sub>2</sub>, Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-Pro-OH, Boc-Ala-OH, Boc-Asn-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Phe-OH, Boc-D-Tyr(Me)-OH y PhAc-OH. Tras haberse ensamblado la secuencia peptídica completa se lavó la resina exhaustivamente con DMF y se trató con piperidina al 25% en DMF (5 y 20 min). Después se lavó la resina con DMF, se suspendió en NMP/DMSO (1:1, v/v) y se guaniló con HCl de 1H-pirazol-1-carboxamida (n.º de Aldrich 02729LB)/DIPEA. Finalmente, se lavó la resina con DMF, MeOH y DCM y se secó a vacío. Se escindió el péptido de la resina con 20 ml de HF/anisol 20:1 (v/v) durante 1,5 h a 0°C. Se lavó la resina/péptido en bruto con 100 ml de etil éter y se extrajo el péptido con 100 ml de ácido acético/agua 3:1 (v/v). Las etapas posteriores fueron las mismas que en la síntesis del compuesto 2. Se combinaron las fracciones y se liofilizaron. Se obtuvieron 47,5 mg (0,018 mmol, el 7% suponiendo un contenido en péptidos del 85%) de polvo de péptidos blanco.

Se determinó mediante HPLC analítica que la pureza del producto era del 100,0% y la M+H observada fue de 2285,1 (M+H calc. = 2285,2).

#### 35 6. Datos analíticos para compuestos de ejemplo

Se prepararon compuestos de ejemplo adicionales, usando en general métodos de síntesis análogos a los descritos anteriormente. En la tabla 2 se proporcionan datos analíticos para compuestos de ejemplo que se prepararon.



Tabla 2. Datos analíticos para compuestos de ejemplo

Compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas (M+H)	
		Calculado	Observado
1	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -NHCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Lys-NH <sub>2</sub>	2412,0	2412,0
2	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2214,1	2213,8
3	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Lys-NH <sub>2</sub>	2398,2	2398,3
4	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2228,1	2227,8
5	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -NHCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2327,2	2326,8
6	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Lys-NH <sub>2</sub>	2327,2	2327,2
7	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Lys-NH <sub>2</sub>	2299,1	2299,2
8	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH <sub>2</sub>	2242,1	2242,0

Compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas (M+H)	
		Calculado	Observado
9	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO)-Gly-NH <sub>2</sub>	2284,2	2284,0
10	PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Leu-Pro-Arg-Lys-NH <sub>2</sub>	2285,1	2284,9
11	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2230,1	2230,2
12	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ser-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2271,1	2271,2
13	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Lys-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2280,1	2280,2
14	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-His-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2271,1	2271,2
15	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Gln-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2300,1	2300,2

Compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas (M+H)	
		Calculado	Observado
16	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Dab-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2243,1	2243,2
17	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> heptanoil-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2222,5	2222,4
18	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2243,1	2243,2
19	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> cHxCO-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2220,1	2220,2
20	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2285,1	2285,4
21	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> iBuCO-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2194,1	2194,2
22	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Thr-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2315,2	2314,8
23	H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2215,1	2215,0

Compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas (M+H)	
		Calculado	Observado
24	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-3-Pal-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2362,2	2362,2
25	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-3-Pal-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2346,1	2346,0
26	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CO-CH}(\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Phe(4-Cl)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2384,2	2384,2
27	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2346,1	2346,0
28	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-Phe(4-Cl)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2257,1	2257,0
29	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2285,1	2285,2
30	$\begin{array}{c} \text{H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2244,1	2244,2
31	$\begin{array}{c} \text{H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2329,1	2329,4

Compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas (M+H)	
		Calculado	Observado
32	H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> ) <sup>(S)</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Lys-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2301,1	2031,2
33	H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> ) <sup>(S)</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> iBuCO-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Lys-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2267,1	2267,2
35	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> ) <sup>(S)</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Lys-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2300,1	2300,2
36	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> ) <sup>(S)</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Lys-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2294,1	2294,4
37	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> ) <sup>(S)</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Ile-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2342,1	2342,4
38	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> ) <sup>(S)</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2243,1	2243,2
39	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> ) <sup>(R)</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH <sub>2</sub>	2243,1	2242,8
41	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> ) <sup>(S)</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-CO-CH((CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> )-NH)-Gly-NH <sub>2</sub> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2371,2	2371,4

Compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas (M+H)	
		Calculado	Observado
42	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH-CO-CH}(\text{CH}_2)_4\text{NHA(c)-NH})\text{-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2413,2	2413,0
43	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH-CO-CH}(\text{CH}_2)_4\text{NH(heptanoil)})\text{-NH-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2$ ;	2483,3	2483,6
44	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH-Gly-NH}_2)$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2329,1	2329,4
45	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CH}_2)_5\text{-NH-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2334,1	2334,4
46	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CH}_2)_5\text{-NH-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe(4-Cl)-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2280,1	2280,4
47	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH-Gly-NH}_2)$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2343,1	2343,2
48	$\text{H-Himp-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH-Gly-NH}_2)$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2344,1	2344,4
49	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NH-Gly-NH}_2)$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2329,1	2329,0

Compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas (M+H)	
		Calculado	Observado
50	H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> <sup>(S)</sup> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2257,1	2257,4
51	H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> <sup>(R)</sup> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2257,1	2257,4
52	H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> <sup>(R)</sup> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2343,1	2343,4
53	H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> <sup>(S)</sup> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH <sub>2</sub>	2257,1	2257,4
54	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> <sup>(S)</sup> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-D-Glu-NH <sub>2</sub>	2243,1	2243,4
55	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> <sup>(R)</sup> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-D-Glu-NH <sub>2</sub>	2329,1	2329,4
56	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> <sup>(R)</sup> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-D-Glu-NH <sub>2</sub>	2243,1	2243,4
57	H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab(CO-CH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH)-Gly-NH <sub>2</sub> <sup>(S)</sup> PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-D-Glu-NH <sub>2</sub>  PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-D-Glu-NH <sub>2</sub>	2329,1	2329,4

Compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas (M+H)	
		Calculado	Observado
58	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2))_4(\text{CH}_2)_4\text{-NHCO-CH}(\text{CH}_2)_4\text{-NHAc}(\text{NH})\text{-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2427,2	2427,3
59	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Asn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2))_4(\text{CH}_2)_4\text{-NH-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Dab-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2258,1	2258,3
60	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2))_4(\text{CH}_2)_4\text{-NH-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Dab-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2229,1	2229,2
61	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2))_4(\text{CH}_2)_4\text{-NH-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2314,1	2314,4
62	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2))_4(\text{CH}_2)_4\text{-NH-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Gln-Pro-Arg-Glu-NH}_2$	2257,1	2257,3
63	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Asn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2))_2(\text{CH}_2)_2\text{-CO-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2$	2229,1	2229,2
64	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2))_2(\text{CH}_2)_2\text{-CO-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2$	2257,1	2257,3
65	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2))_2(\text{CH}_2)_2\text{-CO-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2$	2257,1	2257,3



Compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas (M+H)	
		Calculado	Observado
66	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Asn-Asn-Cys-Pro-Dab}^{(R)}\text{(CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO)-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2$	2229,1	2229,3

## 7. Datos biológicos para compuestos ilustrativos

## a. Actividad agonista en receptores de vasopresina de V1a

5 El método está diseñado para determinar la actividad agonista de compuestos en los receptores de vasopresina de V1a en un ensayo de lector de placas de obtención de imágenes de fluorescencia (FLIPR) basado en células y para evaluar sus valores de  $CE_{50}$  (la concentración de un compuesto que produce el 50% de la máxima respuesta posible). También se determina la eficacia (% de MEP) como porcentaje del máximo efecto posible. Este ensayo de agonistas usa células de una línea celular estable (HEK-flpin) que expresa el receptor de vasopresina de V1a. Se mide el aumento en calcio intracelular en respuesta a agonista mediante fluorescencia en tiempo real de un colorante sensible a calcio intracelular. Se exponen células a concentraciones variables de compuestos agonistas de prueba tras lo cual se mide la liberación de calcio intracelular para determinar la eficacia y potencia agonista.

## Materiales

15 Las células humanas usadas fueron de la línea celular Flp-In™ 293 (HEK-flpin). La línea celular expresa de manera estable el gen de fusión *lacZ-Zeocin™* y está diseñada para su uso con el vector de expresión Flp-In™ que contiene el gen de interés y el plásmido de expresión de recombinasa Flp, pOG44. La línea celular contiene un único sitio diana de recombinación de Flp (FRT) integrado de pFRT/*lacZeo* o pFRT/*lacZeo2*. Para generar la línea celular HEK-flpin que expresa de manera estable V1aR humano, se transfectaron conjuntamente las células con el vector de expresión Flp-In™ que contenía el gen de interés (pcDNAS/FRT-hV1aR) y el plásmido de expresión de recombinasa Flp, pOG44. La recombinasa Flp media la inserción del vector de expresión Flp-In™ en el genoma en el sitio FRT integrado mediante recombinación de ADN específica del sitio. Pueden generarse líneas celulares estables que expresan hV1aR a partir del vector de expresión Flp-In™ mediante selección usando higromicina B. Véase Life Technologies/Invitrogen manual, Growth and Maintenance of Flp-In™ Cell Lines, versión E, publicado el 12 de febrero de 2003, para información detallada.

25 Se usó arginina-vasopresina (AVP) como agonista de referencia en el ensayo. Se estableció que la eficacia de este compuesto era del 100%. Se preparó una disolución madre a 5 mM en DMSO y se almacenó a -20°C.

30 Los reactivos usados fueron los siguientes: dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma, D8779); medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con glucosa y piruvato de sodio sin L-glutamina (Mediatech, 15-013-CV); suero bovino fetal inactivado por calor (FBS-HI) (Invitrogen, 16140-071); kit de ensayo FLIPR Calcium 4, formato a granel (Molecular Devices, R8141); solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) (Invitrogen, 14025-092); tampón Hepes, pH 7,2 (Mediatech, 25-060-CI); higromicina B 50 mg/ml (Mediatech, 30-240-CR); suplemento GlutaMAX™-I, 200 mM (Invitrogen, 35050-061); DMEM libre de rojo de fenol: DMEM con glucosa 4,5 g/l y piruvato de sodio sin L-glutamina ni rojo de fenol (Mediatech, 17-205-CV); probenecid (Sigma-Aldrich, P-8761); y tripsina-EDTA: tripsina al 0,05%/EDTA 0,53 mM (Mediatech, 25-052-CI).

35 Los suministros usados fueron los siguientes: placa de ensayo recubierta con poli-D-lisina, negra, de fondo transparente, de 384 pocillos (Coming, 3712); placa de dilución de fondo en V de 384 pocillos (Greiner, 781280); tubo de ensayo de poliestireno (BD Biosciences, 352057); y matraz T175 Cell<sup>+</sup> (Sarstedt, 83.1812.302). Los equipos y el software usados fueron los siguientes: lector de placas de obtención de imágenes fluorimétricas (FLIPR Tetra) (Molecular Devices); y software ActivityBase (IDBS, R.U.).

40 Se mantuvieron células HEK-flpin-hV1aR, cmcqv1aR, dV1aR y polares en DMEM que contenía FBS-HI al 10% (v/v), GlutaMAX™-I 4 mM, higromicina B 25 µg/ml a 37°C bajo CO<sub>2</sub> al 5% en una atmósfera humidificada. Se logró un subcultivo dividiendo cultivos semiconfluentes de 1:3 a 1:6. El día antes del ensayo, se retiraron las células de los matraces de cultivo usando tripsina-EDTA y se recogieron en DMEM libre de rojo de fenol que contenía FBS-HI al 10%, GlutaMAX™-I 4 mM. Se sembraron las células en placas tratadas con poli-D-lisina, negras, de fondo transparente, de 384 pocillos (20 µl/pocillo), a una densidad celular de 20.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche.

45 Se prepararon todos los compuestos en DMSO al 100% a concentraciones de disolución madre de 10 mM y se almacenaron a -20°C. Se dejaron descongelar los compuestos justo antes del ensayo. Se sometieron a ensayo los compuestos por duplicado a concentraciones decrecientes en incrementos semilogarítmicos siendo la concentración más alta de 1 ó 10 µM dependiendo de la potencia de los compuestos. El procedimiento de dilución típico de la concentración de ensayo final de 10X implicó una dilución superior de 1:100 (por ejemplo, 2 µl de disolución madre en 198 µl de medio de dilución) seguido por diluciones en serie semilogarítmicas (por ejemplo, 25,3 µl en 54,7 µl de medio de dilución suplementado con DMSO al 1% (v/v)). (Los medios de dilución consistieron en DMEM libre de rojo de fenol que contenía FBS-HI al 10%, GlutaMAX™-I 4 mM). Se sometió a prueba la referencia (AVP) a 1 µl de la concentración más alta (por ejemplo 1 µl de disolución madre en 999 µl de medio de dilución). La concentración de DMSO final en el ensayo fue del 0,1%. En cada estudio se incluyeron la referencia (AVP) y el blanco que consistía en medios de dilución suplementados con DMSO al 0,1% (v/v).

Determinación de  $CE_{50}$

Se preparó tampón de carga disolviendo 1 vial de reactivo de ensayo Calcium 4 en 100 ml de 1X HBSS-tampón Hepes 20 mM. Volvió a suspenderse probenecid a 250 mM en NaOH 1 M seguido por una dilución 1:100 en el tampón de carga para una concentración de trabajo final de 2,5 mM. Se ajustó el pH a 7,4.

- 5 Se cargaron las células con tampón de carga de la siguiente manera. Se retiraron las placas celulares de la incubadora y se añadieron 20  $\mu$ l de tampón de carga que contenía probenecid (2,5 mM) a cada pocillo. Se incubaron las células durante 1 h a 37°C bajo  $CO_2$  al 5% en una atmósfera humidificada. Se obtuvo la imagen de calcio de la siguiente manera. Se configuró el instrumento FLIPR Tetra con los siguientes parámetros por defecto y un modo de lectura con una longitud de onda de excitación de 470-495 nm y una longitud de onda de emisión de 515-575 nm tal como se determinó mediante selección de filtro: ganancia de 20; intensidad de excitación del 80% (por defecto); tiempo de exposición de 0,4 segundos (por defecto).

- 10 Se transfirieron las placas celulares al instrumento FLIPR Tetra, junto con una placa de fondo en V de 384 pocillos previamente cargada con concentraciones semilogarítmicas de compuestos de prueba a concentraciones de prueba finales de 10X. Se llevaron a cabo las etapas restantes del ensayo mediante el instrumento FLIPR Tetra. Se tomó una lectura de referencia a intervalos de 1 segundo (s) durante 5 s seguido por la adición de 5  $\mu$ l de compuestos 10X (prueba, referencia o blanco). Después se midió la señal de fluorescencia inducida por agonista durante 180 s con 120 lecturas iniciales a intervalos de 1 segundo seguidas por 20 lecturas a intervalos de 3 segundos. En conjunto, cada pocillo en el ensayo de FLIPR estaba compuesto por los siguientes componentes en un volumen total de 50  $\mu$ l: 20  $\mu$ l de células; 20  $\mu$ l de tampón de carga de Calcium 4; 4,4  $\mu$ l de compuesto de prueba o referencia 10X.

- 20 En la tabla 3 se presenta la  $CE_{50}$  promedio (en nM) y el promedio de la eficacia (en comparación con AVP).

Tabla 3. Resultados de ensayo

N.º de compuesto	CE <sub>50</sub> (prom.) nM	Prom. de eficacia (%)
AVP	0,07	100,0
1	1,0	30
2	0,69	52
3	2,9	39
4	1,5	24
5	1,3	28
6	2,5	28
7	>10.000	24
8	>10.000	50
9	>10.000	34
10	>10.000	26
11	2,2	51
12	2,3	39
13	2,4	48
14	2,1	37
15	2,3	44
16	2,4	46
17	2,9	62
18	3,9	49
19	2,5	50
20	2,7	42
21	1,5	47
22	0,95	29
23	1,7	51
24	2,3	33
25	1,4	49

N.º de compuesto	CE <sub>50</sub> (prom.) nM	Prom. de eficacia (%)
26	0,93	32
27	1,0	70
28	1,2	44
29	1,2	39
30	1,1	50
31	0,83	63
32	1,0	56
33	1,1	50
35	1,2	43
36	1,2	46
37	1,3	44
38	1,4	46
39	1,8	48
41	1,2	37
42	1,0	37
43	1,4	59
44	2,0	40
45	0,80	72
46	1,4	62
47	1,8	45
48	1,4	67
49	0,76	55
50	0,90	40
51	1,4	43
52	1,5	47
53	1,7	43
54	1,4	51
55	1,7	56
56	1,8	60
57	1,4	63
58	2,6	26
59	1,7	26
60	2,3	42
61	2,5	38
62	2,5	31
63	1,1	36
64	2,9	42

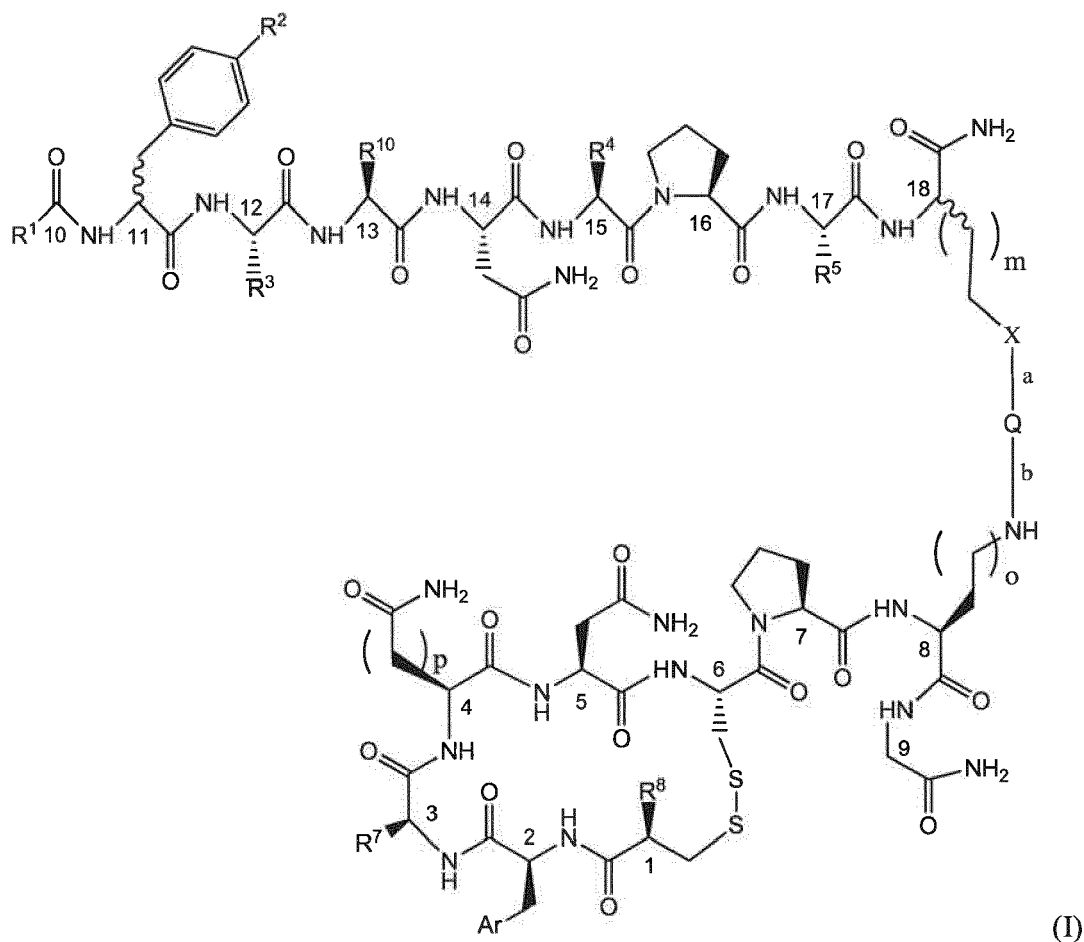
N.º de compuesto	CE <sub>50</sub> (prom.) nM	Prom. de eficacia (%)
65	4,5	31
66	2,3	30

## OTRAS REALIZACIONES

5 Debe entenderse que aunque se ha descrito la invención en relación con la descripción detallada de la misma, se pretende que la descripción anterior ilustre y no limite el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones quedan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I):

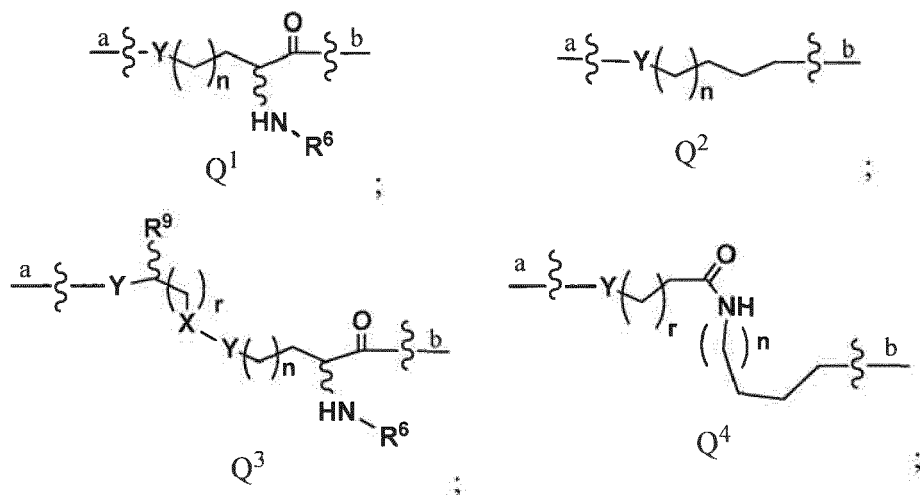


(I)

o una sal del mismo, en la que:

- 5  $R^1$  se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NH, Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- y cicloalquilo no sustituido o sustituido,  
 Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- se selecciona de Ar<sup>1</sup>-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>-O-, Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>O-, Ar<sup>1</sup>-NH- y Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>NH-;  
 Ar<sup>1</sup> es arilo no sustituido o arilo sustituido;  
 $R^2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y halógeno;
- 10  $R^3$  se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo no sustituido o sustituido y Cy<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>;  
 Cy<sup>3</sup>- es arilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;
- 15  $R^4$  se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)OR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)R<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)R<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, Ar<sup>4</sup> y -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-Ar<sup>4</sup>;  
 cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 Ar<sup>4</sup> se selecciona de arilo no sustituido o sustituido y heteroarilo no sustituido o sustituido;
- 20  $R^5$  se selecciona de -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>5a</sup><sub>2</sub> y -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>5a</sup>C(=NR<sup>5a</sup>)NR<sup>5a</sup><sub>2</sub>;  
 cada R<sup>5a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Q se selecciona de los grupos Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup>:



a y b representan los enlaces que unen Q al resto de la molécula;

5 R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -C(=NR<sup>6a</sup>)NR<sup>6a</sup><sub>2</sub>; cada R<sup>6a</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
R<sup>7</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo no sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo no sustituido y cicloalquilo sustituido;

R<sup>8</sup> se selecciona de NH<sub>2</sub> e hidroxilo;

10 R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
-(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-SR<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)OR<sup>9a</sup><sub>2</sub>,  
-(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=NR<sup>9a</sup>)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)R<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)OR<sup>9a</sup>,  
-(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OC(=O)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=O)R<sup>9b</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=O)OR<sup>9a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=O)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>9a</sup>C(=NR<sup>9a</sup>)NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>, Ar<sup>9</sup> y  
-(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-Ar<sup>9</sup>;

15 cada R<sup>9a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

Ar<sup>9</sup> se selecciona de arilo no sustituido, arilo sustituido, heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido;

R<sup>10</sup> se selecciona de -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>10a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>10a</sup><sub>2</sub> y Ar<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>-;

Ar<sup>10</sup> es heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido;

20 cada R<sup>10a</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Ar se selecciona de arilo o arilo sustituido;

cada X es NH y cada Y es C=O; o

cada X es C=O y cada Y es NH;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

25 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o es 1 ó 2;

p es 1, 2 ó 3; y

r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; con la condición de que R<sup>9</sup> sea hidrógeno si r es mayor de uno.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que:

30 R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NH, Ar<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>- y Cy<sup>1</sup>;

Cy<sup>1</sup> es cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados



independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>1a</sup> y oxo;

Ar<sup>1</sup> es arilo no sustituido o arilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup><sub>2</sub> y -NR<sup>1a</sup>C(=O)R<sup>1a</sup>;

cada R<sup>1a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Cy<sup>3</sup> es Ar<sup>3</sup> o cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>3a</sup> y oxo;

Ar<sup>3</sup> es arilo no sustituido o arilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3a</sup>, -NR<sup>3a</sup><sub>2</sub> y NR<sup>3a</sup>C(=O)R<sup>3a</sup>;

cada R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Ar<sup>4</sup> se selecciona de arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y arilo y heteroarilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4b</sup>, -NR<sup>4b</sup><sub>2</sub> y -NR<sup>4b</sup>C(=O)R<sup>4b</sup>;

cada R<sup>4b</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>7</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Ar<sup>7</sup> y Cy<sup>7</sup>;

Cy<sup>7</sup> es cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>7a</sup> y oxo;

Ar<sup>7</sup> es arilo no sustituido o arilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>7a</sup><sub>2</sub> y -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>7a</sup>;

cada R<sup>7a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Ar<sup>9</sup> se selecciona de arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y arilo y heteroarilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9c</sup>, -NR<sup>9c</sup><sub>2</sub> y -NR<sup>9c</sup>C(=O)R<sup>9c</sup>;

cada R<sup>9c</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Ar<sup>10</sup> se selecciona de heteroarilo no sustituido y heteroarilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>10b</sup>, -NR<sup>10b</sup><sub>2</sub> y -NR<sup>10b</sup>C(=O)R<sup>10b</sup>;

cada R<sup>10b</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Ar se selecciona de arilo no sustituido y arilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>Ar</sup>, -NR<sup>Ar</sup><sub>2</sub> y -NR<sup>Ar</sup>C(=O)R<sup>Ar</sup>; y

cada R<sup>Ar</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

3. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), Ar<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, isobutilo, *n*-hexilo, ciclohexilo, o bencilo; y/o en el que R<sup>2</sup> se selecciona de hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno y metoxilo; y/o en el que R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y Ar<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-, en el que Ar<sup>3</sup> es arilo no sustituido o sustituido; y/o en el que Ar<sup>3</sup> es arilo no sustituido, halo-arilo sustituido o fenilo; y/o en el que R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y Ar<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-, en el que Ar<sup>3</sup> es fenilo o fenilo halo-sustituido por ejemplo en el que R<sup>3</sup> se selecciona de *s*-butilo, neopentilo, bencilo y 4-clorobencilo; y/o en el que R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-OR<sup>4a</sup>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub> y -(alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-Ar<sup>4</sup>; y/o en el que R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>4a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-Ar<sup>4</sup>, por ejemplo en el que R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-OR<sup>4a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=O)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>4a</sup>C(=NR<sup>4a</sup>)NR<sup>4a</sup><sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-Ar<sup>4</sup>; y/o en el que Ar<sup>4</sup> es heteroarilo, imidazolilo o indolilo no sustituido; y/o en el que cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; y/o en el que cada R<sup>4a</sup> es hidrógeno; y/o en el que R<sup>4</sup> se

selecciona de Me, isobutilo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-C(=O)NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHC(=NH)NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHC(=O)NH}_2$  y  $-\text{CH}_2(1\text{H-imidazol-4-ilo})$ ; y/o en el que  $\text{R}^5$  se selecciona de  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{5a}$  y  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{5a}\text{C(=NR}^{5a})\text{NR}^{5a}_2$ ; y/o en el que cada  $\text{R}^{5a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; y/o en el que cada  $\text{R}^{5a}$  es hidrógeno; y/o en el que  $\text{R}^5$  es  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$  o  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHC(=NH)NH}_2$ ; y/o en el que  $\text{R}^7$  es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cicloalquil ( $\text{C}_4\text{-C}_7$ )-s-butilo; y/o en el que  $\text{R}^{10}$  se selecciona de  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-C(=O)NR}^{10a}_2$  y  $\text{Ar}^{10}\text{-CH}_2$ ; y/o en el que  $\text{Ar}^{10}$  es heteroarilo, y/o piridilo no sustituido; y/o en el que cada  $\text{R}^{10a}$  es hidrógeno o metilo, por ejemplo en el que cada  $\text{R}^{10a}$  es hidrógeno; y/o en el que  $\text{R}^{10}$  se selecciona de 1-hidroxietilo,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-C(=O)NH}_2$  y 3-piridil- $\text{CH}_2$ ; y/o en el que Ar es fenilo o fenilo sustituido.

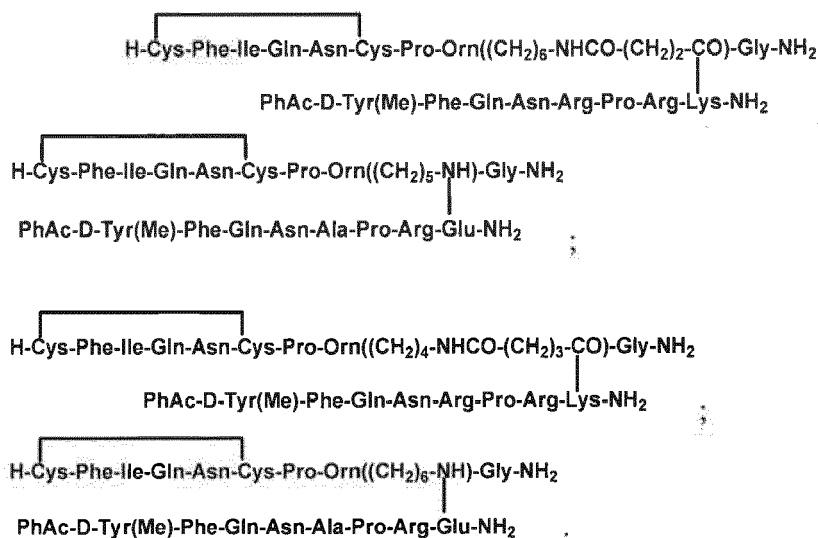
5 4. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Q es  $\text{Q}^1$ , y en el que n es 1, 2 ó 3; y/o en el que  $\text{Q}^1$  es  $^a\text{-NH(CH}_2)_4\text{CH(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-NH(CH}_2)_4\text{CH(NHC(=NH)NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-C(=O)(CH}_2)_2\text{CH(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-NH(CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-NH(CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H(NHC(=NH)NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$  o  $^a\text{-C(=O)(CH}_2)_2\text{C}^{(S)}\text{H(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$  o  $^a\text{-C(=O)(CH}_2)_2\text{C}^{(R)}\text{H(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ .

10 5. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Q es  $\text{Q}^3$ , y en el que n es 3; y/o en el que r es 0; y/o en el que  $\text{R}^9$  se selecciona de hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alqueno ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ), alquinilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OR}^{9a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-SR}^{9a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-C(=O)OR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-C(=O)NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-C(=NR}^{9a})\text{NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OC(=O)R}^{9b}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OC(=O)OR}^{9a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OC(=O)NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C(=O)R}^{9b}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C(=O)OR}^{9a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C(=O)NR}^{9a}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C(=NR}^{9a})\text{NR}^{9a}_2$ ,  $\text{Ar}^9$  y  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-Ar}^9$ ; y/o en el que  $\text{R}^9$  se selecciona de  $-(\text{alquilen (C}_1\text{-C}_6)\text{)-C(=O)NR}^{9a}_2$  y  $-(\text{alquilen (C}_1\text{-C}_6)\text{)-NR}^{9a}\text{C(=O)R}^{9b}$ ; y/o en el que  $\text{R}^9$  se selecciona de  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}_2$  y  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-NR}^{9a}\text{C(=O)R}^{9b}$ ; y/o en el que cada  $\text{R}^{9b}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); y/o en el que cada  $\text{R}^{9a}$  es hidrógeno; y/o en el que r es 3; y/o en el que  $\text{R}^6$  es hidrógeno o  $-\text{C(=NR}^{6a})\text{NR}^{6a}_2$ ; y/o en el que  $\text{R}^{6a}$  es hidrógeno o metilo; y/o en el que al menos dos de  $\text{R}^{6a}$  son hidrógeno; y/o en el que cada  $\text{R}^{6a}$  es hidrógeno; y/o en el que  $\text{R}^6$  es hidrógeno o  $-\text{C(=NH)NH}_2$ ; y/o en el que  $\text{Q}^3$  es  $^a\text{-NH(CH}_2)_4\text{-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{CH(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-NHCH((CH}_2)_4\text{NH}_2\text{)-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{CH(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-NHCH((CH}_2)_4\text{NHAc)-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{CH(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$  o  $^a\text{-NHCH((CH}_2)_4\text{NH-heptanoil)-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{CH(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ; y/o en el que  $\text{Q}^3$  es  $^a\text{-NH(CH}_2)_4\text{-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-NHC}^{(S)}\text{H((CH}_2)_4\text{NH}_2\text{)-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-NHC}^{(S)}\text{H((CH}_2)_4\text{NHAc)-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-NHC}^{(S)}\text{H((CH}_2)_4\text{NH-heptanoil)-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ ,  $^a\text{-NHC}^{(S)}\text{H((CH}_2)_4\text{NHAc)-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{C}^{(R)}\text{H(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$  o  $^a\text{-NHC}^{(S)}\text{H((CH}_2)_4\text{NH-heptanoil)-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H(NH}_2\text{)-C(=O)-}^b$ .

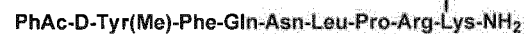
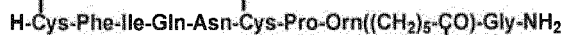
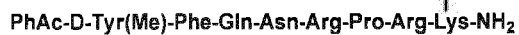
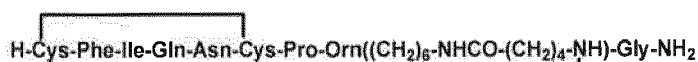
25 6. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Q es  $\text{Q}^2$ , y en el que n es 0, 1, 2 ó 3 y/o en el que  $\text{Q}^2$  es  $^a\text{-NH(CH}_2)_4\text{-}^b$ ,  $^a\text{-NH(CH}_2)_5\text{-}^b$ ,  $^a\text{-NH(CH}_2)_6\text{-}^b$ ,  $^a\text{-C(=O)-(CH}_2)_3\text{-}^b$  o  $^a\text{-C(=O)-(CH}_2)_5\text{-}^b$ .

35 7. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Q es  $\text{Q}^4$ , y en el que n es 1, 2 ó 3, y/o en el que r es 1, 2 ó 3; y/o en el que  $\text{Q}^4$  es  $^a\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-C(=O)-NH-(CH}_2)_5\text{-}^b$ ,  $^a\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-C(=O)-NH-(CH}_2)_6\text{-}^b$ ,  $^a\text{-C(=O)-(CH}_2)_2\text{-C(=O)-NH-(CH}_2)_6\text{-}^b$  o  $^a\text{-C(=O)-(CH}_2)_3\text{-C(=O)-NH-(CH}_2)_4\text{-}^b$ .

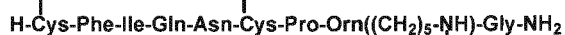
8. Compuesto seleccionado de compuestos de las siguientes fórmulas, y sales del mismo:



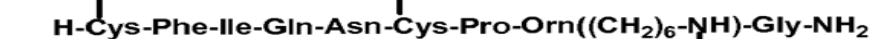
40

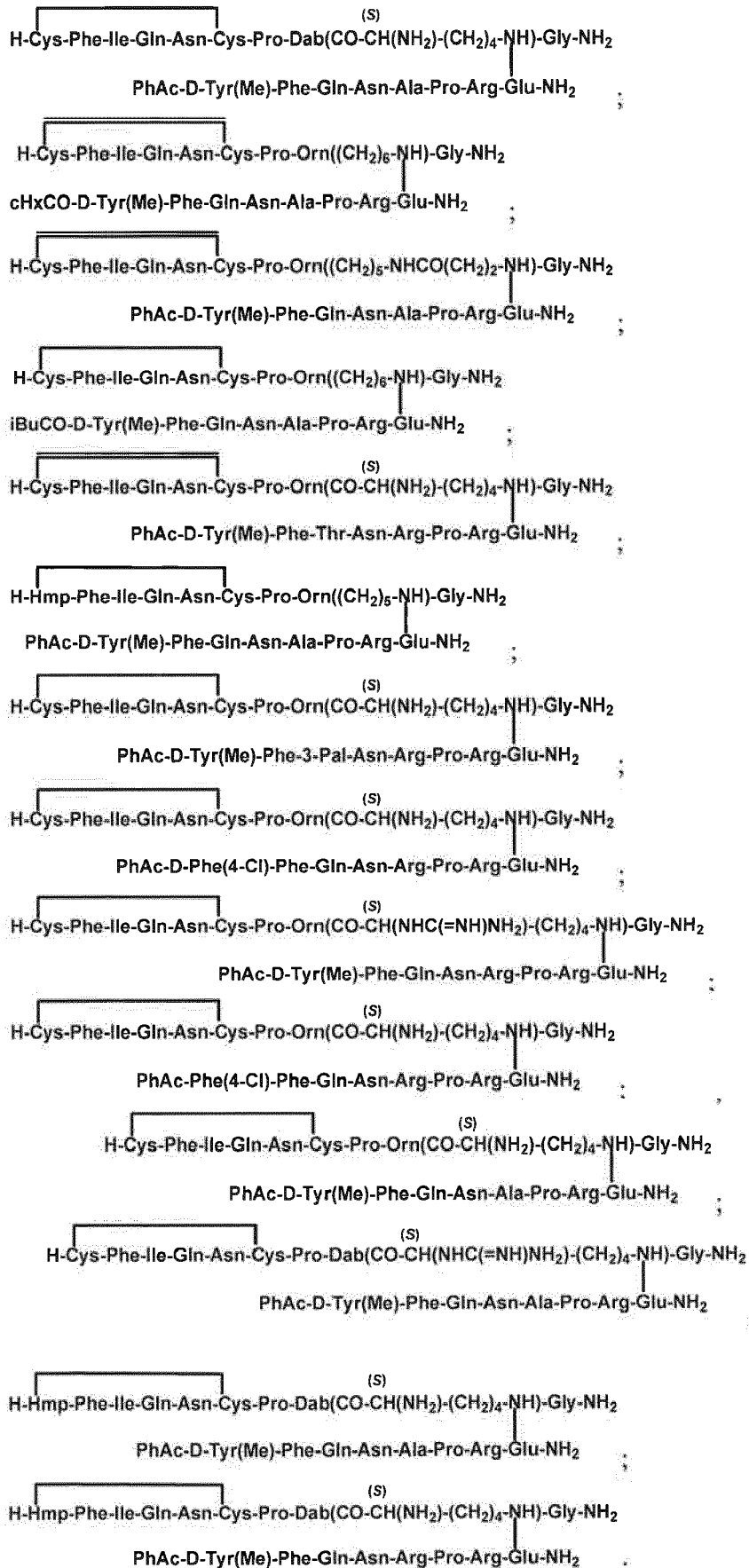


5



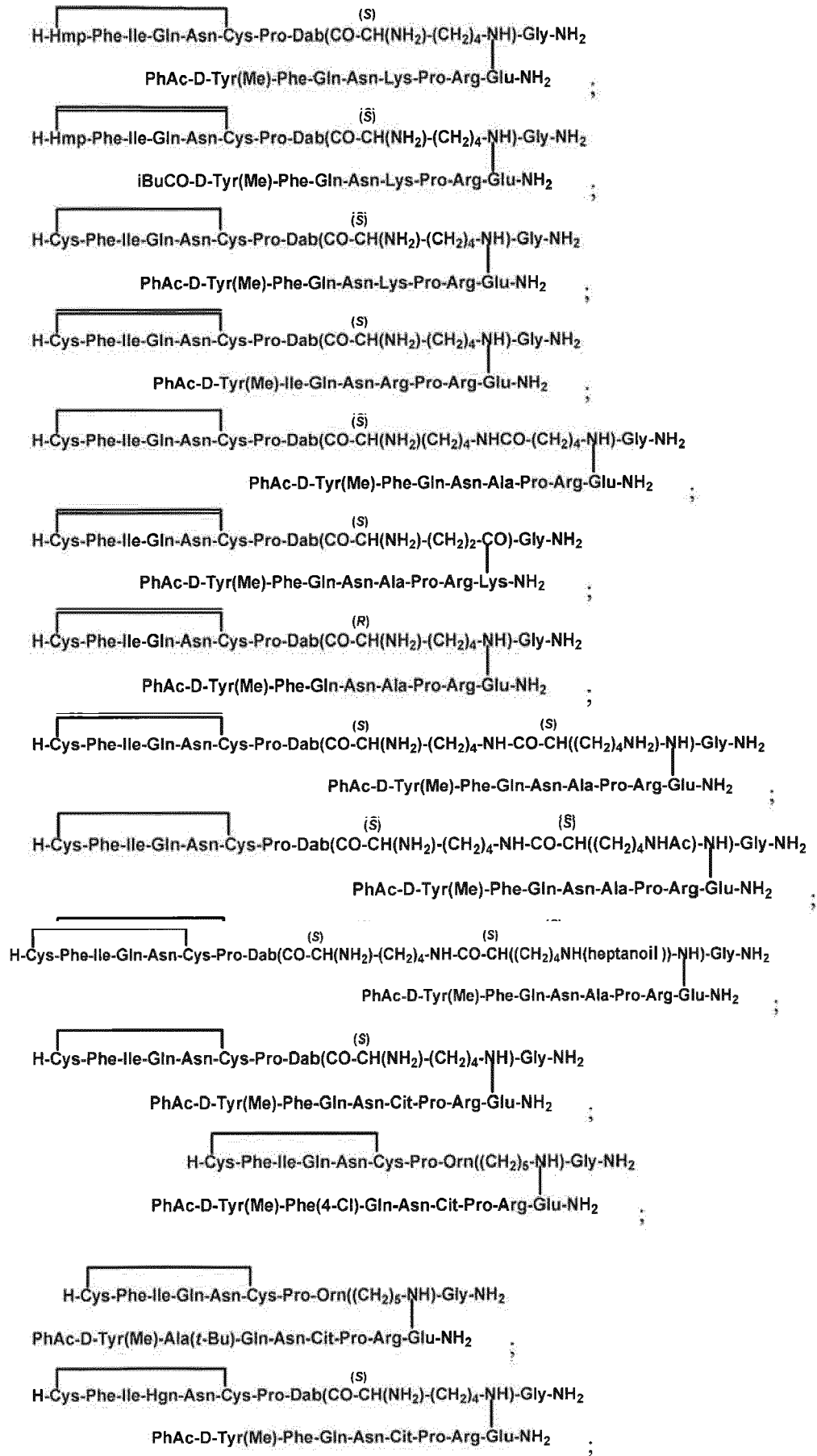
10

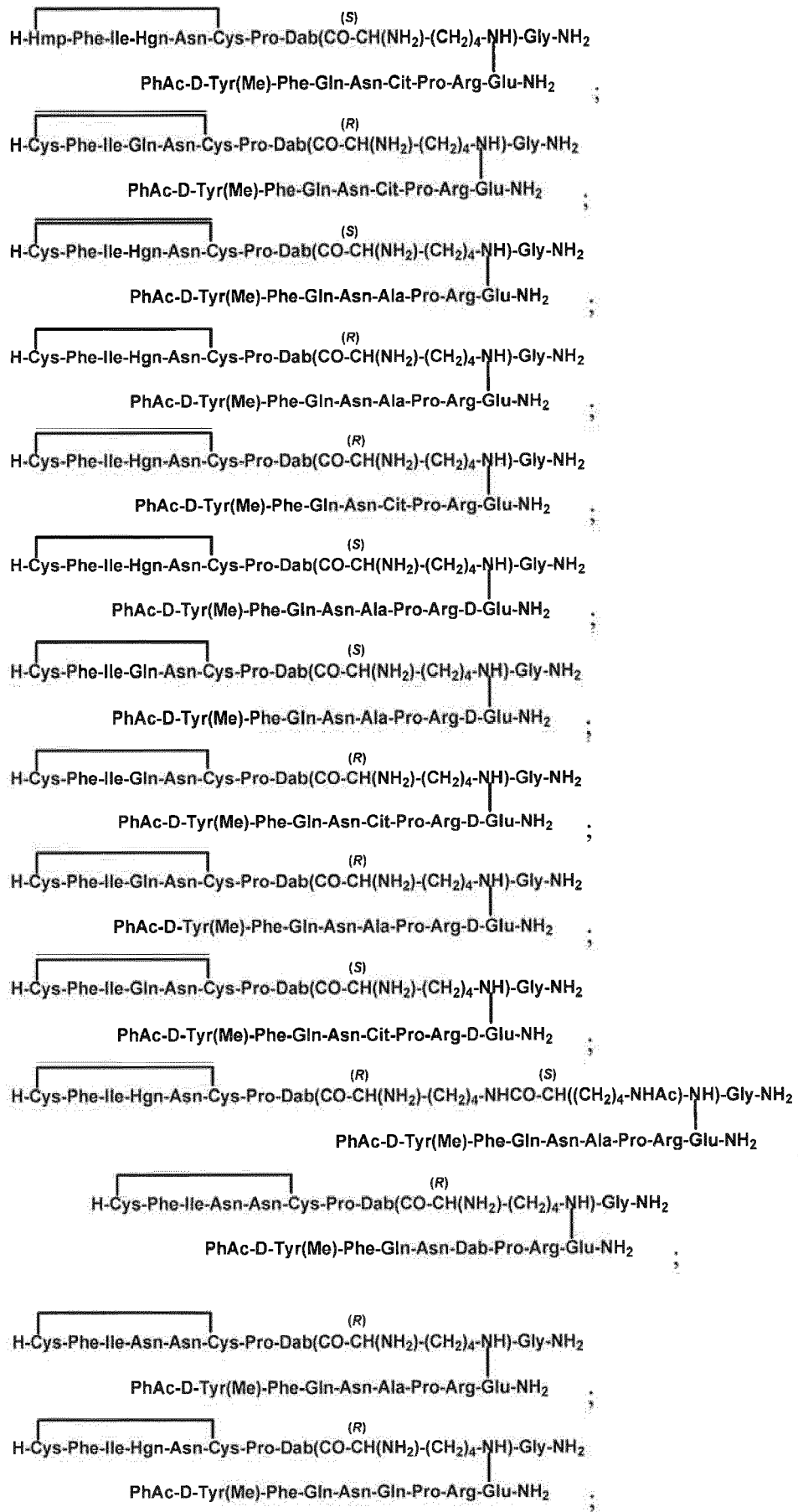




5

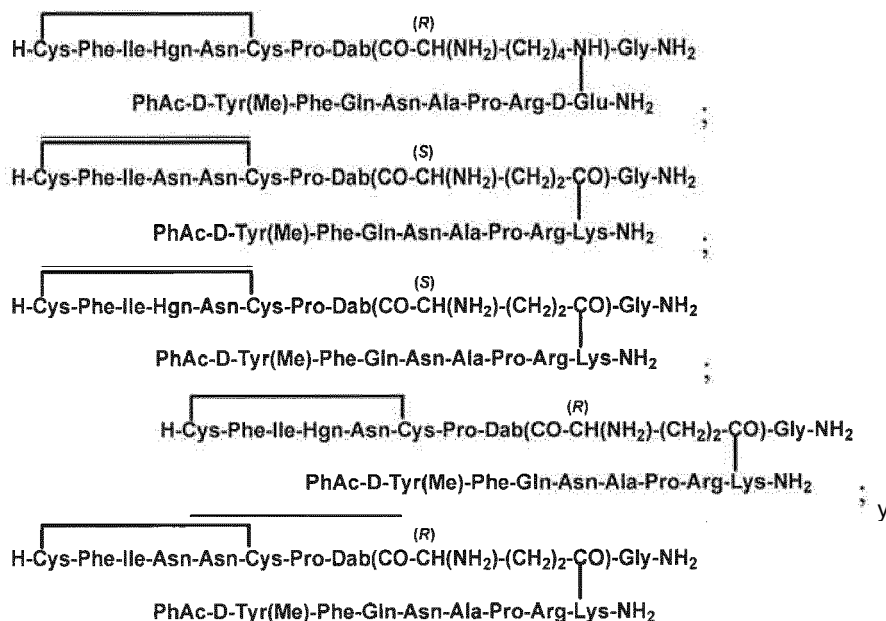
10





5

10



- 5
9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
  10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una complicación que surge de la cirrosis, por ejemplo para su uso en el tratamiento de una complicación en el que aumentar la tensión arterial es terapéuticamente beneficioso, o para su uso en el tratamiento de una complicación que es peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal tipo II (HRS2) o ascitis que no responde al tratamiento.
  11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un tratamiento para aumentar la tensión arterial, o para su uso en el tratamiento de un estado seleccionado de choque hipovolémico; choque vasodilatador; varices esofágicas con hemorragia; síndrome hepatorenal; síndrome hepatorenal tipo I; síndrome hepatorenal tipo II; hipotensión inducida por anestesia; disfunción circulatoria inducida por paracentesis; pérdida de sangre intraoperatoria; hemorragia aguda; pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras; pérdida de sangre asociada con epistaxis; peritonitis bacteriana espontánea; ascitis que no responde al tratamiento; hemorragia por gastropatía hipertensiva; septicemia; septicemia grave; choque séptico; hipotensión; parada cardíaca; pérdida de sangre relacionada con traumatismo; choque vasodilatador inducido por derivación cardiopulmonar; choque vasodilatador inducido por milrinona en insuficiencia cardíaca congestiva; choque anafiláctico; inestabilidad cardiovascular inducida por muerte cerebral; síndrome de dificultad respiratoria aguda; lesión pulmonar aguda; choque inducido por intoxicación por metformina; choque inducido por enfermedad mitocondrial; choque inducido por envenenamiento por cianuro; choque inducido por síndrome de fuga vascular inducido por interleucina 2, otra citocina, denileucina difitox u otra inmunotoxina, o por síndrome de hiperestimulación ovárica; hipotensión inducida por enfermedad renal en estadio terminal; enfermedad inflamatoria del intestino; lesión por reperfusión; síndrome de dificultad respiratoria del lactante; síndrome respiratorio agudo grave; ascitis; síncope vasodepresor; síncope vasovagal; síndrome de choque tóxico; y síndrome de fuga capilar sistémica idiopática; o para su uso en el tratamiento para facilitar la reanimación cardiopulmonar.
- 5  
10  
15  
20  
25  
30